

# Кардиомиопатии при врожденных нарушениях метаболизма у детей

И.В. Леонтьева, Е.А. Николаева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

## Cardiomyopathies in children with inborn errors of metabolism

I.V. Leontyeva, E.A. Nikolaeva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Представлен анализ литературы последних лет, посвященной кардиомиопатиям, развивающимся при наследственных дефектах обмена веществ. Рассмотрены кардиомиопатии как тяжелое проявление первичного дефицита карнитина, дефектов транспорта и  $\beta$ -окисления жирных кислот, органических ацидемий, лизосомных болезней (в том числе болезни Помпе, болезни Данона и др.). Обращено внимание на критерии диагностики указанных заболеваний и возможности лечения.

**Ключевые слова:** дети, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, наследственные дефекты обмена веществ, карнитин, жирные кислоты, лизосомные болезни, диагностика.

The paper analyzes the recent literature on cardiomyopathies developing in inborn errors of metabolism. It considers cardiomyopathies as a severe manifestation of primary carnitine deficiency, fatty acid transport and  $\beta$ -oxidation defects, organic acidemias, and lysosomal diseases (including Pompe disease, Danon disease, etc.). Attention is given to diagnostic criteria for the above diseases and to the possibilities of treatment.

**Key words:** children, cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, inborn errors of metabolism, carnitine, fatty acids, lysosomal diseases, diagnosis.

Кардиомиопатии — гетерогенная группа заболеваний сердца, характеризующихся структурной перестройкой миокарда, непрерывно прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Кардиомиопатии являются одной из наиболее частых причин смерти (в том числе внезапной) в детском возрасте. Согласно современным классификациям выделяют дилатационную, гипертрофическую, рестриктивную кардиомиопатию, синдром некомпактного миокарда, аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка и неклассифицируемые формы, подразделяя их на генетические и негенетические [1, 2]. Распространенность кардиомиопатий относительно невелика — ежегодно выявляется 1,13 случая на 100 000 населения, однако высокая смертность требует улучшения диагностики и лечения этой патологии [3]. Так, выживаемость за пятилетний период составляет при дилатационной кардиомиопатии 54%, [4], гипертрофической кардиомиопатии — 90% [5], рестриктивной кардиомиопатии — 70% [6]. Высока частота внезапной сердечной смерти: по данным национального австралийского проспективного

15-летнего исследования она составляет 5% при дилатационной кардиомиопатии, 6% — при гипертрофической, 12% — при рестриктивной [7].

В большинстве случаев диагностика кардиомиопатии основывается на клинических симптомах и результатах функционального обследования, в первую очередь эхокардиографии. При этом истинная этиология заболевания часто не устанавливается [3, 8]. Например, по данным наиболее крупного регистра кардиомиопатий у детей США и Канады, лишь в 33% случаев определены основные причины заболевания [9]. Вместе с тем у детей гораздо чаще по сравнению со взрослыми причиной кардиомиопатий являются генетически детерминированные метаболические дефекты. Так, если в более ранних исследованиях было показано, что врожденные нарушения обмена веществ служат причиной кардиомиопатий в 5% случаев [3], то в настоящее время установлено, что нарушения метаболизма значительно чаще вызывают развитие этого заболевания — в 26 и 16% случаев соответственно гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии имеют метаболическую природу [10].

Врожденные нарушения метаболизма, вызывающие кардиомиопатию, классифицируются на основании двух главных принципов. Первый принцип базируется на характеристике нарушений обмена веществ: нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот, жирных кислот, дефекты транспорта карнитина, обмена гликопротеинов, гликогена, дефекты гликозилирования. Второй принцип классификации основан на изменении оргanelл

© Леонтьева И.В., Николаева Е.А., 2016

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2016; 2:17–27

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл.н.сопр. отдела кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., и.о. рук.отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же института

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

клетки: выделяют лизосомальные болезни накопления, митохондриальные и пероксисомные заболевания [8–11]. Наиболее часто встречаются нарушения окисления жирных кислот, органические ацидурии, болезни накопления, в то время как врожденные дефекты гликозилирования и митохондриальные болезни реже диагностируются у детей первых лет жизни с кардиомиопатиями [8, 10, 12, 13].

По данным регистра, структура метаболических причин дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии несколько различается [14]. При гипертрофической форме наиболее частым вариантом врожденных нарушений метаболизма являются гликогенозы, на них приходится около 40% случаев, в 20% случаев диагностируют нарушения транспорта карнитина, или дефекты окисления жирных кислот, или нарушения окислительного фосфорилирования (митохондриальные болезни). При дилатационной кардиомиопатии врожденные нарушения обмена веществ представлены нарушениями окислительного фосфорилирования в 40% случаев, дефектами транспорта карнитина или нарушениями окисления жирных кислот — также в 40% [4]. При смешанном типе кардиомиопатии преобладают (более 60%) нарушения окислительного фосфорилирования [3].

Определение этиологии кардиомиопатии на первом году жизни больного ребенка имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии и своевременного медико-генетического консультирования. Ранняя диагностика и назначение специфического лечения позволяют корректировать метаболические расстройства, улучшить прогноз течения заболевания и профилактировать развитие ряда серьезных осложнений [3, 8, 10]. Следует подчеркнуть, что в случае поздней диагностики кардиомиопатий, имеющих метаболическую этиологию, прогноз резко ухудшается. Так, прогноз течения гипертрофической кардиомиопатии значительно хуже при метаболической природе болезни, смертность в этой группе пациентов за двухлетний период наблюдения достигает 57% по сравнению с 2% при первичных формах кардиомиопатии, возникающих в результате мутаций генов саркомерного комплекса [5].

Очень важной проблемой является выделение клинических и лабораторных признаков, называемых в англоязычной литературе «red flag», которые позволяют предположить метаболический генез кардиомиопатий. Основные симптомы суммированы в таблице.

### **Значение данных анамнеза в диагностике метаболических кардиомиопатий**

Особенностью ряда метаболических кардиомиопатий, связанных с нарушением клеточной энергетики или накоплением токсичных метаболитов, является острое возникновение сердечной недостаточности, вызванное метаболической декомпенсацией

на фоне энергетического стресса. В качестве энергетического стресса могут рассматриваться интеркуррентные инфекции, оперативные вмешательства, голодание, чрезмерная физическая активность.

Следует учитывать, что связь сердечной декомпенсации с перенесенной инфекцией является причиной диагностических ошибок и неоправданной постановки диагноза миокардита. В этих случаях правильной диагностике помогают изменения в лабораторных показателях: маркеры нарушений функций печени (повышение уровня трансаминаз, билирубина), гипогликемия, метаболический ацидоз, гипераммониемия, органическая ацидурия, гиперлактат- или гиперпируватацидемия. Большое значение имеет выявление у матери во время беременности, например, таких симптомов, как жировая дистрофия печени, гемолиз, повышение активности трансаминаз, тромбоцитопения (HELLP-синдром).

Следует учитывать, что многие наследственные болезни обмена веществ не включены в программу массового неонатального скрининга. Поэтому эпизоды рвоты, вялости, сонливости, гипогликемии и метаболической декомпенсации, недостаточная прибавка масса тела у детей раннего возраста являются важными симптомами возможных врожденных дефектов метаболизма. Полиорганные нарушения, задержка развития, низкий мышечный тонус, грубые черты лица, увеличенный язык, рецидивирующие интеркуррентные заболевания (отиты, ОРВИ), мышечные боли требуют исключения наследственных болезней обмена веществ.

### **Комбинация кардиомиопатии и обменных нарушений**

Основными отклонениями в биохимических показателях у пациентов с метаболическими кардиомиопатиями, требующими уточнения их генеза, являются гипогликемия, снижение уровня свободного карнитина, накопление ацилкарнитинов, высокая экскреция дикарбоксильных жирных кислот, метаболический ацидоз.

**Гипогликемия**, как правило, возникает в результате неэффективного метаболизма жиров, при нарушении расщепления триглицеридов, утилизации жирных кислот, расстройствах глюконеогенеза — важный признак энергетической недостаточности. Уровень кетоновых тел (низкий или высокий) является важным диагностическим маркером для дальнейшего поиска этиологии этих нарушений. Для уточнения природы гипокетонемической гипогликемии необходимо определить уровень инсулина, карнитина и жирных кислот.

Гипогликемия при низком уровне кетонов в сочетании с низким уровнем инсулина указывает на нарушение расщепления триглицеридов на жирные кислоты и глицерол или дефекты превращения жирных кислот в кетоны в ходе окисления жирных

кислот. Данная ситуация характерна для нарушений метаболизма жирных кислот и/или низкого уровня карнитина. Для верификации диагноза большое значение имеет определение ацилкарнитинового профиля, дикарбоксильной ацидурии, уровня карнитина. Отсутствие повышения дикарбоксильных кислот указывает на нарушение транспорта жирных кислот через наружную мембрану митохондрий, что наблюдается при системном дефиците карнитина или на-

рушении переноса жирных кислот через мембрану митохондрий, например, при недостаточности карнитинпальмитоилтрансферазы II. При выявлении дикарбоксильной ацидурии наиболее вероятен дефект  $\beta$ -окисления жирных кислот.

Гипокетонемическая гипогликемия в комбинации с высокими значениями инсулина может встречаться при синдроме Беквита–Видемана, метаболическом синдроме, у детей матерей с сахарным диабетом.

**Таблица. Основные клинические и биохимические признаки нарушений обмена веществ при метаболических кардиомиопатиях (по Вуерс в модификации) [8]**

Заболевания	Биохимические нарушения	Клинические маркеры «red flag»
Митохондриальные	Повышение в плазме уровня лактата, аланина, пролина	Гипотония, задержка/регресс развития, полиорганные нарушения
Синдром Барта	Повышение в моче уровня 3-метил-глутаконовой кислоты, нейтропения	Гипотония, отставание в физическом развитии
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью	Гипогликемия, повышение уровня креатинкиназы и $C_{14:1}$ -ацилкарнитина	Печеночная дисфункция, метаболическая декомпенсация при интеркуррентных заболеваниях
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью	Гипогликемия, повышение в крови уровня $C_{10}$ – $C_{14}$ -ацилкарнитинов	Рвота, гипотония, судороги, вялость, сонливость, дыхательные расстройства
Дефицит трифункционального белка	Гипогликемия, ацидоз, повышение активности трансаминаз, снижение показателя свободного карнитина, повышение содержания $C_{18:1}$ OH, $C_{14}$ , $C_{14:1}$ , $C_{16}$ OH ацилкарнитинов	Рвота, диарея, гипотония, судороги, расстройства дыхания, нарушение функции печени
Системный дефицит карнитина	Гипогликемия, анемия, повышение активности трансаминаз, резкое снижение показателя свободного и связанного карнитина	Вялость, сонливость, рвота, задержка роста, дисфункция печени
Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II	Гипогликемия, ацидоз, гипераммониемия, низкий уровень свободного карнитина, повышение $C_{16}$ – $C_{18}$ ацилкарнитинов	Черепно-лицевая дизморфия, судороги, гипотония, гепатомегалия, почечная недостаточность
Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)	Снижение активности кислой альфа-глюкозидазы	Мышечная гипотония, макроглоссия
Мукополисахаридоз I типа	Повышение экскреции гликозаминогликанов, снижение активности альфа-L-идуронидазы	Нарушение развития, черепно-лицевая дизморфия, низкорослость, тугоподвижность суставов, гепато- и спленомегалия, нарушение зрения и слуха
Мукополисахаридоз II типа	Повышение экскреции гликозаминогликанов, снижение активности идуронатсульфатазы	Черепно-лицевая дизморфия, низкорослость, тугоподвижность суставов, гепато- и спленомегалия
Пропионовая ацидурия	Метаболический ацидоз, гипераммониемия, экскреция 3-гидроксипропионата, метилцитрата, тиглилглицина, пропионилглицина, повышение уровня $C_3$ ацилкарнитина в крови	Мышечная гипотония, рвота, вялость, сонливость
Малоновая ацидурия	Гипогликемия, ацидоз, кетоз, повышение уровня $C_3$ -DC карнитина в крови, высокая экскреция малоновой кислоты	Гипотония, задержка/регресс развития, рвота, судороги
Врожденные нарушения гликозилирования	Тромбоцитоз, анемия, коагулопатия, гипогликемия, аномальный спектр трансферринов	Гипотония, задержка развития, черепно-лицевые дизморфии, пороки развития, кровоизлияние в мозг, гепато- и спленомегалия

Комбинация гипогликемии с умеренным или высоким уровнем кетонов требует определения органических кислот в моче, лактата и пирувата в плазме. Высокая почечная экскреция характерных органических кислот наблюдается при пропионовой ацидемии, метилмалоновой ацидемии и других заболеваниях из группы наследственных дефектов обмена органических кислот. Повышение уровня лактата и пирувата в комбинации с метаболическим ацидозом может указывать на митохондриальное заболевание. Гипогликемия также наблюдается у пациентов с гликогенозами.

### Нарушения карнитинового обмена и/или врожденные нарушения обмена жирных кислот

Эти дефекты обмена веществ являются наиболее частой причиной развития метаболических кардиомиопатий [4, 14] и не менее 5% случаев внезапной детской смерти [15]. Нарушения метаболизма жирных кислот могут возникать вследствие системного дефицита карнитина, недостаточности ферментов, обеспечивающих перенос соединений карнитина через мембрану митохондрий, а также при дефектах митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот [16].

Дефицит карнитина диагностируют, если концентрация свободного карнитина в плазме менее 20 мкмоль/л, а содержание в тканях менее 20% от нормы. Выделяют первичный дефицит карнитина и вторичный дефицит, который развивается на фоне других врожденных нарушений метаболизма, сопровождающихся повышенной утилизацией карнитина (органические ацидемии, дефекты окисления жирных кислот, нарушения окислительного фосфорилирования). Снижение уровня карнитина также возможно при ряде соматических заболеваний и патологических состояний [16, 17].

**Первичный дефицит карнитина** может проявляться в двух формах: системной [18, 19] и мышечной [17–19]. Системный дефицит карнитина обусловлен мутацией гена *SLC22A5*, локализованного на длинном плече хромосомы 5 (5q319). Продуктом гена является белок *OCTN2*, переносящий карнитин. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, возраст появления начальных признаков варьирует от 1 мес до 7 лет (в среднем 2 года). У гетерозиготных носителей гена *SLC22A5* может наблюдаться кардиомиопатия, формирующаяся не ранее подросткового возраста [19, 20].

При раннем дебюте заболевания первыми признаками служат отказ от кормления, раздражительность, низкая прибавка массы, отставание в физическом и психомоторном развитии. Приступообразно возникают гипогликемически-гипокетотические кризы, что проявляется острой энцефалопатией (вялость, сонливость либо повышенная возбудимость и раздражительность), повторной рвотой, нарастающей общей слабостью, тахикардией. В дальнейшем раз-

виваются гепатомегалия, стеатоз печени, нарушения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея), миопатический синдром (мышечная слабость, гипотония). Тяжесть заболевания варьирует от легких до крайне тяжелых вариантов.

Дилатационная кардиомиопатия развивается в 30–40% случаев системного дефицита карнитина уже в возрасте 3–5 мес [20–22]. Границы сердца резко расширены, тоны глухие, ритм галопа, систолический шум относительной недостаточности митрального и трикуспидального клапанов, реже диастолический шум, акцент II тона над легочной артерией, тахипноэ. Рано развивается и быстро прогрессирует сердечная недостаточность: нарастают тахикардия, одышка, гепатомегалия, появляются застойные хрипы в легких, возникают отеки, возможно развитие асцита, накопление жидкости в перикарде и плевральных полостях, в 20% случаев возникают тромбоэмболические осложнения [22]. Традиционное медикаментозное лечение сердечной недостаточности малоэффективно. Часто возникают нарушения сердечного ритма; на фоне гипогликемических кризов в 10–20% случаев возможна выраженная транзиторная брадикардия, вплоть до асистолии, что ведет к внезапной смерти ребенка [16].

На ЭКГ определяется высокий вольтаж комплексов *QRS* за счет компенсаторной гипертрофии субэпикардиальных слоев миокарда, выраженные ишемические изменения. Специфичным признаком карнитиновой кардиомиопатии являются «гигантские» зубцы *T*, превышающие по величине зубец *R* желудочкового комплекса. Рентгенологически определяется кардиомегалия преимущественно за счет увеличения левого желудочка и левого предсердия. Эхокардиография выявляет резкое снижение систолической функции, значительную дилатацию левого желудочка и левого предсердия, уплотнение экосигнала от эндокарда [19, 22].

Лабораторные признаки системного дефицита карнитина: низкий уровень карнитина в тканях (печени, мышцах); гипогликемия без кетоза; повышение активности трансаминаз, уровня аммиака в плазме; гипохромная анемия. Уровень свободного карнитина в крови резко снижен — менее 5–10 мкмоль/л, содержание суммарных ацилкарнитинов менее 5 мкмоль/л. В лейкоцитах и фибробластах снижен захват карнитина (около 3% от нормы). Отсутствие накопления ацилкарнитинов в крови, нормальное содержание дикарбоксильных кислот в моче служат критериями, позволяющими исключить дефекты  $\beta$ -окисления жирных кислот [17, 19, 21].

В редких случаях системный дефицит карнитина может протекать относительно благоприятно и проявляться только умеренной задержкой физического развития, частыми интеркуррентными заболеваниями, транзиторными изменениями сердца в виде расширения полостей и снижения сократительной способности миокарда, что затрудняет своевременную диа-



гностику. Нами ранее описано наблюдение ребенка 5 лет с системным дефицитом карнитина, заболевание которого длительно протекало под маской миокардита [23, 24]. Поражение сердца в виде комбинации гипертрофии и дилатации левого желудочка, снижения систолической функции с признаками сердечной недостаточности манифестировало на фоне перенесенного бронхита. Диагноз ребенку был установлен на основании резкого снижения уровня свободного карнитина (2,9 мкмоль/л при норме 20–60 мкмоль/л) и суммарного количества ацилкарнитинов (2,7 мкмоль/л при норме более 5 мкмоль/л) и подтвержден выявлением мутации гена *SLC22A5* в гомозиготном состоянии (делеция экзонов 8–10). Назначение L-карнитина (элькар в дозе 70–100 мг/кг в сутки) способствовало нормализации показателей физического развития и устранению изменений со стороны сердца.

Алгоритм диагностики нарушений обмена карнитина и жирных кислот представлен на рисунке.

**Дефекты трансмембранного транспорта жирных кислот** — подгруппа заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов (карнитинпальмитоилтрансферазы I и II, карнитинацилкарнитинтранслоказа), осуществляющих перенос соединений карнитина с ацильными остатками жирных кислот (ацилкарнитинов) в митохондрии. Дефицит указанных ферментов резко нарушает участие жирных кислот в энергетическом метаболизме, происходящем в матриксе митохондрий [16, 19, 21].

Дефекты мембранного транспорта жирных кислот наследуются аутосомно-рецессивно и характеризуются сходными клиническими проявлениями:

гипотония, вялость, сонливость, судороги, дыхательные расстройства, нарушение стула, Рейе-подобный синдром, гипокетотическая гипогликемия, ацидоз, повышение активности трансаминаз и креатинкиназы, иногда гипераммониемия. При дефиците карнитинпальмитоилтрансферазы II часто страдают почки (поликистоз, дисплазия почечной паренхимы, гидро-нефроз, тубулярные расстройства).

Поражение сердца проявляется с рождения в виде гипертрофии левого желудочка или бивентрикулярной гипертрофии, реже возможно развитие дилатационной кардиомиопатии с низкой сократительной способностью миокарда. Часто регистрируются нарушения ритма сердца, возникновение желудочковой тахикардии может приводить к внезапной сердечной смерти. [16]. К сожалению, указанные заболевания обычно диагностируются слишком поздно, что приводит к драматическим последствиям, часто с развитием летального исхода. В редких случаях при поздней манифестации заболевания протекают более благоприятно; основные проявления: боли в мышцах, обычно сопровождающиеся миоглобинурией, изменения со стороны сердца минимальны.

При дефиците карнитинпальмитоилтрансферазы I уровень свободного карнитина в крови может быть повышен, снижены показатели  $C_{16}$ - и  $C_{18}$ - ацилкарнитинов. Для двух других форм характерно снижение уровня свободного карнитина и накопление  $C_{16}$ - и  $C_{18}$ - ацилкарнитинов [22–29].

**Дефекты окисления жирных кислот.** Данная подгруппа включает несколько форм аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний, обусловленных

### Алгоритм диагностики нарушения метаболизма жирных кислот

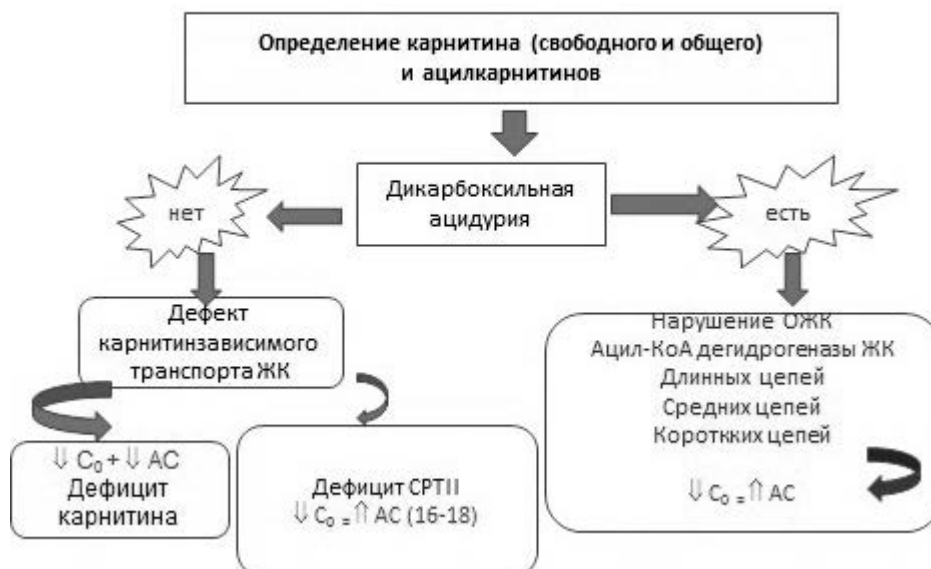


Рисунок. Алгоритм диагностики нарушений обмена карнитина и жирных кислот. ( $C_0$  — свободный карнитин; AC — ацилкарнитины; ЖК — жирные кислоты; CPT II — карнитинпальмитоилтрансфераза).

дефектами ферментов, принимающих участие в митохондриальном  $\beta$ -окислении: ацил-КоА дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной цепью, трифункциональный белок, ацил-КоА дегидрогеназа жирных кислот со средней длиной цепи, ацил-КоА дегидрогеназа жирных кислот с короткой цепью и др. В результате  $\beta$ -окисления происходит укорочение углеродной цепи ацильного остатка с образованием ацетил-КоА как конечного продукта. Последний вступает в цикл Кребса и служит источником синтеза кетоновых тел [21, 29].

Заболевания характеризуются приступообразным течением, обусловленным гипогликемическими кризами, и мультисистемным поражением — в патологический процесс вовлекаются нервная и мышечная системы, сердце, печень. При дефиците трифункционального белка наблюдается пигментный ретинит. Основные проявления: повторная рвота, судороги, миопатический синдром, гепатомегалия. Клинически выделяют ранние (неонатальный, детский) и поздний варианты болезней.

Для рано манифестирующего дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью характерно формирование гипертрофической кардиомиопатии в сочетании со сниженной сократительной способностью и нарушениями сердечного ритма. Во время гипогликемической комы возможно развитие асистолии и внезапной смерти [30]. При дефиците ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи характер поражения сердца аналогичен таковому при карнитиновой кардиомиопатии. Часто возникают тяжелые расстройства сердечного ритма, остановка синусового узла, желудочковая тахикардия (по типу приступов *torsades de pointes*). Указанные нарушения являются причиной внезапной смерти детей раннего возраста в 1–3% случаев [26, 30, 31]. При дефиците ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой длиной углеродной цепи поражение сердца характеризуется дилатационной кардиомиопатией, осложненной тяжелой сердечной недостаточностью.

Лабораторные признаки заболеваний указанной подгруппы: гипогликемия при отсутствии кетоза (редко может отмечаться умеренная кетонурия), метаболический ацидоз, гипераммониемия, повышение уровня трансаминаз, креатинкиназы, дикарбоксильная ацидурия, повышение содержания лактата в крови, низкий уровень свободного карнитина. Диагностическим маркером служит накопление специфических ацилкарнитинов (см. таблицу) [29, 32].

Таким образом, алгоритм диагностики метаболических кардиомиопатий на фоне нарушений обмена карнитина и митохондриального окисления жирных кислот базируется на сочетании характерных клинических кардиальных и экстракардиальных симптомов и лабораторных данных. Обследованию на дефекты транспорта и окисления жирных кислот подлежат дети раннего возраста с кардиомиопатиями, наруше-

нием ритма сердца, с повторной рвотой, поражением ЦНС (мышечная гипотония, вялость, сонливость, летаргия) и увеличением размеров печени.

Кардиальными критериями диагностики метаболических кардиомиопатий на фоне нарушений метаболизма карнитина и окисления жирных кислот являются:

- дилатация полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда;
- симметричная гипертрофия миокарда;
- сочетание гипертрофии и дилатации миокарда;
- рефрактерность к стандартной терапии сердечной недостаточности;
- нарушения сердечного ритма (желудочковая тахикардия), нарушения проведения (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады);
- гигантские T-зубцы на электрокардиограмме;
- случаи внезапной сердечной смерти в семье (аритмогенной).

Экстракардиальными критериями диагностики метаболических кардиомиопатий, возникающих на фоне нарушений обмена жирных кислот, являются: ранний дебют заболевания, полиорганность поражения, приступообразное течение, повторные рвоты (часто на фоне гипогликемии), мышечная гипотония, изменения ЦНС (энцефалопатия, судороги, задержка психического и моторного развития, вялость, сонливость, летаргия), задержка физического развития, изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, боли в животе, гепатомегалия, стеатоз печени, нарушения стула) и почек (тубулопатия, поликистоз, почечная недостаточность), лицевая дизморфия.

Лабораторными критериями, позволяющими предположить нарушение обмена жирных кислот как причины развития кардиомиопатии, принято считать:

- гипогликемию без кетоза;
- метаболический ацидоз;
- гиперлактат- и гиперпируватацидемию;
- повышение активности креатинфосфокиназы и трансаминаз.

Для уточнения причины нарушений обмена карнитина наиболее важно определение уровня общего, свободного карнитина и ацилкарнитинов в комбинации с оценкой наличия или отсутствия дикарбоксильной ацидурии. При отсутствии дикарбоксильной ацидурии необходимо исключить системный дефицит карнитина или дефект карнитинзависимого транспорта жирных кислот. Для верификации диагноза требуется проведение молекулярно-генетической диагностики.

### Поражение сердца при лизосомных болезнях накопления

Лизосомные болезни накопления относятся к редким врожденным нарушениям метаболизма, при которых дефектные ферменты локализованы в лизосомах.

Патология встречается с частотой 1:1500–7000 живорожденных новорожденных [33]. Существует более 50 различных лизосомных болезней накопления, основными из которых являются мукополисахаридозы, ганглиозидозы, гликофинголипидозы, гликопротеинозы, муколипидозы, лейкодистрофии и болезни накопления липидов. Первые признаки заболеваний в большинстве случаев выявляются в периоде новорожденности или раннем возрасте [34]. Поражение сердца по типу кардиомиопатии вследствие накопления продуктов метаболизма в миокарде характерно для многих болезней накопления [35, 36].

**Поражение сердца при гликогенозах.** Гликогенозы — наиболее частая метаболическая причина гипертрофической кардиомиопатии. *Болезнь Помпе (гликогеноз II типа)* — возникает при наследственном дефиците фермента — кислой альфа-1,4-глюкозидазы (кислой мальтазы), который осуществляет гидролиз гликогена и других олигосахаридов до свободной глюкозы. Данные аутопсии больных выявляют диффузную вакуолизацию миокарда с накоплением гликогена, в том числе и в области проводящей системы сердца. Кроме того, депозиты гликогена откладываются в гладкомышечных клетках, эндотелии, а также в скелетных мышцах и печени.

В зависимости от времени появления симптоматики выделяют инфантильную, юношескую и взрослую формы болезни. Ведущими экстракардиальными проявлениями при инфантильной форме являются генерализованная мышечная гипотония, снижение глубоких сухожильных рефлексов, затруднение дыхания, гепатомегалия, макроглоссия [36–38]. Поражение сердца может развиваться еще во внутриутробном периоде, что нередко ведет к внутриутробной смерти плода из-за тяжелой сердечной недостаточности (водянка плода). Обычно при инфантильной форме кардиомиопатия манифестирует в возрасте 2–7 мес, реже у новорожденных, отмечается резкое увеличение размера сердца, в 20% случаев наблюдается выраженный фиброэластоз эндокарда. Заболевание характеризуется крайне тяжелым течением с явлениями застойной сердечной недостаточности и часто заканчивается смертью уже на первом году жизни [37–39]. Характерна гипертрофическая кардиомиопатия, чаще симметричная концентрическая, реже — асимметричная с преимущественной гипертрофией межжелудочковой перегородки, может сопровождаться обструкцией выходных трактов желудочков (чаще левого) [36]. По данным магнитно-резонансной томографии сердца определяются участки неомогенной плотности миокарда.

На ЭКГ характерна гипертрофия правого предсердия, левожелудочковая или бивентрикулярная гипертрофия миокарда, узкие и глубокие зубцы Q в отведениях II, III, aVF, V<sub>4</sub>–V<sub>6</sub>, высокий вольтаж комплексов QRS. Почти всегда имеются нарушения реполяризации в виде депрессии, реже подъема сегмента ST и симметричной инверсии зубца T,

преимущественно в I, II и левых грудных отведениях. Возможны нарушения сердечного ритма и проводимости. Укорочение интервала P–R (до 0,04–0,08) предрасполагает к суправентрикулярной тахикардии. Могут обнаруживаться признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости [36, 37]. В ряде случаев начало болезни у новорожденных может проявиться патологической брадикардией [40] или суправентрикулярной тахикардией [41]. Смерть больных наступает из-за сердечной декомпенсации или внезапно [36, 37, 42].

При юношеской форме кардиомиопатии может явиться случайной находкой при обследовании по поводу мышечной слабости, нарушений походки и координации движений [43], а хроническая сердечная недостаточность длительное время носит латентный характер [44], может наблюдаться синдром WPW и атриовентрикулярная блокада I–II степени [45]. Развитие вакуольной дегенерации артериальных сосудов является причиной субарахноидального кровоизлияния [46].

Лабораторные критерии: значительное повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение активности кислой альфа-глюкозидазы в крови (в том числе в сухих пятнах крови). При морфологическом исследовании биоптата скелетной мышцы выявляется вакуолизация миоцитов, повышенное содержание гликогена, отсутствие или чрезвычайно низкая активность кислой альфа-глюкозидазы; при электронной микроскопии определяется перегрузка гликогеном лизосом и цитоплазмы. Сообщается о положительных результатах лечения болезни Помпе путем применения ферментозамещающей терапии (препарат Майозайм) [47].

*Гликоген-ассоциированная кардиомиопатия, или изолированный гликогеноз сердца* возникает при мутации гена PRKAG2 (γ2-субъединица аденозинмонофосфатактивирующей протеинкиназы), расположенного на длинном плече хромосомы 7. При этом гликоген откладывается преимущественно в миокарде [48]. Гипертрофическая кардиомиопатия по фенотипическим проявлениям сходна с первичными формами кардиомиопатии, возникающими в результате мутаций генов саркомерного комплекса.

*Болезнь Данона* относится к гликогенозу IIb типа, возникает вследствие мутации гена лизосома-ассоциированного мембранного протеина (LAMP2). Заболевание наследуется доминантно, сцеплено с хромосомой X [49, 50]. Дефекты гена приводят к нарушению функции лизосомальной мембраны, следствием чего является нарушение структурной целостности лизосом, а также нарушение транспорта продуктов деградации лизосомального содержимого в цитоплазму. В кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры накапливаются вакуоли, содержащие продукты деградации содержимого лизосом, в том числе большое количество гликогена [51]. Клинические проявления характери-

зуются типичной триадой: кардиомиопатия (основное клиническое проявление), скелетная миопатия и отставание в умственном развитии [52, 53]. По клиническим проявлениям кардиомиопатия при болезни Данона практически не отличается от тяжелой формы первичной гипертрофической кардиомиопатии, возникающей на фоне мутации генов белков саркомерного комплекса. Характерна концентрическая экстремально выраженная гипертрофия левого желудочка (толщина стенок достигает 50 мм) в сочетании с тяжелой систолической дисфункцией [54, 55]. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогностическим течением с высокой вероятностью внезапной смерти или прогрессирования сердечной недостаточности [52, 56, 57]. У большинства пациентов регистрируется синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, являющийся субстратом для возникновения нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий. Синкопальные состояния носят аритмогенный характер. Описаны случаи внезапной сердечной смерти, связанные с возникновением жизнеугрожающих аритмий на фоне электрофизиологических аномалий [56]. Нами ранее было представлено клиническое наблюдение двух sibсов с болезнью Данона [58]. Клиническая картина имела большое фенотипическое сходство с первичными формами гипертрофической кардиомиопатии, в связи с чем правильная этиология заболевания долгое время оставалась не распознанной. Диагноз был поставлен на основании семейного характера кардиомиопатии (у матери неуточненная форма, у трех ее сыновей — гипертрофическая кардиомиопатия), комбинации экстракардиальных (отставание в умственном развитии), кардиальных (экстремальная диффузная симметричная гипертрофия левого желудочка) и лабораторных маркеров (повышение уровня трансаминаз, креатинфосфокиназы). У двух sibсов с одинаковой мутацией гена *LAMP2* отмечено разное клиническое течение болезни. В первом случае диагностирована более тяжелая кардиомиопатия с экстремальной выраженностью гипертрофии миокарда, электрической нестабильностью миокарда, а также отставание в умственном развитии. Во втором случае заболевание на первом этапе протекало более благоприятно, однако динамическое наблюдение в течение 2 лет также выявило отрицательную динамику в виде резкого нарастания гипертрофии и появления жизнеугрожающих нарушений ритма. Болезнь Данона должна быть заподозрена и верифицирована данными генетического анализа при сочетании диффузной симметричной гипертрофии левого желудочка и синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта с экстракардиальными симптомами и лабораторными маркерами.

*Гликогеноз III типа (болезнь Форбса, или болезнь Кори).* Заболевание проявляется в возрасте 7–16 мес гепатомегалией, гипогликемией и задержкой развития, клинически не отличается от гликогеноза I

типа, затем в клинической картине начинают доминировать миопатические признаки (мышечная гипотония, слабость дистальной мускулатуры, мышечные атрофии). Характерны повторные респираторные инфекции, склонность к ожирению. Могут определяться ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, гиперлипидемия, увеличение уровня трансаминаз в крови, гипогликемические кризы. Поражение сердца наблюдается более чем у 60% пациентов. Гипертрофическая кардиомиопатия обычно носит симметричный, концентрический необструктивный характер, реже наблюдаются обструктивные формы [59, 60]. Кардиомиопатия в детском возрасте протекает субклинически, прогрессируя с возрастом, сердечная декомпенсация по застойному типу может манифестировать с 13–15 лет [59]. Магнитно-резонансная томография выявляет распространенный миокардиальный фиброз. Рентгенологически определяется умеренное увеличение тени сердца. На ЭКГ обнаруживают характерные признаки гипертрофии левого желудочка, нарушение процесса реполяризации, незначительное укорочение интервала *P–R* [61], возможны эпизоды желудочковой тахикардии [62].

У большинства больных определяется гипогликемия, гиперлипидемия, увеличение уровня трансаминаз, креатининкиназы. Степень биохимических изменений достоверно коррелирует с тяжестью кардиомиопатии [63]. В биоптатах мышц и печени обнаруживается перегрузка клеток гликогеном, снижение уровня амило-1,6-глюкозидазы при нормальном содержании кислой мальтазы, вторичное снижение активности таких ферментов, как глюкозо-6-фосфатаза или фосфорилаза.

*Болезнь Фабри* обусловлена накоплением в тканях сфинголипидов галактозилцерамида вследствие генетически детерминированного дефицита лизосомального фермента альфа-галактозидазы А. Начальными проявлениями заболевания обычно являются парестезии (болезненность и жжение) в руках и ногах. Характерны кожные проявления по типу ангиокератом на ягодицах, в области пупка, паховой области, на губах и пальцах рук, помутнение роговицы, у 1/3 детей наблюдается суставной синдром. Первым признаком поражения почек является протеинурия, симптоматическая артериальная гипертензия, быстро развивается почечная недостаточность.

Поражение сердца характеризуется необструктивной симметричной формой гипертрофической кардиомиопатии [64, 65]. Реже встречается обструктивная форма с невысоким градиентом левожелудочковой обструкции. На ранних стадиях преобладает диастолическая дисфункция, в дальнейшем часто возникает снижение систолической функции, левожелудочковая недостаточность [66]. Возможна гипертрофия правого желудочка с развитием систолической и диастолической дисфункции [67]. Аккумуляция гликофинголипидов в гладких мышечных



клетках и эндотелии сосудистой стенки приводит к значительному снижению коронарного кровотока и миокардиального резерва [68]. Нарушения ритма и проводимости проявляются различными вариантами гетеротопных аритмий. Часто возникает слабость синусового узла с брадикардией, мерцанием-трепетанием предсердий; при поражении атриовентрикулярного соединения развивается поперечная атриовентрикулярная блокада [69]. Нарушения сердечного ритма и проводимости создают условия для синдрома внезапной смерти. Нарушение тромбоцитарного гомеостаза наряду с сосудистой дисрегуляцией способствуют раннему развитию атеросклеротического процесса, цереброваскулярным осложнениям.

Диагностика болезни Фабри основывается на определении активности альфа-галактозидазы А в лейкоцитах или культивированных кожных фибробластах. Своевременное назначение ферментозаместительной терапии (Реплагал, Фабразим) существенно улучшает систолическую и диастолическую функции левого желудочка и качество жизни больных [70, 71].

**Мукополисахаридозы** — группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением обмена кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов). Заболевания отличаются полиорганными проявлениями. Поражение сердца характеризуется сочетанием кардиомиопатии (чаще гипертрофической концентрической) с клапанными пороками (доминируют стенозы митрального и аортального клапанов) и выраженными нарушениями сердечного ритма и проводимости. Такое комбинированное поражение обусловлено отложением продуктов метаболизма не только в кардиомиоцитах, но и в эндокарде

(особенно в области клапанов) и проводящей системе сердца. Поражение сердца во многом определяет тяжесть течения и прогноз заболевания. Ранняя диагностика крайне важна, так как позволяет своевременно назначить ферментозаместительную терапию. Подробный анализ особенностей поражения сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозах разного типа представлен в публикации М.В. Довганя и соавт. (2013) [72].

В последнее время резко возрос интерес к **митохондриальным кардиомиопатиям**, что связано с новыми возможностями в диагностике и лечении этой патологии. Как правило, митохондриальные кардиомиопатии являются составной частью мультисистемного заболевания, реже наблюдается изолированное поражение сердца. Анализ данных, посвященных поражению сердца при митохондриальных болезнях, будет опубликован в следующей статье.

В заключение следует подчеркнуть, что кардиомиопатии нередко служат одним из тяжелых проявлений многих форм наследственных дефектов обмена веществ, зачастую определяя их исход. Ранняя диагностика этих заболеваний в большинстве случаев дает возможность назначения своевременной коррекции метаболических нарушений, что значительно улучшает прогноз кардиомиопатии и основного заболевания. При отсутствии эффективной терапии уточнение природы заболевания и установление правильного диагноза имеют решающее значение для эффективного медико-генетического консультирования семьи больного ребенка и дальнейшей пренатальной диагностики.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
2. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270–276.
3. Wilkinson J.D., Landy D.C., Colan S.D. et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 401–441.
4. Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D., Sleeper L.A. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296: 15: 1867–1876.
5. Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J.D. et al. Risk stratification at the time of diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Lancet* 2013; 382: 9908: 1889–1897.
6. Dipchand A.I., Nafel D.C., Feingold B. et al. Outcomes of children with cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1312–1321.
7. Bharucha T., Lee K.J., Daubeney P.E. et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 21: 2302–2301.
8. Byers S.L., Ficicioglu C. Infant with cardiomyopathy: When to suspect inborn errors of metabolism? *World J Cardiol* 2014; 6: 11: 1149–1155.
9. Cox G.F. Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and their relation to therapy. *Prog Pediatr Cardiol* 2007; 24: 15–25.
10. Kindel S.J., Miller E.M., Gupta R. et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012; 18: 396–403.
11. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Проблемы современной диагностики метаболических кардиомиопатий. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4(1): 55–63. (Leont'eva I.V., Belozеров Yu.M., Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Problem of current diagnosis of metabolic cardiomyopathies. *Ros vestn perinatol i pediatrii* 2012; 4(1): 55–63).
12. Wicks E.C., Elliott P.M. Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz* 2012; 37: 598–610.

13. Meyers D.E., Basha H.I., Koenig M.K. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J* 2013; 40: 385–394.
14. Colan S.D., Lipshultz S.E., Lowe A.M. et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007; 115: 6: 773–781.
15. Bonnet D., Martin D., de Lonlay P. et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100: 2248–2253.
16. Sharma S., Black S.M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech* 2009; 6: 1-4: e31–e39.
17. Löster H. Carnitine and cardiovascular diseases. *Ponte Press Verlags-GmbH*, 2003; 336.
18. Cederbaum S.D., Koo-McCoy S., Tein I. et al. Carnitine membrane transporter deficiency: a long-term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 195–201.
19. Pierpont M.E., Brenningstall G.N., Stanley C.A. A Familial carnitine transporter defect: A treatable cause of cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 2000; 139: 2: Pt 3: S96–106.
20. Bautista J., Rafel E., Martines A. Familial hypertrophic cardiomyopathy and muscle carnitine deficiency. *Muscle Nerve* 1990; 13: 192–194.
21. Angelini C., Vergani L., Martinuzzi A. et al. Clinical and biochemical aspects of carnitine deficiency and insufficiency: transport defects and inborn errors of beta-oxidation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 3-4: 217–242.
22. Gesuete V., Ragni L., Picchio F.M. The “big heart” of carnitine. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010; 11: 9: 703–705.
23. Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Калачанова Е.П., Золкина И.В. Задержка физического развития и кардиомиопатия у ребенка с первичным системным дефицитом карнитина. *Трудный пациент* 2012; 2-3: 50–54. (Nikolaeva E.A., Leont'eva I.V., Kalachanova E.P., Zolkina I.V. Retardation of physical development and cardiomyopathy in child with primary systemic carnitine deficiency. *Trudnyj patsient* 2012; 2-3: 50–54.)
24. Леонтьева И.В., Алимина Е.Г., Николаева Е.А. и др. Клиническое значение нарушений метаболизма карнитина в развитии кардиомиопатий у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 1: 34–40. (Leont'eva I.V., Alimina E.G., Nikolaeva E.A. et al. Clinical significance of carnitine metabolism disturbances in cardiomyopathies formation at children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2013; 1: 34–40.)
25. Schulze A., Lindner M., Kohlmüller D. et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome and implications. *Pediatrics* 2003; 111: 6: 1399–1406.
26. Sharma R., Perszyk A., Marangi D. et al. Lethal neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency: an unusual presentation of a rare disorder. *Am J Perinatol* 2003; 20: 25–32.
27. Bonnefont J.P., Djouadi F., Prip-Buus C. et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 495–520.
28. Rubio-Gozalbo M.E., Bakker J.A., Waterham H.R., Wanders R.J. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 5–6: 521–532.
29. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2008; 6: 37–40. (Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Diagnostics of fatty acids metabolic defects at children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2008; 6: 37–40.)
30. Parini R., Vegni C., Martini J. et al. Sudden infant death and multiple acyl-CoA dehydrogenation disorders. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 421–422.
31. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М. Диагностика и лечение метаболических кардиомиопатий у детей, возникающих на фоне нарушения обмена жирных кислот. *Лечащий врач* 2012; 9: 57–63. (Leont'eva I.V., Belozеров Yu.M. Diagnostics and treatment of metabolic cardiomyopathies at children with fatty acids metabolism disturbances. *Lechashhij vrach* 2012; 9: 57–63.)
32. Kompare M., Rizzo W.B. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 140–149.
33. Fletcher J.M. Screening for lysosomal storage disorders: a clinical perspective. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 2–3: 405–408.
34. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *Br J Haematol* 2005; 128: 4: 413–431.
35. Tariq M., Ware S. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014; 6: 11: 1156–1165.
36. Arad M., Maron B., Gorham J. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362–372.
37. Kishnani P.S., Steiner R.D. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 2006; 8: 5: 267–288.
38. Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Архипова Е.Н. и др. Опыт применения ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой у детей с инфантильной формой болезни Помпе. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 58: 6: 58–66. (Basargina E.N., Zharova O.P., Arkhipova E.N. et al. Experience of application of enzyme replacement therapy with recombinant human acid alpha-glucosidase in children with infantile form of Pompe disease. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2013; 58: 6: 58–66.)
39. Noori S., Acherman R., Siassi B. et al. A rare presentation of Pompe disease with massive hypertrophic cardiomyopathy at birth. *J Perinat Med* 2002; 30: 6: 517–521.
40. Van Maldergem L., Haumont D., Saurty D. et al. Bradycardia in a case of type II glycogenosis (Pompe's disease) revealing in early neonatal period. *Acta Clin Belg* 1990; 45: 6: 412–414.
41. Fung K.P., Lo R.N., Ho H.C. Pompe's disease presenting as supraventricular tachycardia. *Aust Paediatr J* 1989; 25: 2: 101–102.
42. Metzl J.D., Elias E.R., Berul C.I. An interesting case of infant sudden death: severe hypertrophic cardiomyopathy in Pompe's disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 5: 821–822.
43. Семьякина А.Н., Сухоруков В.С., Букина Т.М. и др. Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59: 4: 48–55. (Semyachkina A.N., Sukhorukov V.S., Bukina T.M. et al. Glycogen storage disease, type II (Pompe disease) in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2014; 59: 4: 48–55.)
44. Jacob J.L., Leandro R.L., Parro Junior A. Pompe's disease or type IIa glycogenosis. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73: 5: 435–440.
45. Tabarki B., Mahdhaoui A., Yacoub M. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff-Parkinson-White syndrome revealing type II glycogenosis. *Arch Pediatr* 2002; 9: 7: 697–700.
46. Hagemans M.L., Winkel L.P., Van Doorn P.A. et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128: Pt 3: 671–677.
47. Klinge L., Straub V., Neudorf U., Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics* 2005; 36: 1: 6–11.
48. Blair E., Redwood C., Ashrafian H. et al. Mutations in the gamma (2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1215–1220.
49. Sugie K., Yamamoto A., Murayama K. et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002; 58: 12: 1773–1778.
50. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of Danon

- disease. *Genet Med* 2011; 13: 6: 563–568.
51. Tanaka Y., Guhde G., Suter A. et al. Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice. *Nature* 2000; 406: 6798: 902–906.
  52. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009; 301: 12: 1253.
  53. Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 3: 36–42. (Leont'eva I.V., Tsaregorodtsev D.A. Danon disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 3: 36–42.)
  54. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y. et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1194–1196.
  55. Cheng Z., Fang Q. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet* 2012; 57: 7: 407–410.
  56. Van Der Starre P., Deuse T., Pritts C. et al. Late profound muscle weakness following heart transplantation due to Danon disease. *Muscle Nerve* 2013; 47: 1: 135–137.
  57. Zaki A., Zaidi A., Newman W.G., Garratt C.J. Advantages of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in LAMP2 hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 9: 1051–1053.
  58. Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Лизосом-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия у двух сибсов. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 4: 75–82. (Leont'eva I.V., Tsaregorodtsev D.A. Lysosome-associated hypertrophic cardiomyopathy in two sibs. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 4: 75–82.)
  59. Lee P.J., Deanfield J.E., Burch M. et al. Comparison of the functional significance of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and glycogenosis type III. *Am J Cardiol* 1997; 79: 6: 834–838.
  60. Amin A.S., Kasturi L., Kulkarni A.V., Ajmera N.K. Glycogen storage disease type III. *Indian Pediatr* 2000; 37: 6: 670–673.
  61. Moses S.W., Wanderman K.L., Myroz A., Frydman M. Cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 8: 764–766.
  62. Tada H., Kurita T., Ohe T. et al. Glycogen storage disease type III associated with ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1995; 130: 4: 911–912.
  63. Akazawa H., Kuroda T., Kim S. et al. Specific heart muscle disease associated with glycogen storage disease type III: clinical similarity to the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18: 3: 532–533.
  64. Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407–1411.
  65. Ries M., Gupta S., Moore D.F. et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115: 3: e344–355.
  66. Palecek T., Lubanda J.C., Magage S. et al. Cardiac manifestation of Fabry's disease: current knowledge. *Vnitr Lek* 2004; 50: 11: 846–851.
  67. Kampmann C., Baehner F.A., Whybra C. et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 447: 15–18.
  68. Kalliokoski R.J., Kalliokoski K.K., Sundell J. et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 4: 563–573.
  69. Blum A., Ashkenazi H., Haromankov I. et al. First-degree atrioventricular block and restrictive physiology as cardiac manifestations of Fabry's disease. *South Med J* 2003; 96: 2: 212–213.
  70. Shah J.S., Elliott P.M. Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 447: 11–14.
  71. Hoffmann B., Garcia de Lorenzo A., Mehta A. et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005; 42: 3: 247–252.
  72. Довгань М.И., Белозеров Ю.М., Семьякина А.Н. Поражение сердца при мукополисахаридозах. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59: 3: 22–31. (Dovgan' M.I., Belozеров Yu.M., Semyachkina A.N. Heart damage in mucopolysaccharidosis. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2014; 59: 3: 22–31.)

Поступила 12.02.16