

Лизосом-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия (болезнь Данона) у двух сибсов

И.В. Леонтьева, Д.А. Царегородцев

ОСП «Научно-исследовательский институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ГБОУ ВПО «Первый медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва

Lysosome-associated hypertrophic cardiomyopathy (Danon's disease) in two siblings

I.V. Leontyeva, D.A. Tsaregorodtsev

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow

Представлено клиническое наблюдение двух сибсов с болезнью Данона (лизосом-ассоциированной кардиомиопатией), верифицированной по данным генетического обследования. Поражение сердца при болезни Данона имеет фенотипическое сходство с первичными формами гипертрофической кардиомиопатии, в связи с чем правильная этиология заболевания долгое время оставалась неустановленной. Наличие лабораторных маркеров в виде резкого повышения уровня трансаминаз, креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы явилось основанием для подозрения на метаболический генез заболевания. У двух сибсов с одинаковой мутацией гена *LAMP2* отмечено разное клиническое течение: в первом случае – более тяжелое течение кардиомиопатии с экстремальной выраженностью гипертрофии миокарда, электрической нестабильностью миокарда, отставанием в умственном развитии, во втором случае – более благоприятное течение, хотя динамическое наблюдение в течение 2 лет также выявило отрицательную динамику. С целью профилактики внезапной сердечной смерти была выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора и продолжена постоянная терапии бета-адреноблокаторами. Особенностью наблюдений явилось отсутствие симптомов скелетной миопатии, умеренная выраженность умственной отсталости только у старшего брата, отсутствие данных о наличии дополнительного предсердно-желудочкового сообщения, несмотря на ЭКГ-проявления синдрома WPW.

Ключевые слова: дети, болезнь Данона, гипертрофическая кардиомиопатия, лизосом-ассоциированный мембранный протеин.

The paper presents a clinical observation of two siblings with Danon's disease (lysosome-associated cardiomyopathy) verified by genetic examination. Heart lesion in Danon's disease bears a phenotypic similarity to the primary forms of hypertrophic cardiomyopathy; in this connection the correct etiology of the disease has remained long unestablished. The presence of laboratory markers as the significantly raised levels of transaminases, creatine phosphokinase, and lactate dehydrogenase was as a guide for suspecting the metabolic origin of the disease. Two siblings with a similar *LAMP2* gene mutation were observed to have a different clinical course: a severer clinical course of cardiomyopathy with extreme myocardial hypertrophy, myocardial electric instability, and mental development retardation in one case and a more favorable course in the other; although a 2-year follow-up also revealed negative changes. For the prevention of sudden cardiac death, a cardioverter defibrillator was implanted and continuous therapy with β -adrenoblockers was performed. The specific feature of the cases was no symptoms of skeletal myopathy, moderate mental retardation only in the elder brother, no evidence of an accessory atrioventricular junction despite the fact that there were ECG manifestations of Wolff–Parkinson–White syndrome.

Key words: children, Danon's disease, hypertrophic cardiomyopathy, lysosome-associated membrane protein.

Гипертрофическая кардиомиопатия – гетерогенное генетически обусловленное тяжелое заболевание сердечной мышцы, ассоциирующееся с высоким риском внезапной сердечной смерти [1, 2]. Первичная форма заболевания возникает вследствие мутаций генов, кодирующих белки сердечного саркомера. Мутации генов белков несаркомерного комплекса являются причиной метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, при этом продукты нару-

шенного метаболизма откладываются в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов [2, 3].

Одна из метаболических форм заболевания, вызванная мутацией гена лизосом-ассоциированного мембранного протеина 2 (*LAMP2*), впервые была описана М. Данон в 1981 г. [4]. Наследование X-сцепленное, доминантное. Клинические проявления характеризуются типичной триадой: кардиомиопатией, скелетной миопатией и отставанием в умственном развитии [5–10].

Гипертрофическая кардиомиопатия часто бывает основным клиническим проявлением болезни Данона [6–8]. Тяжесть клинического течения вариабельна: от асимптоматического до тяжелого, обусловленного прогрессирующей сердечной недостаточностью [6–10]. Данные эхокардиография выявляют концентрическую гипертрофию левого желудочка в сочетании с выраженной систолической дисфункцией. Особенностью является экстремально выраженная

© И.В. Леонтьева, Д.А. Царегородцев, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:75–81

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна – д.м.н. проф., гл.н.с. отдела кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Царегородцев Дмитрий Александрович – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого медицинского университета им. И.М. Сеченова

119992 Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

гипертрофия, при этом толщина стенок левого желудочка колеблется от 29 до 65 мм [3, 5–7, 11–14]. В динамике часто развивается расширение полости левого желудочка на фоне выраженной систолической дисфункции, при этом фракция выброса варьирует от 20 до 35 % [7, 10]. Возможно сочетание гипертрофии миокарда с участками некомпактного миокарда [10].

Основными жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с болезнью Данона являются сердцебиение и эпизоды потери сознания. По данным ЭКГ, у большинства пациентов регистрируется синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) [6–8, 13]. Дополнительные предсердно-желудочковые сообщения являются субстратом для возникновения нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии, которая может трансформироваться в фибрилляцию предсердий, в ряде случаев рефрактерную к медикаментозной терапии, что может привести к внезапной сердечной смерти [7, 8, 13]. Синкопальные состояния носят аритмогенный генез.

Мышечные изменения служат одной из частых составляющих болезни Данона [4, 7, 8]. Когнитивные изменения являются характерной особенностью заболевания, хотя их выраженность у ряда больных минимальна [9]. Офтальмологические нарушения характеризуются периферической депигментацией сетчатки [7]. Отклонения в лабораторных показателях при болезни Данона неспецифичны и отражают повреждение кардиомиоцитов вследствие массивной гипертрофии и ишемии: умеренное повышение уровня тропонина I, лактатдегидрогеназы. Миопатический синдром сопровождается повышением уровня креатинкиназы в 2–3 раза по сравнению с нормой, проявлениями цитолиза гепатоцитов: повышением уровня трансаминаз [6, 11].

Существуют значительные различия в выраженности симптомов и времени дебюта заболевания у мужчин и женщин [6, 14]. У мужчин гипертрофическая кардиомиопатия возникает уже в детском возрасте. Заболевание может протекать асимптоматично до подросткового возраста, затем наступает фаза быстрого развития симптоматики и прогрессирования заболевания с высокой смертностью, возникающей внезапно на фоне желудочковой тахикардии или вследствие прогрессирования сердечной недостаточности [6, 7, 13, 14]. У женщин поражение сердца возникает на 15 лет позже и протекает более благоприятно, чаще выявляется дилатационная кардиомиопатия [6, 8, 11].

Учитывая единичные описания болезни Данона в отечественной литературе [5, 16], представляем наблюдения двух sibсов. Диагноз верифицирован по данным генетического обследования.

Пациент Валерий Ф., 16 лет, от четвертой беременности, вторых родов. Мать умерла внезапно в возрасте 40 лет от заболевания сердца (дилатационная кардиомиопатия), сведения о состоянии здоровья

отца отсутствуют. Пробанд имеет двух братьев и двух сестер. У старшего брата выявлено заболевание сердца, предположительно гипертрофическая кардиомиопатия, от обследования отказался. О состоянии здоровья сестер данных нет.

С 10 лет ребенок состоит на учете с диагнозом: олигофрения в степени легкой дебильности. Изменения в сердце выявлены в 15 лет на плановом медосмотре, когда по данным ЭКГ зарегистрированы признаки гипертрофии левого желудочка и предсердий, нарушения процесса реполяризации ($ST-T$ изменения), феномен WPW (укорочение интервала $P-Q$, дельта-волна). По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) установлена симметричная гипертрофия левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки 30 мм, толщина задней стенки левого желудочка 31 мм. Размеры полости левого желудочка не были изменены: конечный диастолический размер левого желудочка – 34 мм; систолическая функция левого желудочка в пределах нормы (фракция выброса 65%), недостаточность митрального клапана первой степени. Назначены бета-блокаторы. Самочувствие оставалось нормальным.

Через год впервые возник приступ резких болей в области сердца при физической нагрузке, купировался самостоятельно. ЭКГ в момент приступа не зарегистрирована. В дальнейшем жалоб не предъявлял. С диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия, обструктивная форма, феномен WPW ребенок в возрасте 16 лет был госпитализирован в отделение патологии сердечно-сосудистой системы НИКИ педиатрии.

При поступлении жалоб не предъявлял, физические нагрузки переносит удовлетворительно. Интеллект несколько снижен. Физическое развитие среднее, гармоничное (масса тела 64,5 кг, длина 175 см). Кожные покровы чистые, пастозности, отеков нет. Осанка не нарушена. Мышечный тонус не изменен, признаков скелетной миопатии не выявлено. В легких дыхание везикулярное, частота дыхания 18 в минуту. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в положении лежа 60 в минуту, стоя 80 в минуту, артериальное давление 119/66 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, границы сердца несколько расширены влево, систолический шум по левому краю грудины, усиливающийся при увеличении ЧСС. Симптомы сердечной недостаточности отсутствуют. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, стул нормальный.

ЭКГ (рис. 1): ритм синусовый. Признаки гипертрофии с выраженными изменениями процессов реполяризации в миокарде (гигантские отрицательные зубцы T в I, II, III, aVF, V_3-V_6 , депрессия сегмента ST от 1,6 до 12 мм в отведениях I, II, III, aVF V_3-V_6), непостоянная дельта волна $P-R$ интервал 0,10 (феномен WPW?). Вторичное удлинение интервала $Q-T$ ($QTc = 531$ мс).

При мониторинговании ЭКГ по Холтеру в течение суток ритм синусовый, с тенденцией к брадикардии. Среднесуточная ЧСС – 66 в минуту (норма

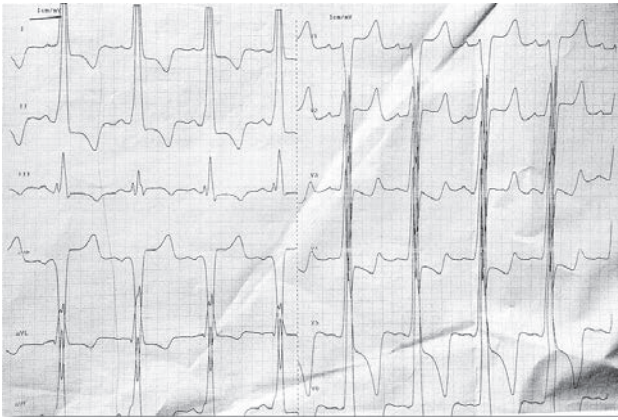


Рис. 1. ЭКГ больного Ф., 16 лет.

Тенденция к брадикардии (ЧСС в положении пациента лежа 60 в минуту). PQ 0,106 мс. Электрическая ось сердца – отклонена влево. Нарушения внутрижелудочкового проведения, транзитронная дельта-волна (синдром WPW?). Признаки гипертрофии левого желудочка, выраженные на нарушения процессов реполяризации.

70–79 в минуту). ЧСС днем средняя – 70 в минуту (норма 77–88 в минуту). ЧСС ночью средняя – 60 в минуту (норма 54–64 в минуту). Максимальная ЧСС – 108 в минуту (P на T) зарегистрирована на фоне синусового ритма в дневное время (физическая нагрузка). Минимальная ЧСС – 41 в минуту зарегистрирована на фоне синусового ритма во время ночного сна. Отмечаются эпизоды предвозбуждения желудочков (дельта-волна). Циркадный индекс 1,2 (норма 1,24–1,44), что отражает тенденцию к ригидному профилю циркадного ритма. Структура сна на тренде ЧСС выражена, 5–6 периодов повышенной дисперсии, они занимают около 40–45% продолжительности сна (в пределах нормы). Пробуждение с постепенным приростом ЧСС. Пауз ритма и интервалов $R-R$ более 1,5 с – 87. Максимальный $R-R$ интервал – 1695 мс, на фоне

брадиаритмии в утренние часы (07:11:28). В течение суток зарегистрирована 81 одиночная наджелудочковая экстрасистола и 53 парных, 6 желудочковых экстрасистол, эпизод непостоянной наджелудочковой тахикардии (4 QRS комплекса). Практически постоянно в течение суток регистрируется выраженная депрессия сегмента ST до -20 мм, ухудшающаяся на фоне синусовой тахикардии. Интервал $Q-T$ в пределах нормы: на максимальной ЧСС (108 в минуту) – 336 мс, скорректированный интервал QTc 451 мс; на минимальной ЧСС (41 в минуту) – 477 мс, скорректированный интервал QTc 394 мс. По данным временного анализа variability сердечного ритма, основной уровень функционирования синусового узла, функции разброса ритма и концентрации ритма, а также уровень парасимпатических влияний на ритм сердца снижены.

По данным эхо-КГ проведена оценка распространенности и выраженности гипертрофии левого желудочка с использованием абсолютных значений и баллов на основании шкалы Wigle и Spirito [16]. Размер межжелудочковой перегородки в парастернальной позиции на уровне базальных отделов составил 25 мм (3 балла), на уровне срединных отделов – 39 мм (2 балла), на уровне верхушки – 33 мм (2 балла), толщина боковой стенки левого желудочка – 29 мм (2 балла). Оценка толщины стенок левого желудочка в поперечной позиции на уровне средней трети левого желудочка (между митральным клапаном и папиллярными мышцами) свидетельствовала об экстремально выраженной диффузной гипертрофии миокарда (по шкале Spirito). Толщина переднеперегородочной области – 30 мм, заднеперегородочной области – 36 мм, задней стенки – 38 мм, боковой стенки – 32 мм (рис. 2). Градиент давления в выходном тракте левого желудочка составил 20–29 мм рт.ст. Регургитация на митральном клапане 3+: створки уплотнены,

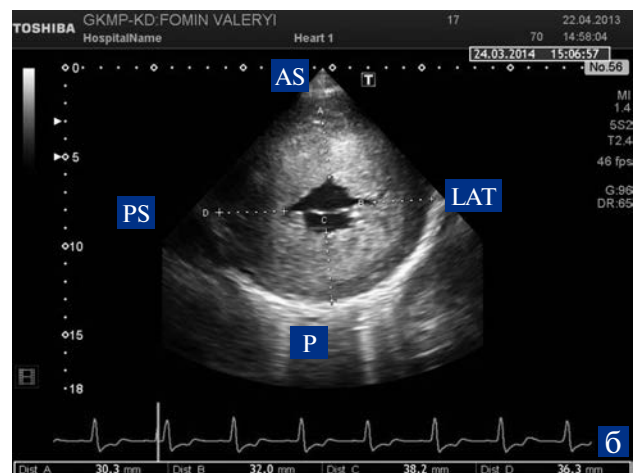


Рис. 2. ЭхоКГ в четырехкамерной позиции (а) и поперечной (б) позициях.

а – толщина перегородки на уровне базальных отделов 25 мм (3 балла), уровень срединных отделов 39 мм (2 балла), на уровне верхушечных отделов 33 мм (2 балла), боковая стенка 29 мм (2 балла).

б – экстремально выраженная симметричная гипертрофия: толщина переднеперегородочной стенки (AS) 30 мм, заднеперегородочной (PS) 32 мм, задней стенки (P) 38 мм, боковой – 36 мм. Суммарная толщина (по шкале Spirito) 136 мм. Максимальная толщина 38 мм.

подвижные. Поток 1,3 м/с, градиент 130 мм рт.ст. Аорта 33 мм, аортальный клапан – трехстворчатый, не изменен, левая коронарная артерия расширена – 4 мм. Трикуспидальный клапан – створки тонкие подвижные, регургитация 1,5–2+, поток 0,75 м/с, градиент 26 мм рт.ст. Легочная артерия 26 мм, расчетное давление 31 мм рт.ст. (в пределах нормы). Клапан легочной артерии не изменен, регургитация 1+. Поток 1,2 м/с, градиент 14 мм рт.ст. Диаметр левого желудочка в пределах нормы – 37 мм, фракция выброса 78%. Диаметр правого желудочка 14 мм, толщина задней стенки правого желудочка 5 мм (не увеличены). Левое (36×47 мм) и правое предсердия (44×47 мм) не расширены.

Проведена проба с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест). В исходе – артериальное давление 95/60 мм рт.ст., умеренная синусовая тахикардия (ЧСС 91–99 в минуту). ЭКГ-признаки выраженных изменений процесса реполяризации (гигантские отрицательные зубцы *T* в отведениях I, II, III, aVF, V₃–V₆ и положительные зубцы *T* в отведениях V₁–V₂, депрессия сегмента *ST* от 1,6 до 5,0 мм в отведениях I, II, III, aVF от 4,2 до 9,5 мм в V₃–V₆). Синдром WPW. Вторичное удлинение интервала *Q–T* (*QTc*=531 мс) (рис. 3). Проба была прекращена на 3-й минуте (1-я ступень +2 мин; 2-я ступень 32 с) из-за нарастания нарушений процесса реполяризации (усиление инверсии зубца *T*, депрессии сегмента *ST* + от 1,0 до 3,0 мм) при ЧСС 122 в минуту, артериальном давлении 115/55 мм рт.ст., жалоб не предъявлял. Выполненная нагрузка составила 6.10 METS. Зарегистрированы редкие полиморфные желудочковые экстрасистолы (0–1 в 1 мин) и эпизоды удлинения интервала *Q–T* (*QTc*=554 мс). В периоде восстановления (4 мин) артериальное давление 95/65 мм рт.ст. Уменьшение синусовой тахикардии до ЧСС 93–87 в минуту, нарушений сердечного ритма не отмечалось. Депрессия сегмента *ST* после дальнейшего усиления на 1-й минуте восстановления к 5-й минуте приблизилась к исходному уровню. Таким образом, проба пороговая, тип реакции артериального давления нормотонической.

Проведена оценка параметров электрической нестабильности миокарда с определением показателей турбулентности сердечного ритма, динамики адаптации интервала *Q–T* к ЧСС и микровольтной альтернации зубца *T*. Значение показателя начала турбулентности ритма сердца (TO-onset) составило 0,21% при норме менее 0%. Значение параметра наклона турбулентности (TS-slope) равно 5,7 мс/RR (норма более 6,0). Таким образом, были нарушены оба параметра турбулентности ритма сердца. Проанализирована динамика адаптации интервала *Q–T* к ЧСС в течение суток. Показатель *QT/RR*-slope за сутки был повышен до 0,358. По современным представлениям, повышение этого показателя более 0,24 трактуется как «гиперадаптация» интервала *Q–T* к ЧСС, что отражает избыточное укорочение интервала *Q–T* на фоне та-

хикардии и удлинение на фоне брадикардии. Коэффициент сдвига (intercept) за сутки был снижен до 167 при норме 192–282. Коэффициент корреляции составил 0,617 при норме 0,69–0,89, что отражает недостаточную связь интервалов *Q–T* и *R–R*. Показатель микровольтной альтернации зубца *T* на максимальной ЧСС составил 65 мВ при норме до 56 мВ.

Таким образом, у пациента выявлена электрическая нестабильность миокарда, по показателям турбулентности ритма сердца, адаптации *Q–T* к ЧСС и микровольтной альтернации зубца *T*, значительно повышающая риск развития жизнеугрожающих аритмий.

Учитывая отклонение электрической оси сердца влево, расширение *QRS*-комплекса, укорочение интервала *P–Q*, транзитную дельта-волну, мы провели верификацию дополнительного предсердно-желудочкового сообщения по данным инвазивного электрофизиологического исследования. Тахисистолических нарушений ритма не индуцировано, данных о наличии дополнительного предсердно-желудочкового сообщения не получено.

Проведена идентификация факторов риска внезапной сердечной смерти. Идентифицированы два больших фактора риска: гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки более 30 мм и внезапная смерть матери, что было расценено как средний риск развития внезапной сердечной смерти. Такие факторы риска, как предшествующий сердечный приступ (клиническая смерть), желудочковые аритмии высоких градаций, мерцание и фибрилляция предсердий, непостоянная и постоянная желудочковая тахикардия, необъяснимые синкопальные состояния, снижение артериального давления при пробе с физической нагрузкой, не выявлены.

Клинический анализ крови и мочи без патологических изменений. В биохимическом анализе крови отмечена повышенная активность ферментов цитолиза. Уровень креатининфосфокиназы (КФК) увеличен в 5 раз по сравнению с нормой (до 994 Е/л при норме до 190 Е/л), значения лактатдегидрогеназы (ЛДГ) увеличены в 4 раза (1970 Е/л при норме 0–450 Е/л), резко повышен уровень печеночных

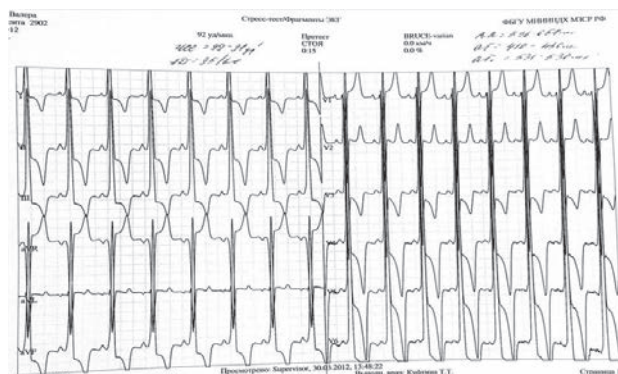


Рис. 3. Результаты тредмил-теста. Объяснения в тексте.

трансаминаз: аспаратаминотрансферазы (АСТ) — в 7 раз (280 Е/л при норме до 40 МЕ/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) — в 4 раза (215 Е/л при норме до 45 Е/л), остальные параметры в норме. Показатели активности кислот $\alpha_{1,4}$ -глюкозидазы (мальтазы), $\alpha_{1,4}$ -галактозидазы в пределах нормы (исключение болезни Помпе и болезни Фабри).

Повышение уровня трансаминаз требовало исключения патологии печени. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, размеры печени не увеличены, эхогенность паренхимы обычная, эхоструктура однородная. Лабораторных данных, свидетельствующих о наличии вирусного гепатита В и С, не получено. Выявлен стойкий перегиб желчного пузыря на границе верхней и средней трети тела, стенка утолщена до 0,29 см, в просвете значительное количество осадка. Реактивные изменения поджелудочной железы: головка 23 мм, тело 12 мм, хвост 23 мм. Селезенка не увеличена. Свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу нет. Почки: без патологических изменений.

Учитывая семейный характер кардиомиопатии, комбинацию экстракардиальных (отставание в умственном развитии), кардиальных (экстремальная диффузная симметричная гипертрофия левого желудочка) и лабораторных маркеров (повышение уровня трансаминаз, КФК), исключение других метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, была заподозрена болезнь Данона.

Методом прямого секвенирования по Сенгеру последовательности гена *LAMP2* была обнаружена известная мутация с.65-2A>G, затрагивающая сайт сплансинга. Исследование проведено в лаборатории медицинской генетики (зав. — д.м.н. Е.В. Заклязменская). Генетическое исследование выполнено в лаборатории медицинской генетики ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского» РАМН.

Принимая во внимание выявленные два больших фактора риска внезапной сердечной смерти, а также отклонение от нормы параметров электрической нестабильности миокарда, с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти в отделении клинической и интервенционной кардиологии (зав. — С.А. Термососов) проведена имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора (ИКД TELIGEN100). Протоколом стимуляции 50 Гц индуцирована устойчивая фибрилляция желудочков, разряд ИКД 14 Дж и два разряда 41 Дж оказались неэффективными. Фибрилляция желудочков купирована наружным дефибриллятором разрядом 300 Дж. В связи с чем желудочковый электрод заменен на эндокардиальный с двумя шокowymi спиралями. Протоколом стимуляции 50 Гц индуцирована устойчивая фибрилляция желудочков, купированная разрядом ИКД 41 Дж. Назначена постоянная медикаментозная терапия, включающая бета-блокатор (атенолол 50 мг 2 раза в сутки), а также верошпирон (50 мг в сутки) для предотвращения прогрессирования

фиброзных изменений в миокарде. Через 1 год самочувствие остается удовлетворительным, гипертрофия не нарастает, срабатываний дефибриллятора не было.

Сибс Алексей Ф., 14 лет, поступил в наше отделение с диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия, симметричная, необструктивная форма, феномен WPW. В возрасте 10 лет при диспансеризации были выявлены изменения в сердце в виде умеренной гипертрофии миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии (толщина межжелудочковой перегородки 15 мм, задней стенки левого желудочка 17 мм).

При поступлении в клинику жалоб не предъявлял, физические нагрузки переносит удовлетворительно. Мальчик астенического телосложения. Нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата не выявлено, мышечный тонус удовлетворительный. Границы сердца не расширены, артериальное давление 115/60 мм рт.ст., печень у края реберной дуги. По данным ЭКГ: ЧСС 72–85 в минуту, увеличение вольтажа *QRS*-комплекса, укорочение интервала *P–Q* до 0,10 мс, дельта-волна, выраженные изменения процессов реполяризации: гигантские отрицательные зубцы *T* в отведениях II, III, aVF, $V_3–V_6$, высокие положительные зубцы *T* в отведениях $V_1–V_2$, выраженная депрессия сегмента *ST* в отведениях II, III, aVF, $V_3–V_6$ (от –3,0 мм до –6,9 мм), удлинение интервала *Q–T* ($QTc=501$ мс).

При холтеровском мониторинге средняя ЭКГ: ЧСС днем — 71 в минуту (норма 82–94 в минуту), ночью — 52 в минуту (норма 65–76 в минуту), максимальная ЧСС — 134 в минуту (*P* на *T*) на фоне физической нагрузки, минимальная ЧСС — 37 в минуту во время ночного сна. Постоянно регистрируется выраженная депрессия сегмента *ST* (до –8 мм), максимально выраженная на фоне синусовой тахикардии, непостоянная дельта-волна. Правильный циркадный профиль ритма (циркадный индекс 1,36). Максимальный интервал *R–R* — 1766 мс, выявлен на фоне брадиаритмии в дневное время, зарегистрировано 15 одиночных наджелудочковых и 5 желудочковых экстрасистол. Значения интервала *Q–T* в пределах нормы (на максимальной ЧСС QTc — 398 мс, на минимальной ЧСС QTc — 399 мс).

По данным ЭКГ: диффузная симметричная гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции.

Проведена проба с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест). В исходе — умеренная синусовая тахикардия, признаки выраженных изменений процесса реполяризации (гигантские отрицательные зубцы *T* в отведениях I, II, III, aVF, $V_3–V_6$ и положительные зубцы *T* в отведениях $V_1–V_2$, депрессия сегмента *ST* от 1,2 до 4,0 мм в отведениях I, II, III, aVF, от 3,2 до 5,5 мм в отведениях $V_3–V_6$), феномен WPW, вторичное удлинение интервала *Q–T* ($QTc = 495$ мс). Проба прекращена на 4-й минуте из-за нарастания нарушений процесса реполяризации (увеличение инверсии зубца *T*, депрессии сегмента *ST* + от 1,0 до 3,0 мм), ЧСС возросла до 171 в минуту, нарушений

ритма не зафиксировано, отмечено удлинение интервала $Q-T$ ($QTc = 5448$ мс). Выполненная нагрузка составила 11.10 METS. Жалоб не предъявлял, артериальное давление 160/60 мм рт.ст. Процессы реполяризации на 2-й минуте вернулись к исходному уровню.

Значения показателя начала турбулентности ритма сердца (TO-onset) изменены (3,21%). Значения параметра наклона турбулентности (TS-slope) были в пределах нормы (11,0 мс/ $R-R$). «Динамика» $Q-T$ к ЧСС в течение суток не нарушена: показатель QT/RR -slope за сутки – 0,191, коэффициент сдвига (intercept) – 275, коэффициент корреляции 0,782. Изменений микровольтной альтернации зубца T не выявлено.

По результатам инвазивного электрофизиологического исследования тахисистолических нарушений ритма не индуцировано, данных о наличии дополнительного предсердно-желудочкового сообщения не получено.

В биохимическом анализе крови: повышение уровня КФК в 8 раз по сравнению с нормой, уровня ЛДГ – в 2 раза, резкое повышение показателей трансаминаз: АСТ – в 14 раз (575 Е/л), АЛТ – в 8 раз (375 Е/л), что требовало исключения патологии печени. По данным УЗИ органов брюшной полости размеры печени не увеличены, эхогенность паренхимы обычная, эхоструктура однородная. Лабораторных маркеров, свидетельствующих о наличии вирусного гепатита В и С, не получено.

Показатели активности кислой $\alpha_{1,4}$ -глюкозидазы (мальтазы), $\alpha_{1,4}$ -галактозидазы в пределах нормы, что позволило исключить болезнь Фабри и болезнь Данона. Методом прямого секвенирования в гене *LAMP2* была обнаружена такая же мутация с.65-2A>G, как и у брата (д-р мед. наук Е.В. Заклязменная).

Учитывая более благоприятный вариант течения заболевания по сравнению со старшим братом, меньшую выраженность гипертрофии миокарда, отсутствие факторов риска внезапной сердечной смерти, от имплантации кардиовертера дефибриллятора было решено воздержаться. Назначена медикаментозная терапия: атенолол 75 мг в сутки, верошпирон по 50 мг в сутки.

При обследовании через 2 года (в возрасте 16 лет) отмечена отрицательная динамика: увеличилась выраженность гипертрофии левого желудочка, максимальная толщина межжелудочковой перегородки в области средней трети достигла 38 мм (переднесептальный отдел), появилась дилатация обоих предсердий. По данным холтеровского ЭКГ-мониторирования выявлены эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии с широким *QRS*-комплексом продолжительностью от 4 до 34 с. Эти изменения свидетельствовали о повышенном риске возникновения внезапной сердечной смерти. С целью первичной профилактики проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора, продолжена терапия бета-блокаторами.

Заключение

Болезнь Данона может быть причиной тяжелой гипертрофической кардиомиопатии, клинически характеризующейся экстремально выраженной гипертрофией миокарда, нарушениями сердечного ритма, электрической нестабильностью миокарда. В нашем наблюдении клинические проявления у двух сибсов имели большое фенотипическое сходство с первичными формами гипертрофической кардиомиопатии, в связи с чем правильная этиология заболевания долгое время оставалась недиагностированной. Вместе с тем наличие лабораторных маркеров патологии печени в виде резкого повышения уровня трансфераз, увеличения активности КФК и ЛДГ явилось основанием для подозрения на метаболический генез заболевания. Несмотря на ЭКГ-маркеры феномена WPW, являющегося характерным симптомом болезни Данона, по результатам инвазивного электрофизиологического исследования данных о наличии дополнительного предсердно-желудочкового сообщения не получено.

У двух сибсов с одинаковой мутацией гена *LAMP* отмечено разное клиническое течение заболевания. В первом случае диагностировано более тяжелое течение кардиомиопатии с экстремальной выраженностью гипертрофии миокарда, электрической нестабильностью миокарда, отставанием 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. С целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти была выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора и продолжена постоянная терапия бета-адреноблокаторами. Особенностью данных случаев явилось отсутствие симптомов скелетной миопатии, умеренная выраженность умственной отсталости только у старшего брата. К сожалению, сибсы из социально неблагополучной семьи, сведения об отце, старшем брате и двух сестрах отсутствуют.

Болезнь Данона должна быть заподозрена при сочетании диффузной симметричной гипертрофии левого желудочка с экстракардиальными симптомами (миопатия, умственная отсталость) и лабораторными маркерами (увеличение активности КФК и печеночных трансфераз). Для верификации диагноза необходимы данные анализа гена *LAMP*. Заболевание характеризуется непрерывно прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. До настоящего времени не разработана специфическая ферментозамещающая терапия, в отличие от болезни Помпе и Фабри. С целью профилактики внезапной сердечной смерти необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора и постоянная терапия бета-адреноблокаторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu284. www.escardio.org/guidelines
2. Van Langen I., Baars H., Bikenkamp R. Genetic diagnostics and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Netherlands Heart J 2010; 18: 3: 144–165.
3. Danon M.J., Oh S.J., DiMauro S. et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. Neurology 1981; 31: 51–57.
4. Kim J., Parikh P., Mahboob M. Asymptomatic Young man with Danon disease. Nex Hert Inst 2014; 41: 3: 332–334.
5. Шрейдер Е.В., Базаева Е.В., Стукалова О.В. и др. Болезнь накопления гликогена: синдром Данона. Кардиология 2012; 1: 91–98. (Shreider E. V., Bazaeva E.V., Stukalova O.V. Glycogen Storage Disease: Danon syndrome. Cardiologia 2012; 1: 91–98.)
6. Charron P., Villard E., Sebillon P. et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. Heart 2004; 90: 842–846.
7. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. JAMA 2009; 301: 12: 1253.
8. Sugie K., Yamamoto A., Murayama K. et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. Neurology 2002; 58: 12: 1773–1778.
9. Dougu N., Joho S., Shan L. et al. Novel LAMP-2 Mutation in a Family With Danon Disease Presenting With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ J 2009; 73: 376–380.
10. 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.
11. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of Danon disease. Genet Med 2011; 13: 6: 563–568.
12. Cheng Z., Fang Q. Danon disease: focusing on heart. J Hum Genet 2012; 57: 7: 407–410.
13. Yang Z., McMahon C.J., Smith L.R. et al. Danon disease as an under recognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children. Circulation 2005; 112: 11: 1612–1617.
14. 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.
15. Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии. Рос вест перинатол и педиат 2015; 3: 26–30. (Leontyeva I. V., Tsaregorotsev D.A. Danon disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2015; 3: 26–30.)
16. Losi M.A., Nistri S., Galderis M. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. Cardiovascular Ultrasound 2010; 8: 7–18.

Поступила 20.05.15