

МУЛЬТИСИСТЕМНОЕ ПОРАЖЕНИЕ И РАННИЙ ДЕБЮТ БОЛЕЗНИ ДАНОНА У ДЕВОЧЕК. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Фетисова С. Г., Алексеева Д. Ю., Абдуллаев А. Н.,
Вершинина Т. Л., Рыжков А. В., Баев М. С., Костарева А. А.,
Первунина Т. М., Васичкина Е. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Фетисова Светлана Григорьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: elemax2009@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.12.2023
и принята к печати 15.02.2024.

Резюме

Болезнь Данона (БД) — редкое мультисистемное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене LAMP2 (lysosomal-associated membrane protein-2). Для мужчин характерна мультисистемность поражения, наиболее часто представленная триадой симптомов: скелетная миопатия, кардиомиопатия (гипертрофический фенотип) и когнитивная дисфункция. Женщины чаще имеют изолированное поражение сердца. Учитывая то, что лица женского пола реже имеют экстракардиальные проявления, диагностика заболевания у них бывает очень сложной и несвоевременной. В данной статье мы представляем 2 клинических случая БД у девочек-подростков, характеризующейся ранним дебютом заболевания и мультисистемным вариантом течения.

Ключевые слова: болезнь Данона, внезапная сердечная смерть, гипертрофическая кардиомиопатия, дети, сердечная недостаточность, LAMP2.

Для цитирования: Фетисова С.Г., Алексеева Д.Ю., Абдуллаев А.Н. и др. Мультисистемное поражение и ранний дебют болезни Данона у девочек. Клинические случаи. Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 201-215. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-201-215. EDN: OBLASN

MULTISYSTEM INVOLVEMENT AND EARLY ONSET OF DANON'S DISEASE IN FEMALE CHILDREN. CLINICAL CASES

Svetlana G. Fetisova, Daria Yu. Alekseeva, Aleksandr N. Abdullaev, Tatiana L. Vershinina, Anton V. Ryzhkov, Makael S. Baev, Anna A. Kostareva, Tatyana M. Pervunina, Elena S. Vasichkina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Svetlana G. Fetisova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: elemax2009@mail.ru

Received 20 December 2023; accepted
15 February 2024.

Abstract

Danon's disease (DD) is a rare multisystem disease caused by pathogenic variants in the LAMP2 gene. Men are characterized by a multisystemic involvement, most often represented by a triad of symptoms: skeletal myopathy, cardiomyopathy (hypertrophic phenotype), and cognitive dysfunction. Women are more likely to have isolated heart disease. Given that women are less likely to have extracardiac manifestations, the diagnosis of the disease in females can be very difficult and untimely. In this article, we present 2 clinical cases of DD in adolescent girls, characterized by an early onset of the disease and a multisystem course.

Key words: children, Danon disease, heart failure (HF), hypertrophic cardiomyopathy (HCM), LAMP2, sudden cardiac death (SCD).

For citation: Fetisova SG, Alekseeva DY, Abdullaev AN, et al. Multisystem involvement and early onset of Danon's disease in female children. Clinical cases. Translational Medicine. 2024; 11(2): 201-215. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-201-215. EDN: OBLASN

Список сокращений: АСТ — аспарагинат-аминотрансфераза, БД — болезнь Данона, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЗС — задняя стенка, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПМЖА — передняя межжелудочковая перегородка, ПТ — предсердная тахикардия, ПЭ — предсердная экстрасистолия, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ТС — трансплантация сердца, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭРП-АВ — эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения, ЭФИ — элек-

трофизиологическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография, LAMP2 — лизосома-ассоциированный мембранный белок-2 (lysosomal-associated membrane protein-2), NT-proBNP — натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид, VAD — желудочковое вспомогательное устройство (ventricular assist device), WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Введение

Болезнь Данона (БД) — редкое заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене LAMP2 (lysosomal-associated membrane protein-2), локализованном в X-хромосоме (Xq24.1), в основе которого лежат нарушения процессов аутофагии [1, 2].

Это мультисистемное заболевание, изначально названное описавшими ее авторами: «лизосо-

мальная болезнь накопления без дефицита кислой мальтозы» [1]. На сегодняшний день известно 577 вариантов гена LAMP2, которые описаны в базе данных ClinVar Miner [3]. При этом в литературе обозначено более 50 мутаций в данном гене, однако установление генотип-фенотипических корреляций затруднительно из-за малочисленности групп пациентов для каждой мутации [4].

Как правило, клиническая картина БД существенно отличается у мужчин и женщин. Так, у мужчин наблюдается более ранний дебют ($13,3 \pm 8,0$ года) и тяжелое течение, в то время как для женщин характерно позднее начало заболевания ($28,9 \pm 14,2$ года) [5].

Согласно литературным данным, для мужчин характерна мультисистемность поражения, наиболее часто представленная триадой симптомов: скелетная миопатия, кардиомиопатия, гипертрофический фенотип и когнитивная дисфункция. Кроме того, в патологический процесс могут вовлекаться глаза, печень, легкие и другие органы [6, 7]. Женщины чаще имеют изолированное поражение сердца в виде фенотипов гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) (около 70 %) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) (30 %) [8].

Результаты Испанского мультицентрового регистра пациентов с БД у лиц мужского пола показали высокую распространенность экстракардиальных проявлений: миопатии в 80 % случаев, неврологических нарушений в 83 % случаев, зрительных нарушений в 60 % случаев, которые редко встречались у женщин — 5 %, 0 % и 27 % соответственно [9].

Согласно результатам японского исследования, которое включало 39 пациентов, миопатия наблюдалась у всех мужчин, при этом у 76 % выявлены клинические проявления мышечной слабости, остальные имели только изменения по данным электромиографии. У женщин присутствовала лишь мышечная слабость, которая встречалась в 9 % случаев [6].

По данным литературы, примерно у 65 % пациентов с БД встречается поражение глаз [7]. Характерным офтальмологическим симптомом является пигментная ретинопатия. Кроме того, могут быть постепенное ухудшение зрения и светобоязнь.

Прогноз заболевания главным образом определяется течением кардиомиопатии и развитием аритмий. Так, у пациентов с БД с возрастом отмечается появление желудочковых нарушений ритма, фибрилляции предсердий. В совокупности с прогрессирующей диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка это увеличивает риск внезапной сердечной смерти (ВСС). Высокая летальность отмечается во второй декаде жизни

особенно у лиц мужского пола. По данным систематического анализа средний возраст смерти при БД у мужчин составляет $19,0 (\pm 8,0)$ лет, у женщин $34,6 (\pm 15,5)$ года. Трансплантация сердца (ТС) остается основным методом лечения пациентов с данной патологией. По данным Bousek с соавторами (2011), средний возраст проведенной ТС составил $17,9 (\pm 7,2)$ года у мужчин и $33,7 (\pm 16,1)$ года у женщин [5].

Учитывая то, что женщины реже имеют экстракардиальные проявления, чем мужчины, диагностика заболевания у лиц женского пола бывает очень сложной и несвоевременной, особенно при отсутствии семейного анамнеза или генетического тестирования [8–10].

В данной статье мы представляем 2 клинических случая БД у девочек-подростков, характеризующейся ранним дебютом заболевания и мультисистемным вариантом течения, с целью повышения осведомленности врачей и улучшения диагностики БД.

Результаты

Пациентка 1

Пациентка впервые была госпитализирована в отделение детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в возрасте 13 лет. Основными жалобами на момент госпитализации были кратковременные эпизоды учащенного сердцебиения в среднем 1 раз в неделю, возникающие преимущественно в покое, которые купировались самостоятельно в течение нескольких секунд. При самостоятельном подсчете ЧСС составляла 130–150 в мин. Синкопальных состояний не было.

Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен.

Из анамнеза заболевания известно, что с трехлетнего возраста пациентка наблюдалась офтальмологом с пигментной ретинопатией, специфического лечения не получала. В возрасте 5 лет на ЭКГ был зарегистрирован паттерн феномена Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), наличие которого впоследствии не было подтверждено по результатам эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) в 16 лет. В 11 лет по данным суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) были зарегистрированы неустойчивые эпизоды предсердной тахикардии (ПТ) с ЧСС до 160 уд/мин, редкая предсердная экстрасистолия (ПЭ) (рис. 1). Девочке проводилась регулярная эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой изменений выявлено не было. Антиаритмическую терапию пациентка на тот момент не получала.

В возрасте 13 лет при плановом ЭхоКГ впервые обнаружена асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), преимущественно срединных и апикальных сегментов без признаков обструкции, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) составляла 14,7 мм (Z-Score 3,63), задней стенки (ЗС) 14,3 мм (Z-Score 4,24). Пациентка была госпитализирована в НМИЦ им. В. А. Алмазова. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием отмечалась гипертрофия миокарда МЖП до 17 мм, ЗС ЛЖ до 11 мм, распространенные фиброзные измене-

ния в базальных отделах боковой, задней и нижней стенок ЛЖ, а также в срединных отделах передней стенки ЛЖ (рис. 2).

Были обнаружены высокие значения тропонина I, NT-proBNP. Кроме того, обращало на себя внимание повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (значения представлены в табл. 1). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — без патологии.

По данным офтальмологического обследования сохранялись признаки периферической пигментной дистрофии сетчатки обоих глаз с сохраненной

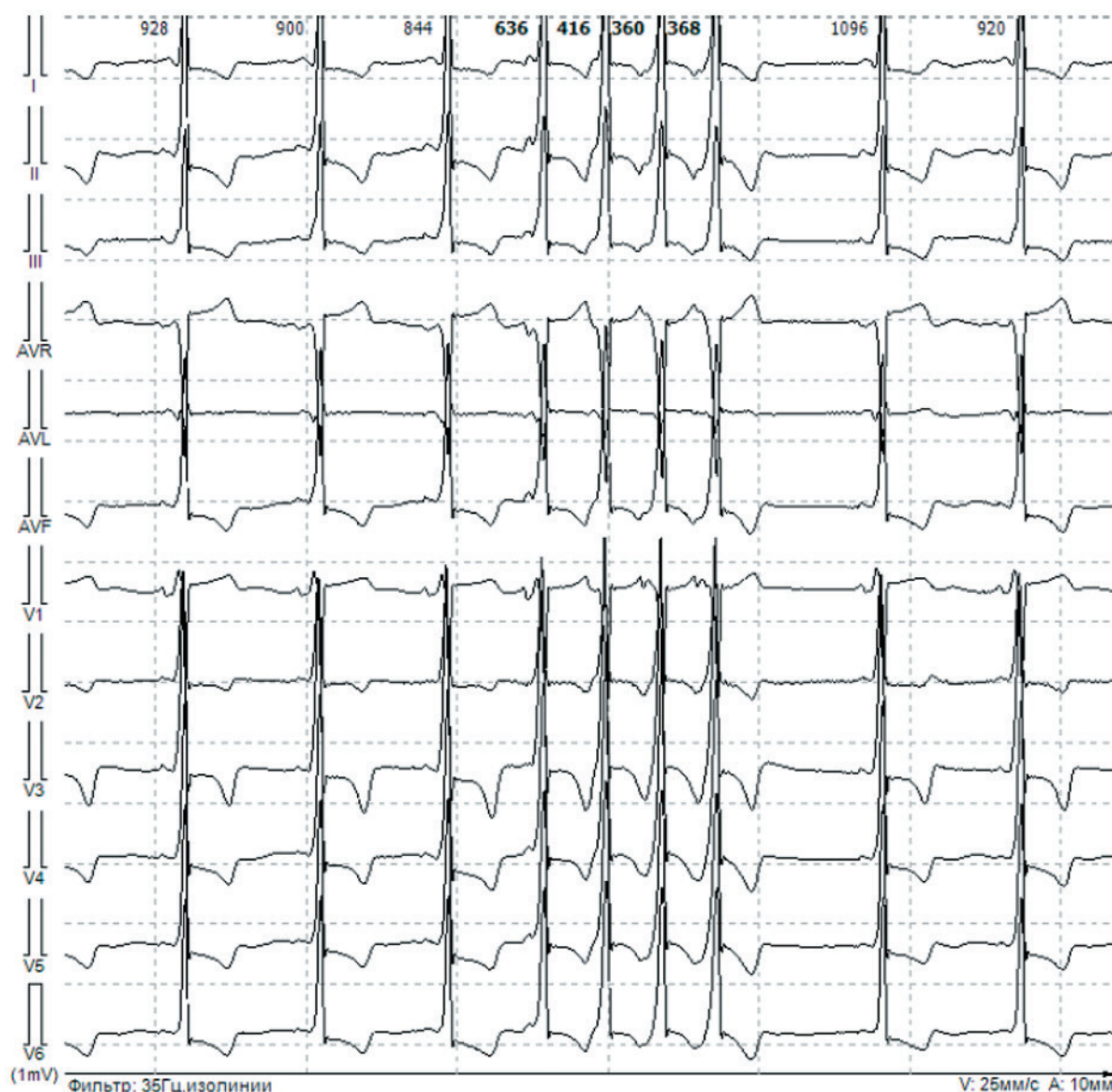


Рис. 1. Фрагмент суточного мониторинрования ЭКГ пациентки 1, по данным обследования в возрасте 11 лет

Примечание: ЭКГ паттерн WPW, эпизод неустойчивой ПТ с ЧСС 160 в мин. (указан стрелкой).

Figure 1. Fragment of Holter ECG monitoring of patient #1 at the age of 11 years

Note: ECG pattern WPW, episode of unsustained atrial tachycardia with heart rate 160 bpm (indicated by arrow).

зрительной функцией (рис. 3), без отрицательной динамики по сравнению с предыдущими обследованиями.

Пациентка также была осмотрена неврологом, данных за миогенный процесс, очаговую патологию не получено.

Принимая во внимание наличие у пациентки поражения сердца в виде гипертрофии миокарда, предсердных нарушений ритма, пигментной ретинопатии, была заподозрена БД, что было подтверждено данными генетического обследования. С помощью таргетных панелей для высокопроизво-

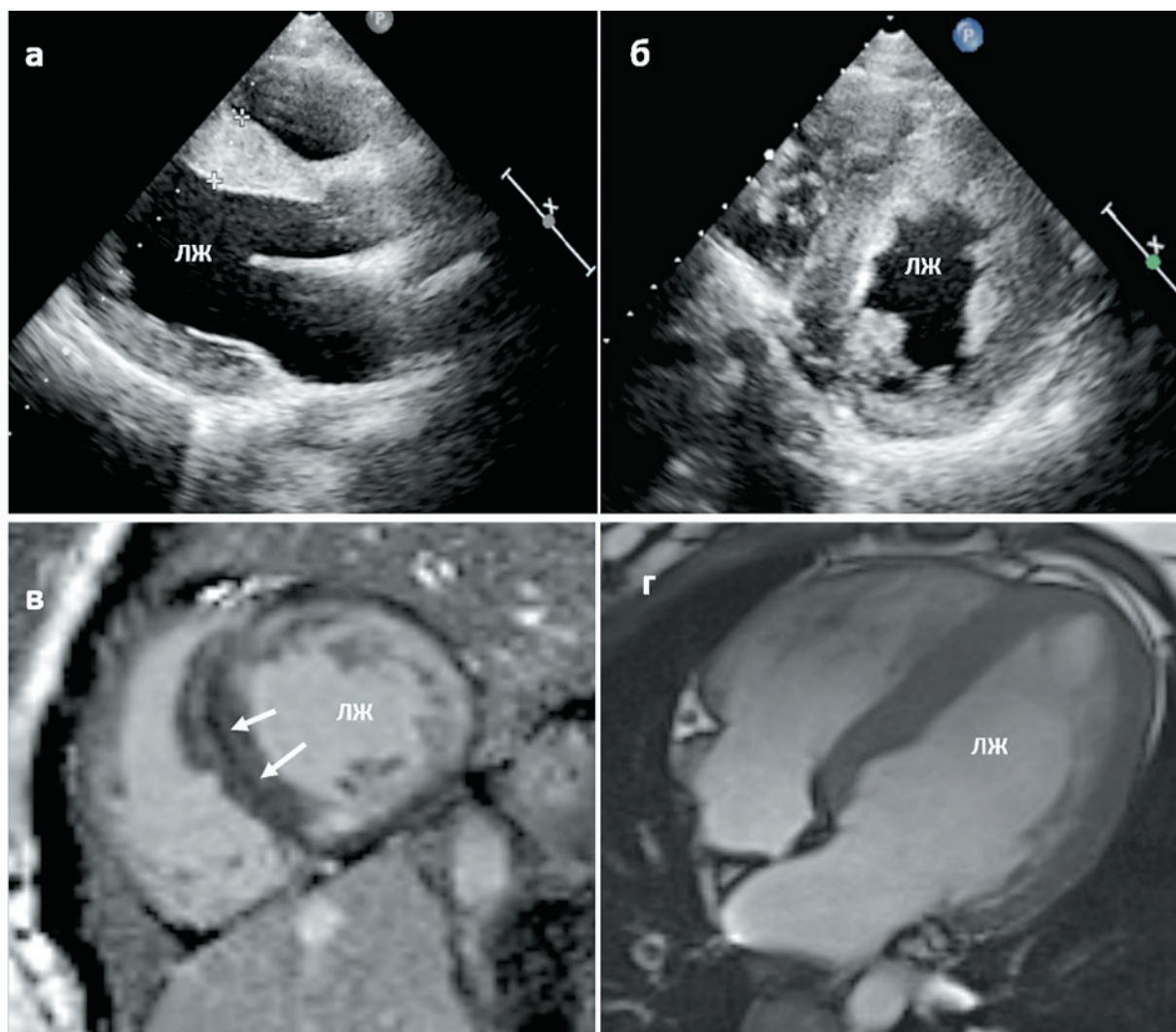


Рис. 2. Фрагменты эхокардиографии и МРТ сердца с контрастированием пациентки 1, по данным обследования в 13 лет

Примечание: а — гипертрофия МЖП и ЗС левого желудочка, парастеральная позиция, длинная ось; б — гипертрофия и лакуарность миокарда ЛЖ, проекция короткой оси левого желудочка; в — распространенные участки фиброза миокарда левого желудочка (стрелка), отсроченное контрастирование, короткая ось; г — гипертрофия миокарда ЛЖ по данным МРТ сердца, четырехкамерная позиция.

МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ЛЖ — левый желудочек; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Figure 2. Fragments of echocardiography and MRI of the heart of patient 1, 13 years old

Note: а — hypertrophy of the IVS and PW of the left ventricle, parasternal position, long axis; б — hypertrophy and lacunarity of the LV myocardium, short axis projection of the left ventricle; в — widespread areas of left ventricular myocardial fibrosis (arrow), large contrast enhancement, short axis; д — LV myocardial hypertrophy according to cardiac MRI, four-chamber position.

IVS — interventricular septum; PW — posterior wall; LV — left ventricle; MRI — magnetic resonance imaging.

длительного секвенирования (NGS), охватывающих 17 генов, у девочки выявлена патогенная мутация в гене LAMP2 (с.864+3 864+6del chrX:119580154 119580157del, NM 01122606.1: rs397516751) в гетерозиготном состоянии, ассоциированная с БД. Данная мутация валидирована методом секвенирования по Сэнгеру. Для определения степени патогенности детектированных вариантов использовались рекомендации American College of Medical Genetic (ACMG). Принимая во внимание данные

обследования, пациентке назначена терапия Метопрололом тартратом в дозе 1 мг/кг/сут.

При контрольном обследовании в возрасте 14 лет у девочки сохранялось повышение уровня ЛДГ, АСТ, NT-proBNP, а также отмечено нарастание тропонина I в 5 раз (значения представлены в табл. 1). По данным ЭхоКГ впервые выявлена дилатация левого предсердия (индекс объема 36 мл/м²), при этом толщина ЗС ЛЖ и МЖП — без динамики (значения представлены в табл. 1). Со-

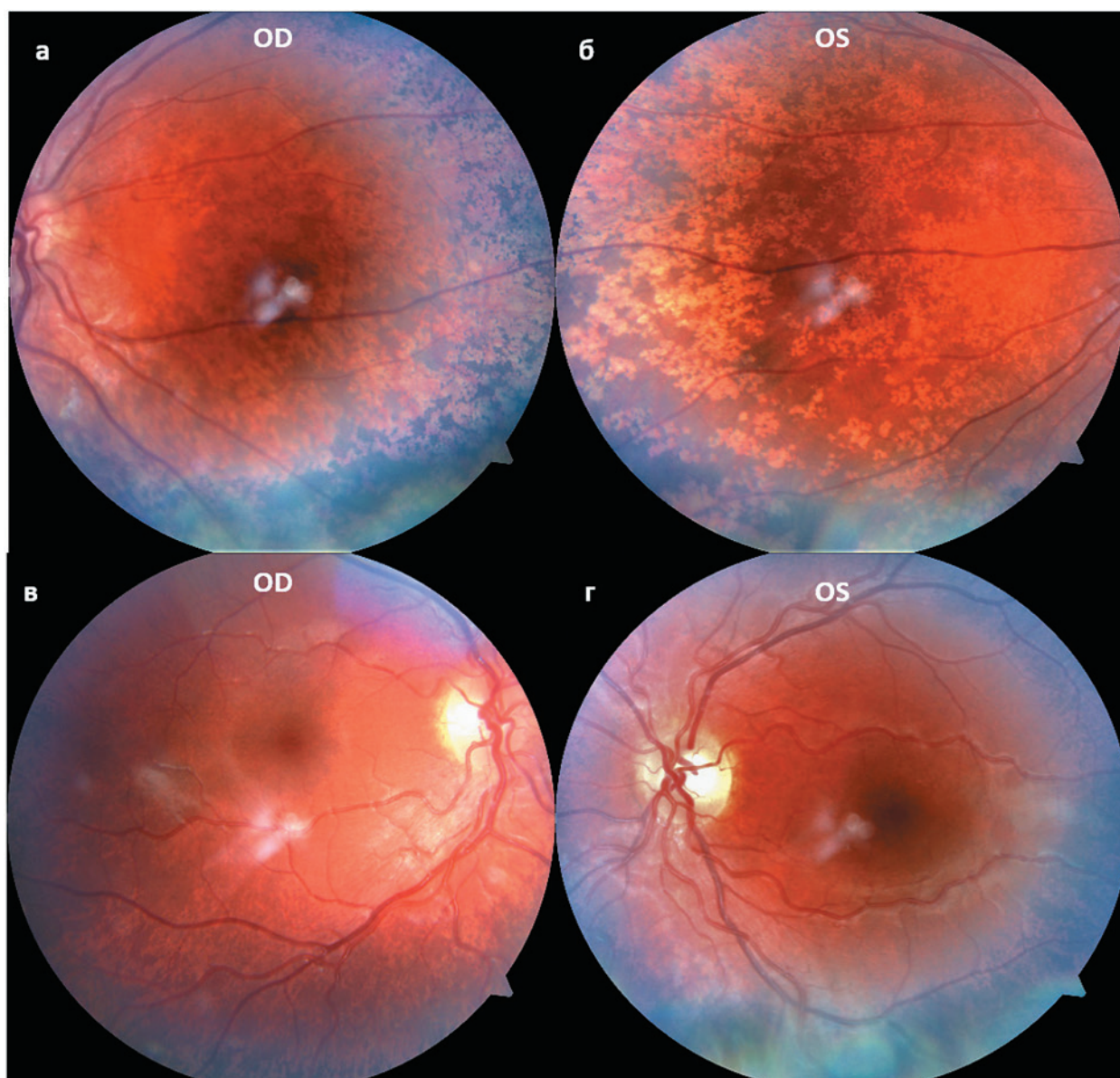


Рис. 3. Картина глазного дна пациентки 1, по данным обследования в возрасте 13 лет

Примечание: а, б — отложение пигмента по всей периферической зоне OD и OS; в, г — центральная зона глазного дна OD и OS.

Figure 3. Fundus features of patient 1 according to ophthalmic examination at the age of 13 years

Note: a, b — pigment deposition throughout the peripheral zone OD and OS; c, d — central zone of the fundus OD and OS.

Таблица 1. Динамика лабораторных и эхокардиографических показателей пациентки 1

Table 1. Dynamics of laboratory and echocardiographic parameters of patient 1

Возраст	АСТ (10–31 Ед/л)	ЛДГ (225– 450 Ед/л)	Тропонин I (0–0.016 нг/мл)	NT-proBNP (< 206 пг/ мл)	КФК (35– 165 Ед/л)	МЖП (мм)	Z-score	ЗС (мм)	Z-score	ЛП (Z-score)
13 лет	51	*	1.5	661	146	14.7	3.63	14.3	4.24	0.82
14 лет	50	453	7.020	653	142	14.7	3.63	14.3	4.24	2.44
16 лет	42.4	470	7.433	722	185	23	9.5	23	11.5	2.37

Примечание: АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК — креатинфосфокиназа; КФК-MB — фракция MB креатинфосфокиназы; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа); МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ЛП — левое предсердие.

* — нет данных.

Note: AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; CPK — creatine phosphokinase; CPK-MB — creatine phosphokinase fraction MB; NT-proBNP — N-terminal propeptide of natriuretic hormone (B-type); IVS — interventricular septum; PW — posterior wall; LA — left atrium.

* — no data.

кратительная способность ЛЖ была в норме (ФВ 64 %).

В возрасте 16 лет появились жалобы на болевые ощущения в области сердца сжимающего характера с периодичностью 1 раз в месяц, не связанные с физической нагрузкой, купирующиеся самостоятельно в течение нескольких секунд. По лабораторным данным отмечено дальнейшее нарастание уровня тропонина I (значения представлены в табл. 1). Ишемических изменений по данным ЭКГ, СМЭКГ не обнаружено, сохранялись предсердные нарушения ритма, в том числе неустойчивые пароксизмы ПТ (22 эпизода) с ЧСС до 165 уд/мин, редкая ПЭ (831 за сутки). Тем не менее, для исключения аномалии коронарного русла девочке была проведена мультиспиральная компьютерная томография коронарография — данных за патологию коронарных артерий не получено.

По данным ЭхоКГ и МРТ сердца отмечена отрицательная динамика в виде нарастания степени асимметричной гипертрофии миокарда преимущественно срединно-апикальных сегментов (толщина ЗС 23 мм Z-score Boston M-mode +11,5; МЖП до 23 мм Z-score Boston M-mode +9,22) (табл. 1).

На отсроченных постконтрастных МР-изображениях в миокарде ЛЖ, практически во всех его сегментах выявлены распространенные интрамуральные фиброзные изменения. При неврологическом обследовании в динамике, а также по результатам МРТ мышц правого и левого бедра данных за миогенный процесс не обнаружено. Принимая

во внимание нарастание степени гипертрофии миокарда, представленности предсердных нарушений ритма, проведена смена терапии на Анаприлин из расчета 1,7 мг/кг/сут с положительным эффектом в виде отсутствия предсердных и желудочковых нарушений ритма.

С учетом выявленной патогенной мутации, прогрессирования гипертрофии миокарда, высокого риска ВСС, с целью первичной профилактики пациентке был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Перед имплантацией ИКД девочке проведено эндокардиальное ЭФИ: StA — эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения (ЭРП-AB) 470 мсек, «Точка Венкенбаха» 130 в мин., проведение декрементное без скачков; StV — ЭРП АВ 280 мсек, «Точка Венкенбаха» 200 в мин., проведение декрементное, без скачков. При пробе с внутривенным введением 1 % АТФ развитие полной атриовентрикулярной блокады, данных за дополнительный путь проведения не получено. Пациентка продолжает получать терапию бета-блокаторами (Анаприлин в дозе 1,7 мг/кг/сут). Срабатываний ИКД, желудочковых нарушений ритма у ребенка не было.

Пациентка 2

Пациентка 16 лет впервые была госпитализирована в наш Центр с жалобами на снижение толерантности к бытовым физическим нагрузкам, однократное кратковременное (несколько секунд) синкопальное состояние в 15 лет при длительном ортостазе в душном помещении. Пришла в себя

Таблица 2. Динамика лабораторных и эхокардиографических данных пациентки 2

Table 2. Dynamics of laboratory and echocardiographic parameters of patient 2

Возраст	АСТ (10–31) Ед/л	ЛДГ (225– 450 Ед/л)	Тропонин I (0–0.016 нг/мл)	NT-proBNP (< 206 пг/ мл)	КФК (35– 165 Ед/л)	МЖП (мм)	Z-score	ЗС (мм)	Z-score	ЛП (Z-score)
15 лет	67.9	882.8	*	*		11	4.27	16	7.72	*
16 лет (март)	*	*	*	*		21	9	16	11.61	*
16 лет (октябрь)	61.6	1004	0.084	2933	118 (N)	20	8.94	21	11,94	1.9

Примечание: АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК — креатинфосфокиназа; КФК-MB — фракция MB креатинфосфокиназы; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа); МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ЛП — левое предсердие.

* — нет данных.

Note: AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; CPK — creatine phosphokinase; CPK-MB — creatine phosphokinase fraction MB; NT-proBNP — N-terminal propeptide of natriuretic hormone (B-type); IVS — interventricular septum; PW — posterior wall; LA — left atrium.

* — no data.

самостоятельно. В постсинкопальном периоде отмечала слабость. Семейный анамнез отягощен: мама, а также сводный брат по линии матери умерли в возрасте 35 лет и 21 года соответственно, от декомпенсации сердечной недостаточности на фоне гипертрофии миокарда (в обоих случаях генетическое исследование не проводилось).

Из анамнеза заболевания известно, что девочка с 7 лет наблюдалась неврологом по поводу интеллектуально-мнестического расстройства, обучалась в специализированной коррекционной школе. С 15 лет появились жалобы на ограничение бытовой физической нагрузки, в связи с чем была обследована. При проведении ЭхоКГ выявлена гипертрофия МЖП до 11 мм (Z-score +4,27), ЗС 16 мм (Z-score +7,72), в остальном без отклонений от нормы. При лабораторном обследовании отмечено повышение АСТ до 67,9 Ед/л (10–31), ЛДГ до 882,8 Ед/л (225–450 Ед/л). По данным СМЭКГ зарегистрировано 10 неустойчивых пароксизмов ПТ с ЧСС до 157 в мин., редкая ПЭ. Тредмил-тест пациентке не проводился. Были назначены бета-блокаторы (Атенолол в дозе 0,5 мг/кг/сут).

В течение года у ребенка отмечалась выраженная отрицательная динамика по данным ЭхоКГ в виде прогрессирования гипертрофии миокарда ЛЖ (МЖП в базальном сегменте 9 мм, на верхушке до 21 мм Z-score +15), ЗС до 16 мм Z-score +11,61), в связи с чем была направлена в НМИЦ им. В. А. Алмазова.

По лабораторным данным сохранялось повышение АСТ, ЛДГ, также отмечено повышение уровня тропонина I, NT-proBNP (значения указаны в табл. 2).

По данным ЭхоКГ — выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, преимущественно апикальных сегментов (МЖП — 20 мм (Z-score +8,94); ЗС до 21 мм (Z-score +11,94)), гипертрофия папиллярных мышц, признаки диастолической дисфункции ЛЖ. Объем левого предсердия оставался в норме, сократительная способность правого и левого желудочков была сохранена (рис. 4).

По данным глобального продольного стрейна ЛЖ выявлена зона гипокинезии в передних базальных сегментах, кровоснабжение которых осуществляется передней межжелудочковой артерией (ПМЖА). При проведении мультиспиральной компьютерной томографии коронарографии выявлен мышечный мостик в среднем сегменте ПМЖА протяженностью около 48 мм с компрессией до 70 % в систолу. Учитывая асимптомное течение мышечного мостика ПМЖА, принято решение воздержаться от хирургического вмешательства.

По данным МРТ сердца с контрастированием подтверждена гипертрофия миокарда ЛЖ, более выраженная в срединно-апикальных отделах. Размеры МЖП составляли 15 мм, ЗС до 20 мм. На отсроченных постконтрастных изображениях в максимально утолщенной части миокарда ЛЖ выявлены интрамуральные фиброзные измене-

ния (рис. 4). По данным СМЭКГ регистрировалась предсердная эктопическая активность, представленная 328 одиночными наджелудочковыми экстрасистолами, а также 17 неустойчивыми пароксизмами ПТ с ЧСС до 160 в мин.

Принимая во внимание выраженную гипертрофию миокарда с прогрессированием в динамике,

отягощенный семейный анамнез, высокий риск ВСС, с целью первичной профилактики ВСС пациентке была проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и увеличена доза бета-блокаторов (атенолол 2 мг/кг/сут), в том числе с целью подавления предсердной эктопической активности. При наблюдении в динамике устой-

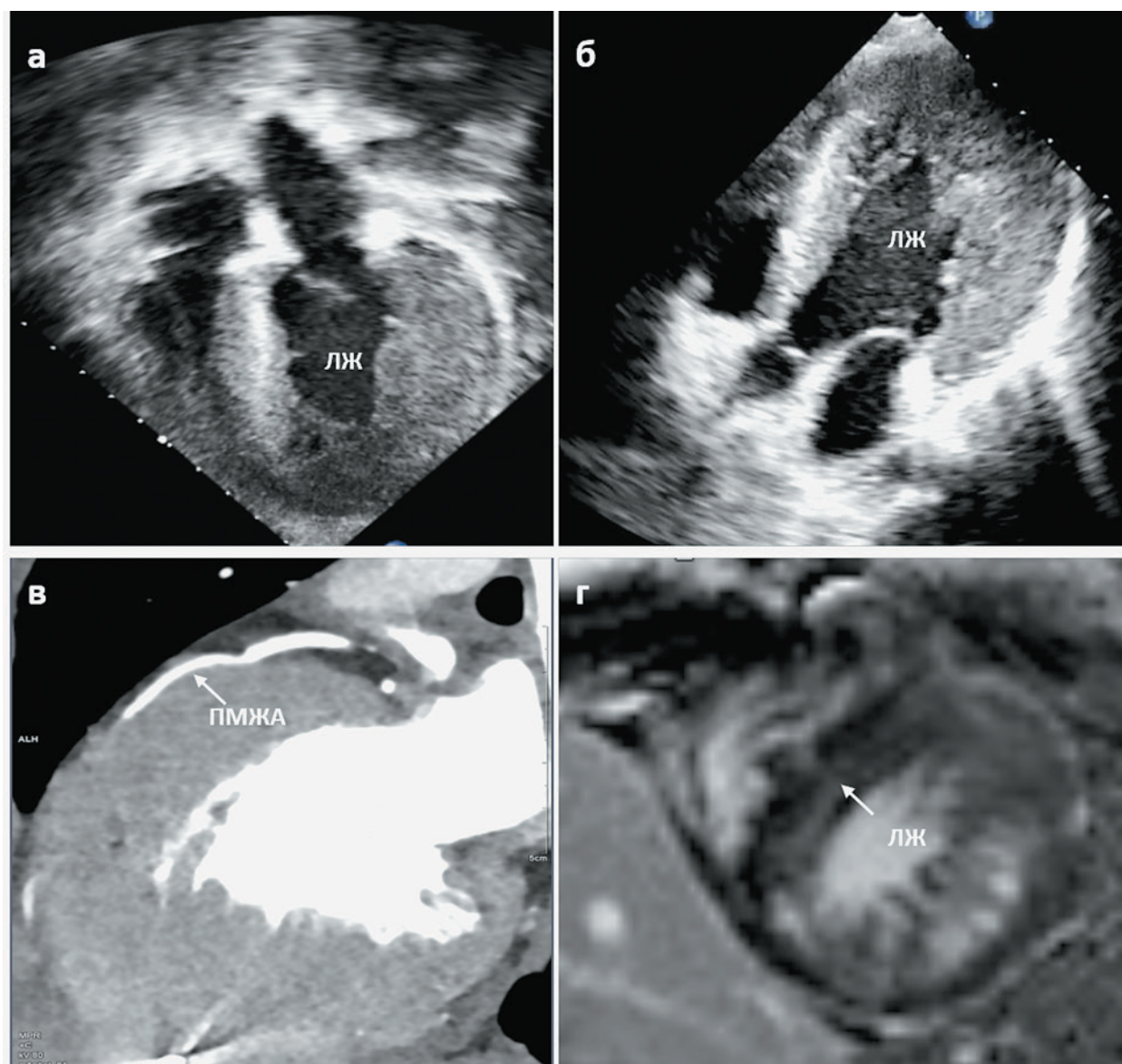


Рис. 4. Фрагменты эхокардиографии, МСКТ коронарографии и МРТ сердца с контрастированием пациентки 2 в возрасте 16 лет

Примечание: а — гипертрофия МЖП и ЗС левого желудочка, четырехкамерная позиция; б — гипертрофия верхушки ЛЖ, трехкамерная позиция; в — мышечный мостик ПМЖА по данным МСКТ коронарографии; г — участки фиброза миокарда левого желудочка (стрелка), отсроченное контрастирование, короткая ось.

Figure 4. Fragments of echocardiography, MSCT coronary angiography and MRI of the heart with contrast in patient 2 at the age of 16 years

Note: а — hypertrophy of the IVS and PW of the left ventricle, four-chamber position; б — hypertrophy of the LV apex, three-chamber position; в — muscle bridge of the LAD according to MSCT coronary angiography; д — areas of fibrosis of the left ventricular myocardium (arrow), late contrast enhancement, short axis.

чивых желудочковых нарушений ритма, срабатываний ИКД на фоне терапии атенололом в дозе 2 мг/кг/сут не зарегистрировано.

При офтальмологическом обследовании определялись признаки пигментного ретинита обоих глаз.

По данным стимуляционной электронейромиографии зарегистрированы негрубые изменения миогенного характера в двуглавой мышце плеча. МРТ мышц бедра, а также стимуляционная электронейромиография указанной области наличие патологических изменений не выявили. У девочки отмечалось интеллектуальное снижение (MMSE 20 баллов) без прогрессирования в динамике.

В ходе комплексного обследования обращали на себя внимание ультразвуковые признаки реактивных изменений печени в виде уплотнения тканей по ходу внутрипеченочных сосудов и желчных ходов. В связи с наличием повышения уровня ферментов, а также изменений, по данным ультрасонографии брюшной полости, девочке была проведена эластография печени и обнаружены признаки, соответствующие F2 стадии фиброза по шкале METAVIR. Она также наблюдалась у дерматолога в связи с наличием псориаза.

Клиническая картина мультисистемного поражения с преимущественным поражением сердца позволила заподозрить БД. С помощью таргетных панелей для высокопроизводительного секвенирования (NGS), охватывающих 17 генов, у пациентки была выявлена патогенная мутация в гене LAMP2 (c.928G> A (chrX:119576454 C>T, NM 001122606.1; rs104894858) в гетерозиготном состоянии, которая ассоциирована с БД. Данная мутация валидирована методом секвенирования по Сэнгеру.

Обсуждение

Согласно данным литературы, для БД характерны различия в клинической картине и течении заболевания в зависимости от пола. Как правило, у мужчин болезнь сопровождается поражением нескольких систем и органов, более тяжелым прогнозом и высокой летальностью во второй декаде жизни. У женщин заболевание характеризуется преимущественным вовлечением миокарда, в редких случаях отмечаются поражение мышц, нарушение когнитивных функций, а также офтальмологические проявления заболевания [10]. Особенностью представленных случаев является ранний дебют заболевания и мультисистемный вариант поражения, что весьма нетипично для течения БД у лиц женского пола. Основные данные клинической картины и лабораторно-инструментальных показателей пациенток с БД представлены в таблице 3.

В описанных нами случаях у обеих девочек первые признаки заболевания были зарегистрированы в более раннем возрасте, чем это характерно для девочек с БД: в первом случае — это поражение глаз в 3 года, во втором — поражение нервной системы в возрасте 7 лет. Примечательно, что, по данным J. M. Yang с соавторами (2020), поражение органов зрения происходит в поздний период и медленно прогрессирует. Так, в ходе двенадцатилетнего наблюдения за двумя женщинами с пигментной ретинопатией на фоне БД не было отмечено клинически значимого ухудшения остроты зрения или нарушения цвет-различающей функции [11]. В то же время рядом авторов пигментная ретинопатия, наоборот, рассматривается как один из ранних и порой единственных признаков наличия мутации в гене LAMP2. Интересно заключение В. Kousal и коллег (2021), которое было сделано после досконального изучения глазного дна 10 пациентов с БД и 1 носителя гена без клинических признаков заболевания. Так, у бессимптомной женщины отмечались аномальные паттерны при аутофлюоресцентной оценке в одном глазу, при нормальных данных других офтальмологических исследований [12]. Таким образом, офтальмологическое исследование является важным методом в алгоритме первичной диагностики БД в семьях с ранее известными случаями данного заболевания.

Следует отметить, что неврологические нарушения в виде умственной отсталости или когнитивного дефицита более характерны для мальчиков и встречаются примерно в 70–95 % случаев. Как правило, данные нарушения представляют собой легкие формы когнитивных расстройств [6]. У пациентки 2 наблюдался когнитивный дефицит, а также негрубые изменения миогенного характера в двуглавой мышце плеча, что, согласно литературным данным, редко встречается у женщин [6, 9].

У обеих девочек была обнаружена гипертрофия миокарда без обструкции выходного тракта ЛЖ, в возрасте 13 и 15 лет, что соответствует литературным данным. Так, согласно М. Brambatti с соавторами (2019), возраст дебюта фенотипа ГКМП имеет достоверную разницу у мужчин и у женщин и составляет 14 (10,0–18,0) и 16 (12,5–25,5) лет соответственно [8]. Фенотипические варианты поражения сердца также имеют гендерные особенности. Так, исследование М. Brambatti и коллег показало, что у женщин чаще регистрируются фенотипы ГКМП и ДКМП, 70,3 % и 29,3 % соответственно. У мужчин преимущественно встречается фенотип ГКМП — в 96,2 % случаев [8]. При этом различий в частоте обструкций выходного тракта ЛЖ в зависимости от пола не зарегистрировано.

Таблица 3. Данные клинической картины и лабораторно-инструментальных показателей пациенток

Table 3. Clinical, laboratory, instrumental features of patients

Параметр	Пациентка 1	Пациентка 2
Наблюдение с (возраст), лет	3	7
Дебют заболевания (поражение органа-мишени)	пигментная ретинопатия	когнитивные нарушения
Поражение сердца (да/нет)	Да	Да
Фенотип КМП	Гипертрофический	Гипертрофический
Возраст дебюта КМП	13	15
Отягощенный семейный анамнез со стороны сердечно-сосудистой системы (да/нет)	Нет	Да
Возраст установления диагноза БД	13	15
Ретинопатия (да/нет)	Да	Да
Когнитивные расстройства (да/нет)	Нет	Да
Миопатический компонент (да/нет)	Нет	Да
Предсердные нарушения ритма (да/нет)	Да	Да
АСТ (10–31) Ед/л	51	61,6
ЛДГ (225–450) Ед/л	470	1004
КФК (35–165 Ед/л)	185	118
Тропонин I (0–0.016 нг/мл)	7.433	0.084
NT-proBNP (< 206 пг/мл)	722	2933
Локализация гипертрофии	срединные, апикальные сегменты	срединные, апикальные сегменты
МЖП, мм	23	20
Z-score МЖП (Boston Z-score)	9.5	8.63
ЗС, мм	23	21
Z-score ЗС (Boston Z-score)	11.5	8.8
Наличие обструкции на ВТЛЖ (да/нет)	Нет	Нет
Сократительная способность ЛЖ	Норма	Норма
Диастолическая дисфункция ЛЖ (да/нет)	Да	Да
Индекс объема ЛП, мл/м ² (< 34)	36	22
Наличие фиброза по данным МРТ сердца (да/нет)	Да	Да
Степень фиброза по данным МРТ сердца	распространенный	очаговый

Примечание: КМП — кардиомиопатия; БД — болезнь Данона; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК — креатинфосфокиназа; КФК-МВ — фракция МВ креатинфосфокиназы; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа); МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note: CMP — cardiomyopathy; DD — Danon disease; AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; CPK — creatine phosphokinase; CPK-MB — creatine phosphokinase fraction MB; NT-proBNP — N-terminal propeptide of natriuretic hormone (B-type); IVS — interventricular septum; PW — posterior wall; LVOT — left ventricular outflow tract; LV — left ventricle; LA — left atrium; MRI — magnetic resonance imaging.

В обоих представленных клинических случаях регистрировались суправентрикулярные нарушения ритма в виде ПТ, ПЭ. По данным исследования S. Jhaveri с соавторами (2019), у половины пациентов с БД отмечались суправентрикулярные нарушения ритма, наиболее часто ПТ и фибрилляция предсердий [13].

На ЭКГ у пациентов с БД нередко выявляется паттерн предвозбуждения желудочков с участием дополнительных путей проведения (атриовентрикулярных или, наиболее часто, фасцикуловентрикулярных). Так, D. Bousek с коллегами (2011) обнаружили признаки предвозбуждения желудочков у 68,2 % мужчин и 26,7 % женщин при регистрации поверхностной ЭКГ, которые были отнесены к проявлению феномена WPW [5]. Однако следует отметить, что ни одному пациенту при этом не выполнялось электрофизиологическое исследование с целью подтверждения дополнительных путей проведения [5].

Интересной является интерпретация паттерна предвозбуждения желудочков на ЭКГ у пациентов с БД в разных исследованиях.

По одной из гипотез, экстраполируя результаты исследований на животных с мутациями PRKAG2, считалось, что миоциты, накапливающие гликоген, нарушают целостность атриовентрикулярного фиброзного кольца. Таким образом, аномальные атриовентрикулярные соединения и обуславливают характерный паттерн, также наблюдаемый у пациентов с БД [14].

Другой гипотезой является наличие фасцикуловентрикулярных путей, которые представляют собой дополнительные пути проведения, соединяющие пучок Гиса или его ветви с рабочим миокардом желудочка. Поскольку эти пути не сообщаются с предсердиями и желудочками и расположены дистальнее атриовентрикулярного узла, фасцикуловентрикулярные пути не могут служить субстратом для возникновения тахикардии re-entry [14].

Так, Jhaveri и коллеги в своей работе подтвердили наличие фасцикуловентрикулярных путей у 3 из 4 пациентов, имевших признаки предвозбуждения желудочков [13]. Авторы объясняют этиологию преждевременного возбуждения желудочков у некоторых пациентов с БД именно наличием фасцикуловентрикулярных путей, а не атриовентрикулярных путей [13].

В то же время Konrad с коллегами, которые выполнили эндокардиальное электрофизиологическое исследование 4 пациентам мужского пола с признаками феномена WPW по данным ЭКГ, не подтвердили наличие дополнительных путей проведения ни в одном из четырех случаев [15].

В нашем исследовании у пациентки 1 также были выявлены изменения на ЭКГ, которые описывались как признаки предвозбуждения желудочков — феномен WPW. Однако при проведении эндокардиального ЭФИ данных за наличие дополнительного пути проведения получено не было.

Обеим нашим пациенткам была проведена имплантация ИКД, которая рекомендована для профилактики ВСС. Между тем, стоит отметить, что ИКД не всегда эффективен в предупреждении жизнеугрожающих нарушений ритма при БД. Так, Maon с соавторами (2009) показали, что у 5 из 7 пациентов с ИКД при проспективном наблюдении летальный исход наступил в результате эпизода фатальной аритмии [16], и только своевременная трансплантация сердца (ТС) способствовала выживаемости при БД [8]. Это также подтверждается результатами наблюдательного исследования K. N. Hong и коллег (2022), в котором из 38 трансплантированных пациентов (соотношение мужчин и женщин 1:1) 5-летняя выживаемость после ТС составила 87,1 % (95 % ДИ: 63,6 %–95,9 %) случаев [17].

Следует отметить, что декомпенсация сердечной недостаточности у мужчин наблюдается раньше, чем у женщин 21 (17,0–25,0) лет и 28 (18,0–50,0) лет соответственно. При этом возраст первичного комбинированного исхода (смерть, VAD, ТС), согласно литературным данным, у мужчин составляет 23 (19,0–32,0) года, у женщин 38 (28,0–52,0) лет [18]. В представленных нами клинических случаях у обеих девочек в настоящее время сохранена сократительная способность правого и левого желудочков. Они получают антиаритмическую терапию с положительным эффектом и симптоматическую терапию.

Представленные клинические случаи характеризуются полиорганностью поражения. Согласно D. Miani с соавторами (2012), такое разнообразие клинических проявлений у гетерозиготных женщин может быть связано с ошибкой X-инактивации немутированной хромосомы или с неоднородным распределением потери LAMP2 вследствие зональной инактивации X-хромосомы [18]. Молекулярно-генетическое исследование, проведенное у наших пациенток, подтвердило наличие патогенной мутации в гене LAMPB2.

По данным литературы, одним из наиболее часто встречающихся вариантов гена является мутация с.928G>A (с пропуском экзона 7), которая была обнаружена у пациентки 2. Gourzi и коллеги (2018) описали клинический случай развития заболевания у сестер-близнецов, у которых была обнаружена мутация с.928G>A и дебют заболе-

вания после 30 лет был ассоциирован с развитием выраженной дилатации камер сердца с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью [19]. Другие сообщения о пациентах с данной мутацией описывали типичное течение БД у мальчиков с проявлениями миопатии и фенотипа ГКМП [20]. Другой случай данной патологии, описанный Рора с соавторами (2020), у женщины 24 лет с мутацией с.928G>A указывает на возможную конверсию фенотипа кардиомиопатии на фоне острого миокардита. Обнаруженные признаки гипертрофии кардиомиоцитов и нарушения архитектоники миокарда по результатам эндомикардиальной биопсии у данной пациентки послужили поводом для проведения молекулярно-генетического исследования [21].

Мутация с.864+3_864+6delGAGT, которая была обнаружена у первой пациентки, реже описывается в научной литературе. Вуй и коллеги (2008) привели случай течения БД у 16-летнего юноши, у которого преобладали симптомы гипертрофического фенотипа кардиомиопатии (КМП) и миопатии. Подростку дважды была проведена ТС, однако после второй трансплантации проявились синдромы выраженной миопатии [22]. Другой случай БД с подобной мутацией был описан в Республике Беларусь: у 30-летнего мужчины отмечалась симметричная форма гипертрофического фенотипа КМП с конверсией в дилатационный фенотип, признаки периферической миопатии и снижение когнитивного статуса. Пациенту было имплантировано ресинхронизирующее устройство с функцией кардиовертера-дефибриллятора с последующим наблюдением [23].

Необходимо подчеркнуть, что разработка генной терапии, в том числе и для БД, на сегодня является одним из перспективных направлений. Так, Rossano с соавторами (2022) представил результаты первой фазы клинического испытания препарата RP-A501 — аденоассоциированного вируса, содержащего нормальную копию человеческого гена LAMP2B, — у мужского пола с БД, в данное исследование вошли только 2 мальчика. Ученые продемонстрировали безопасность и эффективность данной терапии. Согласно результатам исследования, у пациентов наблюдается повышение экспрессии LAMP2B, отмечено улучшение аутофагии в кардиомиоцитах, а также выявлена положительная динамика лабораторных, эхокардиографических и клинических параметров. В настоящее время планируется проведение второй фазы исследования [24].

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют ранний дебют БД у дево-

чек (3 и 7 лет), первичной манифестацией которой являются поражения органов зрения и неврологические нарушения, что весьма нехарактерно для женского пола. Следует отметить, что, несмотря на наличие типичных патогномоничных признаков заболевания, для постановки верного диагноза в обоих случаях потребовалось около 10 лет. Сложности диагностики, на наш взгляд, в первую очередь обусловлены недостаточной осведомленностью практикующих врачей о том, что БД у девочек может протекать с неклассической для них клинической картиной. Только тщательное обследование и выявление прогрессирующей гипертрофии миокарда в совокупности с другими клиничко-инструментальными данными, в том числе результатами молекулярно-генетического исследования, позволили заподозрить и подтвердить мультисистемное генетическое заболевание из группы болезней накопления гликогена — БД.

Заключение

Ранний дебют заболевания и нетипичная клиническая картина с развитием мультисистемного поражения при БД также встречаются у девочек. Ранняя диагностика основывается на патогномоничных клиничко-инструментальных признаках заболевания, таких как экстракардиальные нарушения, поражение сердца,отягощенный семейный анамнез, случаи ВСС в семье. Тщательное мультидисциплинарное обследование детей до генетической верификации позволяет заподозрить наследственное заболевание с высоким риском ВСС — БД. Безусловно, ключевая роль в диагностике данной патологии принадлежит молекулярно-генетическому исследованию. Подробное изучение фенотип-генотипических корреляций в будущем позволит как выявить факторы неблагоприятного течения заболевания, так и определиться с тактикой ведения пациентов с БД.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

Список литературы / References

1. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology*. 1981;31(1):51–57. DOI:10.1212/wnl.31.1.51.
2. Nishino I, Fu J, Tanji K, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000;406(6798):906–910. DOI:10.1038/35022604.
3. List of variants in gene LAMP2. Clin Var Miner database <https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-gene/LAMP2/significance/any.htm> (28 July 2023)
4. Yang Z, Funke BH, Cripe LH, et al. LAMP2 microdeletions in patients with Danon disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(2):129–137. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.901785.
5. Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med*. 2011;13(6):563–568. DOI:10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
6. Sugie K, Komaki H, Eura N, et al. A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3507. Published 2018 Nov 8. DOI:10.3390/ijms19113507.
7. Prall FR, Drack A, Taylor M, et al. Ophthalmic manifestations of Danon disease. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1010–1013. DOI:10.1016/j.ophtha.2006.02.030.
8. Brambatti M, Caspi O, Maolo A, et al. Danon disease: Gender differences in presentation and outcomes. *Int J Cardiol*. 2019;286:92–98. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.01.020.
9. López-Sainz Á, Salazar-Mendiguchía J, García-Álvarez A, et al. Clinical Findings and Prognosis of Danon Disease. An Analysis of the Spanish Multicenter Danon Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(6):479–486. DOI:10.1016/j.rec.2018.04.035.
10. Lotan D, Salazar-Mendiguchía J, Mogensen J, et al. Clinical Profile of Cardiac Involvement in Danon Disease: A Multicenter European Registry. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(6):e003117. DOI:10.1161/CIRCGEN.120.003117.
11. Yang JM, Lee BH, Nam GB, et al. Long-Term Follow-Up of Peripheral Pigmentary Retinopathy in Asian Patients with Danon Disease. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1356. DOI:10.3390/genes11111356.
12. Kousal B, Majer F, Vlaskova H, et al. Pigmentary retinopathy can indicate the presence of pathogenic LAMP2 variants even in somatic mosaic carriers with no additional signs of Danon disease. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(1):61–68. DOI:10.1111/aos.14478.
13. Jhaveri S, Herber J, Zahka K, et al. Arrhythmias and fasciculoventricular pathways in patients with Danon disease: A single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(10):1932–1938. DOI:10.1111/jce.14049.
14. Montañés ME, Granados MA, Valverde M, et al. Wolff Parkinson white pattern in Danon disease: When preexcitation is not what it seems. *J Electrocardiol*. 2020;62:161–164. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2020.08.020.
15. Konrad T, Sonnenschein S, Schmidt FP, et al. Cardiac arrhythmias in patients with Danon disease. *Europace*. 2017;19(7):1204–1210. DOI:10.1093/europace/euw215.
16. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA*. 2009;301(12):1253–1259. DOI:10.1001/jama.2009.371.
17. Hong KN, Battikha C, John S, et al. Cardiac Transplantation in Danon Disease. *J Card Fail*. 2022;28(4):664–669. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.11.007.
18. Miani D, Taylor M, Mestroni L, et al. Sudden death associated with danon disease in women. *Am J Cardiol*. 2012;109(3):406–411. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.09.024.
19. Gourzi P, Pantou MP, Gkouziouta A, et al. A new phenotype of severe dilated cardiomyopathy associated with a mutation in the LAMP2 gene previously known to cause hypertrophic cardiomyopathy in the context of Danon disease. *Eur J Med Genet*. 2019;62(1):77–80. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.05.015.
20. Bertini E, Donati MA, Broda P, et al. Phenotypic heterogeneity in two unrelated Danon patients associated with the same LAMP-2 gene mutation. *Neuropediatrics*. 2005;36(5):309–313. DOI:10.1055/s-2005-872844.
21. Popa MA, Klingel K, Hadamitzky M, et al. An unusual case of severe myocarditis in a genetic cardiomyopathy: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4(4):1–7. Published 2020 Jun 9. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa124.
22. Bui YK, Renella P, Martinez-Agosto JA, et al. Danon disease with typical early-onset cardiomyopathy in a male: focus on a novel LAMP-2 mutation. *Pediatric Transplantation*. 2008;12(2):246–250. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00874.x.
23. Vaikhanskaya T, Sivitskaya L, Danilenko N. Danon disease: A rare systemic disorder with the LAMP2-cardiomyopathy. *Russ J Cardiol*. 2017;10 (150): 93–99. In Russian [Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. и др. Болезнь Данона: редко выявляемое системное заболевание с LAMP2-кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. 2017; 10(150):93–99]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-93-99.
24. Rossano J, Taylor M, Lin K, et al. Abstract 11117: Phase 1 Danon Disease Results: The First Single Dose Intravenous (IV) Gene Therapy (RP-A501) With Recombinant Adeno-Associated Virus (AAV9:LAMP2B) for a Monogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2022;146:A11117. DOI: 10.1161/circ.146.suppl_1.11117Circulation. 2022;146:A11117.

Информация об авторах:

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически

обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Абдуллаев Александр Низаминович, врач — детский кардиолог, слушатель цикла профессиональной переподготовки «детская кардиология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, врач — детский кардиолог высшей категории, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжков Антон Владимирович, врач-рентгенолог, заведующий отделением магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баев Микаэл Сагитович, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., врач-педиатр, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Svetlana G. Fetisova, Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Darya Yu. Alekseeva, SM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized

Medicine of the Almazov National Medical Research Centre;

Alexander N. Abdullaev, pediatric cardiologist, student of the cycle of professional retraining “children’s cardiology” of the Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana L. Vershinina, pediatric cardiologist of the highest category, Head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre,

Anton V. Ryzhkov, radiologist, Head of the Department of Magnetic Resonance Imaging of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Makael S. Baev, Radiologist, Department of Magnetic Resonance Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana M. Pervunina, MD, pediatrician, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Elena S. Vasichkina, PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.