

Е.В.Шляхто, А.Я.Гудкова, И.О.Киселев, А.А.Костарева

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СЕМЕЙНЫХ ФОРМ ДИЛЯТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ*Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. Акад. И.П.Павлова*

Рассматриваются генетические причины развития некоторых наследственных форм кардиомиопатий, связанных с мутациями тяжелых цепей в-миозина, миозин-связывающего белка С, сердечного тропонина Т, б-тропомиозина, сердечного тропонина I, тайтин, тяжелых цепей б-миозина, дистрофина, ламина, десмина.

Ключевые слова: кардиомиопатии, миопатии, генетические причины, структурные белки, саркомерные белки, клинические особенности

Рассматриваются генетические причины развития некоторых наследственных форм кардиомиопатий, связанных с мутациями тяжелых цепей в-миозина, миозин-связывающего белка С, сердечного тропонина Т, б-тропомиозина, сердечного тропонина I, тайтин, тяжелых цепей б-миозина, дистрофина, ламина, десмина.

Ключевые слова: кардиомиопатии, миопатии, генетические причины, структурные белки, саркомерные белки, клинические особенности

В течение долгого времени группа кардиомиопатий (КМП) считалась заболеваниями с неизвестной этиологией. Однако, с развитием молекулярно-генетических методов и молекулярной кардиологии была обнаружена связь этой группы заболеваний с генетическими дефектами синтеза различных белков кардиомиоцитов. Считается, что на долю генетически обусловленных КМП приходится примерно 30% случаев [1, 2]. В настоящее время известно, что возникновение гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) связано с мутациями генов саркомерных белков и, как следствие, нарушением структуры и функции основной сократительной единицы мышечной клетки - саркомера.

Это приводит к возникновению ранней, часто внутриутробной гипертрофии кардиомиоцитов, которая является закономерной компенсаторной реакцией в ответ на несостоятельность миофибрилл. К настоящему времени описаны десятки мутаций, затрагивающие гены таких белков, как тяжелые цепи в-миозина, миозин-связывающий белок С, сердечный тропонин Т, б-тропомиозин, сердечный тропонин I, легкие цепи миозина (essential), легкие цепи миозина (regulatory), сердечный б-актин, тайтин, тяжелые цепи б-миозина.

Помимо мутаций генов саркомерных белков, мутации генов калиевых потенциал-зависимых каналов, протеинкиназы А (γ-субъединицы) и митохондриальной ДНК могут послужить причиной развития гипертрофической кардиомиопатии [3] (табл. 1).

Причинами развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) также могут являться дефекты саркомерных белков кардиомиоцитов, таких как сердечный актин и б-тропомиозин. Вместе с тем к настоящему времени накоплены данные о роли белков цитоскелета в развитии наследственных дилатационных кардиомиопатий (табл. 2). При этом часто патология сердечно-сосудистой системы является не единственным фенотипическим проявлением заболевания, а сочетается с нейромышечными симптомами. Этим обусловлен тот факт, что некоторые гены, вызывающие развитие генетически обусловленной ДКМП, впервые были открыты и описаны имен-

но в связи с наследственными нейромышечными заболеваниями. В настоящее время разработаны алгоритмы диагностики наследственных форм ДКМП, основанные на данных анамнеза, клинического и инструментального исследования, а также дополненные современными молекулярно-генетическими методами (схема 1) [4]. В настоящем обзоре представлены данные о молекулярно-генетических основах и особенностях клинического течения некоторых семейных форм ДКМП.

ДКМП, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФЕКТАМИ ГЕНА ДИСТРОФИНА

Название этого белка прежде всего связано с мышечными дистрофиями Дюшена и Бекера. Это тяжелые, генетически обусловленные нейромышечные заболевания, хорошо известные в педиатрической и неврологической практике [5]. Вариант Дюшена характеризуется более агрессивным течением заболевания, быстрым развитием и прогрессированием мышечной слабости, ранним вовлечением в процесс дыхательной мускулатуры и, как правило, гибелью больных в молодом возрасте от явлений дыхательной недостаточности. Мутация, лежа-

Таблица 1.
Гены, ответственные за развитие только ГКМП.

Локус	Сопутствующий фенотип	Белок
11p11	нет	Миозин - связывающий белок С
19p13	нет	Сердечный тропонин I
3p21	Скелетная миопатия	Легкие цепи миозина (essential)
12q23	Скелетная миопатия	Легкие цепи миозина (regulatory)
1p34	нет	Калиевые каналы
7q22	нет	Гамма-субъединица протеинкиназы А
14q	нет	Тяжелые цепи альфа-миозина

Таблица 2.

Гены, ответственные за развитие только ДКМП.

Локус	Сопутствующий фенотип	Белок
1q32	нет	?
2q11-q22	нет	?
2q31	нет	?
9q13-q22	нет	?
10q21-q23	пролапс митрального клапана	?
1p1-q21	нарушения проводимости	ламин А/С
2q11-q22	нарушения проводимости	?
3q22-p25	нарушения проводимости	?
19q13	нарушения проводимости	?
2q35	скелетная миопатия	десмин
6q23	скелетная миопатия	
Xp21	скелетная миопатия	дистрофин
Xq28	низкий рост и нейтропения	таффазин
6q23-q24	сенсоневральная тугоухость	?

щая в основе данного заболевания, приводит к образованию стоп-кодона и дефекту трансляции гена дистрофина, что приводит к полному отсутствию белка в мышечной ткани и обуславливает раннее появление клинических симптомов и быструю прогрессию заболевания [6].

При мышечной дистрофии Бекера мутация не приводит к полному прекращению синтеза белка, но его количество в мышечной ткани значительно снижено. Болезнь позже манифестирует, прогрессирует медленнее и приводит к инвалидизации лишь в третьей-четвертой декаде жизни [7]. Помимо скелетных мышц, дистрофин также экспрессируется в миокарде и нервной ткани. Поэтому, наряду с мышечной слабостью у больных с данной формой мышечной дистрофии часто определяется снижение интеллекта и значительный когнитивный дефицит [5].

Однако, наиболее часто у этих больных обнаруживается патология сердечно-сосудистой системы в виде синусовой тахикардии, дефектов проведения, развития ДКМП и сердечной недостаточности. При этом, кардиальный фенотип несколько отличается у больных с мышечной дистрофией Дюшена и Бекера. В первом случае патология сердечно-сосудистой системы может не иметь яркого клинического проявления в связи с выраженной мышечной слабостью и ограниченной физической активностью. Иная клиническая картина наблюдается у больных мышечной дистрофией Бекера. В отсутствие выраженных мышечных нарушений и при относительно сохраненной физической активности ДКМП у таких больных может стать доминирующей в клинической картине заболевания. В этом случае быстрое прогрессирование сердечной недостаточности в течение 1-2 лет без своевременной трансплантации сердца нередко является причиной гибели больных [8].

Характерной чертой данных заболеваний является стойко повышенный уровень ММ-фракции креатинфосфокиназы (КФК), что связано с дистрофическими и атрофическими процессами в мышечной ткани, а также с гибелью миоцитов [5]. Другой характерной чертой мышечной дистрофии Дюшена и Бекера является сцеплен-

ный с X-хромосомой характер наследования, при котором женщины являются носителями заболевания и редко имеют развернутую клиническую картину.

Сложность изучения дистрофина связана с большой длиной его гена, который состоит из 79 экзонов и является самым длинным в геноме человека. Это обуславливает технические и методологические трудности при его изучении. В организме здорового человека дистрофин определяется в нейронах, гладкой и скелетной мускулатуре, а также в миокарде. Экспрессия белка в каждой из тканей определяется работой одного из тканеспецифических промоторов (мышечного, мозгового и промотора клеток Пуркинье в мозжечке), что обуславливает синтез различных тканеспецифических форм белка. В мышечных клетках N-концевой участок молекулы связан со структурой саркомера посредством актин-связывающего центра, а С-терминальный - с наружной клеточной мембраной и, посредством трансмембранного гликопротеинового комплекса, с экстрацеллюлярным матриксом. Таким образом, дистрофин осуществляет связь и взаимодействие внутриклеточных структур кардиомиоцита с межклеточным пространством. В сокращающейся клетке дистрофин вместе с трансмембран-

Схема 1.**Диагноз ДКМП:***Первый шаг - клиническое обследование*

- сбор анамнеза
- ЭКГ
- Эхо-КГ

Второй шаг - коронарная ангиография

- эндомиокардиальная биопсия

Диагноз семейной формы ДКМП:

- семейная история заболевания
- клинической, не инвазивное скрининговое исследование родственников
- генетический анализ пробандов

Предполагаемая этиология семейной формы ДКМП:*Дефект гена дистрофина*

- X-сцепленное наследование
- повышение ММ-фракции КФК, МВ-фракция в норме
- возможное сочетание с миопатией

Дефект генов белков дистрофин-ассоциированного комплекса

- рецессивный тип наследования
- близкородственные браки
- признаки миопатии

Дефект гена ламина А/С

- аутосомно-доминантный тип наследования
- сочетание с нарушениями АВ-проведения

Дефект гена десмина

- аутосомно-доминантный тип наследования
- сочетание с нарушениями ритма и АВ-проведения
- возможное сочетание с дистальной миопатией

Дефект гена таффазина

- X-сцепленное наследование
- манифестация в раннем детском возрасте
- сочетание с нейтропенией и ацидурией

ным гликопротеиновым комплексом обеспечивает передачу силы сокращения от саркомера к белкам экстрацеллюлярного матрикса.

Большинство описанных к данному моменту мутаций гена дистрофина локализованы в начальной (1-2 экзоны) или центральной (48-49 экзоны) части гена. Вероятно, дефекты данных функциональных участков молекулы являются наиболее значимыми для нормального функционирования мышечной клетки. Остается не ясным, каким образом дефекты одного и того же гена приводят к развитию различных фенотипов: изолированно мышечного, кардиального или сочетанного. Учитывая сплайсинговый механизм большинства описанных мутаций гена дистрофина, наиболее вероятной представляется гипотеза о нарушении тканеспецифичных сплайсинговых центров гена, приводящем к изолированному поражению скелетной или сердечной мускулатуры [10]. В клиническом плане важно отметить, что ДКМП, вызванная поражением начальной части гена протекает более тяжело по сравнению с более доброкачественной формой на фоне мутации центральной части гена [10]. Однако, клиническая картина заболевания может отличаться даже у членов одной и той же семьи, несущих одинаковый генетический дефект. Неполная пенетрантность и разная степень вовлечения мышечной системы - от изолированных морфологических признаков до клинически выраженной миопатии - обуславливают вариабельность картины заболевания [10].

Говоря о роли дистрофина в развитии ДКМП необходимо упомянуть о влиянии вирусной инфекции на структуру и функции этого белка. Связь ДКМП с перенесенным в прошлом вирусным миокардитом неоднократно отмечалась клиницистами. Однако, точные патогенетические механизмы воздействия вируса на миокард, приводящие к развитию ДКМП и СН, на протяжении долгого времени оставались неясными. В 1999 году Badorff и соавторы показали, что при Коксаки-вирусной инфекции протеиназа А, входящая в состав энтеровирусов и обеспечивающая встраивание вируса в клетку, способна вызывать протеолиз дистрофина [14] (рис. 1). Это приводит к нарушению его функции и потере структурной связи саркомер-мембрана-экстрацеллюлярный матрикс, что может являться одним из механизмов возникновения ДКМП вследствие энтеровирусной инфекции.

Позже было показано, что мутация гена d-саркогликана - одного из компонентов трансмембранного дистрофин-ассоциированного комплекса - может являться причиной наследственной и спорадической форм ДКМП [2]. Таким образом, к настоящему моменту получены доказательства того, что структура, состоящая из белка дистрофина и ассоциированного с ним гликопротеинового трансмембранного комплекса и обеспечивающая связь саркомера с экстрацеллюлярным матриксом, является важным функциональным звеном мышечной клетки. Нарушение его целостности вследствие генетических дефектов или воздействия вирусной инфекции может привести к запуску патологических процессов в миокарде и развитию ДКМП. Стойкое повышение ММ-фракции креатинфосфокиназы, X-сцепленный характер наследования и тяжелое течение заболевания у лиц мужского пола должно являться поводом для более детально-

го обследования больных с целью исключения дистрофиопатии. При неполной пенетрантности заболевания и спорадических формах наследственный анамнез ДКМП может отсутствовать, тогда лабораторные признаки будут единственным аргументом в пользу патологии дистрофина. Тщательное обследование мышечной системы, проведение электромиографии, а при необходимости, и биопсии скелетных мышц является обязательным в обследовании таких больных.

ДКМП, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФЕКТАМИ ГЕНА ДЕСМИНА

В 1978 году Fardeu описал случай семейной дистальной миопатии с аккумуляцией гранулофиламентов в мышечных клетках и предположил связь данного заболевания с патологией десмина. В течение последующих 20 лет накапливались данные о наследственной дистальной миопатии в сочетании с кардиомиопатией и аккумуляцией десминовых филаментов в клетке. Однако, только в 1998 году Goldfarb впервые доказал связь данной формы заболевания с дефектом гена десмина [15].

Десмин - цитоскелетный белок молекулярной массой 53 кДа, относящийся к классу промежуточных филаментов и являющийся специфичным для мышечной ткани. В мышечных клетках волокна десмина образуют сеть, связывающую миофибриллы друг с другом, с ядерной и наружной мембраной, а также с другими органеллами. Связь десминовых филаментов с миофибриллами осуществляется в области Z-дисков. Несмотря на хорошо изученную структуру десмина, роль этого белка в нормальном развитии и функционировании мышечной клетки до конца не ясна. Несомненно, десмин участвует в сохранении клеточной целостности и обеспечивает устойчивость клетки к механическому стрессу в процессе сокращения-растяжения. Он вовлечен в процесс стаби-

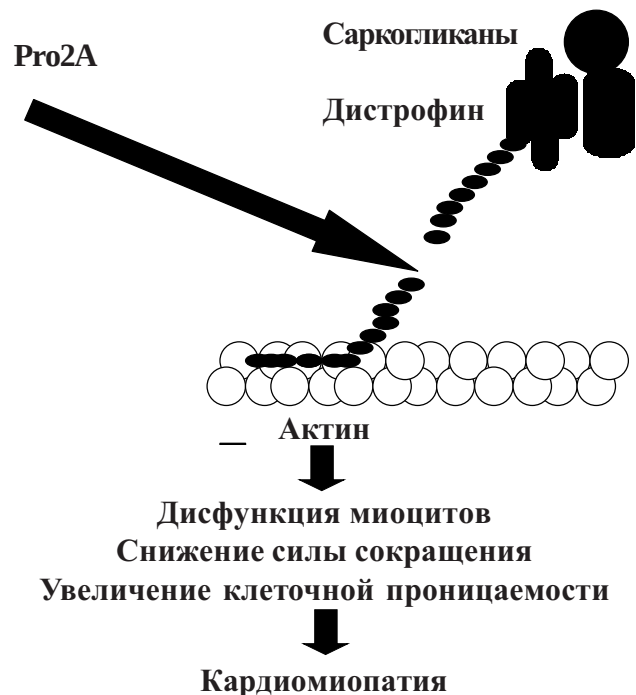


Рис. 1. Воздействие вирусной протеиназы Pro2A на трансмембранный дистрофин-саркогликановый комплекс.

лизации и поддержания целостности миофибрилл, а также поддержания их поперечного прилегания [16, 17]. Поскольку сокращение каждого мышечного волокна является результатом сокращения отдельных составляющих его миофибрилл, их синхронное сокращение с одинаковым укорочением саркомеров является необходимым условием эффективной работы мышечной клетки. Волокна десмина, соединяясь с Z-дисками, сохраняют длину саркомера одинаковой во время сокращения-расслабления, что обеспечивает увеличение силы сокращения мышечных клеток [18].

Другой важной функцией десмина в мышечных клетках является взаимодействие с клеточными органеллами и определение их пространственного расположения. Последнее время накапливаются данные об участии десмина в процессе сигнальной трансдукции и передачи механических стимулов из внеклеточного пространства к ядру [19]. Это может иметь значение при развитии процессов гипертрофии миоцитов в ответ на нагрузку давлением и объемом. Возможность десмина влиять на внутриядерные события, а также его участие в генной регуляции показано различными авторами [20, 21]. К настоящему времени описано 11 мутаций гена десмина, большинство из которых локализованы в С-карбокситерминальной части белка, что соответствует 5 и 6 экзону.

В клинической картине десминовых кардиомиопатий на первый план выступают нарушения ритма. Наиболее часто болезнь дебютирует с нарушений атриовентрикулярной (АВ) проводимости, которые за короткое время прогрессируют, приводя к полному АВ блоку. Зачастую синкопальные состояния являются первыми клиническими проявлениями заболевания и требуют постановки электрокардиостимулятора. Нарушения ритма являются одной из частых причин летального исхода и определяют высокую частоту внезапной смерти у таких больных. Именно поэтому общепринятой тактикой при семейных случаях заболевания является установка электрокардиостимулятора при минимальных признаках нарушения ритма и проводимости, еще на этапе блокады ножек пучка Гиса.

Более сложными в плане распознавания являются спорадические случаи, особенно если нарушения проводимости являются первым и долгое время единственным проявлением заболевания, а клиника скелетной миопатии появляется в более позднем возрасте. В этом случае нарушения проводимости в раннем возрасте могут первоначально расцениваться как проявление/следствие миокардита, и отсутствие своевременной установки кардиостимулятора может привести к внезапной смерти пациента. Причина, по которой кардиомиоциты проводящей системы сердца являются наиболее чувствительными к нарушению структуры промежуточных филаментов, не ясны. Вероятно, десмин обладает особыми функциями, которые обеспечивают механизм нормальной передачи импульса. В связи с этим интересен факт участия десминовых филаментов в организации структуры вставочных дисков. Однако, уточнение роли десмина в механизме передачи импульса требует дальнейших исследований.

Другим признаком десминовой кардиомиопатии может являться дилатация камер сердца, приводящая к

снижению систолической функции и развитию застойной сердечной недостаточности. В четырех из одиннадцати подтвержденных случаев десминовых миопатий наблюдалось развитие дилатационной кардиомиопатии. Причем в двух из них поражались преимущественно правые отделы сердца. Во всех описанных случаях развитие застойной сердечной недостаточности на фоне дилатационной кардиомиопатии являлось одной из основных причин смерти. При этом выраженная дилатация камер в сочетании с нарушениями ритма и рефрактерностью к медикаментозной терапии делает трансплантацию сердца единственным методом лечения таких больных.

Наиболее интересной для изучения наследственных кардиомиопатий является мутация I451M, описанная Daunxiang Li в 1999 году [22]. Он сообщил о семье, в которой на протяжении 4 поколений отмечались случаи ДКМП. В клинической картине преобладали кардиомегалия и признаки застойной сердечной недостаточности, которые развивались во 2-3 декаде жизни и являлись причиной смерти в раннем возрасте. Ни один из членов семьи не имел признаков периферической миопатии, уровень креатинкиназы у всех членов семьи не превышал норму.

Таким образом, I541M мутация десмина является одной из причин возникновения дилатационной кардиомиопатии без признаков вовлечения скелетных мышц. Интересно отметить, что развернутая клиническая картина заболевания наблюдалась у мужчин, в то время как женщины, являясь гетерозиготами, не имели фенотипического проявления мутации. Поскольку известно, что ген десмина локализуется на длинном плече 2 хромосомы (2q35), то возможность Х-сцепленного наследования данной патологии исключается. Вероятнее всего, данная мутация является примером неполной, возможно связанной с полом пенетрантности. Эта же мутация была описана Dalakas и Goldfarb [23]. В противоположность первому случаю, в данной семье поражение сердечно-сосудистой системы наблюдалось только у одного из трех носителей мутации и имело умеренные проявления (митральный пролапс, митральная регургитация, трикуспидальная регургитация).

Признаки скелетной миопатии имелись у всех трех носителей генотипа I541M и были доминирующими в клинической картине заболевания. Причина такого фенотипического различия двух семей при идентичном генотипе остается неизвестной. Одним из возможных объяснений может являться значение сопутствующих генетических факторов и факторов окружающей среды в развитии определенного фенотипа.

Рестриктивная кардиомиопатия также может являться одним из проявлений десминопатий. При анализе случаев дистальной миопатии с внутриклеточной аккумуляцией десминовых филаментов рестриктивный тип кардиомиопатии обнаруживается наиболее часто. При этом диастолическая сердечная недостаточность часто выходит на первый план в клинической картине заболевания и требует проведения трансплантации сердца. К сожалению, только в одном из описанных случаев проводилось исследование гена десмина и обнаружены одновременно две мутации. Это дает основание полагать, что развитие идиопатической рестриктивной кардиоми-

опатии может быть связано с нарушениями структуры десминовых филаментов.

Таким образом, поражение сердечно-сосудистой системы при десминовой миопатии может быть представлено дилатационной кардиомиопатией, рестриктивной кардиомиопатией или нарушениями ритма. Их ранняя диагностика исключительно важна, так как своевременная постановка электрокардиостимулятора может предотвратить гибель таких больных. Возможность врожденного дефекта синтеза десмина должна учитываться при возникновении нарушений проводящей системы сердца в раннем возрасте и развитии дилатационной/рестриктивной кардиомиопатии. Несмотря на то, что в большинстве описанных случаев развитие кардиомиопатии сочетается со скелетной миопатией, несомненно, что дефекты десмина могут служить причиной изолированных кардиомиопатий. Для точного определения роли десмина в развитии кардиомиопатий необходимо проведение дальнейших клинико-генетических исследований.

ДКМП, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФЕКТАМИ ГЕНА ЛАМИНА А/С

Идентификация ламинов в качестве одной из причин КМП также во многом произошла благодаря участию этих белков в развитии нейромышечных заболеваний. В 1966 году Emery и Dreifuss описали наследственное, аутосомно-доминантное или сцепленное с X-хромосомой заболевание, характеризующееся возникновением контрактур локтевого сустава, Ахиллова сухожилия и задних мышц шеи, прогрессирующей мышечной слабостью и кардиомиопатией с нарушением АВ-проводения. Синдром получил название мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса (МДЭД), а в 1994 году было установлено, что причиной сцепленной с X хромосомой формы является мутация гена белка ядерного комплекса, который был назван эмерином [24]. Тем самым была установлена связь между МДЭД и белками ядерной мембраны.

Позже, в 1999 г. на примере семьи с МДЭД, нарушениями ритма и дилатационной кардиомиопатией Vonpe установила, что причиной аутосомно-доминантной формы МДЭД является патология гена еще одного компонента ядерной мембраны - ламина [25]. Поскольку одним из симптомов МДЭД часто является ДКМП с нарушениями ритма, ген ламина оказался геном - кандидатом при исследовании причин развития ДКМП с нарушениями ритма. Уже в том же году Fatkin, а затем и ряд других авторов доказали связь изолированной ДКМП с мутацией гена ламина [26].

Ядерные ламины также, как и десмин, являются представителями промежуточных филаментов. Главным отличием ламинов является их внутриядерное расположение, где они образуют ламину - плотный многомерный матрикс, связанный с внутренней поверхностью ядерной мембраны. Таким образом, ламины присутствуют во всех типах эукариотических клеток, являясь самыми распространенными представителями промежуточных филаментов. Считается, что ядерная ламина обеспечивает структурную целостность ядра и придает ему механическую стабильность. Ядерная ламина является динамичной структурой. Она растворяется во время де-

ления и собирается во вновь образованной клетке, где принимает участие в восстановлении ядерной мембраны и организации интерфазного хроматина. В покоящейся клетке ядерная ламина, как предполагается, участвует в процессах сигнальной трансдукции при передаче информации от мембраны клетки к ядру [26].

В настоящее время описано 43 мутации гена ламина А/С, десять из которых приводят к развитию КМП, причем 8 из них в сочетании с нарушениями ритма. Существует несколько гипотез относительно того, каким образом нарушение структуры ядерной ламина влияет на структуру и функции всей клетки. Самым простым является предположение о том, что нарушения структуры ламина вследствие мутаций гена ламина А/С приводит к нарушению структурной целостности ядра и, как следствие, клеточной гибели. Поскольку в сокращающихся клетках ядро постоянно подвержено механическому стрессу, то КМЦ и скелетные миоциты должны быть особенно чувствительны к нарушениям структуры ядерной ламина. Однако, в процессе гибели миоцитов могут иметь значения такие функции ядерной ламина как участие в организации хроматина и процессах передачи информации от ядра к цитоплазме в процессе апоптоза. Так, например, было показано, что нарушение формирования ядерной ламина может служить самостоятельным триггером для запуска механизма программируемой клеточной гибели.

Наиболее часто первые признаки заболевания проявляются в возрасте 35-40 лет, хотя эта цифра может широко варьировать от 15 до 60. Характерным для ламинопатий является то, что заболевание манифестирует с нарушений ритма, которые долгое время могут протекать бессимптомно и выявляться при рутинном электрокардиологическом исследовании. Часто встречаются синусовая брадикардия и АВ-блокады I-III степени, предсердные и желудочковые экстрасистолы, суправентрикулярная и желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, блокады ножек пучка Гиса. На более поздних стадиях к нарушениям ритма присоединяется дилатация камер сердца, что у ряда больных приводит к развитию застойной сердечной недостаточности [26]. Однако, у части больных размеры сердца остаются в пределах нормы и нарушения ритма могут являться единственным проявлением заболевания.

По данным литературы такой вариант течения заболевания встречается примерно в 40-60% случаев [26, 27, 28]. Наиболее грозным осложнением данного заболевания является внезапная смерть. Частота этого феномена отличается в различных семьях, что, возможно, связано с вариантом и локализацией [26, 27, 28]. С клинической точки зрения важным является то, что высокая частота внезапной смерти, часто без предшествующих симптомов заболевания, и тяжелые нарушения ритма являются показаниями для постановки таким больным электрокардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора.

Еще одной характерной чертой КМП, связанной с патологией ламина, является наличие симптомов со стороны периферических мышц. Они могут быть представлены слабостью в ногах, переваливающейся походкой, трудностями при беге и езде на велосипеде, подъеме по

лестнице. При обследовании больных выявляются контрактуры Ахиллова сухожилия, мышц шеи и локтевых суставов. Поражение нейромышечной системы развивается обычно в молодом возрасте, до появления симптомов поражения миокарда, однако, часто бывает субклиническим и выявляется только при специальном обследовании. Частота поражения нервно-мышечной системы также различается в зависимости от конкретной мутации гена ламина и может либо присутствовать у большинства пораженных членов семьи [28, 29], либо отсутствовать вовсе [26]. В большинстве случаев поражение скелетных мышц сочетается с повышением уровня ММ-фракции КФК в 3-4 раза, который в данном случае является маркером миопатического процесса [26, 29]. Однако, в редких случаях данный лабораторный признак может наблюдаться изолированно, без поражения скелетных мышц [26].

При гистологическом исследовании миокарда у больных выявляется повреждение и гипертрофия миоцитов, признаки интерстициального фиброза, а в области проводящих путей сердца - выраженный фиброз, жировое перерождение и дегенеративные изменения миоцитов [26, 27]. При ультраструктурном исследовании кардиомиоцитов определяются разрывы ядерной мембраны, кластирование ядерных пор и выпячивание содержимого ядра [27]. Наиболее интересным при изучении ламинапатий является вопрос о том, как мутации одного и того же гена могут приводить к развитию разных заболеваний с поражением мышечных клеток - МДЭИ и КМП. При этом в их клинической картине наблюдается много общих симптомов, а основное отличие состоит в преимущественном поражении той или иной системы органов. Наиболее вероятной является гипотеза о том, что различные мутации гена ламина А/С поражают различные структурно-функциональные участки молекулы и, таким образом, влияя на различные межмолекулярные взаимодействия и функции белка, приводят к различным фенотипам.

Эта гипотеза отчасти подтверждается тем, что мутации гена ламина, локализованные в конечной части гена, приводят к развитию отдельного наследственного заболевания с четко очерченной клинической картиной - семейной частичной липодистрофии Дуннинга (СЧЛД). Оно проявляется утратой жировой ткани в области конечностей и туловища в молодом возрасте, гипертриглицеридемией и инсулинорезистентностью, но без признаков поражения мышечной ткани и сердца. Однако, провести генотипическо-фенотипические корреляции между МДЭД и ДКМП сложно, до настоящего момента не найдено четкой связи между локализацией мутации и тяжестью клинической картины заболевания [30]. Более того, даже среди членов одной и той же семьи обнаруживается большая вариабельность клинической картины. Поэтому, большое значение уделяется таким факторам, как влияние тканеспецифичных геномодификаторов и различная пенетрантность заболевания. Остается не ясным, почему мутации гена ламина А/С, экспрессирующегося практически во всех клетках организма, приводят к избирательному повреждению лишь миоцитов в случае МДЭД и КМП и жировых клеток в случае СЧЛД.

В заключение хочется отметить, что мутации гена ламина А/С являются нередкой причиной КМП и в случае сочетания ДКМП с серьезными нарушениями ритма составляют 30% [27]. Выявление таких случаев при помощи тщательного сбора анамнеза и обследования членов семьи, исследования уровня КФК, функции скелетных мышц и, при возможности, генетического обследования является особенно важным, учитывая высокий риск внезапной смерти у данных больных.

Помимо перечисленных выше, к настоящему времени описан ряд других генов, мутации которых могут приводить к развитию ДКМП. Среди них ген метавинкулина - белка, экспрессирующегося в сердечной и гладкой мускулатуре. Этот белок локализуется в области костомеров и вставочных дисков и, как и дистрофин, способствует передаче силы сокращения от саркомера к экстрацеллюлярному матриксу и соседним кардиомиоцитам. Мутация гена метавинкулина, вызывающая нарушение его взаимодействия с другими белками и приводящая к развитию семейной наследственной ДКМП, была описана Т.Олсон в 2002 году [31].

Другим белком, патология которого может приводить к развитию семейной наследственной ДКМП, является тафазин, или G4,5. Точные функции этого белка не известны. Мутация его гена была описана в 1996 году как причина развития синдрома Барта [32]. Этот синдром встречается в педиатрической практике и включает в себя тяжелую ДКМП, нейтропению и ацидурию. Другими признаками заболевания могут являться гиперхолестеринемия, гипогликемия и лактат-ацидоз. Поражение сердца при синдроме Барта может проявляться ДКМП, ДКМП с гипертрофией, некомпактным миокардом левого желудочка и фиброэластозом миокарда. Заболевание носит X-сцепленный характер наследования и является одной из причин развития ДКМП у детей.

Большинство генов, описанных выше в качестве причин генетически-обусловленной ДКМП, кодируют структурные и цитоскелетные белки, которые отвечают за поддержание целостности КМЦ в процессе сокращения-растяжения и способствуют передаче силы сокращения от саркомера к межклеточному пространству и соседним миоцитам. Это привело к возникновению гипотезы об «общих финальных путях». Согласно этой гипотезе, ДКМП является результатом патологии цитоскелетных белков КМЦ, которые вследствие генетических дефектов не способны обеспечивать структурную и функциональную целостность мышечной клетки, что и приводит к развитию дилатации. При этом ГКМП является результатом несостоятельности сократительных белков и расценивается как болезнь белков саркомера.

Согласно гипотезе об «общих финальных путях», дефект сократительных белков КМЦ приводит к развитию КМП с гипертрофическим фенотипом (табл. 1), а дефект структурных белков - к КМП с дилатационным фенотипом (табл. 2). Однако, в 2000 году Kamisago и соавторы впервые описали мутацию гена тяжелых цепей b-миозина и тропонина Т в качестве причины наследственной ДКМП [33]. Это дало толчок для более детального изучения группы генов, кодирующих белки саркомера. Olson, ранее описавший

мутацию гена сердечного актина в качестве причины наследственной ДКМП, в 2001 году обнаружил мутацию гена тропомиозина в семье с наследственной аутосомно-доминантной ДКМП [34, 35]. Позднее это данные были подтверждены Duanixiong и Daehmlow, а также была показана связь еще одного саркомерного белка (миозинсвязывающего белка С) с развитием ДКМП [36, 37]. Полученные данные заставили пересмотреть гипотезу «общих финальных путей» и вновь вернуться к вопросу, каким образом мутации одного и того же гена могут приводить к развитию кардинально различных сердечных фенотипов (табл. 3).

В настоящее время наиболее общепризнанной является гипотеза о том, что развитие дилатационного или гипертрофического фенотипов определяется не собственно геном, а участком белковой молекулы, который становится неполноценным в результате каждой конкретной мутации. При этом дефекты, нарушающие генерацию силы сокращения, приводят к развитию ГКМП, в то время как дефекты, нарушающие передачу силы сокращения, приводят к ДКМП. Для уточнения механизмов, приводящих к развитию того

Таблица 3.

Гены, ответственные за развитие как ГКМП, так и ДКМП.

Локус	Сопутствующий фенотип	Белок
1q32	нет	сердечный тропонин Т
14q11	нет	тяжелые цепи сердечного бета-миозина
15q22	нет	альфа-тропомиозин
15q14	нет	сердечный актин
2q24	нет	тайтин

или иного фенотипа необходимо дальнейшее изучение механизмов сигнальной трансдукции, действия ростовых факторов и влияния генов-модификаторов. Несомненным остается тот факт, что, несмотря на множество описанных к настоящему времени генов, ответственных за развитие ДКМП и ГКМП, большая их часть все еще остается не изученной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Towbin J, Heitmancik J, Brink P. X-linked dilated cardiomyopathy: molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 1854-1865.
2. Tsubata S, Bowles K, Vatta J al.. Mutations in the human α -sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy // *J. Clinical Investigation*. - 2000. - Vol. 106. - P. 655-662.
3. Marian A, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy // *J. Molecular and Cellular Cardiology*. - 2001. - Vol. 33. - P. 655-670.
4. Mestroni L, Maisch B, McKenna W et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy // *European Heart J.* - 1999. - Vol. 20. - P. 93-102.
5. Emery A. Duchenne muscular dystrophy. - 2nd edn. - Oxford University Press, 1993.
6. Hoffman E, Brown R, Kunkel L. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus // *Cell*. - 1987. - Vol. 51. - P. 919-928.
7. Monaco A, Bertelson C, Leichter-Gallati S et al. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus // *Genomics*. - 1988. - Vol. 2. - P. 90-95.
8. Nigro G, Politano L, Nigro V. et al. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy // *Neuromuscular Disorders*. - 1994. - Vol. 4. - P. 371-379.
9. Muntoni F, Cau M, Canau A. Brief report: deletion of the dystrophin muscle promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy // *New England J. of Medicine*. - 1993. - Vol. 329. - P. 921-925.
10. Frisso G, Sampaolo S, Pastore L et al. Novel deletion at the M and P promoters of human dystrophin gene associated with Duchenne muscular dystrophy // *Neuromuscular Disorders*. - 2002. - Vol. 12. - P. 494-7.
11. Muntoni F, Wilson L, Marrosu G et al. A mutation in the dystrophin gene selectively affecting dystrophin expression in the heart // *J. Clinical Investigation*. - 1995. - Vol. 96. - P. 693-699.
12. Ortiz-Lopez R, Li H, Su J, Goytia V, Towbin J. Evidence for a dystrophin missense mutation as a cause of X-linked dilated cardiomyopathy // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95. - P. 2434-2440.
13. Tasaki N, Yoshida K, Haruta S et al. X-linked dilated cardiomyopathy with a large hot-spot deletion in the dystrophin gene // *Internal Medicine*. - 2001. - Vol. 12. - P. 1215-1221.
14. Badorff C, Lee G, Lamphear B et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy // *Nature Medicine*. - 1999. - Vol. 5, 3. - P. 320-326.
15. Goldfarb L, Park K, Cervenakova L et al. Missense mutation in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy // *Naure Genetics*. - 1998. - Vol. 19. - P. 402-403.
16. Munoz-Marmol A, Strasser G, Isamat M et al. A dysfunctional desmin mutation in a patient with severe generalized myopathy // *Proceedures of National Academy of Science USA*. - 1998. - Vol. 95. - P. 11312-11317.
17. Thornell L, Carlsson L, Mericskay M, Paulin D. Null mutation in the desmin gene gives rise to cardiomyopathy // *J. Molecular and Cellular Cardiology*. - 1997. - Vol. 29. - P. 2107-2124.
18. Hijikata T, Marukami T, Imamura M et al. Plectin is a linker of intermediate filaments to Z-disks in skeletal muscle fibers // *J. Cellular Science*. - 1999. - Vol. 112. - P. 867-876.
19. Ingber D. Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction // *Annual Review of Physiology*. - 1997. - Vol. 59. - P. 575-599.
20. Milner D, Taffet G, Wang X et al. The absence of desmin leads to cardiomyocyte hypertrophy and cardiac dilation with compromised systolic function // *J. Molecular and Cellular Cardiology*. - 1999. - Vol. 31. - P. 2063-2076.
21. Wietzer G, Milner D, Kim J et al. Cytoskeletal control of myogenesis: a desmin null mutation blocks the myogenic

- pathway during embryonic stem cell differentiation // *Developmental Biology*.- 1995.-Vol. 17.-P. 422-439.
22. Daehmlow S, Erdmann J, Knueppel T et al. Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy // *Biochemical and Biophysical Research Communications*.- 2002.-Vol.298.-P.116-120.
 23. Dalakas M, Park K, Semino-Mora C et al. Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene // *New England J. Medicine*.- 2000.-Vol. 342.-P. 770-780.
 24. Bione S, Maestrini E, Rivella S. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscle dystrophy // *Nature Genetics*.-1994.-Vol.8.-P.323-327.
 25. Bonne G, Barietta M, Varnous S et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscle dystrophy // *Nature Genetics*.-1999.-Vol.21.-P.285-288.
 26. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T et al. Missense mutation in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction system disease // *New England J. Medicine*.-1999.-Vol. 341.-P.1715-1724.
 27. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease // *J. American College of Cardiology*.- 2002.-Vol.39.-P.981-990.
 - Becane H, Bonne G, Varnous S et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation // *Pacing Clinical Electrophysiology*.- 2000.- Vol.23.-P.1661-1666.
 29. Brodsky G, Muntoni F, Micioc S et al. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation*.-2000.-Vol.101.-P473-476.
 30. Ostlund C, Bonne G, Schwartz K et al. Properties of lamin A mutants found in Emery-Dreifuss muscular dystrophy, cardiomyopathy and Dunnigan-type partial lipodystrophy // *J. Cellular Science*.-2001.-Vol.114.-P.4435-4445.
 31. Olson T, Illenberger S, Kishimoto N et al. Metavinculin mutations alter actin interaction in dilated cardiomyopathy // *Circulation*.-2002.-Vol.105.-P.431-437.
 32. Bione S, D'Adamo P, Maestrini E et al. A novel X-linked gene G4,5 is responsible for Barth syndrome // *Nature Genetics*.-1996.-Vol.12.-P.385-389.
 33. Kamisago M, Sharma S, DePalma S et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy // *New England J. of Medicine*.- 2000.-Vol.343.-P.1688-1696.
 34. Olson T, Kishimoto N, Whitby F et al. Mutations that alter the surface charge of alpha-tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy // *J. Molecular Cellular Cardiology*.- 2001.-Vol.33.-P.723-732.
 35. Olson T, Michels V, Thibodeau S et al. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure // *Science*.-1998.-Vol.280.-P.750-752.
 36. Duanxiang L, Grazyna Z, Czernuszewicz M et al. Novel cardiac troponin T mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy // *Circulation*.-2001.-Vol.104.-P.2188-2193.
 37. Duanxiang L, Tapscoft T, Gonzalez O et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circulation*.- 1999.- Vol.100.-P. 461-464.