

М.В. Туральчук¹, Г.А. Новик¹, А.Я. Гудкова²¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Особенности течения кардиомиопатий с рестриктивным фенотипом, обусловленных мутациями генов сердечного тропонина I и десмина, и алгоритмы их диагностики

Контактная информация:

Туральчук Марина Витальевна, аспирант кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 295-14-04, e-mail: ten_puppies@mail.ru

Статья поступила: 16.02.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

112

Авторы статьи приводят литературные данные и делятся собственным опытом наблюдения двух пациентов с кардиомиопатией, ассоциированной с рестриктивным фенотипом, обусловленным установленными мутациями в генах, кодирующих синтез сердечного тропонина I и гена десмина. Особое внимание авторы обращают на важность сбора семейного анамнеза, позволяющего заподозрить наследственный характер болезни, а также диагностическую значимость генетического исследования. Комплекс правильно и своевременно выполненного диагностического алгоритма позволит оптимизировать терапевтическую тактику и, возможно, продлить жизнь пациента.

Ключевые слова: кардиомиопатия, рестриктивный фенотип, сердечный тропонин I, десмин, мутации генов, диагностика, лечение.

В качестве причин формирования рестриктивного фенотипа у пациентов с наследственными кардиомиопатиями известны мутации в генах, кодирующих синтез белков кардиомиоцита — саркомерных (тропонина I, тропонина T и α -тропомиозина) и несаркомерных (десмина и ламина).

Тропонин I в числе других белков тропонинового комплекса (тропонин T, тропонин C, α -тропомиозин) входит

в состав тонких филаментов структуры саркомера и, отвечая за Ca^{2+} -чувствительное ингибирование актин-миозинового взаимодействия, является ключевыми белком Ca^{2+} -опосредованной регуляции процесса сокращения/расслабления. Высокая внутриклеточная концентрация Ca^{2+} обуславливает связь тропонина I с тропонином C, ликвидируя тем самым его ингибиторное влияние на актин. Во время диастолы внутриклеточная

M.V. Turalchuk¹, G.A. Novik¹, A.Ya. Gudkova²¹ St-Petersburg Pediatric Medical Academy² I.P. Pavlov Medical University, St-Petersburg

Clinical features and diagnostic algorithms of cardiomyopathies with restrictive phenotype caused by cardiac troponin I and desmin genes mutations

The authors are citing the literature data and share their own experiences of observation of two patients with cardiomyopathy associated with restrictive phenotype caused by mutations in defined genes encoding the synthesis of cardiac troponin I and desmin gene. Particular attention of the authors is paid to the importance of family anamnesis, which could allow to suppose hereditary disease character and the diagnostic value of genetic testing. The complex of the correct and timely executed diagnostic algorithm will favour optimization of the therapeutic tactics and possibly extend the life of the patient.

Key words: cardiomyopathy, restrictive phenotype, cardiac troponin I desmin, gene mutations, diagnostics, treatment.

концентрация ионов кальция снижается, нарушая взаимодействие тропонинов I и C, что инициирует ингибиторное влияние тропонина I на актин. Таким образом, тропонин I обеспечивает связь между изменениями внутриклеточной концентрации кальция и процессом расслабления миокарда [1]. Благодаря изучению биологических моделей и исследованиям *in vitro* удалось установить, что механизмы воздействия мутаций ингибиторного региона и мутации дистальной части гена, кодирующего тропонин, различаются. При повреждении ингибиторного участка даже в процессе диастолы при низкой концентрации ионов кальция в цитоплазме тонкие филаменты частично остаются связанными с миозином. Это приводит к нарушению изоволюмической релаксации и раннего быстрого заполнения левого желудочка, что проявляется развитием диастолической дисфункции. При мутации дистальной части гена чувствительность тропонинового комплекса к кальцию снижается, и взаимодействие тропонинов I и C нарушается. Клинически такой вариант проявляется асимметричной гипертрофией миокарда [2].

Таким образом, мутации гена сердечного тропонина I могут приводить к формированию кардиомиопатии как с рестриктивным, так и гипертрофическим фенотипами. Описаны случаи формирования разных фенотипов у членов одной семьи, несущих одну и ту же мутацию [3]. На данный момент установлено, что частота мутаций гена тропонина I среди больных гипертрофической кардиомиопатией составляет не более 5% [4], а среди больных рестриктивной кардиомиопатией — около 30% [4].

Десмин не входит в состав саркомера, он является основным белком промежуточных филаментов сердечной, скелетной и гладкой мышечной тканей. Взаимодействуя с множеством других структурных белков, десмин участвует в поддержании структурной и функциональной целостности миофибрилл. Десминопатии — заболевания, сопровождающиеся поражением всех типов мышечной ткани с отложением «мутантного» белка в мышечных волокнах, так называемые болезни накопления десмина (desmin storage diseases). Наследование десминопатий в большинстве случаев аутосомно-доминантное; описаны случаи рецессивного наследования и мутации *de novo* [5].

Одной из особенностей десминопатий считается то, что ее кардиальные проявления могут быть представлены и рестриктивным, и дилатационным, и гипертрофическим фенотипами [6–8]. Известно также, что наибольшая экспрессия гена десмина отмечается в волокнах Пуркинье, с чем, по-видимому, связано раннее нарушение проводимости сердца при десминовых кардиомиопатиях [9]. В ходе многих исследований установлено, что пациенты с десминовой кардиомиопатией находятся в группе высокого риска по возникновению жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти. Значительное число пациентов погибает внезапно, поэтому при известном диагнозе пациенты нуждаются в превентивной имплантации кардиовертер-дефибриллятора [10].

Клинически поражение скелетной мускулатуры в ряде случаев отсутствует, болезнь может протекать в стертой форме и обнаруживаться только с помощью специальных

методов обследования. В тяжелых случаях десминовой кардиомиопатии сопровождается выраженным поражением дыхательной мускулатуры с дыхательной недостаточностью. Реже наблюдается поражение гладкомышечного слоя внутренних органов, сопровождающееся рвотой, диареей, синдромом мальабсорбции [5, 11–14]. В масштабном исследовании под руководством E. Arbustini (1998), включившем 631 пациента с первичной кардиомиопатией (601 — с дилатационной, 18 — с гипертрофической в дилатационной стадии и 12 — с рестриктивной), было выявлено 5 случаев десминовой кардиомиопатии у пациентов 17–55 лет. У всех пациентов заболевание характеризовалось рестриктивным фенотипом, наличием атриовентрикулярной блокады 2–3-й степени, повлекшей имплантацию электрокардиостимулятора. Мышечно-неврологическая симптоматика имела место у троих пациентов, повышение уровня креатинфосфокиназы — в одном случае. Четверо из пяти пациентов нуждались в трансплантации сердца. Таким образом, на основании этих результатов авторы сделали вывод, что «десминовая кардиомиопатия должна обсуждаться при дифференциальной диагностике рестриктивной кардиомиопатии, особенно у пациентов с атриовентрикулярными блокадами и миопатией» [15]. К настоящему времени описано около 100 пациентов разного возраста с верифицированной десминовой кардиомиопатией. Частота мутаций гена десмина среди пациентов с дилатационной кардиомиопатией составляет 1–2% [6], среди пациентов с гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией — не установлена.

Приводим собственные данные наблюдения двух пациентов с кардиомиопатией, ассоциированной с рестриктивным фенотипом, обусловленным установленными мутациями в генах, кодирующих синтез сердечного тропонина I и десмина. Генетическое исследование проводилось на базе ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» в научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики под руководством директора института.

Пациентка С., 29 лет. В развернутой стадии заболевания предъявляла жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке (даже при разговоре), сердцебиения, нарастающую слабость, отеки на голенях, увеличение живота. Из анамнеза известно, что в 8-летнем возрасте педиатром были выслушаны «акцент II тона над легочной артерией и шумы в сердце», а рентгенологически обнаружили увеличение левых полостей сердца. С учетом отставания девочки в физическом развитии, частых простудных заболеваний (ОРИ, бронхиты, пневмония) было сделано предположение о врожденном пороке сердца (порок не верифицирован). В 10-летнем возрасте были отмечены синюшность губ и пальцев, появились слабость и утомляемость при физической нагрузке. В дальнейшем указанные жалобы постепенно усиливались. К 28 годам жизни ведущим синдромом являлась кахексическая стадия застойной, преимущественно правожелудочковой, сердечной недостаточности, рефрактерной к проводимой терапии. В динамике эхокардиографических (ЭхоКГ) данных определялся типичный рестриктивный фенотип

с прогрессирующим увеличением предсердий (в первую очередь, левого), нарастанием легочной гипертензии на фоне снижения индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) при сохранной систолической функции.

Сбор семейного анамнеза позволил установить наследственный характер болезни. Был выявлен факт смерти плодов во внутриутробном периоде на поздних сроках беременности у двух членов семьи, в том числе у обследованной пациентки, а также смерть младенцев в течение первого года жизни. Известно, что отец пациентки страдал мерцательной аритмией, тяжелой, бивентрикулярной застойной сердечной недостаточностью. Смерть отца наступила внезапно в возрасте 29 лет. При ретроспективном анализе обращало внимание сходство клинического течения синдрома застойной сердечной недостаточности, а также однотипность изменений рентгенограмм и электрокардиограмм отца и дочери в возрасте с 26 по 29 лет, что проявлялось прогрессирующим увеличением левого и правого предсердий.

Дифференциальный диагноз проводился между рестриктивной кардиомиопатией, констриктивным перикардитом, а также системными и инфильтративными заболеваниями миокарда, проявляющимися формированием рестриктивного фенотипа (склеродермией, саркоидозом, гемохроматозом, амилоидозом, гликогенозами). По результатам обследования данных за системное поражение не получено. При специфических окрасках миокарда отложений амилоида не выявлено. Быстро прогрессирующая диастолическая сердечная недостаточность, рефрактерная к терапии, у пациентки с отягощенным семейным анамнезом по внезапной сердечной смерти в молодом возрасте при отсутствии поражений других органов и систем свидетельствовала в пользу семейной формы идиопатической рестриктивной кардиомиопатии.

Смерть больной наступила в возрасте 29 лет от прогрессирующей хронической сердечной недостаточности. По результатам морфологического исследования препаратов миокарда были выявлены признаки дискомпрессии мышечных волокон, а также интерстициальный и субэндокардиальный фиброз, наиболее выраженный в предсердиях.

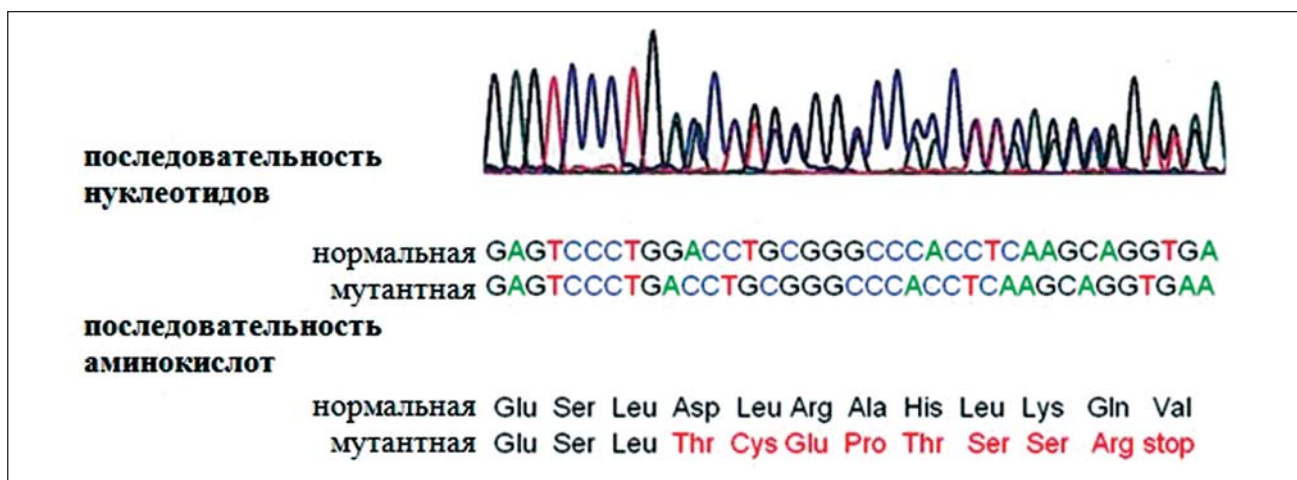
Секвенирование геномной ДНК позволило выявить делецию в 7 экзоне гена сердечного тропонина I — nt4762delG (рис. 1), приводящую к сдвигу рамки считывания с преждевременным формированием стоп-кодона и, следовательно, укорочением С-терминального участка белка. Отсутствие этого участка привело к утрате ингибиторной активности тропонин-тропомиозинового комплекса тонких филаментов и нарушению способности миокарда к активному расслаблению с формированием рестриктивного паттерна. Данная мутация не была обнаружена у двоих здоровых членов семьи пробанда и у 100 человек группы контроля.

Приведенный случай демонстрирует вариант «злокачественной» мутации в гене сердечного тропонина I, приводящей к формированию типичного рестриктивного фенотипа у пораженных членов семьи с летальным исходом в молодом возрасте.

Пациент О., 25 лет. В клинически манифестной стадии болезни предъявлял жалобы на одышку при повседневных нагрузках, давящие боли в груди, перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха. Анамнез заболевания насчитывает 10 лет: в 15-летнем возрасте при проведении профилактической флюорографии была выявлена кардиомегалия. Ухудшения самочувствия пациент не отмечал до 23-летнего возраста. Динамика заболевания состояла в прогрессировании диастолической дисфункции миокарда с увеличением размеров левого предсердия (40–45 мм) на фоне симметричной гипертрофии левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки — до 14 мм, толщина задней стенки ЛЖ — до 17 мм), появлении небольшого количества жидкости в полости перикарда по данным ЭхоКГ, нарушений проведения — синоатриальной блокады II степени, атриовентрикулярной блокады I степени, внутрипредсердной блокады и неполной блокады правой ножки пучка Гиса по данным ЭКГ. В течение этого времени пациент наблюдался в стационарах города с диагнозом: «Гипертрофическая кардиомиопатия. Хронический миокардит».

Анамнез жизни. Ранний анамнез без особенностей. До 23 лет считал себя здоровым, занимался спортом. Семейный анамнез: мать, сестра — здоровы. По отцов-

Рис. 1. Результаты секвенирования гена сердечного тропонина I (TNNI3) пациентки С.



ской линии анамнез по сердечно-сосудистой патологии отягощен: дед умер внезапно в возрасте 60 лет; у отца, со слов пациента, — врожденный порок сердца.

К 25 годам у пациента участились перебои в сердце, появились кардиалгии, эпизоды головокружения, в связи с чем пациент очередной раз был госпитализирован. По ЭхоКГ отмечалась выраженная дилатация предсердий, преимущественно левого (левое предсердие — 150 мл, правое предсердие — 115 мл), дилатация правого желудочка. Индекс массы миокарда левого желудочка (116 г/м^2) на верхней границе нормы. Толщина межжелудочковой перегородки — 1,07 см, толщина задней стенки ЛЖ — 0,99 см, глобальная сократимость ЛЖ — на нижней границе нормы (фракция выброса по Simpson — 50%). При доплер-кардиографии выявлены признаки выраженного нарушения диастолической функции миокарда. Сохранялся ограниченный гидроперикард (расхождение листков перикарда по задней и боковой стенкам ЛЖ до 1 см), не сопоставимый по своей выраженности с тяжестью состояния пациента. Лабораторно отмечалось умеренное повышение креатинкиназы-MB и тропонина. На фоне проводимой глюкокортикоидной терапии положительной динамики не достигнуто; отмечалось ухудшение проводимости (атриовентрикулярная (AB) блокада I степени, эпизоды АВ-блокады II степени типа Мобитц 1) и утяжеление нарушений ритма — появление большого количества гемодинамически значимых пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ), в связи с чем для расширения возможностей антиаритмической терапии пациенту был имплантирован электрокардиостимулятор (DDD), затем в связи с частыми пароксизмами ЖТ — кардиовертер-дефибриллятор. На фоне проводимой терапии пациент впервые отметил появление болей, парестезии и слабости в мышцах конечностей. При проведении игольчатой миографии были выявлены признаки негрубого процесса миогенного характера с акцентом на проксимальные мышцы.

На данном этапе дифференциальный диагноз проводился между хроническим миоперикардитом и рестриктивной кардиомиопатией, в связи с чем пациенту была выполнена эндоваскулярная биопсия миокарда. По данным морфологического анализа были обнаружены признаки, свидетельствующие как в пользу хронического миокардита, так и в пользу кардиомиопатии. Определялись отек стромы, мелкие очаги фиброза, периваскулярный и перимускулярный кардиосклероз, умеренная макрофагальная инфильтрация. Наблюдались выраженные изменения со стороны мышечных волокон: кардиомио-

циты различной формы и величины с мелкоочаговым нарушением хода мышечных волокон; часть мышечных волокон гипертрофирована. С целью проведения дифференциального диагноза в связи с появившимся предположением о наличии десминовой кардиомиопатии было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к десмину. Обнаружено, что десмин в участках с максимально измененными кардиомиоцитами не имеет отчетливого поперечного расположения и представлен неравномерно расположенными глыбками различной величины. Секвенирование геномной ДНК позволило выявить мутацию в гене десмина — $IVS3 + 1G \rightarrow A$ (рис. 2).

Анализ данного клинического случая позволяет установить особенности течения десминовой кардиомиопатии, обусловленной мутацией $IVS3 + 1G \rightarrow A$, характеризующиеся переходом гипертрофического фенотипа в рестриктивный, что сопровождалось прогрессированием преимущественно правожелудочковой сердечной недостаточности на фоне нарастания диастолической дисфункции, дилатации обоих предсердий и правого желудочка при умеренной гипертрофии миокарда. Важной характеристикой заболевания являются прогрессирующие нарушения атриовентрикулярного проведения и желудочковых нарушений ритма, усугубляющиеся на фоне терапии глюкокортикоидными препаратами, что, по-видимому, связано с подавлением активности макрофагов, участвующих в «утилизации» мутантного десмина. Приведенный клинический случай демонстрирует наличие трудностей в проведении дифференциальной диагностики десминовой кардиомиопатии, напрямую отражающихся на терапевтической тактике. Суммируя собственные данные со сведениями опубликованных работ по обозначенной проблеме, мы предприняли попытку разработать алгоритмы диагностики кардиомиопатий, обусловленных мутациями генов сердечного тропонина I и десмина (рис. 3).

Заключение

Приведенные случаи отражают разнообразие клинического течения кардиомиопатий с рестриктивным фенотипом, демонстрируя типичное течение семейной рестриктивной кардиомиопатии при мутации гена тропонина I и сложности дифференциальной диагностики десминовой кардиомиопатии. Разработанные алгоритмы диагностики кардиомиопатий, обусловленных мутациями генов сердечного тропонина I и десмина, направлены на оптимизацию дифференциально-диагностического поиска у пациентов с кардиомиопатиями.

Рис. 2. Результаты секвенирования гена десмина (DES) пациента О.: мутация $IVS3 + 1G \rightarrow A$ (указана стрелкой)

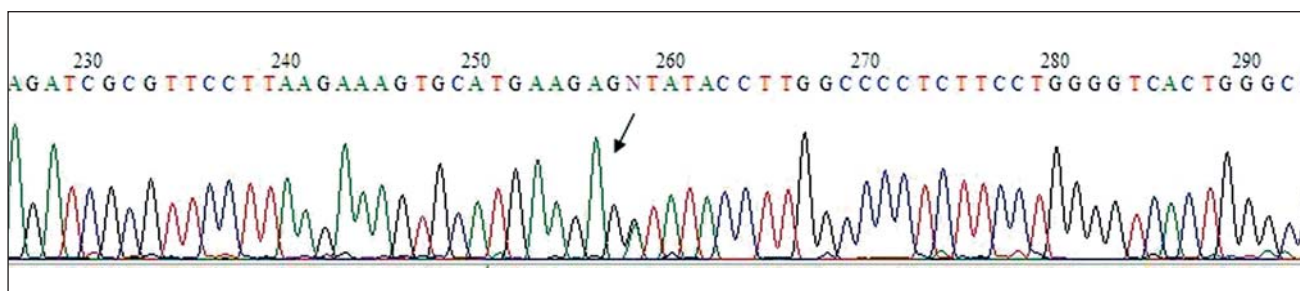


Рис. 3. Алгоритмы диагностики кардиомиопатий, обусловленных мутациями генов сердечного тропонина I и десмина

	Кардиомиопатии, обусловленные мутациями гена десмина	Кардиомиопатии, обусловленные мутациями гена сердечного тропонина I
Анамнез	Отягощенный семейный анамнез по заболеваниям сердца в молодом возрасте и/или ВСС	
Жалобы	Перебои, сердцебиения, одышка, обмороки	
	Мышечная слабость, парестезии, дефицит мышечной массы	Жалобы, связанные с тромбоэмболическими осложнениями
ЭКГ СМЭКГ	Прогрессирующие нарушения проведения (САБ и АВБ), требующие имплантации ЭКС. прогрессирующие желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций, требующие имплантации КВДФ	Прогрессирующие суправентрикулярные нарушения ритма — фибрилляция/трепетание предсердий
ЭХОКГ	Фенотип: гипертрофический/рестриктивный/дилатационный выраженное нарушение диастолической функции прогрессирующая дилатация предсердий и ПЖ, легочная гипертензия	
	Возможен переход гипертрофического фенотипа в рестриктивный и дилатационный, небольшое количество жидкости в полости перикарда	Возможно формирование разных фенотипов (гипертрофического и рестриктивного) у членов одной семьи
Биохимический анализ крови	Умеренное повышение КФК МВ, тропонина	
Миография	Признаки проксимальной миопатии	Без патологических изменений
Биопсия миокарда	Умеренная макрофагальная инфильтрация на фоне выраженных признаков дистрофии миокарда. При ИГХ реакции с антителами к десмину — глыбки десмина, деформированный десмин по периферии КМЦ	Интерстициальный, субэндокардиальный фиброз, наиболее выраженный в предсердиях. Дискомплексация мышечных волокон

Примечание. САБ — синоатриальная блокада; АВБ — атриовентрикулярная блокада; ЭКС — электрокардиостимулятор; КВДФ — кардиовертер-дефибриллятор; КФК МВ — креатинфосфокиназа, МВ фракция; ИГХ реакция — иммуногистохимическая реакция; КМЦ — кардиомиоцит.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шляхто Е. В., Гудкова А. А., Семернин Е. Н. и др. Первичные кардиомиопатии. — СПб.: Издательство СПбГМУ, 2005. — 232 с.
2. Burton D., Abdularazzak H., Knott A. Two mutations in cardiac troponin I that cause hypertrophic cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility // *Biochem. J.* — 2002; 362 (2): 443–451.
3. Mogensen J., Kubo T., Duque M. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations // *J. Clin. Invest.* — 2003; 111 (2): 209–216.
4. Keren A., Syrris P., McKenna W. J. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression // *Nature clinical practice cardiovascular medicine.* — 2008; 5 (3): 158–168.
5. Silva C. P., Bacal F. Desmin-related restrictive cardiomyopathy // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2007; 89: 150–152.
6. Kostareva A., Gudkova A. et al. Desmin mutations in a St. Petersburg cohort of cardiomyopathies // *Acta. Myologica.* — 2006; 25 (3): 109–115.
7. Judge D. P. Phenotypic diversity arising from a single mutation // *Heart. Rhythm.* — 2009; 6: 1584–1585.
8. Kostera-Pruszyk A. Diversity of cardiomyopathy phenotypes caused by mutations in desmin // *Journal of Cardiology.* — 2008; 131.
9. Arbustini E., Pasotti M. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2006; 5: 477–483.
10. Luethje L. G., Boennemann C. Prophylactic implantable cardioverter defibrillator placement in a sporadic desmin related myopathy and cardiomyopathy // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* — 2004; 4: 559–560.
11. Pinol-Ripolla G., Shatunov A. Severe infantile-onset cardiomyopathy associated with a homozygous deletion in desmin // *Neuromuscul. Disord.* — 2009; 19: 418–422.
12. Costa M. L., Escalera R. Desmin: molecular interactions and putative functions of the muscle intermediate filament protein // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2004; 37: 1819–1830.
13. Hager S., Mahrholdt H. et al. Giant right atrium in the setting of desmin-related restrictive cardiomyopathy // *Circulation January.* — 2006; 113: 53–55.
14. Goldfarb L. G., Olive M. Intermediate filament diseases: desminopathy // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008; 642: 131–164.
15. Arbustini E., Morbini P. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits // *JACC.* — 1998; 31 (3): 645–653.