

КАРДИАЛЬНЫЕ ЛАМИНОПАТИИ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Курушко Т.В., Вайханская Т.Г., Геворкян Т.Т., Мрочек А.Г

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,

Минск

За последнее десятилетие спектр заболеваний, вызываемых мутациями в гене ламина и ламин-ассоциированных генах, значительно расширен. Заболевания, вызываемые мутациями в гене ламина А/С (LMNA), получили название «ламинопатии». В практике кардиолога ламинопатии встречаются нередко. В этой группе заболеваний лидируют дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) с дефектами проводимости и болезни, относящиеся к группе мышечных дистрофий, такие как мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса

(МДЭД) и конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 1В (КПМД1В), сопровождающиеся кардиальным дилатационным фенотипом с нарушением атриовентрикулярной (АВ) проводимости.

Ген LMNA, кодирующий ядерные ламиновые белки, расположен в хромосоме 1q21.2-q21.3 и состоит из 12 экзонов. К текущему моменту в гене LMNA найдено 458 различных мутаций (2.206 носителей: www.umd.be/LMNA). Наиболее частыми из всех известных мутаций являются миссенс мутации (72% всех изученных LMNA мутаций), вставки/делеции в рамке считывания (9%) и вне рамки считывания (9%), мутации в точках сплайсинга (7%) и нонсенс мутации.

Однако точные механизмы развития ламин-ассоциированных заболеваний до сих пор детально не изучены. В настоящее время существуют несколько теорий: теория aberrаций ядерной структуры, теория механического стресса, теория нарушения ламин-опосредованной экспрессии генов и сигналинга, теория нарушения дифференцировки и самообновления стволовых клеток. В течение короткого времени, интерпретация роли ламинов была изменена от функциональной роли структурного ядерного элемента до важной роли ламинов, как ключевых механизмов репликации и транскрипции ДНК, организатора хроматина, клеточной репликации и дифференцировки. Сегодня научный поиск ученых направлен на изучение патогенных механизмов и патофизиологических процессов, позволяющих понять, каким образом мутации одного гена приводят к развитию такой многосистемной патологии с поражением различных тканей и систем. Ламинопатии отличаются функциональным и топическим многообразием расстройств. Отсутствие строгой селективности в повреждении определенных тканей и систем связано с тем, что ламинины А-типа являются промежуточными компонентами белковой ядерной структуры почти всех дифференцированных соматических клеток, а также структурно и функционально связаны с другими белками ядерной оболочки, функции которых еще детально не изучены.

Наличие ядра является отличительной особенностью клеток-эукариот, которые содержат ядерный геном. Он отделен от клеточной цитоплазмы двуслойной оболочкой, которая состоит из концентрически расположенных внутренней и внешней ядерных мембран, между которыми находится перинуклеарное пространство. Внутренняя ядерная мембрана представлена различными внутриядерными мембранными протеинами, в том числе LAP1 (lamin associated polypeptide - ламин-связанный полипептид). Ядерная ламина представляет собой тонкое (30-100нм) и плотно переплетенное фибриллярное волокно промежуточных микрофиламентов, расположенное под внутренней мембраной ядра клеток. Она состоит из ламиновых белков А, В1, В2 и С, а также ламин-связанных белков. Ядерная ламина, как структурный элемент ядра, противостоит силам деформации и защищает хроматин от физического повреждения, обеспечивая прочность ядерной оболочки и организацию ядерных поровых комплексов. Ядерной ламине отводится главная роль в ядерной структуре, транскрипции и репликации РНК и ДНК, организации гетерохроматина и регуляции генов.

Мутации в гене LMNA являются причиной более десятка заболеваний и клинических синдромов, которые можно классифицировать по преимущественному поражению специфических тканей организма: 1) поперечно-полосатые мышцы, 2) жировая ткань, 3) периферические нервы и 4) множественные ткани в результате прогероидных фенотипов. Мутации гена LMNA являются причиной ДКМП, примерно, в 10% всех случаев заболевания и в 30% случаев нарушения АВ-проводимости.

Дилатационная кардиомиопатия с дефектами проводимости (ДКМП IA). ДКМП с дефектами проводимости - это весьма гетерогенное заболевание генетически и фенотипически. К настоящему времени выявлено 16 генов, мутации которых являются причиной ДКМП IA. Кардиомиопатия, вызванная мутацией LMNA, является крайне неблагоприятной патологией сердца, которая отличается довольно быстрым развитием дилатации камер сердца со снижением его сократительной способности, жизнеугрожающими нарушениями

ями сердечного ритма и проводимости, а также часто осложняется прогрессирующей сердечной недостаточностью и внезапной смертью. При этом члены одной семьи могут иметь разную степень выраженности (в т.ч. и не связанную с поражением сердца) скелетную миопатию. Ламиновый генотип ДКМП является прогностически наиболее неблагоприятным среди других кардиальных генных мутаций. Так, в период трехлетнего наблюдения, среди носителей ламиновых мутаций выявлено 46% случаев внезапной смерти в группе пациентов с брадиаритмиями, несмотря на наличие пейсмейкеров.

Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса впервые описана в 1955 году. Это широко распространенная ламинопатия, встречающаяся с частотой 1:100.000 и наследуемая (чаще) по аутосомно-доминантному типу. МДЭД характеризуется манифестацией заболевания в подростковом возрасте, медленной прогрессирующей атрофией мышц плечевого пояса и дистальных отделов нижних конечностей. Постепенная атрофия мускулатуры приводит к мышечной слабости в плечевом поясе и области малых берцовых костей, ранней контрактуре проксимальных мышц голени, верхних конечностей, локтевых суставов, ахиллового сухожилия. О разрушении мышечных клеток свидетельствует повышенный (двух- и трехкратно) уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК). При аутосомно-доминантном типе наследования поражается и сердце. Проблемы возникают в период полового созревания в виде нарушения сердечного ритма и проводимости, развития фенотипа ДКМП с АВ-блокадой, которая приводит к жизнеопасной желудочковой аритмии и смерти.

Конечноностно-поясная мышечная дистрофия типа 1В - это медленно прогрессирующее, наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание, вызванное мутацией гена LMNA. Заболевание дебютирует в возрасте 20 лет и отличается мышечной атрофией конечноностно-поясничной локализации и мышечной слабостью в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей. Как и при МДЭД, уровень сывороточной КФК может быть повышен. От МДЭД отличается более поздним возникновением болезни и отсутствием

контрактур мышц спины, локтевых суставов и ахиллового сухожилия, более редким поражением мышц дистальных отделов конечностей. Так же как и при МДЭД часто встречается поражение сердца в виде ДКМП и нарушений проводимости.

Более редкими, но не менее клинически интересными ламинопатиями, являются другие заболевания: синдром Малуфа, синдром «сердце-руки» словенского типа, семейные липодистрофии, мандибулоакральная дисплазия и прогерия.

Синдром Малуфа клинически проявляется у мужчин первичной тестикулярной недостаточностью, а у женщин - преждевременной овариальной недостаточностью и ДКМП. Микрогнатия и покатые плечи могут имитировать атипичный прогероидный фенотип. Однако у пациентов с синдромом Малуфа не бывает тяжелой задержки роста, аллопеции и/или атеросклероза.

Синдром «сердце-руки» словенского типа - это гетерогенная группа генетических заболеваний, отличающихся наличием врожденных сердечных заболеваний и деформации конечностей. Характерны изменения в кистях и ступнях с короткими дистальными и проксимальными фалангами пальцев, а также «перепончатость» или сращение пальцев рук или ног. Также может сопутствовать ДКМП с прогрессирующим расстройством проводимости и со скоропостижной смертью вследствие желудочковой тахикардии.

Семейная частичная липодистрофия Даннинга второго типа - это ауто-сомно-доминантная липодистрофия, вызываемая гетерогенными мутациями в гене LMNA. Заболевание проявляется характерной потерей подкожной жировой ткани в определенных областях, дебютирует в детстве или в периоде полового созревания и ранней зрелости. Пациенты постепенно теряют жировые отложения с верхних и нижних конечностей, ягодиц и туловища. Однако внутримышечный жир и жир костного мозга сохраняются. Жировая ткань перераспределяется в область лица, шеи, спины и внутрибрюшинно с последующим развитием инсулинорезистентности. Обменно-метаболические нарушения могут проявляться в виде сахарного диабета, дислипидемии и

жирового гепатоза, может также присоединяться гипертензия. Дополнительные клинические признаки - нарушения менструального цикла и гирсутизм.

Мандибулоакральная дисплазия (МАД) - это аутосомно-рецессивное заболевание с чрезвычайно гетерогенными клиническими особенностями. Заболевание встречается в виде А типа (МАДА), вызывается мутациями в гене LMNA и В типа (МАДВ) характерны мутации в гене ZMPSTE24. Пациенты с МАДА отличаются потерей периферической жировой ткани и нормальным (или повышенным) накоплением жира в области лица, шеи и туловища, в то время как синдром МАДВ характеризуется быстро прогрессирующей нефрогломерулопатией и генерализированной липодистрофией конечностей и лица. Замедление темпов роста, остеолит фаланг пальцев, пигментные изменения, ретрогнатия нижней челюсти и скелетные аномалии встречаются в обоих вариантах. У пациентов могут присутствовать некоторые симптомы прогерии и метаболические нарушения, такие как инсулинорезистентность и сахарный диабет.

Прогерия (синдром) Хатчинсона-Гилфорда - это очень редкое генетическое расстройство, проявляющееся фенотипом преждевременной старости. Пациенты рождаются нормальными, однако в возрасте до 1 года у них появляется задержка в развитии и склеродермальные кожные покровы с отсутствием подкожного жира. Ранние симптомы прогерии (в виде низкорослости и малого веса, кератоза верхней половины туловища) проявляются в 1-2 летнем возрасте. Облысение (аллопеция), склеродермия и потеря подкожного жира наблюдаются на ранних стадиях болезни. У пациентов часто наблюдаются микрогнатию, выпуклые глаза и маленький клювовидный нос. Смерть возникает в раннем подростковом возрасте вследствие сердечно-сосудистых осложнений.

Диагностика кардиальных ламинопатий. Наличие скелетно-мышечных аномалий (мышечная слабость/миопатия, сухожильные контрактуры, повышенный уровень креатинфосфокиназы) в сочетании с кардиальными проявлениями в виде низковольтной ЭКГ, дефектов АВ-проводимости, дисфунк-

ции синусового узла желудочковых тахикардий и брадисистолической фибрилляции предсердий при выявлении кардиомиопатии должны послужить поводом для генетического скрининга гена LMNA методом SSCP и последующим секвенированием 12 экзонов.

Лечение амиоидозов в настоящее время является, в большей степени, симптоматическим с контролем вторичных клинических проявлений болезни. Лечение основано на применении стандартной базовой терапии сердечной недостаточности, имплантации кардиостимулятора или ранней имплантации кардиовертера-дефибриллятора при диагностике амиоидоз-связанной ДКМП с целью профилактики внезапной сердечной смерти. При неэффективности проводимой терапии пациентам показана трансплантация сердца.

Радикальное лечение амиоидозов находится на стадии клинических исследований (*in vivo*, *in vitro*). Реализация его возможна только при использовании технологий генной терапии с применением методов экспрессии здорового немутированного аллеля.

В качестве потенциального лекарства был апробирован рапамицин - иммуносупрессантный антибиотик. Лечение рапамицином прогероидных клеточных культур приводило к уменьшению феномена ядерного «пузырения» и достоверному снижению уровня прогерина и преламина А. В клинических испытаниях, проведенных на мышах, лечение рапамицином продемонстрировало улучшение сердечной и скелетной мышечных функций, а также увеличение выживаемости. Но с другой стороны, выявлено, что длительное лечение рапамицином обладает высокой токсичностью и приводит к развитию инсулиновой резистентности, катаракты и тестикулярной дистрофии.

В моделях на животных (мыши) была оценена эффективность и других ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы (МАП). Так, животные, получавшие МАП-ингибитор, не отличались от здоровых мышей, в то время как у контрольной группы без МАП-терапии наблюдалось развитие ДКМП и снижение фракции выброса.

Заключение. Ламинальный генотип ДКМП является прогностически наиболее неблагоприятным среди множества кардиальной патологии. В многоцентровом исследовании (период 3-х летнего наблюдения) у пациентов-носителей ламинальных мутаций к возрасту, в среднем, 46 лет зарегистрировано 46% случаев внезапной смерти. В исследовании M.Passoti период наблюдения пациентов с ламинально-ассоциированной ДКМП составил 36-107 месяцев (медиана 57): в 55.1% случаев выявлены желудочковые тахикардии, 24.5% носителям мутаций имплантированы кардиовертер-дефибрилляторы, в 32.7% случаях документирована ВСС, а в 30.6% случаев проведена трансплантация сердца.

Основные положения европейских и американских рекомендаций по диагностике и лечению кардиомиопатий совпадают по концепции выделения ламинальных фенотипов ДКМП для обязательного молекулярно-генетического скрининга и, в случае идентификации мутаций гена LMNA, ранней имплантации кардиовертера-дефибриллятора для профилактики ВСС.

В результате исследований, проведенных в 2012 г учеными I.A.Van Rijsingen и E.Arbustini, у пациентов-носителей LMNA мутаций выявлены независимые факторы риска развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (фибрилляция/трепетание желудочков, устойчивая желудочковая тахикардия): 1) ФВ ЛЖ менее 45% при первом клиническом осмотре; 2) пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии; 3) мужской пол; 4) нон-миссенс механизм мутации LMNA с обрывом синтеза цепи белка (стоп-кодон). Авторы исследования рекомендуют имплантировать кардиовертер-дефибриллятор с профилактической целью при выявлении у пациента с ДКМП 2-х и более перечисленных факторов риска. Поэтому таким важным в клинической практике кардиолога является проведение генетического скрининга и выявление LMNA мутаций с целью своевременного определения показаний для профилактической имплантации кардиовертер-дефибриллятора.

Научные исследования ламинально-ассоциированных заболеваний активно продолжаются и в настоящее время. Появление возможностей глобального

анализа генома, эпигенома и протеома человека позволит исследователям осуществить беспрецедентный «переворот» в научном понимании молекулярно-генетических механизмов патогенеза различных болезней и в лечебно-практической методологии.

Литература

1. Van Berlo J.H. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations port end a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005;83:79-83.
2. Pasotti M., Klersy C., Pilotto A., et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1250-1260.
3. Charron P., Arad M., Arbustini E., et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2726.
4. Van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:493-500.