

**К. М. Солонец**  
**СИНДРОМ БАРТА**

**Научный руководитель: канд. биол. наук, доцент Н. И. Мезен**

*Кафедра биологии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** Синдром Барта - редкое наследственное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Впервые он был описан как болезнь митохондрий, приводящая к нейтропении, а также скелетной и сердечной миопатии. Более глубокое понимание патогенеза заболевания связано с разработкой его основных генетических механизмов. Пациенты подвержены бактериальным инфекциям и сепсису, развивающейся сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, синдром Барта, нейтропения, 3-метилглутаконовая ацидурия.

**Resume.** Barth's syndrome is a rare hereditary disease with an X-linked recessive type of inheritance. It was first described as a mitochondrial disease leading to neutropenia, as well as skeletal and cardiac myopathy. A deeper insight into the pathogenesis of the disease is associated with the development of its main genetic mechanisms. Patients are susceptible to bacterial infections and sepsis, developing heart failure.

**Keywords:** cardiomyopathy, Barth syndrome, neutropenia, 3-methylglutaconic aciduria.

**Актуальность.** Данное заболевание отличается тяжестью клинических проявлений, прогрессирующим течением, ограничением продолжительности жизни пациентов и вносит существенный вклад в показатели инвалидности и смертности населения [4, 5].

**Цель:** Анализ литературных данных по синдрому Барта.

**Задачи:**

1. Изучить причины синдрома Барта.
2. Описать основные симптомы синдрома Барта.
3. Выяснить методы лечения и диагностики данного синдрома.

Заболевание было впервые описано в 1983 году педиатром Питером Бартом при наблюдении за голландской семьей с высокой младенческой смертностью, причинами которой являлись инфекции или сердечная недостаточность, при этом для новорожденных было характерно сочетание кардиомиопатии, скелетной миопатии и нейтропении. Первый случай заболевания относится к 1979 году, когда авторы описали X-сцепленную рецессивную кардиомиопатию с аномальными митохондриями [1, 2].

Во всем мире известно о 151 больном синдромом Барта. Частота синдрома составляет 1/300 000–400 000 рожденных живыми. Нет расовых или этнических различий. Члены семьи Фонда Синдрома Барта и его филиалов живут в США, Канаде, Великобритании, Нидерландах, Японии, Южной Африке, Кувейте и Австралии. До настоящего времени данный синдром найден исключительно у мужчин. Возрастное распределение у пациентов колеблется от 0 до 49 лет [3, 4].

Основным генетическим дефектом при синдроме Барта является мутация в гене тафазина. Ген включает 11 экзонов и расположен на длинном плече X-хромосомы – Xq28. Установлено более 120 различных мутаций гена TAZ. Большинство мутаций гена TAZ – это миссенс-мутации, небольшие инсерции или

делеции. Лишь у ряда пациентов имеется потеря крупного экзона или отсутствует весь ген (табл.1).

**Таблица 1.** Типы мутаций гена TAZ у больных синдромом Барта.

Локализация	Тип мутации
Экзон 1-5	Делеция экзонов
Экзон 2	Сдвиг рамки считывания
Экзон 3	Миссенс-мутация
Экзон 4	Миссенс-мутация
Экзон 6	Нонсенс-мутация
Экзон 6-11	Делеция экзонов
Экзон 8	Миссенс-мутация
Экзоны 8-9	Делеция экзонов
Экзон 9	Сдвиг рамки считывания
Интрон 9	Дефект сплайсинга
Интрон 10	Дефект сплайсинга

Ген TAZ кодирует ацилтрансферазу, которая катализирует ремоделирование кардиолипина в митохондриальных мембранах. Кардиолипин играет важную роль в поддержании структуры мембраны митохондрий, также взаимодействует с рядом митохондриальных белков и участвует в митохондриальном апоптозе. Кардиолипин стабилизирует суперкомплекс дыхательной цепи. Прямо или косвенно доказывается наличие у больных синдромом Барта недостаточности митохондриальных ферментов I-III комплекса дыхательной цепи, цитохром-С-оксидазы и даже делеции – полного отсутствия экспрессии митохондриального генома [1, 2].

Типичными признаками заболевания являются кардиомиопатия, скелетная миопатия, нейтропения и повышение экскреции с мочой 3-метилглутаконовой кислоты. Особенности заболевания, которые менее известны, включают изолированную легочную недостаточность (LVNC), моторную задержку, желудочковые аритмии, плохой аппетит, усталость и непереносимость физических упражнений, лактоацидоз, гипогликемию и резкий поздний догоняющий рост после задержки роста в детстве.

Кардиомиопатия – основной клинический признак синдрома Барта с высокой распространенностью в раннем возрасте. У 70% пациентов с синдромом Барта проявляется кардиомиопатия на первом году жизни. Возможно сочетание дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии. Реже сообщается об изолированной гипертрофической кардиомиопатии. У больных существует риск желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти, который зависит от тяжести кардиомиопатии. Сердечные нарушения являются основной угрозой для жизни больных.

Нейтропения обнаруживается у 90% пациентов с синдромом Барта, она может быть выявлена у новорожденных уже в пуповинной крови. Абсолютные значения нейтрофилов у некоторых мальчиков варьируют в относительно узком диапазоне, другие имеют широкие и непредсказуемые колебания уровня нейтрофилов. Нейтропения предрасполагает к развитию различных инфекционных заболеваний. Вместе с тем на фоне инфекционного заболевания уровень нейтрофилов может повышаться до нормального или сверхнормального значения.

У большинства мальчиков имеет место задержка двигательных функций. Пациенты с синдромом Барта могут ходить, но часто не демонстрируют нормальную физическую активность. При биопсии скелетной мышцы определяется накопление липидов в миоцитах. В результате нейропсихологического тестирования выявляются у части больных нарушения зрительно-пространственной ориентации. Установлен повышенный риск развития инсультов на фоне тяжелой хронической сердечной недостаточности.

Для диагностики синдрома Барта необходимо: клиническое обследование и выявление у мальчиков симптомов, характерных для этого заболевания, биохимическое исследование уровня лактата крови и мочи, анализ спектра органических кислот мочи и крови, поиск мутаций в гене TAZ молекулярно-генетическими методами у больных, а также диагностика гетерозиготного носительства у родственниц пациентов.

В настоящее время специфического лечения при синдроме Барта не существует, оно направлено на конкретные симптомы. Поддерживающая терапия и профилактика известных факторов риска позволяют оказывать существенную помощь больным и обеспечивать хорошее качество жизни. Бактериальные инфекции могут успешно лечиться при помощи антибиотиков. Использование лекарств, содержащих фактор роста колоний гранулоцитов (GCSF), также помогают бороться с инфекциями. Также рекомендуют длительное лечение пантотеновой кислотой. Назначают комплекс препаратов, корригирующих нарушения клеточной энергетики [5].

#### **Выводы:**

1 Синдром Барта является X-сцепленным рецессивным заболеванием. Мутации в гене TAZ (Xq28) приводят к потере его функции, нарушению структуры кардиолипина и отвечают за фенотип синдрома Барта.

2 Характеризуется кардиомиопатией, скелетной миопатией, задержкой роста, нейтропенией и увеличенным содержанием в моче 3-метилглутаконовой кислоты.

3 Тактика ведения больных в последние годы претерпела изменения, что привело к повышению продолжительности их жизни. Лечение синдрома Барта направлено на конкретные симптомы.

*K. M. Solonets*

#### **BARTH SYNDROME**

*Tutors: candidate of biological sciences, associate professor N. I. Mezen*

*Department of Biology,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

### Литература

1. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes / P. G Barth, H.R. Scholte, J.A. Berden et al. // *Neurol Sci.* – 1983. – № 62. – С. 327-355.
2. An X-linked recessive cardiomyopathy with abnormal mitochondria. / H.B Neustein., P.R. Lurie, B. Dahms, M. Takahashi // *Pediatrics.* – 1979. – № 64. – С. 24-29.
3. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome / C.T. Spencer, R.M. Bryant Day et al. // *Pediatrics.* – 2006. – № 118. – С. 337-346.
4. Dymorphology of Barth syndrome / R. Hastings, C. Steward, B. Tsai-Goodman, R. Newbury-Ecob. // *Clin Dymorphol.* – 2009. – № 18. – С. 185-187.
5. Stroke associated with Barth syndrome / B.M. Ances, J. Sullivan, J.B. Weigele et al. // *Child Neurol.* – 2006. – № 21. – С. 805-807.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ