

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СМЕШАННОГО ФЕНОТИПА КАРДИОМИОПАТИИ

Вайханская Т.Г.<sup>1</sup>, Сивицкая Л.Н.<sup>2</sup>, Даниленко Н.Г.<sup>2</sup>, Курушко Т.В.<sup>1</sup>,  
Мрочек А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,

<sup>2</sup>ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук  
Беларуси, Минск

Мы представляем клинический случай смешанного фенотипа кардиомиопатии (КМП), ассоциированной с новой мутацией гена ламина А/С.

**Клинический случай.** Пациентка К. 23 лет, без семейного анамнеза КМП, наблюдалась у терапевта по поводу вегето-сосудистых и миастенических жалоб до 20 лет. Первые жалобы на чувство сердцебиения появились в возрасте 21 года. При ЭКГ обследовании выявлены: низкий вольтаж QRS во всех отведениях, низкоамплитудный R зубец, синусовая брадикардия, АВ блокада 1 ст, одиночная предсердная экстрасистолия. При ЭхоКГ морфофункциональной патологии не обнаружено: КДД ЛЖ 48 мм, КСД ЛЖ 29 мм, КДО ЛЖ 123 мл, КСО ЛЖ 47 мл; КДО ПЖ 63 мл, КСО ПЖ 28 мл, ФВ ЛЖ 62%; ФВ ПЖ 55%. При ХМ ЭКГ выявлены признаки бинодальной дисфункции: синусовая брадикардия (средняя ЧСС 53 уд. в мин, максимальная ЧСС 89 уд. в мин, минимальная ЧСС 33 уд. в мин); интермиттирующая АВ-блокада 1-й и 2-й степени (Мобитца 1-2), суправентрикулярная экстрасистолия (СВЭ) с постэктопическим угнетением функции синусового узла; блокированная СВЭ в 33%; паузы до 2,8 сек; пароксизмы неустойчивой фибрилляции/трепетания предсердий. Проявления синдрома бинодальной слабости были субклиническими (асимптомный вариант), и пациентка отказалась от имплантации электрокардиостимулятора.

Через два года пациентку К. неотложно госпитализировали в РНПЦК с клиническими признаками сердечной недостаточности (СН), соответствующими III-IV ФК NYHA, с жалобами на приступы удушья по ночам, одышку и обморочные состояния. Клиника СН развивалась быстро, в течение 3-х ме-

сяцев с момента появления первых симптомов. Объективно при осмотре: ЧДД 21 в 1 мин, PS=51, ЧСС=60 в 1 мин., АД 100\60 мм рт. ст., сердце - тоны аритмичные, систолический шум над мечевидным отростком, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких; увеличение правой доли печени + 2,5 см от края реберной дуги; локально: периферические отеки стоп и голеней, признаки гипертрофии икроножных мышц, умеренно выраженная гипотрофия бедренных мышц (преимущественно квадрицепсы) с незначительным снижением мышечной силы и периостальной нормой рефлексов. На ЭКГ: фибрилляция предсердий (ФП) с ЧСС 51-60 в 1 мин, альтернирующие блокады передне-верхнего и задне-нижнего разветвления левой ножки пучка Гиса, интермиттирующая полная блокада правой ножки пучка Гиса. При Эхо-КГ исследовании выявлены дилатация и глобальная систолическая дисфункция обоих желудочков и предсердий: ФВ ЛЖ 27%, продольная деформация ЛЖ (global longit.strain mean - GLSm) -8,6%; ФВ ПЖ 39%, продольная деформация ПЖ (GLSm) -9.8%; КДД ЛЖ 56 мм (индекс 128 %), КСД ЛЖ 46 мм, КДО ЛЖ 171 мл, КСО ЛЖ 124 мл; КДО ПЖ 122 мл, КСО ПЖ 74 мл, конечно-диастолический размер выходного тракта ПЖ (КДР ВТ ПЖ) по длинной оси 40 мм (индекс 24 мм/м<sup>2</sup>); недостаточность МК (MR II ст.) и ТК (TRIII ст.); объем ЛП составил 78 мл, объем ПП - 200 мл; ср. ДЛА 28 мм рт.ст. Обнаружены признаки трабекулярного строения верхушки ЛЖ, задне-боковых отделов ЛЖ, верхушки ПЖ, межжелудочковой перегородки со стороны ПЖ, выявлен некомпактный миокард свободной стенки ПЖ. Толщина миокарда ПЖ составила 7 мм, миокарда ЛЖ – 10 мм.

По данным СпиروВЭП максимальный объем потребления кислорода (пикVO<sub>2</sub>) составил 15,5 мл/кг/мин. При ХМ ЭКГ выявлены: ФП брадисистолической формы со средней ЧСС 45 уд. в 1 мин; частая полиморфная желудочковая экстрасистолия (ЖЭС > 300/час); зарегистрированы эпизоды синдрома Фредерика (АВ блокада 3 ст. с мин. ЧСС 24 уд. в 1 мин) и более 40 пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии (нЖТ) двух правожелудочковых морфологий.

По данным анамнеза, результатам объективных и лабораторно-инструментальных методов исследования были исключены экстракардиальные причины ФП: метаболические и электролитные нарушения, заболевания легких, интоксикация и патология щитовидной железы (уровни гормонов Т3, Т4, ТТГ и антитела к ТТГ в норме). При биохимическом исследовании крови выявлено повышение уровней сывороточной КФК до 293 U/L и МНП до 789 пг/ммоль. При вирусологическом (ПЦР) исследовании, генетические маркеры (РНК, ДНК) кардиотропных вирусов (энтеровирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы, парвовирус В19, аденовирус, вирус простого герпеса, вирус герпеса человека 6 типа и цитомегаловирус) в сыворотке и клеточных элементах крови не обнаружены, серологические тесты (титры антител к антигенам кардиомиоцитов и 8 вирусов) были отрицательными.

При селективной ангиографии коронарных артерий патологии венечного русла не выявлено. С помощью метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены значительные кардиальные изменения: диффузная дилатация всех камер сердца (в большей степени правых отделов); снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ и ПЖ; локальные мелкие аневризматические выпячивания свободной стенки ПЖ без признаков истончения и без жировой инфильтрации миокарда\эпикарда; выраженная трабекулярность миокарда ПЖ (отношение некомпактной к компактной части миокарда составило 2\1). Заключение специалиста: МРТ-признаки ДКМП, нельзя исключить аритмогенную кардиомиопатию/дисплазию правого желудочка (АПЖК).

С согласия пациентки, проведено молекулярно-генетическое исследование для поиска мутаций в гене ламина А\С (*LMNA*). Еще до подтверждения информации о дефектном ламиновом генотипе, пациентке проведена превентивная имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД). Но несмотря на проведение оптимальной медикаментозной терапии, отмечалось дальнейшее прогрессирование СН с развитием асцита и гидроперикарда. При контрольном ЭхоКГ исследовании (через 3 мес после имплантации

КВД) выявлено: увеличение КДО ЛЖ до 180 мл и КСО ЛЖ до 140 мл; снижение ФВ ЛЖ до 22% и GLS ЛЖ до -5.2%; увеличение КСО ПЖ до 93 мл и КДО ПЖ до 131 мл; уменьшение ФВ ПЖ до 29% и GLS ПЖ до -4.9%; легочная гипертензия (ср. ДЛА 46 мм рт.ст.) и пациентке была выполнена успешная ортотопическая трансплантация сердца (ТС).

В гистологических образцах миокарда эксплантированного сердца выявлены неспецифические изменения, характерные для КМП: диффузные изменения миоцитов, интерстициальный фиброз, жировая инфильтрация. При морфометрии образцов из отделов ПЖ выявлено фиброзно-жировое замещение.

Молекулярно-генетическое исследование гена *LMNA* проведено методами SSCP и прямого секвенирования. Выявлено гетерозиготное носительство мутации Arg190Pro в третьем экзоне. Согласно базе данных dbSNP NCBI, представленная замена соответствует с.569G>C в кДНК<sup>LMNA</sup> (NM\_170708, rs267607571). На уровне белка эта мутация приводит к замещению аминокислотного остатка аргинина на пролин в позиции 190. Следует отметить, что эта позиция считается «горячей точкой» в структуре ламина А/С. Согласно базам данных (UMD-LMNA, dbSNP NCBI), замена с.569G>C (p.Arg190Pro) ранее не описана, а её носитель уникален. Данные результатов специализированной программы Jpred3 для анализа вторичной и третичной структуры молекул белка, с учетом свойств аминокислоты пролин и особенностей доменной организации ламина А/С, позволили определить высокую патогенность мутации Arg190Pro с вероятностью 95-98%; эта мутация является критичной для третичной структуры белка и не позволяет ему в полной мере выполнять свои функции.

**Обсуждение.** Представленный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы «смешанных» и «перекрывающихся» фенотипов КМП и, связанные с этим сложности в диагностике. Пациентка К. до 20 лет являлась бессимптомным носителем *LMNA* мутации, далее заболевание дебютировало с нарушения АВ проводимости, а к 21 году жизни выявлены призна-

ки асимптомной бинодальной дисфункции без структурной патологии сердца. В возрасте 23 лет драматически стремительное развитие КМП, бивентрикулярная дисфункция и прогрессирование СН диктовали необходимость проведения трансплантации сердца.

Представленный случай демонстрирует все клинические признаки ламин-ассоциированной ДКМП: 1) критерии L.Mestroni [1]: ФВ ЛЖ 27% (критерий <45%); укорочение фракции ФУ 20% (<25%); КДД ЛЖ 56 мм; индекс КДД ЛЖ 128% (корректированный по возрасту и площади поверхности тела индекс КДД >117%); 2) манифестация болезни в виде дефектов проводимости - АВ-блокады 1-2 ст. (1-2 Мобитца) и хронотропной дисфункции синусового узла, предшествующих дилатации сердца; 3) субклиническая гипотрофия мышц нижних конечностей и повышение КФК (мышечные дистрофии часто сопутствуют ламинопатиям; 4) брадиаритмии с прогрессирующим нарушением АВ-проведения до полной поперечной блокады, а также появление синкопе и ЖТ, - все выше перечисленные признаки характерны для ламин-связанной ДКМП 1А и 1Б типов [2].

Однако, на основании модифицированных европейских критериев Marcus FI, McKenna WJ (2010г) выявлены 1 «большой» и 2 «малые» критерии, позволяющие предположить диагноз АПЖК [3]. По данным ЭхоКГ, подтвержденным результатами МРТ, выявлен «большой» признак АПЖК: КДР ВТ ПЖ (длинная ось) 40 мм с индексом 24 мм/м<sup>2</sup> (критерий – ПЖ в конце диастолы  $\geq 32$  мм, индекс  $\geq 19$  мм/м<sup>2</sup>) и локальные мелкие аневризматические выпячивания свободной стенки ПЖ. По данным ХМ ЭКГ и результатам гистологической морфометрии определены 2 «малые» признака: 1) частая полиморфная ЖЭС >6 тыс/сут («малый» критерий >500 правожелудочковых экстрасистол в сут) и пароксизмы неустойчивой ЖТ с морфологией полной блокады правой ножки пучка («малый» критерий – пароксизмы ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса); 2) наличие  $\geq 60$  % остаточного количества кардиомиоцитов с 40% фиброзно-жировым замещением миокарда свободной стенки ПЖ. Достоверность диагноза определяется при наличии

2 «больших» критериев, 1 «большого» и 2 «малых», или 4 «малых» критериев АПЖК [4]. Однако в нашем случае нет важных «больших» электрокардиографических критериев АПЖК в виде характерных изменений реполяризации миокарда в правых грудных отведениях (эпсилон-волна или инверсия Т в отведениях  $V_1-V_3$ ), а паттерны ЖТ не соответствуют морфологии блокады левой ножки пучка Гиса.

Однозначно сложно определить фенотип КМП у пациентки К. Это бивентрикулярный подтип АПЖК со стадией болезни, имитирующей ДКМП, или ДКМП с лево- и правожелудочковой дилатацией, дисфункцией и гипертрабекулярностью? Как выделить доминирующий фенотип КМП? При ДКМП чаще поражаются левый или оба желудочка с развитием дилатации всех полостей сердца и кардиомегалии. Для АПЖК характерно поражение преимущественно правого желудочка, при этом кардиомегалия и легочная гипертензия наблюдаются редко [3,4]. Основными клиническими проявлениями АПЖК являются нарушения ритма сердца (правожелудочковая экстрасистолия, ЖТ из выходного отдела ПЖ, фибрилляция желудочков), а манифестирующие признаки ламиновой ДКМП – это дефекты проводящей системы (АВ-блокады), брадиаритмии (СССУ), пароксизмы ЖТ и СН. Необходимо еще учесть особенности некомпактного строения миокарда ЛЖ (в нашем случае наблюдалась бивентрикулярная гипертрабекулярность с доминированием трабекулярности ПЖ, критерий отношения некомпактной и компактной частей миокарда  $2/1$ , но не в классической форме, когда доминирует некомпактность строения ЛЖ с незначительным вовлечением ПЖ, а наоборот). Поэтому этот фенотип сомнителен, так как не подтверждается и диагностическими критериями R. Jenni: соотношение N/C более 2, где N - некомпактный слой миокарда ЛЖ, C - компактный слой миокарда ЛЖ; отсутствие других сопутствующих аномалий сердца; наличие многочисленных, чрезмерно выступающих в полость ЛЖ трабекул с глубокими межтрабекулярными пространствами; наличие сообщающихся с полостью ЛЖ межтрабекулярных

пространств, визуализируемых с помощью цветного доплер-кардиографического метода [5].

Таким образом, у пациентки выявлены патогномичные клинические признаки ламиновой ДКМП: скелетно-мышечная гипо/гипертрофия с повышением уровня КФК, симптомные брадиаритмии с дефектами проводимости в виде АВ-блокады и СССУ, появление ФП и ЖТ. Генетическое исследование (выявление *LMNA* миссенс-мутации Arg190Pro) позволило верифицировать кардиальную ламинопатию. Но так ли все просто и однозначно? С учетом интерпретации данных МРТ и ЭхоКГ, результатов морфометрии экзплантированного сердца, вероятность ДКМП в качестве единственного фенотипа снижается. Тем более, что некоторые авторы полагают, что ЛЖ сердца вовлекается в патологический процесс более чем в половине случаев заболеваний АПЖК [6], реже встречается преимущественное поражение ЛЖ, связанное с дефектом гена десмоплакина [7]. Но известно, что и жировая инфильтрация ПЖ не считается достаточным морфологическим признаком АПЖК, так как небольшие отложения жира в эпикарде и миокарде переднебоковой и апикальной областей ПЖ, увеличивающиеся с возрастом и по мере возрастания массы тела, наблюдаются у здоровых лиц. В литературе последних лет встречаются множественные сообщения о клинических формах КМП со смешанными и перекрывающимися фенотипами. Авторы сообщают о наблюдениях с сочетающимися морфофункциональными фенотипами ГКМП и АПЖК с некомпактным строением ЛЖ, с трансформацией гипертрофического и некомпактного фенотипов в ДКМП, а также клинические ситуации с динамическими фенотипами АПЖК, некомпактной КМП и ДКМП, вызванными различными формами миокардитов. Многие исследователи полагают, что АПЖК часто сочетается как с другими генетическими кардиомиопатиями, так и с инфекционно-иммунным миокардитом (до 50% больных) [8,9].

Молекулярно-генетические исследования последнего десятилетия произвели революционный переворот в понимании патофизиологии КМП и в

диагностических возможностях. Уже известно, что клиническая и генетическая структура ДКМП крайне сложна и гетерогенна, существуют значительные перекресты между фенотипами и генотипами. Мутации генов, кодирующих десмосомальные белки, считаются одной из основных причин АПЖК. Но в 2012г появились первые сообщения G.Quarta о ламиновых мутациях, связанных с фенотипом АПЖК, и в последние годы нередко регистрируются случаи ламиновых мутаций (*de-novo*), приводящих к развитию АПЖК и КМП некомпактного миокарда [10], но ламиновые генные аномалии встречаются значительно чаще в случаях ДКМП. Возможно, клиническое сходство фенотипов АПЖК и ДКМП (подтип АПЖК с бивентрикулярным поражением имитирует фенотип ДКМП, а у пациентов с ДКМП довольно часто встречаются правожелудочковая дилатация и дисфункция с гипертрабекулярностью ПЖ) может быть обусловлено их общей генетической патологией. В 2013г появились сообщения о новых LMNA мутациях, ассоциированных с бинодальной дисфункцией и фенотипом ДКМП, по некоторым критериям сходным с АПЖК [11]; в т.ч. мутация  $LMNA_{[p.Phe237Ser]}$ , выявленная у 5 членов семьи с ДКМП, сходна по фенотипическим признакам с клиническими проявлениями заболевания К.

Новая система классификации MOGES [12] позволяет представить диагноз в данном клиническом случае наиболее точным, детальным и кратким. Буквенный индивидуальный код болезни пациентки К. будет выглядеть следующим образом:  $M_{D[CHB+slowAF+nsVT]+A} O_{H+M[\uparrow sCPK]} G_N E_{G-DN-LMNA[3exon:p.Arg190Pro]} S_{D-IV}$ , где морфофункциональный фенотип –  $M_{D[CHB+slowAF+nsVT]+A}$  - представляет смешанный (перекрывающийся) вариант КМП (D - дилатационный фенотип + A - аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия), slow AF – брадисистолическая фибрилляция предсердий с СНВ (complete heart block – полная АВ блокада сердца); nsVT – неустойчивые пароксизмы ЖТ;  $O_{H+M[\uparrow sCPK]}$  - пораженные органы: сердце - H и вовлеченные скелетные мышцы – M с повышенным уровнем КФК-  $\uparrow sCPK$  ;  $G_N$  - форма заболевания ненаследственная - N;  $E_{G-DN-LMNA[3 exon: p. Arg190Pro]}$  - этиология генетическая (G), выявле-



на миссенс мутация *LMNA de novo* (DN-*de novo*); S<sub>D-IV</sub> сердечная недостаточность соответствует D-<sub>IV</sub> и ФК<sub>IV</sub> NYHA.

Для исключения других генных мутаций у пациентки К. был проведен более детальный геномный анализ с использованием кардио-панели 48 генов-кандидатов, ответственных за КМП (ILLUMINA), т.к. смешанные фенотипы КМП нередко имеют несколько генных мутаций, хотя часто и одна мутация гена связана с несколькими фенотипами. В качестве потенциальных генов-кандидатов мы, естественно, рассматривали все десмосомальные гены, ответственные за развитие АПЖК. Однако, за исключением нескольких интронных полиморфизмов (SNPs) генов *ANKRD1* (анкирин), *TMEM43* (ген трансмембранного белка) и *ABCC9*, а также двух десмосомальных SNPs - *DSC2* (десмоколин 2): rs61731921, rs1893963 и *DSG2* (десмоглеин 2): rs2278792, других патогенных мутаций 47 генов не выявили. Но полностью исключить влияние на фенотип идентифицированных десмосомальных полиморфизмов, встречающихся в общей популяции с частотой 10-20%, является крайне затруднительным. Нельзя исключить, что, в присутствии *LMNA* мутации, три полиморфизма двух десмосомальных генов *DSC2* и *DSG2* могут потенцировать патогенную активность мутации. Такие механизмы взаимодействия требуют дальнейшего изучения.

В настоящее время диагноз болезни пациентки К. мы представляем в виде индивидуального международного кода: M<sub>D</sub>[CHB + slowAF + nsVT] + A<sub>O<sub>n</sub>+m</sub>[↑sCPK] G<sub>N</sub> E<sub>G</sub> - DN - *LMNA* [3exon:p.Arg190Pro]. Но существует вероятность изменения некоторых буквенных символов после расширения спектра генетического анализа с использованием полногеномно-протеомных исследований и накопления новых знаний.

### Литература

1. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J., et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Eur Heart J 1999;20:93-102.

2. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., и др. Что должен знать сегодня кардиолог о дилатационной кардиомиопатии, связанной с мутацией гена ламина (LMNA). Кардиология в Беларуси 2013;4 (29):64-81.
3. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-1541.
4. McKenna W.J., Thiene G., Nava A., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;1:215-218.
5. Jenni R., Oechslin E.N., van der Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. *Heart* 2007;93:11-15.
6. Lobo F.V., Silver M.D., Butany J., Heggtveit H.A. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 1999;15:1239-1247.
7. Navarro-Manchón J., Fernández E., Igual B., et al. Left Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy Caused by a Novel Nonsense Mutation in Desmoplakin. *Rev Esp Cardiol* 2011;3:30-39.
8. Matsukuma S., Eishi K., Hashizume K., et al. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy associated with noncompaction. *Ann Thorac Surg* 2010;9:2044-2046.
9. Pieroni M., Dello Russo A., Marzo F., et al. High prevalence of myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy differential diagnosis by electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:P.681-689.
10. Quarta G., Syrris P., Ashworth M., et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:1128–1136.

11. Ollila L., Kuusisto J., Peuhkurinen K., et al. Lamin A/C mutation affecting primarily the right side of the heart. *Cardigenetics* 2013;3: e1-e7.

12. Вайханская Т.Г. Новая система MOGE(S) классификации кардиомиопатий. *Медицинские новости* 2014;11:13-19.