

СИНДРОМ БАРТА В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГАМельник О. В.¹, Лоевец Т. С.¹, Вершинина Т. Л.¹, Гудкова А. Я.^{1,2}, Фомичева Ю. В.¹, Костарева А. А.¹, Первунина Т. М.¹, Васичкина Е. С.¹

Синдром Барта — X-сцепленное наследственное рецессивное заболевание, с распространенностью 1:300000 — 1:400000 живорожденных, обусловленное мутациями в гене *TAZ*; проявляющееся дилатационной кардиомиопатией, нейтропенией, проксимальной миопатией, задержкой физического и моторного развития. В статье представлен клинический случай синдрома Барта, подтвержденного посредством таргетного секвенирования гена *TAZ*, у мальчика первого года жизни, дебютировавшего в 3-месячном возрасте эпизодом инфекционного заболевания и дилатационной кардиомиопатией, с отягощенным семейным анамнезом по внезапной смерти на фоне инфекционного заболевания внучатого дяди пробанда. В динамике пациент демонстрировал задержку моторного развития, отставание по массо-ростовым показателям (<3 процентиля), персистирующую абсолютную нейтропению, стабильно высокие уровни кардиоспецифических ферментов, NT-proBNP, симптомы тяжелой сердечной недостаточности с последующим летальным исходом в возрасте 12 месяцев от внезапной смерти на фоне эпизода инфекционного заболевания. Показана мультидисциплинарность проблемы, необходимость четкого понимания практикующими врачами особенностей клинической картины и течения данной нозологии в условиях отсутствия специфической патогенетической терапии, повышенного риска внезапной смерти у данной когорты пациентов, высокой вероятности прогрессирования сердечной недостаточности на фоне инфекционного процесса.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 54–59
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-54-59>

Ключевые слова: синдром Барта, дилатационная кардиомиопатия, некомпактный миокард, внезапная смерть, нейтропения, миопатия.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Первый

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Мельник О. В.* — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории хирургии врожденной и наследственной патологии Института перинатологии и педиатрии, Лоевец Т. С. — врач отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, Вершинина Т. Л. — зав. отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации, Гудкова А. Я. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. Г. Ф. Ланга, Фомичева Ю. В. — врач-лабораторный генетик центральной клинко-диагностической лаборатории, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, Первунина Т. М. — к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, Васичкина Е. С. — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией детской аритмологии Института перинатологии и педиатрии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 orangelo@yandex.ru

ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно диастолический размер левого желудочка, КФК-МВ — креатинфосфокиназа миоглобиновая фракция, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.02.2018

Рецензия получена 04.03.2018

Принята к публикации 07.03.2018

BARTH SYNDROME IN PRACTICE OF CARDIOLOGYMelnik O. V.¹, Loevets T. S.¹, Vershinina T. L.¹, Gudkova A. Ya.^{1,2}, Fomicheva Yu. V.¹, Kostareva A. A.¹, Pervunina T. M.¹, Vasichkina E. S.¹

Barth syndrome is an X-bound inherited recessive disorder with the prevalence 1:300000 — 1:400000 of live born, caused by mutations in the gene *TAZ*; manifesting with dilation cardiomyopathy, neutropenia, proximal myopathy, delayed physical and motoric development. In the article, a clinical case provided of the Barth syndrome, confirmed by target sequencing of *TAZ* gene in a boy of 1st year of life, presented in 3 months age by an episode of infectious disease and dilation cardiomyopathy, with family anamnesis of sudden death at the moment of infectious disease in the grand uncle of proband. In dynamics, the patient showed delayed motoric development, as the delay in mass and height (<3 percentile), persistent absolute neutropenia, stable high levels of cardiospecific enzymes, NT-proBNP, symptoms of severe heart failure with following fatal outcome at age of 12 months from sudden death during an episode of infectious disease. The multidisciplinary presented, as the necessity for clear understanding by practitioners of the specifics

of the disease course and absence of specific pathogenetic therapy, of high sudden death risk, high probability of progression of heart failure at the background of infection.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 54–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-54-59>

Key words: Barth syndrome, dilation cardiomyopathy, non-compaction myocardium, sudden death, neutropenia, myopathy.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Среди мультисистемных заболеваний, в структуре которых поражение сердца и синдром сердечной недостаточности имеют ведущее значение, заболевания нейромышечной системы и нарушения обмена занимают ключевое место. При этом, спектр таких заболеваний существенно различается в детском и взрослом возрасте, что в сочетании с редкостью и полиморфностью клинической картины делает

данную нозологию крайне непростой в диагностическом плане. При дебюте нарушений ритма и сердечной недостаточности в рамках мультисистемной патологии у взрослых прежде всего необходимо исключать системный наследственный или AL-амилоидоз, гемохроматоз, атаксию Фридрейха или различные варианты миодистрофий, в то время как при дебюте заболевания в детском возрасте спектр забо-

Основные клинические проявления синдрома Барта

| Симптом | Детальное описание |
|---|---|
| Кардиомиопатия (70-90%), которая как правило манифестирует на первом году жизни (чаще в первые 6 мес.) | Дилатационная кардиомиопатия (может быть с эндокардиальным фиброэластозом) и некомпактный миокард левого желудочка — самые частые формы кардиомиопатии у пациентов, однако, встречаются и гипертрофические варианты. |
| Нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов <0,5×10 ⁹ /л является прогностически неблагоприятным признаком) | Повышенная восприимчивость к бактериальным агентам, выражающаяся в рецидивирующих афтозных язвочках, периаанальном дерматите, рецидивирующих гнойных инфекциях, бактериальных пневмониях, лихорадках, септицемии. |
| Скелетная миопатия | Имеет проксимальный непрогрессирующий характер (мышечная слабость, выраженная утомляемость, вялость, снижение толерантности к физическим нагрузкам). Задержка моторного развития. |
| Задержка роста и темповых прибавок массы тела | Костный возраст в препубертатный период отстает от паспортного на 1-2 года. Проблемы вскармливания, обусловленные трудностями проглатывания твёрдой пищи, рвотными позывами, эпизодическая или хроническая диарея. |
| Лицевой дисморфизм | Круглое лицо с полными щеками, глубоко посаженные глаза, большие уши. С возрастом признаки нивелируются, однако ушные раковины ротируются и приобретают вид оттопыренных. |
| Лёгкие когнитивные нарушения | Умеренное отставание в учёбе, дефицит внимания, зрительного и слухового восприятия. |
| Метаболические нарушения | Увеличение уровня 3-метилглутаконовой кислоты в моче в 5-20 раз. Транзиторный лактат-ацидоз. Снижение уровня аргинина и карнитина в плазме, преальбумина, липопротеинов низкой плотности, холестерина, глюкозы, повышение активности сывороточных трансаминаз, гипераммониемия, повышенный уровень креатинкиназы. |

леваний гораздо шире и может включать в себя как врожденные нарушения обмена и метаболизма (болезнь Гоше, болезнь Данон), врожденные миопатии и миодистрофии, так и митохондриальные заболевания и врожденные синдромы из группы патологий RAS (“РАСОпатий” — синдром Нунан, синдром LEOPARD, синдром Костелло) [1]. Поскольку большинство из перечисленных выше наследственных заболеваний относятся к группе орфанной патологии и нечасто встречаются в рутинной клинической практике, их диагностика представляет собой определённые сложности. В то же время, точная постановка диагноза именно при мультисистемных заболеваниях может определять врачебную тактику в отношении патологии сердца, возможности применения высокотехнологичных методов лечения, в том числе, трансплантации сердца, ферментзаместительной терапии или химиотерапии.

Одним из примеров таких мультисистемных заболеваний является синдром Барта, который впервые был описан врачом Питером Бартом относительно недавно — в 1983г в виде классической триады признаков — кардиомиопатия, миопатия и нейтропения [2].

Синдром Барта (OMIM#302060) представляет собой X-сцепленное наследственное рецессивное заболевание с распространенностью 1:300000 — 1:400000 живорождённых (ORPHA:111) и обусловлен мутациями в гене *TAZ* (OMIM#300394), локализованном на длинном плече X хромосомы (Xq28) [3]. Ген *TAZ* кодирует белок тафазин, представляющий собой ацилтрансферазу, вовлечённую в ремоделирование кардиолипина — основного фосфолипида внутренней мембраны митохондрий. В результате мутаций в гене *TAZ* нарушается структура митохондриальной

мембраны и функции ферментов дыхательной цепи. Клиническая картина синдрома крайне гетерогенна и вариативна (табл. 1), в том числе внутри одной семьи. Чётких корреляций генотипа и фенотипа при данном заболевании выявить не удаётся [4, 5].

Случаи неполного фенотипа обуславливают диагностические трудности, в связи с чем спектр генетической патологии, составляющей дифференциальный диагноз при неполном симптомокомплексе синдрома Барта огромен: от дилатационной кардиомиопатии и некомпактного миокарда левого желудочка, мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса, миодистрофии Бекера, синдрома Нунан до митохондриальных заболеваний, циклической и идиопатической нейтропении. Интересно, что синдром Барта первоначально был описан как митохондриальное заболевание и прогноз при данной патологии расценивался как крайне неблагоприятный с высокой смертностью. Однако в настоящее время установлено, что синдром отличается от классических митохондриальных заболеваний более лёгким течением миопатии, имеющей непрогрессирующий проксимальный характер, нетяжёлыми нарушениями нейро-когнитивных функций, хорошим ответом синдрома сердечной недостаточности на стандартную терапию и положительными периодами стабилизации [6-9]. Сердечная недостаточность и осложнения со стороны сердца представляют собой основную группу жизнеугрожающих состояний, тогда как вторыми по частоте являются рецидивирующие инфекции [10]. Вопреки классическим митохондриальным заболеваниям, имеющим крайне неблагоприятный прогноз и являющимся прямым противопоказанием к трансплантации сердца, проведение транспланта-

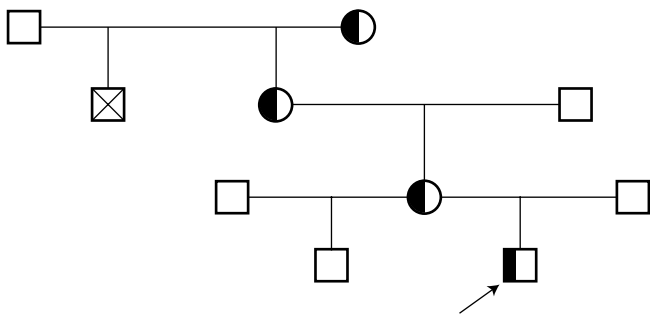


Рис. 1. Родословная.

ции сердца у пациентов с синдромом Барта возможно, в литературе имеется несколько клинических описаний успешного применения высокотехнологичных методов лечения при данном заболевании. Ряд авторов отмечают увеличение выживаемости пациентов, рождённых после 2000г до 70%, по сравнению с 20% выживаемостью среди мальчиков, рождённых до 2000г [6]. В данной работе нами представлен клинический случай синдрома Барта, являющийся примером своевременной постановки диагноза, основанного на типичной клинической картине заболевания и анализе генетических и лабораторных данных.

Клиническое наблюдение

Пациент мальчик 3 мес. был экстренно госпитализирован в реанимационное отделение детской городской больницы с симптомами тяжелой сердечной недостаточности (выраженная слабость, вялость, одышка, олигурия, отказ от кормления, гепатомегалия) и высокой температурой. При эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено расширение левых отделов сердца (конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) 45 мм, z-score 11,33), снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса (ФВ) 25%), гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 10 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) 9 мм, z-score 8,86) митральная недостаточность 2-3 степени, повышенная трабекулярность миокарда. По лабораторным данным, отмечалось повышение уровня миоглобиновой фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) до 30 Ед./л. На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрированы выраженные нарушения процессов реполяризации. На рентгенограмме органов грудной клетки визуализировались признаки двусторонней пневмонии с ателектазом верхней доли левого легкого, правосторонний гидроторакс. У пациента был заподозрен острый инфекционный миокардит. По тяжести состояния ребенок был переведён на искусственную вентиляцию лёгких (4 суток), назначена внутривенная инотропная (допмин внутривенно) и диуретическая (фуросемид) терапия, инфузии внутривенного имму-

ноглобулина, антибактериальная терапия. Исключена патология коронарных артерий. После стабилизации состояния пациент переведён на пероральную комбинированную терапию хронической сердечной недостаточности, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл), диуретики (фуросемид, спиронолактон), инотропы (дигоксин), продолжено зондовое питание гидролизованной смесью. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика клинической картины заболевания, эхокардиографических показателей (КДР ЛЖ 35 мм, z-score 6,57; ФВ 40%)

Из анамнеза известно, что мальчик рождён в неродственном браке от 2 беременности, вторых срочных родов на 42/43 неделе гестации, с массой тела при рождении — 3940 г, длиной тела — 55 см, оценкой по шкале APGAR — 8/9 баллов. Из семейного анамнеза известен случай внезапной смерти ребёнка в возрасте 10 мес. на фоне инфекционного заболевания (рис. 1).

После стабилизации состояния ребёнок наблюдался в связи с отставанием в моторном развитии: голову удерживать начал с 5 мес., переворачиваться со спины на живот с 7 мес. В возрасте 6 мес. при обследовании в неврологическом отделении детского соматического стационара с подозрением на врождённую миопатию по сухому пятну крови были исключены болезни Помпе, Гоше и Фабри. На электромиографии подтверждены первично-мышечное поражение скелетной мускулатуры и задержка миелинизации периферических нервов.

В возрасте 8 мес. пациенту проведено повторное стационарное обследование в кардиологическом отделении. В клинической картине заболевания сохранялись жалобы на повышенную потливость, одышку, задержку физического и психомоторного развития. По лабораторным данным, имела место интентитирующая нейтропения (от 2,53 до 0,85 x 10⁹/л), повышенный уровень кардиоспецифических ферментов (тропонин I 0,0655 нг/мл, лактатдегидрогеназа 363 Ед./л, КФК-МВ 40,6 Ед./л), высокий уровень N-терминального пронатрийуретического пептида (NT-proBNP — 11927,00 пг/мл). На ЭКГ и при суточном мониторинге зарегистрированы выраженные нарушения процессов реполяризации в виде “корытообразной” депрессии сегмента ST, укорочения интервала QT, однако нарушений ритма сердца не было. По данным ЭхоКГ, сохранялась дилатация левого желудочка (КДР ЛЖ 32-35 мм, z-score 5,67-6,14), снижение сократительной способности миокарда (ФВ 37%), гипертрофия миокарда левого желудочка (МЖП 9 мм, z-score 7,43). В ходе госпитализации была проведена коррекция терапии хронической сердечной недостаточности.

По совокупности клинико-анамнестических и лабораторных данных: ранний дебют кардиомиопатии

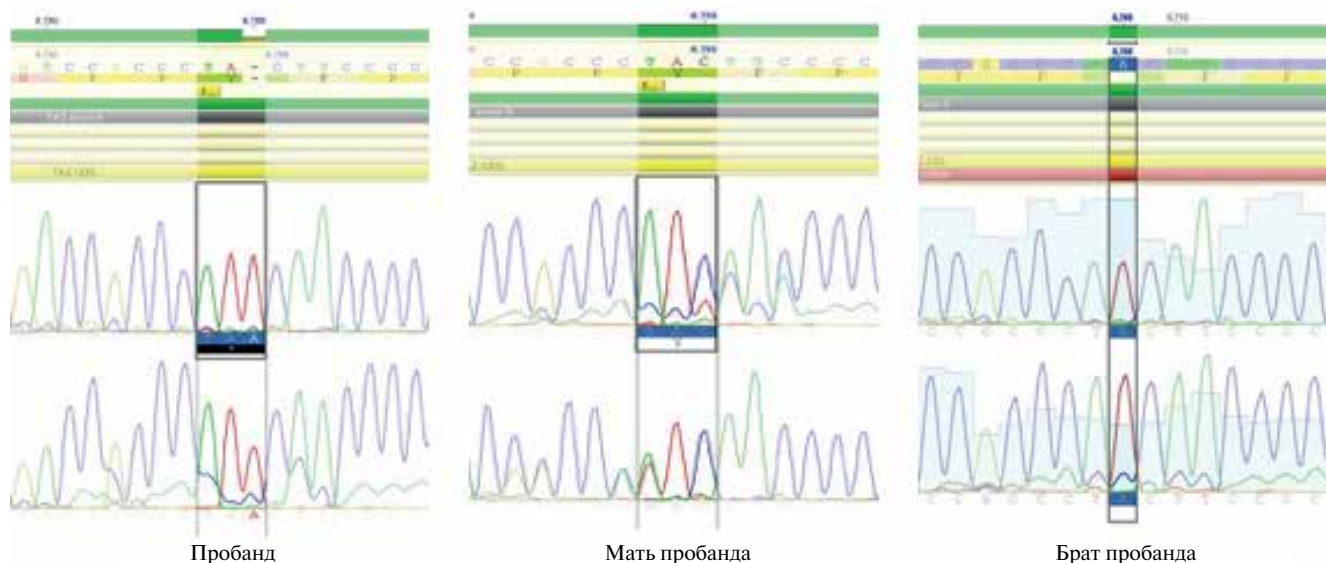


Рис. 2. Фрагменты сиквенса гена *TAZ* пробанда и членов семьи.

с эпизода инфекционного заболевания и подозрения на миокардит, дилатационный фенотип кардиомиопатии с признаками некомпактности и гипертрофии миокарда левого желудочка, клинические и лабораторные (повышенные уровни кардиоспецифических ферментов и NT-proBNP) признаки сердечной недостаточности, интермиттирующая абсолютная нейтропения, постнатальная задержка физического (массо-ростовые показатели <3 процентиля) и моторного развития, наличие мышечной гипотонии, данные электронейромиографии, характерный вид пациента — мальчик с круглым лицом, полными щеками, глубоко посаженными глазами и большими ушами — был заподозрен синдром Барта, что послужило основанием для проведения молекулярно-генетического обследования пациента и его родственников первой линии родства. Было выполнено таргетное секвенирование по Сэнгеру 11 экзонов гена тафаззина, в том числе интрон-экзонных сочленений. В исследованном образце ДНК пробанда обнаружена замена в гене *TAZ* в гемизиготной форме, chrX: 153648584 (*TAZ*:NM_000116:exon9:c.680dupA:p.Y227_F228delinsX). Выявленный у пациента вариант приводит к сдвигу рамки считывания, следовательно, нарушению синтеза полноразмерного белка, и в соответствии с рекомендациями American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) от 2015г [11] трактуется как вероятно патогенный. При обследовании родителей и брата пациента по матери было обнаружено носительство этого варианта у матери пробанда (рис. 2).

В нашем случае определение экскреции 3-метилглутаконовой кислоты и отношения монолизокардиолипин:кардиолипин (MLCL:L4-CL) не были доступны, таким образом молекулярно-генетическое

исследование явилось единственно возможным методом диагностики заболевания.

В динамике имела место персистирующая абсолютная и относительная нейтропения, однако афтозных элементов в ротовой полости, кровоточивости дёсен и эпизодов частых инфекционных заболеваний не отмечалось. В 11-месячном возрасте ребёнок не сидел, что коррелирует с литературными данными об отставании в приобретении этого навыка пациентами и среднем возрасте начала ходьбы в 19 мес. [10]. По данным ЭхоКГ, сохранялись дилатация левого желудочка и левого предсердия, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, повышенные эхогенность миокарда и трабекулярность левого желудочка (табл. 2). Несмотря на раннюю постановку и подтверждение диагноза, подобранную терапию, на фоне которой мальчик не демонстрировал регресса кардиальной симптоматики, в возрасте 12 мес. на фоне эпизода инфекционного заболевания пациент умер внезапно, с неэффективными реанимационными мероприятиями.

Предполагается, что определённое количество случаев синдрома Барта остаётся не диагностированным, поэтому реальная частота синдрома может достигать 1:140000 новорождённых [9]. Это объясняется описанными в литературе случаями бессимптомного носительства патогенных вариантов в гене *TAZ* [5] и случаями значительного улучшения ЭхоКГ-картины с возрастом пациентов. Согласно данным Регистра больных с синдромом Барта, численность когорты пациентов с этой патологией неуклонно растет: так, в 2012г было известно о 151 больном во всём мире, тогда как на сегодняшний день в Регистр внесены данные почти 500 пациентов [3].

Насколько быстро растёт популяция пациентов с подтверждённым диагнозом синдрома Барта,

Таблица 2

Лабораторные данные динамического наблюдения

| | 8 мес. | 10 мес. | 11 мес. | Референсные значения |
|--|-----------|---------|---------|----------------------|
| Массо-ростовые показатели: | | | | |
| Масса тела, кг | 6,2 | 6,8 | 6,8 | |
| Длина тела, см | 68 | 68 | 69 | |
| Индекс массы тела | 13,4 | 14,7 | 14,3 | |
| Характеристика нейтропении: | | | | |
| Лейкоциты, абс. количество | 10,9 | 8,0 | 10,2 | 6,0-17,5 |
| Нейтрофилы абс. количество | 1,1 | 0,96 | 1,33 | 2,0-5,5 |
| Нейтрофилы относит. количество | 11 | 12 | 13 | 17-68 |
| Уровень кардиоспецифических ферментов: | | | | |
| Креатинкиназа общ. | 43 | 57 | 46 | 30-200 Ед./л |
| КФК-МВ | 40,6 | 38,4 | 25,5 | 0-24 Ед./л |
| Лактатдегидрогеназа | 363 | 265 | 341 | 125-220 Ед./л |
| Тропонин I | 0,0655 | 0,0503 | 0,0352 | 0-0,034 нг/мл |
| NT-proBNP | 11927 | 7823 | 19138 | 0-125 пг/мл |
| Данные ЭхоКГ: | | | | |
| МЖП | 7 – 17,07 | 6,4 | 5 | 4-5 мм |
| ЗСЛЖ | 7 | 6,4 | 6 | 4-5 мм |
| КДР ЛЖ | 36,8 | 44,6 | 42,3 | 22-28 мм |
| КСР ЛЖ | 31 | 36 | 35,2 | 17-19 мм |
| ФВ по Тейхольц | 36,7 | 38 | 35,4 | >60% |
| ФВ Симпсон, % | 41 | 40 | 37 | |

настолько же стремительно увеличивается база данных мутаций гена *TAZ* — Human *TAZ* Gene Variants Database [3]. Это свидетельствует об улучшении диагностики, значимом прогрессе в тактике терапии и ведения больных, следовательно, увеличении продолжительности жизни пациентов. Наряду с миссенс-заменами, небольшими делециями и инсерциями, большими делециями экзонов и даже всего гена, а также *de novo* вариантами в гене *TAZ*, вопреки законам наследования, описан один случай подтверждённого синдрома Барта у девочки, имевшей тяжёлую дилатационно-гипокинетическую и гипертрофическую кардиомиопатию с некомпактным миокардом левого желудочка, циклическую нейтропению и аномальное соотношение монолизокардиолипидов: кардиолипид. У данной пациентки на одной X-хромосоме была обнаружена большая внутригенная делеция с 1 по 5 экзон гена *TAZ* в сочетании с делецией участка длинного плеча второй X-хромосомы, включающей *Hq28* регион [12].

Принимая во внимание нормальный уровень 3-метилглутаконовой ацидурии у определённого количества пациентов с синдромом Барта, наиболее быстрым диагностическим тестом для подтверждения диагноза при наличии сочетания нескольких из основополагающих клинических признаков является определение в различных клетках и тканях соотношения монолизокардиолипидов и тетралиноилкардиолипидов (MLCL:L4-CL) с помощью высокочувствительной жидкостной tandemной хромато-масс-спектрометрии (пациенты с синдромом Барта демонстрируют увеличение соотношения) [10].

Однако следует отметить низкую доступность данного вида диагностики, тест проводится только в нескольких центрах мира. Это представляет собой проблему в некоторых случаях, даже при доступности генетической диагностики. Например, Ferri L, et al. в 2016г опубликовали случай синдрома Барта с выраженной гипогликемией, лактат-ацидозом и тяжёлой дилатационной кардиомиопатией, при котором у пробанда была обнаружена только синонимичная замена в гене *TAZ*, которая генерирует новый сайт сплайсинга, приводящий к делеции 8 аминокислот в белке тафазина. Этот же вариант был выявлен у матери и сестры пробанда. Таким образом, в этом случае решающее диагностическое значение имел анализ MLCL:L4-CL [13].

Поскольку заболевание, как правило, манифестирует с раннего постнатального периода до 5 лет (в 70% случаев в возрасте до 1 года) с симптомов сердечной недостаточности, нейтропении, рецидивирующих инфекционных заболеваний, задержкой роста, миопатией [6], пациенты первично могут обратиться к специалистам разного профиля (педиатр, неонатолог, кардиолог, инфекционист, невролог, гематолог, эндокринолог) как стационарного, так и амбулаторного звена. Однако преимущественно синдром дебютирует вскоре после рождения дилатационной кардиомиопатией, часто в сочетании с признаками некомпактности миокарда левого желудочка. Это следует помнить при обследовании педиатрического пациента мужского пола с клиникой дилатационной кардиомиопатии, некомпактного миокарда и нейтропенией. Так, в исследовании Wang C, et al. (2017) [14], проведённом в корейской популяции показано, что среди

детской когорты с генетически детерминированным некомпактным миокардом левого желудочка, варианты в гене *TAZ* по частоте встречаемости заняли вторую позицию после вариантов в гене *MYH7* (14% и 44%, соответственно). При этом, худший прогноз имели пациенты с *TAZ*-ассоциированным некомпактным миокардом, по сравнению со случаями некомпактности, обусловленными вариантами в саркомерных генах.

Таким образом, насколько возможно более ранняя диагностика синдрома Барта имеет колоссальное значение для прогноза течения заболевания у пациента, поскольку сердечная недостаточность при синдроме Барта характеризуется хорошим ответом на стандартную терапию с использованием бета-блокаторов, ангиотензинпревращающего фермента, дигоксина и мочегонных препаратов, своевременное назначение которой позволяет добиться увеличения фракции выброса, прогрессивного улучшения функции левого желудочка, снижения частоты осложнений и что значительно улучшает прогноз вплоть до полного купирования симптомов [5, 8]. Подтверждение диагноза и проведение генетического тестирования является важным для медико-генетического консультирования семей, имеющих ребёнка с синдромом Барта и семейную историю внезапных смертей мальчиков в раннем детском возрасте для определения рисков и прогноза течения заболевания у других членов семьи, поскольку опубликованы данные о значительной клинической гетерогенности среди представителей мужского пола, обладающих одним и тем же вариантом в гене *TAZ* внутри одной семьи [4, 5]. Врачи-клиницисты должны быть осведомлены о существовании Barth Syndrome Foundation, представляющего собой не только интернет-портал для общения семей, имеющих родственников с синдромом Барта, но и мощный научно-исследовательский ресурс для клиницистов, кумулирующий помимо базы данных мутаций в гене *TAZ*, обширный список актуальной

научной литературы по проблеме, реестр данных пациентов, а также хранилище биоматериала больных, добровольно согласившихся сдать образцы для исследований, направленных на борьбу с заболеванием [3].

Синдром Барта представляет собой мультидисциплинарную проблему, в большинстве случаев манифестирующую кардиологической симптоматикой и, вероятно, за счёт случаев с неполным фенотипом имеет распространённость больше, чем принято считать. Это обуславливает необходимость чёткого понимания особенностей клинической картины и течения данной нозологии врачами разных специальностей в связи с отсутствием специфической патогенетической терапии, повышенным риском внезапной смерти у данной когорты пациентов, высокой вероятностью прогрессирования сердечной недостаточности на фоне инфекционного процесса, а также развития сепсиса. От специалистов требуют внимания случаи вирусного миокардита и дебюта кардиомиопатии у мальчиков, особенно в сочетании с проксимальной гипотонией, эпизодами постоянной или транзиторной абсолютной нейтропении, задержкой физического и моторного развития, пренатально выявленной кардиомиопатии у плода мужского пола. В случаях хорошего ответа пациентов на стандартную терапию сердечной недостаточности с использованием бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, дигоксина и мочегонных препаратов, своевременная диагностика синдрома позволяет улучшить прогноз, а качественное динамическое наблюдение — предупредить и вовремя диагностировать развитие нарушений сердечного ритма, минимизировать эпизоды инфекционных заболеваний посредством мониторинга характера нейтропении и тем самым продлить жизнь пациента.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-15-00745П.

Литература

- Melnik OV, Gudkova AYa, Verzhinina TL, et al. Clinical polymorphism of RASopathies in terms of the children's cardiology department. *Consilium Medicum* 2017; 19 (12): 100-4. (In Russ.) Мельник О.В., Гудкова А.Я., Вершинина Т.Л. и др. Клинический полиморфизм РАСопатий в условиях детского кардиологического отделения. *Consilium Medicum* 2017; 19 (12): 100-4. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.100-104.
- Barth PG, Van't Veer-Korthof ET, Van Delden L, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leukocytes. In: Busch H.F.M., Jennekens F.G. I., Schotte H.R. (eds.). *Mitochondria and Muscular Diseases*. Beeststerzwaag, The Netherlands: Mefar (pub.), 1981: 161-4.
- Barth Syndrome Foundation. <http://www.barthsyndrome.org>.
- Ronvelia D, Greenwood J, Platt J, et al. Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012; 107: 428-32. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.09.013.
- Bowron A, Honeychurch J, Williams M, et al. Barth syndrome without tetralinoleoyl cardiolipin deficiency: a possible ameliorated phenotype. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38 (2): 279-86. DOI: 10.1007/s10545-014-9747-y.
- Rigaud C, Lebre A, Touraine R, et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 70. DOI: 10.1186/1750-1172-8-70.
- Jefferies JL. Barth syndrome. *American Journal of medical genetics. Part C, seminars in medical genetics* 2013; 163 (3): 198-205. DOI: 10.1002/ajmg.c.31372.
- Reynolds S. Successful management of Barth syndrome: a systematic review highlighting the importance of a flexible and multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2015; 8: 345-58. DOI: 10.2147/JMDH.S54802.
- Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL, et al. Barth syndrome. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2013; 8: 23. DOI: 10.1186/1750-1172-8-23.
- Ferreira C, Thompson R, Vernon H. Barth syndrome. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H. et al. *Source-GenesReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2014; Initial Posting: October 9, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247162/>.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* 2015; 17(5): 405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- Cosson L, Toutain A, Simard G, et al. Barth syndrome in a female patient. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012; 106: 115-20. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.01.015.
- Ferri L, Dionisi-Vici C, Taurisano R, et al. When silence is noise: infantile-onset Barth syndrome caused by a synonymous substitution affecting TAZ gene transcription. *Clinical Genetics* 2016; 90 (5): 461-5. DOI: 10.1111/cge.12756.
- Wang C, Hata Y, Hirono K, et al. A wide and specific spectrum of genetic variants and genotype-phenotype correlations revealed by next-generation sequencing in patients with left ventricular noncompaction. *Journal of American Heart Association* 2017; 6 (9): e006210. DOI: 10.1161/JAHA.117.006210.