

Клинические наблюдения

DOI: 10.15690/pf.v15i2.1874

Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, К.В. Савостьянов,
А.А. Пушков, А.Н. Нестеров, Л.С. Намазова-БарановаНациональный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

Недостаточность комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2 (АТФ-синтазы), обусловленная мутациями в гене *TMEM70*: первое в России клиническое описание

Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-09-19, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 22.02.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

Недостаточность комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2, обусловленная мутациями в ядерном геноме — редкое наследственное заболевание, возникающее вследствие мутаций в гене *TMEM70* (трансмембранного протеина 70). С использованием технологии массового параллельного секвенирования у пациента с особенностями фенотипа, синдромом некомпактного миокарда левого желудочка и врожденным пороком сердца впервые в России в гене *TMEM70* были выявлены мутации с.317-2А>G и с.578_579del, в гетерозиготном состоянии. Мутации подтверждены методом двунаправленного автоматического секвенирования.

Ключевые слова: болезни дыхательной цепи митохондрий, АТФ-6 синтетаза, комплекс V дыхательной цепи митохондрий, недостаточность, некомпактный миокард левого желудочка, врожденный порок сердца, *TMEM70*.

(Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Нестеров А.Н., Намазова-Баранова Л.С. Недостаточность комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2 (АТФ-синтазы), обусловленная мутациями в гене *TMEM70*: первое клиническое описание в РФ. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 175–178. doi: 10.15690/pf.v15i2.1874)

ВВЕДЕНИЕ**Характеристика заболевания:
этиология, патогенез**

Болезни дыхательной цепи митохондрий — группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением работы митохондрий вследствие мутационной блокады работы ферментов дыхательной цепи.

Аденозинтрифосфатсинтаза (АТФ-синтаза), называемая комплексом V дыхательной цепи митохондрий, — один из важнейших ферментов, участвующих в процессе окислительного фосфорилирования в клетке [1]. АТФ-синтаза, состоит из 16 субъединиц, две из которых (АТФ-6 синтаза и АТФ-8 синтаза) кодируются митохондриальными генами, а 14 — ядерными генами. Нарушение синтеза

Natal'ya V. Zhurkova, Nato D. Vashakmadze, Kirill V. Savost'anov,
Aleksandr A. Pushkov, Artem M. Nesterov, Leyla S. Namazova-Baranova

National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Mitochondrial Complex V (ATP-synthase) Deficiency Nuclear Type 2, Caused by Mutation in the *TMEM70* Gene: the First Case in Russia

Mitochondrial respiratory chain complex V deficiency, type 2 is a rare hereditary disease developing due to mutations in *TMEM70* (transmembrane protein 70) gene. Using massively parallel sequencing in patient with phenotype features, noncompaction of the left ventricular myocardium, and congenital heart disorder, we revealed mutations c.317-2A>G and c.578_579del in *TMEM70* gene both in a heterozygous state. The mutations were confirmed by bi-directional automatic sequencing.

Key words: mitochondrial respiratory chain diseases, ATP-6 synthetase, complex V mitochondrial respiratory chain, deficiency, non-compaction of the left ventricular myocardium, congenital heart disease, *TMEM70*.

(For citation: Zhurkova Natal'ya V., Vashakmadze Nato D., Savost'anov Kirill V., Pushkov Aleksandr A., Nesterov Artem M., Namazova-Baranova Leyla S. Mitochondrial Complex V (ATP synthase) Deficiency Nuclear Type 2, Caused by Mutation in the *TMEM70* Gene: the First Case in Russia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 175–178. doi: 10.15690/pf.v15i2.1874)

АТФ приводит к повреждению митохондрий, нарушению функций клеток, в том числе в миокарде, и возникновению сердечной недостаточности [2]. Недостаточность АТФ-синтазы, обусловленная мутациями в гене *TMEM70* (OMIM 612418), — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате нарушения работы дыхательной цепи митохондрий [3–5]. Ген *TMEM70*, длиной 10 347 пар нуклеотидов, расположенный в хромосомной области 8q21.11, кодирует митохондриальный трансмембранный белок *TMEM70*, длиной 260 аминокислотных остатков, молекулярной массой 28 969 Да, играющий важную роль в биогенезе митохондриальной АТФазы. Мутации в этом гене вызывают развитие митохондриальной энцефалокардиомиопатии, наследуемой по ауто-сомно-рецессивному типу, возникающей вследствие дефицита АТФ-синтазы [1].

Эпидемиология

Впервые заболевание было описано в 2008 г. у пациента с кардиомиопатией, задержкой физического и психомоторного развития, фенотипическими особенностями [6]. В общей сложности на данный момент опубликовано описание 48 случаев данного заболевания [7], 4 из которых — в арабских [2], а 27 — в румынских семьях [5, 8].

Клиническая картина

Заболевание манифестирует с первых дней жизни. Дети рождаются с низкой массой тела. С возрастом задержка физического развития становится более выраженной. У всех детей описаны следующие особенности фенотипа: плоское лицо, плоское переносье, длинный фильтр, микрогнатия, ретрогнатия, широкая спинка носа, вздернутый нос, тонкая верхняя губа, низко посаженные диспластичные ушные раковины, пупочная и пахово-мошоночная грыжа [3, 6, 7]. Основные клинические проявления заболевания характеризуются задержкой физического и психомоторного развития, выраженной диффузной мышечной гипотонией, поражением сердечно-сосудистой системы, синдромом псевдообструкции кишечника. У большинства детей наблюдаются прогрессирующие неврологические нарушения вплоть до тяжелой лейкоэнцефалопатии и судорожного синдрома. У отдельных пациентов наблюдаются эпизоды энцефалопатии во время острых респираторных вирусных инфекций, инфекционных заболеваний, после физических и эмоциональных перегрузок. Со стороны сердечно-сосудистой системы описаны различные формы кардиомиопатии, включая синдром некомпактного миокарда левого желудочка и тяжелые аритмии (табл.) [6, 7]. У всех пациентов выявляются выраженный лактат-ацидоз, гипергаммониемия, во время кризов — гипераланинемия и 3-метилглутаконовая ацидурия [4, 5].

Дифференциальный диагноз

Проводится с заболеваниями из группы органических ацидурий, нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот; болезнями дыхательной цепи митохондрий, обусловленных недостаточностью I II III, IV комплексов дыхательной цепи митохондрий; в связи с наличием у ребенка особенностей фенотипа и задержки физического и психомоторного развития — с хромосомными заболеваниями, особенно с синдромами микроделеций и микродупликаций хромосом, включая микроделецию короткого плеча хромосомы 1 (1p36).

Таблица 1. Показатели МРТ сердца с внутривенным контрастированием обследованного пациента

Table 1. Parameters of cardiac MRI with intravenous contrasting of the examined patient

Показатель		Значение	Нормальные значения для возраста [6]
LV EDV	мл	59,0	–
LV EDV/BSA	мл/м ²	41,2	56–104
LV ESV	мл	34,0	–
LV ESV/BSA	мл/м ²	23,7	16–40
LV SV	мл	25,0	–
LV SV/BSA	мл/м ²	17,4	36–72
LV EF	%	42,4	56–76
RV EDV	мл	49,0	–
RV EDV/BSA	мл/м ²	34,2	60–108
RV ESV	мл	26,0	–
RV ESV/BSA	мл/м ²	18,1	18–46
RV SV	мл	23,0	–
RV SV/BSA	мл/м ²	16,1	36–68
RV EF	%	46,9	54–70

Примечание. LV EDV — конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ), BSA — площадь поверхности тела, LV ESV — конечно-систолический объем ЛЖ, LV SV — ударный объем ЛЖ, LV EF — фракция выброса ЛЖ. RV — правый желудочек.

Note. LV EDV — left ventricular (LV) end diastolic volume, BSA — body surface area, LV ESV — LV end-systolic volume, LV SV — LV stroke volume, LV EF — LV ejection fraction. RV — right ventricle.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем первое клиническое описание российского пациента с недостаточностью комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2, обусловленной мутациями ядерного генома, которая была диагностирована в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ [9].

Мальчик, возраст 4 года, 4 мес. Наблюдается в Центре по поводу неклассифицируемой кардиомиопатии: «Гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная. Повышенная трабекулярность левого желудочка. Врожденный порок сердца: частичный аномальный дренаж левых верхнедолевых легочных вен, супракардиальная форма. Двустворчатый легочный клапан. Нарушение ритма сердца: мономорфная желудочковая экстрасистолия. ФК II по Ross. Нарушение психоречевого развития, вторичный миопатический синдром».

Семейный анамнез отягощен: брат пробанда умер на вторые сутки жизни. Ребенок от 6-й беременности, протекавшей без особенностей; от 3-х родов на 36-й неделе гестации путем планового кесарева сечения. На 32-й неделе гестации, по данным проведенной Эхо-КГ, обнаружена аномалия развития, мама ребенка направлена в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева для обследования — выявлена гипертрофия миокарда. Масса при рождении 2400 г, длина тела 48 см, оценка по APGAR 7/8 баллов. С первых дней жизни отмечалась плохая прибавка в массе тела, задержка моторного и психоречевого развития. До одного года наблюдался с диагнозом «Гипертрофическая кардиомиопатия необструктивная, умеренный стеноз

легочной артерии». Ребенку исключена хромосомная патология — кариотип 46 XY, нормальный мужской; исключена болезнь Ниманна–Пика, тип С.

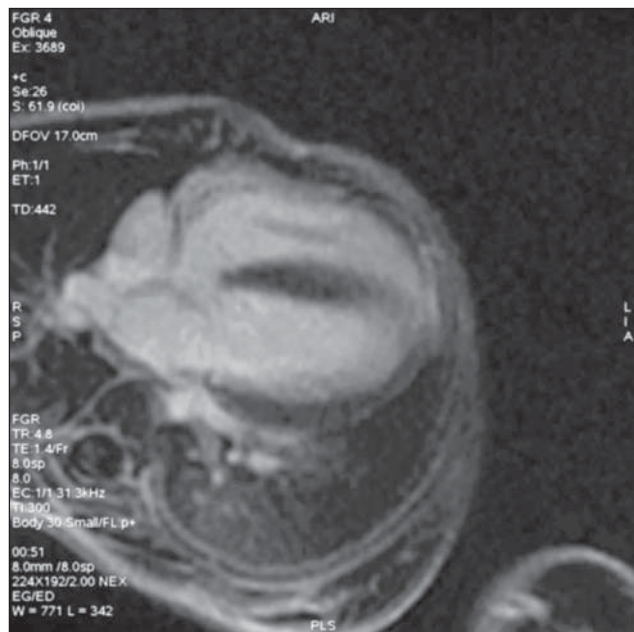
Впервые обследован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ в возрасте 2,5 лет. При осмотре выявлены следующие особенности фенотипа: антимонголоидный разрез глаз, тонкие узкие брови, диспластичные низко посаженные ушные раковины, микрогнатия, широкая шея с крыловидными складками. Наблюдались задержка физического развития, выраженная диффузная мышечная гипотония, особенности поведения, задержка психоречевого развития. По данным УЗИ сердца заподозрена кардиомиопатия: концентрическая кардиомиопатия миокарда желудочков сердца, локальное утолщение базального сегмента межжелудочковой перегородки и передней перегородочной стенки без обструкции выводных трактов желудочков, двустворчатый клапан легочной артерии без нарушения гемодинамики.

С целью оценки сердечного ритма и проводимости выполнен суточный холтеровский мониторинг ЭКГ: выявлена умеренно частая желудочковая экстрасистолия. В рамках дообследования проведена КТ органов грудной клетки с контрастированием: частичный аномальный дренаж верхней доли левого легкого через вертикальную вену в устье безымянной вены. По данным МРТ сердца с контрастным усилением подтвержден диагноз некомпактного миокарда левого желудочка с умеренным (42%) снижением его сократительной способности (рис. 1).

МРТ сердца с внутривенным контрастированием: качество исследования снижено вследствие малого возраста пациента и его пребывания в состоянии медикаментозного сна. Получены изображения в 2-, 3-, 4-камерной проекциях и в проекции по коротким

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением

Fig. 1. Cardiac magnetic resonance imaging with contrast enhancement



Примечание. МР картина гипертрофии миокарда левого желудочка с истончением компактного слоя и умеренным снижением сократительной активности.

Note. MR pattern of myocardial hypertrophy of the left ventricle with thinning of the compact layer and a moderate decrease in contractile activity.

осям. Кино-режим: сократительная активность правого и левого желудочков умеренно снижена. Вдоль боковых и нижних стенок в среднем и верхушечном сегментах отмечаются часто расположенные разнонаправленные трабекулы. Максимальная толщина трабекулярного слоя до 9 мм, компактного — до 3 мм. Отмечается умеренное истончение и снижение сократительной способности компактного слоя миокарда вдоль трабекул. Толщина перегородки до 4–5 мм. T2-IR stir (Short tau inversion recovery, короткое время инверсии): патологических изменений в структуре миокарда не определяется. T1-IR: патологических изменений в структуре миокарда не определяется. Перфузия: участков замедления перфузии не определяется. Легочные вены от верхней доли левого легкого впадают в вертикальную вену, проходящую вдоль плевры и впадающую в область соединения левой подключичной и левой яремной вен. Раннее контрастирование: МР-признаков воспалительных изменений не определяется. Позднее отсроченное контрастирование (8-20 мин): МР-признаков структурных изменений не определяется. Перикард четкий, ровный, патологических скоплений жидкости не визуализируется. Вдоль диафрагмы выпот до 3 мм.

Учитывая, фенотипические особенности ребенка, наличие врожденного порока сердца и задержки психоречевого развития ребенку проведен хромосомный микроматричный анализ. Молекулярно-цитогенетическое исследование геномной ДНК, выделенной из цельной венозной крови ребенка, проведено на микроматрицах высокого разрешения Affymetrix CytoScan HD (США). Делеций и дупликаций размером более 50 тыс пар нуклеотидов не обнаружено, анеуплоидий и аномальное число участков, протяженностью более 3000 тысяч пар нуклеотидов с потерей гетерозиготности, не выявлено.

Ребенку назначена и проведена тандемная масс-спектрометрия: показателей, свидетельствующих о развитии наследственных аминокислотопатий, дефектов митохондриального бета-окисления и органических ацидурий, не выявлено.

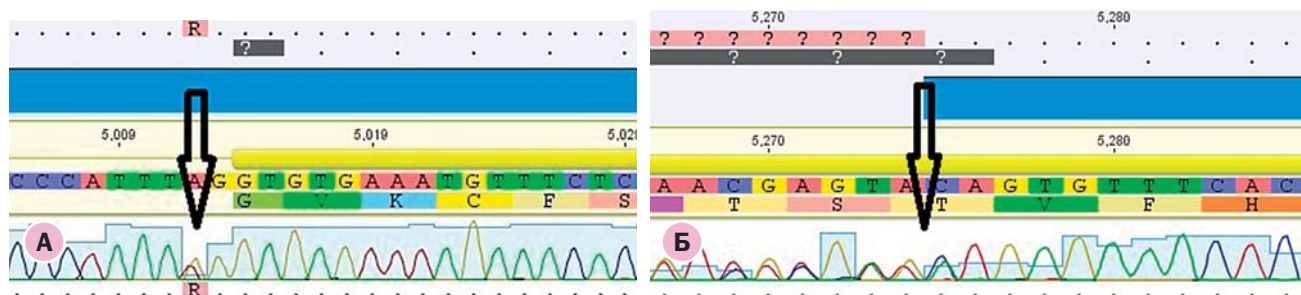
ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с наличием у ребенка гипертрофической кардиомиопатии, снижением сократительной способности миокарда левого желудочка по данным МРТ и мышечной слабости с целью верификации диагноза проведено молекулярно-генетическое обследование с использованием технологии массового параллельного секвенирования, позволяющее проанализировать целевые области 404 генов, мутации которых приводят к развитию генетически детерминированных кардиомиопатий и каналопатий синдромальной и несиндромальной природы [9].

В интроне 02 гена *TMEM70* выявлена мутация с.317-2A>G в гетерозиготном состоянии, приводящая к нарушению сплайсинга, тогда как в экзоне 03 гена *TMEM70* — мутация с.578_579del (рис. 2) в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.Thr193Serfs*6*. Мутации описаны ранее у пациентов с недостаточностью АТФ-синтетазы и неонатальной митохондриальной энцефалокардиомиопатией [4, 6]. Обе мутации, выявленные методом массового параллельного секвенирования, подтверждены методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Посредством проведенных исследований был установлен диагноз «Недостаточность комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2 (недостаточность АТФ-

Рис. 2. Мутации c.317-2A>G и c.578_579del в гетерозиготном состоянии в гене *TMEM70*
Fig. 2. Mutations c.317-2A>G and c.578_579del in the heterozygous state in the *TMEM70* gene



Примечание. Слева (А) хроматограмма сплайсинговой мутации c.317-2A>G в гетерозиготном состоянии. Справа (Б) хроматограмма делеции c.578_579del в гетерозиготном состоянии в гене *TMEM70*

Note. On the left (A), a chromatogram of c.317-2A>G splicing mutation in the heterozygous state. On the right (B), a chromatogram of c.578-579del deletion in the heterozygous state in the *TMEM70* gene

синтетазы), ауtosомно-рецессивный тип наследования». Ребенок получает метаболическую терапию (левокарнитин, убидекаренон), направленную на восстановление работы дыхательной цепи митохондрий, а также терапию хронической сердечной недостаточности, антиагрегантную и антиаритмическую терапию (каптоприл, метопролол сулцинат, ацетилсалициловую кислоту), на фоне чего отмечается положительная динамика: значительное повышение физической активности, уменьшение функционального класса сердечной недостаточности, значительное улучшение сократительной способности левого желудочка от 42% до нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкие наследственные заболевания встречаются в практике врачей практически всех специальностей. Верификация точного диагноза наследственного заболевания с использованием современных молекулярно-генетических методов, особенно такого редкого как недостаточность комплекса V дыхательной цепи митохондрий, тип 2 (АТФ-синтазы), обусловленной мутациями в гене *TMEM70*, дает возможность назначить ребенку необходимую терапию, провести медико-генетическое консультирование семьи, при необходимости предложить пренатальную и/или предимплантационную диагностику, а также использовать другие профилактические методы высокотехнологичных репродуктивных технологий, направленные на снижение повторных случаев возникновения данного заболевания в отягощенной семье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jonckheere AI, Smeitink JA, Rodenburg RJ. Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(2):211–225. doi: 10.1007/s10545-011-9382-9.
2. Long Q, Yang K, Yang Q. Regulation of mitochondrial ATP synthase in cardiac pathophysiology. *Am J Cardiovasc Dis.* 2015;5(1):19–32.
3. Braczynski AK, Vlaho S, Müller K, et al. ATP synthase deficiency due to *TMEM70* mutation leads to ultrastructural mitochondrial degeneration and is amenable to treatment. *Biomed Res Int.* 2015;2015:462592. doi: 10.1155/2015/462592.
4. Spiegel R, Khayat M, Shalev SA, et al. *TMEM70* mutations are a common cause of nuclear encoded ATP synthase assembly defect: further delineation of a new syndrome. *J Med Genet.* 2011;48(3):177–182. doi: 10.1136/jmg.2010.084608.
5. Wortmann SB, Kluijtmans LA, Rodenburg RJ, et al. 3-Methylglutaconic aciduria — lessons from 50 genes and 977 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(6):913–921. doi: 10.1007/s10545-012-9579-6.
6. Cizkova A, Stranecky V, Mayr JA, et al. *TMEM70* mutations cause isolated ATP synthase deficiency and neonatal mitochondrial

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астразене-каФармасьютикалз», Gilead/PRA «Фармасьютикалз Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc/ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.»/«Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Н.Д. Вашакмадзе читает лекции для компаний «Санофи Джэнзайм», «Шайер», «Биомарин».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Н.В. Журкова

<http://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Вашакмадзе

<http://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

К.В. Савостьянов

<http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

А.А. Пушков

<http://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

А.М. Нестеров

<http://orcid.org/0000-0003-3244-2391>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

encephalocardiomyopathy. *Nat Genet.* 2008;40(11):1288–1290. doi: 10.1038/ng.246.

7. Magner M, Dvorakova V, Tesarova M, et al. Erratum to: *TMEM70* deficiency: long-term outcome of 48 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):417–426. doi: 10.1007/s10545-014-9774-8.

8. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:29. doi: 10.1186/s12968-015-0111-7.

9. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2017. — Т.72. — №4 — С. 242–253. [Savostyanov KV, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2017;72(4):242–253. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn872.