

Рестриктивная кардиомиопатия — сложный путь к диагнозу десминопатииВайханская Т. Г.¹, Коптюх Т. М.¹, Курушко Т. В.¹, Сивицкая Л. Н.², Левданский О. Д.², Даниленко Н. Г.²

В статье представлен краткий обзор проблемы сложной диагностики и этиологической верификации рестриктивной кардиомиопатии (РКМП). К рестриктивному фенотипу внутрисердечной гемодинамики и диастолической дисфункции сердца приводят множественные причины: инфильтративные (амилоидоз, саркоидоз, эластома, метаболический синдром, опухолевое метастазирование в миокард); эндомикардиальные (тропический эндомикардиальный фиброз, гиперэозинофильный синдром, карциноид, радиационные поражения); болезни накопления (гемохроматоз, гликогенозы Помпе и Гоше, болезнь Фабри). РКМП характерна и для десминопатии, так называемой болезни накопления десмина (desmin storage diseases). Это заболевание, обусловленное мутациями в гене десмина (*DES*), которые детерминируют развитие кардиомиопатии или миофибриллярной миопатии, а в некоторых случаях вызывают сочетанный фенотип болезни. Десмин относится к группе промежуточных филаментов, обеспечивающих поддержание структурной и функциональной целостности миофибрилл. Мутации в *DES* приводят к нарушению сборки филаментов и изменению миофибриллярного каркаса клетки, что способствует повышенной уязвимости миоцитов к механическому воздействию. В статье представлен клинический случай семейной десминопатии, ассоциированной с новой миссенс мутацией p.R118P в гене *DES*, с доминирующим кардиальным фенотипом РКМП и субклиническими проявлениями миофибриллярной миопатии.

Ключевые слова: рестриктивная кардиомиопатия, десминопатия, миофибриллярная миопатия, ген десмина, атриовентрикулярная блокада.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск; ²ГНУ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Коптюх Т. М. — врач кабинета конт-

роля ЭКС, отделение функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7503-9936, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967, Левданский О. Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tat_vaikh@mail.ru

АВ — атриовентрикулярный, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, *DES* — ген, кодирующий белок десмин, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечно-систолический объем, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МД — мышечная дистрофия, МРТ — магнитно-резонансная томография, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, сКФК — сывороточная креатинфосфокиназа, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХМ — холтер-мониторирование, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 29.12.2018

Рецензия получена 03.02.2019

Принята к публикации 11.02.2019



Для цитирования: Вайханская Т. Г., Коптюх Т. М., Курушко Т. В., Сивицкая Л. Н., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г. Рестриктивная кардиомиопатия — сложный путь к диагнозу десминопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):100–108

doi:10.15829/1560-4071-2019-10-100-108

Restrictive cardiomyopathy: difficulties desminopathy diagnosticsVaikhanskaya T. G.¹, Kaptsiukh T. M.¹, Kurushko T. V.¹, Sivitskaya L. N.², Liaudanski O. D.², Danilenko N. G.²

The article provides a brief overview of the problems of diagnostics and etiological verification of restrictive cardiomyopathy (RCMP). Multiple causes lead to the restrictive phenotype of intracardiac hemodynamics and diastolic dysfunction of the heart: infiltrative (amyloidosis, sarcoidosis, elastoma, metabolic syndrome, tumor metastasis to the myocardium); endomyocardial (tropical endomyocardial fibrosis, hyper eosinophilic syndrome, carcinoid, radiation damage); accumulation diseases (hemochromatosis, Pompe and Gaucher diseases, Fabry disease). RCMP is also characteristic for desminopathy — so-called desmin storage disease. This is a disease caused by mutations in the desmin gene (*DES*) that determine the development of cardiomyopathy or myofibrillar myopathy, and in some cases cause a combined phenotype of the disease. Desmin belongs to the group of intermediate filaments that maintain the structural and functional integrity of myofibrils. Mutations in *DES* lead to disruption of the assembly of filaments and a change in the myofibrillar cell lattice, which contributes to an increased vulnerability of myocytes to mechanical stress. The article presents a clinical case of familial desminopathy associated with a new missense R118P mutation of *DES* gene, characterized by dominant cardiac RCMP phenotype and subclinical manifestations of myofibrillar myopathy.

Key words: restrictive cardiomyopathy, desminopathy, myofibrillar myopathy, desmin gene, atrioventricular block.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T. G. ORCID: 0000-0002-2127-8525, Kaptsiukh T. M. ORCID: 0000-0001-7503-9936, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Liaudanski O. D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Danilenko N. G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

Received: 29.12.2018 **Revision Received:** 03.02.2019 **Accepted:** 11.02.2019

For citation: Vaikhanskaya T. G., Kaptsiukh T. M., Kurushko T. V., Sivitskaya L. N., Liaudanski O. D., Danilenko N. G. Restrictive cardiomyopathy: difficulties desminopathy diagnostics. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):100–108
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-100-108

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) представляет собой сердечную патологию, которая характеризуется диастолической дисфункцией, повышенной жесткостью миокарда и уменьшением наполнения желудочков [1]. Релаксационные изменения миокарда с фенотипом РКМП характерны для широкого спектра заболеваний, разнородных по этиологии и патогенезу, но объединенных наличием общего патофизиологического признака — нарушения диастолического расслабления ригидных стенок желудочков вследствие распространенного миокардиального фиброза или инфильтрации стенок желудочков различными патологическими субстанциями (амилоид, десмин, гемосидерин, эпителиоидные гранулемы и др.), что приводит к затруднению полноценного диастолического наполнения желудочков, нарушению внутрисердечной гемодинамики и сердечной недостаточности (СН). Прогноз РКМП варьирует в зависимости от этиологии и лечения, но чаще всего крайне неблагоприятный, так как в результате рестриктивной гемодинамики развивается тяжелая диастолическая дисфункция с СН, резистентной к медикаментозной терапии и нередко требующей проведения трансплантации сердца [1-3].

РКМП является самым редким видом кардиомиопатии (КМП) и составляет приблизительно 5% случаев из всех типов КМП [1]. Другие формы КМП классифицируются по морфофункциональному фенотипу на гипертрофическую (ГКМП), дилатационную (ДКМП), некомпактную (НКМП) и аритмогенную правожелудочковую (АПЖК). В последнее десятилетие зарегистрированы случаи развития фенотипов ГКМП, ДКМП и РКМП при аномалиях в одних и тех же генах, кодирующих белки саркомера и Z-диска [4, 5]. Формы РКМП отличаются многообразием — фенотипы варьибельны по клинике, гетерогенны по этиологии; встречаются идиопатические и семейные случаи, а также заболевания, обусловленные различными системными расстройствами — амилоидозом, саркоидозом, гемохроматозом, эозинофилией, карциноидной болезнью сердца, склеродермией, антрациклиновой интоксикацией, гликогенозами [1-6].

Для РКМП характерна диастолическая дисфункция, однако общие размеры сердца чаще всего имеют нормальные параметры (за исключением увеличения предсердий от незначительной до выраженной степени дилатации). Ограничение наполнения и снижение диастолического объема одного или обоих желудочков сердца сопровождаются нормальной или почти нормальной систолической функцией и толщиной стенок желудочковых камер. Дефект диастолы приводит к развитию типичной диастолической сердечной дисфункции — релаксационной недостаточности желудочков и систолической несостоятельности предсердий [6].

Основными клиническими симптомами РКМП являются жалобы пациентов на усталость, чувство сердцебиения и одышку при незначительной физической нагрузке. Диагностика заболевания базируется на выявлении типичных морфологических критериев (фиброз) и патофизиологических изменений (рестрикция) с помощью методов магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эхокардиографии (ЭхоКГ). Реже на более поздних стадиях заболевания могут возникать и другие признаки (такие как дилатация желудочков, гипертрабекулярность, систолическая дисфункция), характерные и для других форм КМП. Такие фенотипические “перекрытия” вызывают затруднения в диагностике РКМП. С учетом этиологической гетерогенности РКМП, установление конкретных причин этих изменений является сложной клинической задачей — в основном диагностика осуществляется “методом исключения” многочисленных клинических состояний, приводящих к рестриктивному кардиальному фенотипу. Существуют сложности и в интерпретации генетических форм РКМП вследствие варибельности клинических проявлений у носителей мутаций генов, ответственных за развитие семейных форм КМП [6, 7]. Как правило, эти гены кодируют саркомерные белки, промежуточные филаменты, интеркалиновые и Z-диски, цитоскелетные белки [7-9]. Для семейных форм РКМП характерно аутосомно-доминантное наследование, как и для большинства других генетически детерминированных КМП, реже встречается аутосомно-рецессивный тип и мутации *de novo* без предшествующей семейной истории [10-16]. Среди идентифицированных генов, этиологически ассоциированных с РКМП, зарегистрированы как гены, кодирующие саркомерные белки — *TNNI3* (тропонин I), *TNNT2* (тропонин T), *MYH7* (бета-миозин тяжелых цепей), *ACTC1* (альфа-сердечный актин), *TPM1* (альфа-тропомиозин), *MYL3* (миозин легких цепей) и *MYL2* (миозин регуляторных легких цепей), *TTN* (титин), так и гены, кодирующие белки Z-диска — *MYPN* (миопалладин), *BAG3* (BCL2-ассоциированный атаноген) и ген промежуточных филаментов *DES* (десмин) [8, 9, 17-20]. Недавно опубликованы данные, подтверждающие этиопатогенетическую причастность генов *FLNC* (филамин C), *TNNC1* (тропонин C) и *MYBPC3* (миозин-связывающий протеин C) к развитию РКМП [21-23].

Встречаются и другие (негенетические) патофизиологические типы развития рестрикции миокарда желудочков. Так, фенотип РКМП, ассоциированный с миокардиальным фиброзом, наблюдается при выраженной диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у лиц пожилого и старческого возраста, а также у лиц, страдающих сахарным диабетом [24] и склеродермией. Рестриктивный тип гемодинамики часто развивается при инфильтративном



Рис. 1 (А, Б, С). МРТ сердца с зонами миокардиального фиброза (указаны стрелками): **А)** проекция по короткой оси (отчетливо визуализируются зоны отсроченного накопления контрастного вещества в области межжелудочковой перегородки — срединная протяженная линия фиброза); **Б)** проекция по длинной оси — стандартная 4-камерная позиция (фиброз в средних и нижних перегородочных сегментах); **С)** проекция по короткой оси (зоны фиброза с линейным и фокальным накоплением гадолиния).

поражении миокарда (амилоидоз, саркоидоз, эластома, метаболический синдром, опухолевое метастазирование в миокард и т.д.). Эндомиокардиальные болезни (тропический эндомиокардиальный фиброз, гиперэозинофильный синдром, карциноид, радиационные поражения) также являются причиной РКМП. К развитию рестриктивного фенотипа приводят и болезни накопления (гемохроматоз, гликогенозы Помпе и Гоше, болезнь Фабри). Фенотип РКМП (наряду с ДКМП, ГКМП и АПЖК) характерен и для десминопатии, так называемой болезни накопления десмина (*desmin storage diseases*); это заболевание, обусловленное мутациями в гене десмина (*DES*), сопровождается поражением всех типов мышечной ткани с отложением “мутантного” белка (десминовые депозиты) в мышечных волокнах. Наследование десминопатий в большинстве случаев является аутосомно-доминантным, однако встречаются случаи рецессивного наследования и мутации *de novo* [11-20].

В качестве примера, демонстрирующего сложность диагностики редкой десминовой патологии с поражением сердца (доминирующий фенотип РКМП с дефектами проводимости) и субклинической миофибриллярной миопатией, мы представляем клиническое наблюдение семейной формы десминопатии.

Клинический случай

Пациентка Т., жен., 1986 г.р. В возрасте 23 лет появились приступы неуточненной тахикардии, которые обычно купировались самостоятельно или вагусными маневрами. В возрасте 27 лет у пациентки впервые были зарегистрированы пароксизмы устойчивой суправентрикулярной тахикардии, требующие медикаментозной кардиоверсии. Так, в 2016г (в возрасте 29 лет) развился длительный приступ тахикардии с широкими комплексами и признаками гемодинамической нестабильности, который был медикамен-

тно купирован кардиологической бригадой неотложной помощи. После внутривенной инфузии антиаритмического препарата на ЭКГ был зарегистрирован синусовый ритм при стабильном артериальном давлении. Но через 7-10 минут пациентка потеряла сознание, появились бледность, а затем прогрессирующий цианоз кожных покровов, отсутствие самостоятельного дыхания, сердцебиения и пульсации на магистральных сосудах, широкие зрачки и арефлексия. В результате проведения ургентной сердечно-легочной реанимации, кардио-респираторная деятельность и основные функции центральной нервной системы у пациентки были успешно восстановлены; её госпитализировали в стационар, где в результате обследования был установлен диагноз “постмиокардитического кардиосклероза с бифасцикулярной блокадой Гиса” и имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор (ЭКС).

При трансторакальной ЭхоКГ в 2016г выявлены признаки дисплазии соединительной ткани сердца — избыточность хорд и пролабирование створок митрального и трикуспидального клапанов 1 ст. без расширения камер сердца и систолической дисфункции: передне-задний размер левого предсердия (ЛП) 37 мм, в 4-камерной позиции 34/49; параметры ЛЖ в В-режиме — КДО 83 мл, КСО 22 мл, ФВ 73%, КДД 43 мм, КСД 26 мм; параметры правого желудочка (ПЖ) — передне-задний размер 26 мм, в 4-камерной позиции 30/72 мм., TAPSE 16 мм; правое предсердие в 4-камерной позиции 30/47 мм; ДЛА сист. 19 мм рт.ст. Масса миокарда ЛЖ составила 109 г, индекс массы миокарда 71,9 г/м², толщина межжелудочковой перегородки — 8 мм, толщина задней стенки — 8 мм.

По данным лабораторных общеклинических и биохимических исследований патологических изменений и отклонений от референтных значений не выявлено. Уровень сывороточной креатинфосфокиназы (сКФК) составил 67 U/L.

Таблица 1

Эволюция рестриктивной гемодинамики у пациентки Т. в трехлетнем периоде наблюдения

Динамика исследования (мес., год)	Параметры ЭхоКГ в динамике										
	Оценка ЛЖ в В-режиме			Е (м/с)	А (м/с)	Е/А (ед.)	ВИР (мс)	DT (мс)	ЛП (мм)	ПП (мм)	Индекс массы (г/м ²)
	КДО (мл)	КСО (мл)	ФВ (%)								
Март 2016	82	22	73	1,1	0,39	2,82	87	189	37	26	71,9
Март 2017	79	20	74	1,0	0,35	2,86	66	151	43	28	68,3
Январь 2018	73	20	73	1,1	0,24	4,58	81	178	49	30	66,2
Декабрь 2018	69	19	72	1,2	0,23	5,23	59	136	51	32	63,1

Таблица 2

Эволюция нарушений сердечного ритма и проводимости по данным ХМ

Время манифестации (месяц, год)	Холтеровское мониторирование ЭКГ 24 часа						
	Дефекты проводимости и желудочковая эктопия				Процентное соотношение вариантов стимуляции ЭКС		
	Степень АВБ	Блокады в системе п. Гиса		ЖЭС/нЖТ (сут.)	AsVs (%)	AsVp (%)	ApVp (%)
Март 2016	I и II — тип Мобитца 1 и 2	Бифасцикулярная блокада (БПНПГ+БПВЛНПГ)		67 / 2	32	64,6	3,28
Март 2017	II — тип Мобитца 2	БПНПГ+БЛНПГ		17 / 0	0,1	84,9	15
Январь 2018	III — дист. тип	Трифасцикулярная блокада		649 / 0	0,01	67,1	32,9
Декабрь 2018	III — дист. тип	Трифасцикулярная блокада		1236 / 3	0,01	31,1	68,8

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, БПВЛНПГ — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, AsVp — вариант однокамерной стимуляции желудочка при сенсировании потенциалов предсердия, ApVp — вариант двухкамерной стимуляции предсердия и желудочка, AsVs — нативное проведение.

При МРТ-исследовании сердца выявлены признаки распространенного интрамиокардиального фиброза в области межжелудочковой перегородки с гипокинезом базальных перегородочных сегментов и незначительной систолической дисфункцией ПЖ (ФВПЖ 42%). В раннюю и отсроченную фазы накопления контрастного вещества (гадолиний) обнаружены признаки фиброза в области передней и верхушечной стенок ЛЖ, а также в средних и нижних перегородочных сегментах (рис. 1).

Пациентке Т. было выполнено эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭЭФИ). Методом медикаментозной и программируемой стимуляции желудочковую тахикардию (ЖТ) не спровоцировали и признаков функционирования дополнительных соединений не обнаружили. Медикаментозно также не индуцировали удлинение интервала QTc, однако было отмечено удлинение HV интервала (исходно HV составил 104 мс, на фоне введения изадрина — 110 мс). ЭЭФИ сопровождалось одиночной левопредсердной эктопией и желудочковой экстрасистолией (ЖЭС). В связи с наличием бифасцикулярной блокады (HV >100 мсек) и синкопе в анамнезе было принято решение о проведении имплантации двухкамерного ЭКС (DDDR).

После имплантации пейсмекера в дальнейшем пациентка Т. наблюдалась в амбулаторных условиях РНПЦК. В результате динамического контроля (холтер-мониторирование (ХМ), ЭхоКГ, ЭКГ, мониторинг устройства, эндокардиография) у пациентки обнару-

жили признаки прогрессирующего нарушения сердечной проводимости с формированием “ЭКС-зависимости” и отсутствием стабильного спонтанного ритма, а также появление клинически значимой желудочковой эктопической активности. Возник вопрос о причинах появления новых дефектов проводимости, патологического количества ЖЭС (одиночные, парные, групповые), нарастающих жалоб пациентки на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке и немотивированную слабость при отсутствии очагов острой или хронической инфекции и отрицательных вирусно-воспалительных маркеров. Симптомы СН развивались у пациентки при нормальной систолической функции и размерах ЛЖ, сохранной ФВ, но как выяснилось в результате ретро- и проспективного анализа данных, с ограничением диастолического наполнения и релаксационной дисфункцией ЛЖ. Результаты доплеровской ЭхоКГ в динамике, представленные в таблице 1, отражают эволюцию рестриктивных изменений миокарда и гемодинамики от псевдо-гипертрофического типа нарушения диастолы, впервые зарегистрированного в 2016г, с увеличением времени замедления потока в раннюю диастолу (DT) и времени изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ, до значительно выраженного в 2018г рестриктивного типа нарушения диастолы, сопровождавшегося увеличением амплитуды волны Е, сокращением ВИР менее 60 мс и DT менее 150 мс, а также снижением предсердного на-полнения — пика А, приводящего к высокому соотношению Е/А >4,0.

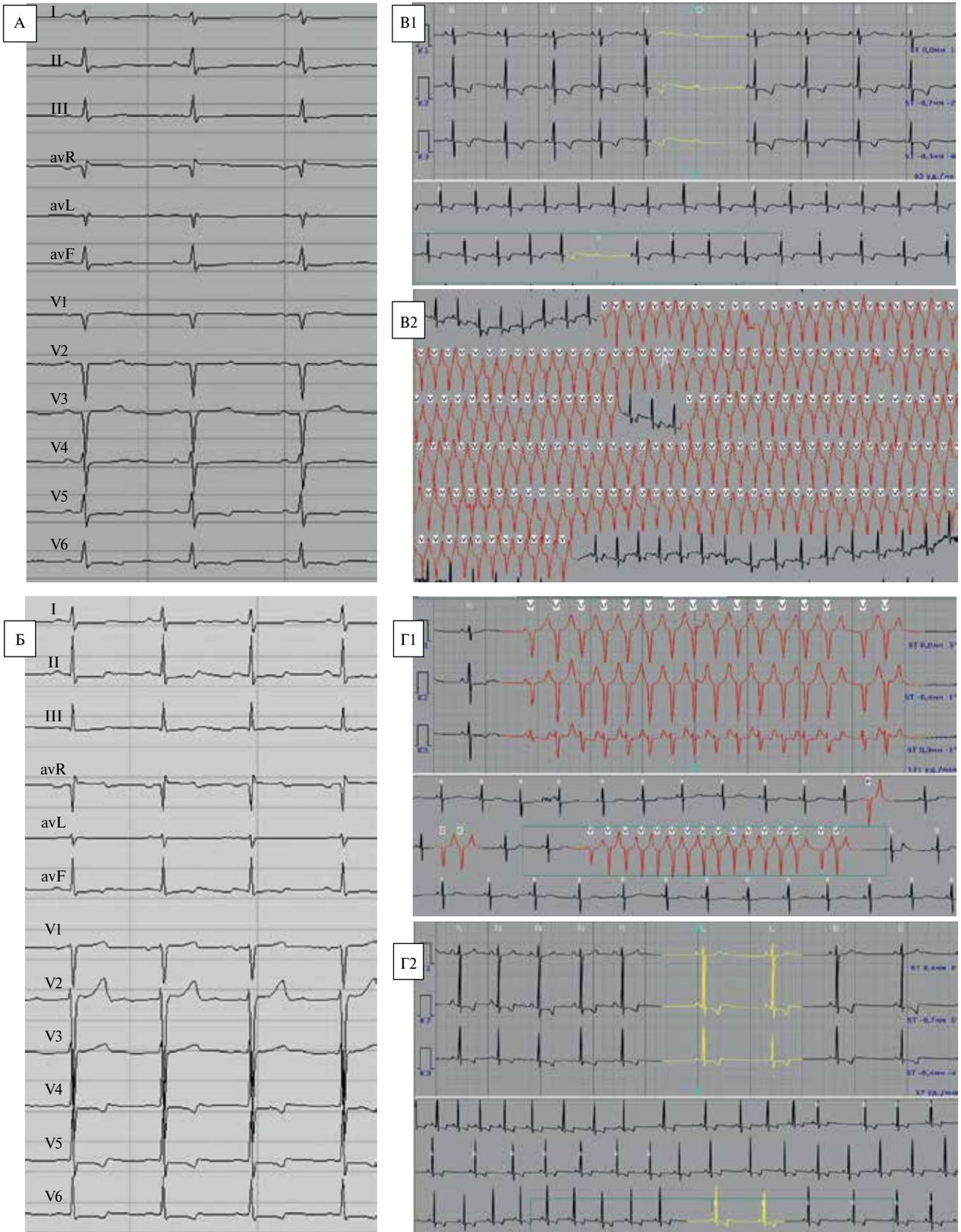


Рис. 2 (А, Б, В, Г). ЭКГ дочерей пробанда Т. **А)** ЭКГ старшей дочери 16 лет (III : 1), **Б)** ЭКГ младшей дочери 11 лет (III : 2); **В)** фрагмент ХМ младшей дочери (III : 2) с эпизодом бинаодальной блокады — АВ блокадой и синусовым exit-блоком; **Г)** фрагмент ХМ старшей дочери (III : 1) с пароксизмом желудочковой тахикардии (ЧСС 150 уд./мин).

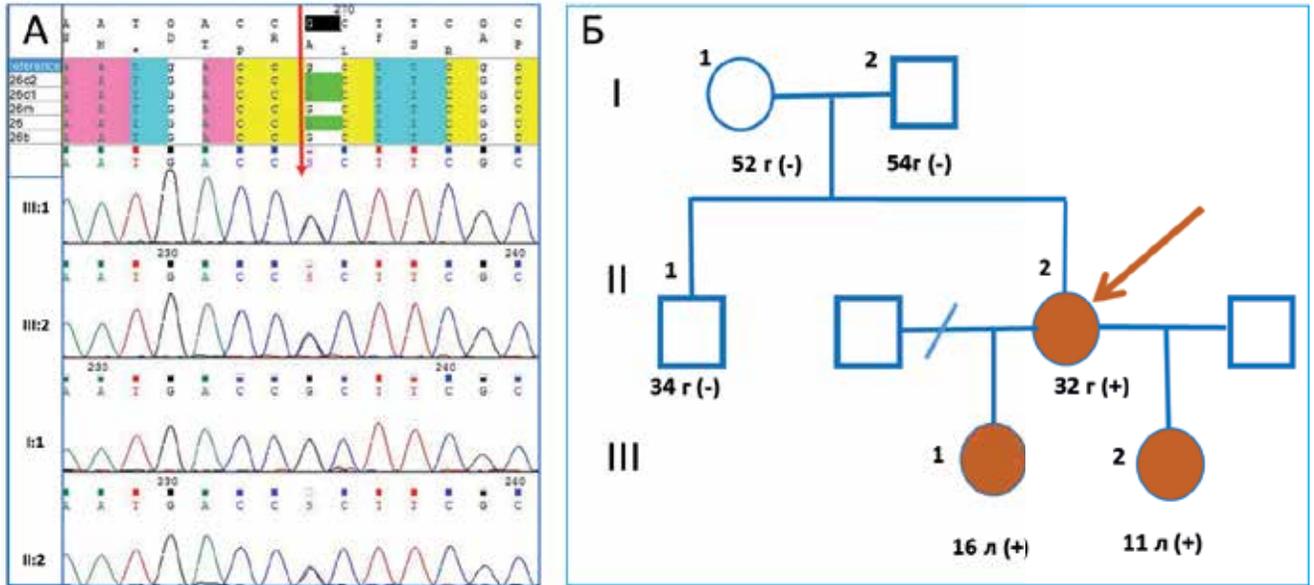


Рис. 3 (А, Б). Фрагменты секвенирования 1 экзона гена *DES* (А) и схема родословной семьи (Б): пробанд (II:2) отмечен стрелкой; заштрихованные символы указывают на присутствие клинических проявлений десминопатии у членов семьи, знак (+) указывает на наличие мутации p.R118P в *DES*.

Рестриктивный тип гемодинамики у пациентки развивался и прогрессировал на фоне нарастания диастолической дисфункции (Е/А: 2,8→4,6→5,2; Е/е': 8,2→15,8→16,3), постепенного увеличения ЛП (индекс объема ЛП: 29→32→34,5 мл/м²) и уменьшения полости левого желудочка (КДО: 82→73→69 мл; КСО: 22→20→19 мл) при отсутствии концентрической гипертрофии миокарда. Важной особенностью этого заболевания были дефекты проводимости (прогрессирующее нарушение атриовентрикулярного (АВ) проведения дистального типа с развитием интермиттирующей трифасцикулярной блокады, бинодальной дисфункции) и желудочковые нарушения сердечного ритма (табл. 2). Соответственно, количество стимулированных сердечных сокращений (вариант двухкамерной стимуляции ApVp) неуклонно увеличивалось и достигло 68,8% к третьему году наблюдения. Пациентка отмечала нарастающую одышку, дискомфорт при приеме сухой пищи, потерю аппетита, кардиалгии, слабость в ногах, снижение массы тела с уменьшением мышечной силы в конечностях.

При нейромышечном исследовании в 2018г у пациентки выявлены признаки мышечной дистрофии (МД) с умеренным проксимальным нижним парапарезом. При объективном осмотре: индекс массы тела 15,4; снижение силы в конечностях до 4 баллов; выраженный миодефанс надостных и подостных мышц; триггерные пункты в надостной области ромбовидных мышц; слабость нёбно-гортанно-глоточных мышц (проявления в виде носового оттенка голоса и дискомфорта при глотании сухой пищи). При ультразвуковом исследовании щитовидной железы, Р-графии придаточных пазух носа и лабораторных

исследованиях, включающих в т.ч. определение уровней сКФК и гормонов (ТSH, fT3, fT4, кортизол), патологических изменений не было обнаружено.

При анализе родословной пациентки Т. семейной истории внезапной сердечной смерти или синкопе выявлено не было. Однако при обследовании асимптомных дочерей пробанда в возрасте 11 и 16 лет обнаружены характерные ЭКГ-изменения конечной части желудочкового комплекса в виде косонисходящей депрессии сегмента ST с инверсией зубца Т в левых грудных отведениях (рис. 2А и 2Б) при отсутствии ЭхоКГ признаков структурной патологии и нарушения систолической функции сердца (локальная и глобальная сократительная функция ЛЖ были нормальными), что послужило поводом для проведения каскадного семейного скрининга и генетического исследования.

Для проведения молекулярно-генетического исследования было получено письменное согласие от пациентки и её близких родственников, в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование было одобрено местным этическим комитетом. Геномная ДНК пациентки Т. была использована для высокопроизводительного секвенирования (NGS) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., San Diego, CA, US) с помощью коммерческой панели TruSight Cardiomyopathy Sequencing panel (Illumina Inc., US). По результатам NGS у пробанда обнаружена миссенс-мутация p.R118P в гене десмина (*DES*). С учетом высокой предиктивной патогенности выявленного варианта в *DES* (Reveal predictor 0,98) и аутосомно-доминантного типа наследования десмин-связанной патологии сердца (OMIM: 601419), нами был проведен генетический семейный скрининг и косегрегац-

Таблица 3

**Нозологическая MOGE(S)
классификация десминопатии у члена семьи Т.**

Члены семьи (статус и возраст в 2018г)	Классификация MOGE(S)
II : 2 (пробанд — 32 г)	$M_{R[AVB+SAB+VT]} O_{H+M} G_N E_{G-De Novo-DES(p.R118P)} S_{B-III}$
III : 1 (дочь — 16 лет)	$M_{R[VT]} O_{H+M-mild} G_{AD} E_{G-DES(p.R118P)} S_{A-I}$
III : 2 (дочь — 11 лет)	$M_{R[AVB+SAB]} O_H G_{AD} E_{G-DES(p.R118P)} S_{A-I}$

онный анализ. Родословная семьи Т. и фрагменты секвенирования гена *DES* представлены на рисунке 3.

Результаты клинко-инструментального (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ), нейромышечного и генетического тестирования брата и родителей пробанда Т. были отрицательными. Идентичную мутацию унаследовали две дочери пациентки, что определило необходимость последующего проведения тщательного кардиального, неврологического и лабораторного обследования.

При ЭхоКГ у дочерей пробанда выявлены нормальные размеры и толщина стенок желудочков, сохраненная систолическая функция (ФВЛЖ $\geq 65\%$), незначительное увеличение левого предсердия и диастолическая дисфункция ($E/A \geq 3$). Юным пациентам проведена детальная тканевая доплеровская оценка диастолической функции ЛЖ. Получены результаты, согласующиеся с критериями РКМП, — рестриктивное ограничение наполнения и повышение конечного диастолического давления в полости ЛЖ: 1) картина тканевого доплеровского спектра аналогична исследованию трансмитрального потока: $e'/a' > 3,5$; 2) снижение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевого доплера $e' < 5$ (4,5 см/с); 3) соотношение максимальной скорости волны E трансмитрального потока к e' движению фиброзного кольца митрального клапана ($E/e' > 15$) соответствует повышению конечно-диастолического давления в ЛЖ (> 12 мм рт.ст.).

При нейромышечном и лабораторном исследовании (сКФК), у дочерей пробанда Т. на момент обследования (декабрь 2018г) клинически значимой патологии скелетной мускулатуры не обнаружили, однако у старшей сестры уже появились характерные “гнусавые” интонации — носовые оттенки в голосе, не связанные с заболеваниями полости носа и параназальных синусов.

С учетом рестриктивной гемодинамики по данным ЭхоКГ, “септальных псевдо-рубцовых признаков”, выявленных при ЭКГ исследовании (отсутствие прироста зубца R в отведениях V1-V3), а также эпизода устойчивой ЖТ, зарегистрированной у старшей дочери пробанда (рис. 2А, 2В1 и 2В2) при ХМ, для определения дальнейшей тактики лечения было проведено МРТ-исследование сердца с контрастным усилением. На момент обследования (2018г) у носи-

тельницы *DES* мутации признаков фиброза миокарда и патологического накопления контрастного вещества гадолиния не выявлено.

Таким образом, типичные ЭхоКГ признаки РКМП (увеличение левого предсердия; нормальный или уменьшенный диастолический объем ЛЖ; нормальная толщина стенок желудочков и нормальная систолическая функция; но скомпрометированная диастолическая функция со снижением диастолического наполнения, подтвержденная увеличением индексов E/A и E/e') обнаружены у пробанда Т. и двух ее дочерей.

Идентифицированный вариант нуклеотидных последовательностей p.R118P в гене *DES* следует рассматривать как высокопенетрантный согласно полученным данным косегрегационного анализа. Так, у детей пробанда, носителей этой мутации, обнаружено раннее начало *DES*-ассоциированного заболевания в виде сердечного рестриктивного фенотипа с желудочковыми аритмиями и нарушениями проводимости. Патогенность мутации p.R118P обусловлена замещением аргининового аминокислотного остатка на пролиновый в молекуле десмина. Такое изменение неизбежно влияет на пространственную организацию этого белка, так как пролин не характерен для протяженных альфа-спиральных доменов промежуточных филаментов, к которым относится десмин. Промежуточные филаменты обеспечивают механическую целостность клеток, связываясь с другими компонентами цитоскелета — микротрубочками, микрофиламентами и плазматической мембраной, взаимодействие с которой происходит в десмосомах и полудесмосомах. Мутации в гене десмина приводят к нарушению сборки филаментов и как следствие изменяют миофибриллярный каркас клетки. В результате миоциты теряют способность к противостоянию механическим воздействиям (сокращение/расслабление мышц) и разрушаются с замещением фиброзной тканью.

Следует отметить важные признаки дебюта этой семейной патологии у пробанда — прогрессирующая АВ-блокада (на фоне распространенного фиброза межжелудочковой перегородки), дисфункция синусового узла и желудочковая эктопия (ЖЭС, ЖТ). Рестриктивная гемодинамика с диастолической дисфункцией выявлена у всех носительниц *DES* мутации, а мышечные изменения, характерные для миофибриллярной миопатии, обнаружены у пробанда и минимальные субклинические проявления — у старшей дочери. Однако нарушения сердечного ритма и проводимости (рис. 2В и 2Г), типичный рестриктивный фенотип гемодинамики с прогрессирующим увеличением левого предсердия и появлением умеренной легочной гипертензии на фоне снижения индекса массы миокарда ЛЖ при сохранной ФВ и нормальной систолической функции выявлены как у пробанда Т., так и у двоих её дочерей.

Детально, в международном буквенном кодировании нозологий, фено- и генотипическая форма семейной десминопатии по современной морфофункциональной классификации MOGE(S) [25] представлена в таблице 3.

Обсуждение

Кардиальными проявлениями мутаций гена десмина являются фенотипы ДКМП, ГКМП, РКМП или АПЖК с тяжелыми нарушениями сердечного ритма и проводимости, диктующими необходимость ранней имплантации ЭКС или кардиовертера-дефибриллятора [11-15]. Встречаются изолированные формы десминопатий, такие как скелетно-мышечные дистрофии или кардиомиопатии (22-25%), но чаще (до 50%) наблюдается сочетанный фенотип заболевания [16-20]. При такой патологии состояние сердечно-сосудистой системы зачастую определяет тяжесть и прогноз болезни [20, 24-30].

Диагностика РКМП является сложной клинической задачей, фенотипические проявления как правило неоднородны и неоднозначны для объективной оценки. Почти невозможно распознать РКМП только по жалобам пациентов, так как кардиальные симптомы могут отсутствовать, а признаки сердечной или мышечной аномалии можно обнаружить только в результате целенаправленного и детального обследования. Для молодых людей одышка является основным симптомом болезни, иногда присоединяются жалобы на чувство сердцебиения и усталость. В представленном случае ведущим субъективным признаком диастолической дисфункции сердца у пробанда Т. были одышка и флексодиспноэ (одышка при наклоне туловища вперед). Полный клинический фенотип (МД + РКМП + АВ блокада + ЖТ) выявлен через 3 года после синкопальной манифестации тяжелого заболевания у пробанда, а нейромышечные изменения по типу миофибриллярной миопатии обнаружены у носительницы мутации в субклинической форме. У асимптомных дочерей пробанда уже в раннем возрасте выявлены признаки рестриктивной гемодинамики с типичными ЭхоКГ, ХМ и ЭКГ изменениями, однако при МРТ-исследовании морфоструктурных признаков (фиброз) десминопатии не было обнаружено. Это связано с тем, что морфоструктурные изменения отличаются разной степенью пенетрантности и развиваются прогрессируя с возрастом, а на ранних стадиях заболевания очевидные анатомические признаки и значительные функциональные изменения могут отсутствовать, в то время как на ультраструктурном уровне уже происходят необратимые изменения, которые способны приводить к электрической дисфункции, дефектам проводимости и аритмиям. При отсутствии возможности проведения генетического исследования (или диагностически эквивалентного иммуногистохимиче-

ского анализа эндомиокардиального и/или мышечного биоптата), верификация диагноза десминовой патологии в этой семье представляется нам крайне сомнительной.

Впервые в исследовании Arbustini E. (1998) на основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что “десминовую кардиомиопатию в первую очередь должны пристально рассматривать клиницисты для дифференциальной диагностики рестриктивной кардиомиопатии, особенно у пациентов с атриовентрикулярной блокадой и миопатией” [27]. Так, исследователями выявлено 5 случаев десминопатии из когорты пациентов (n=631) с КМП, у которых заболевание проявлялось рестриктивным фенотипом и АВ-блокадой, требующей имплантации ЭКС. Нейромышечная симптоматика сопутствовала РКМП в трех случаях, в т.ч. только у одного пациента отмечалось повышение уровня сКФК [27, 28].

В результате проведенного van Spaendonck-Zwarts KY, et al. (2011) метаанализа данных 159 пациентов с десминопатиями выявлен сочетанный (кардиальный + скелетно-мышечный) фенотип у 49% носителей мутаций. В целом, КМП была обнаружена в 74% случаев десминопатии, в т.ч. фенотип ДКМП наблюдался у 17% пациентов, ГКМП — у 12%, РКМП — у 6%, и у 1% носителей была выявлена АПЖК. Нарушения сердечной проводимости наблюдались в 62% случаев десминопатий, а среди проявлений дефектов проводимости наиболее часто (47%) регистрировалась АВ-блокада, требующая срочной имплантации ЭКС [29].

Десмин не входит в состав саркомеров, он является основным белком промежуточных филаментов сердечной, скелетной и гладкомышечной тканей. Взаимодействуя со множеством других структурных белков, десмин участвует в поддержании структурной и функциональной целостности миофибрилл. Известно также, что наибольшая экспрессия десмина отмечается в волокнах Пуркинье, — возможно, именно этой спецификой обусловлены ранние нарушения сердечной проводимости (АВ, Гиса) при десминовых КМП [18, 30-32]. Десмин является ключевым цитоскелетным белком мышечной клетки. Внутри мышечной клетки десмин локализуется с плектином в области Z-диска и структур, образующих внутриклеточный миофибриллярный каркас. Связываясь с другими органеллами и компонентами цитоскелета — микротрубочками, микрофиламентами и плазматической мембраной, десмин обеспечивает их пространственное расположение, интеграцию процессов возбуждения и сокращения, а также принимает участие в процессах механотрансдукции. Мутации в гене десмина приводят к нарушению сборки филаментов и изменению их функций, что способствует уязвимости миофибриллярного каркаса к механическим воздействиям и гибели миоцитов

вследствие утраты способности к длительному про-
тивостоянию стрессу (сокращение/расслабление) [17,
18, 29–33].

Заключение

Сегодня известно, что десминопатии определяют высокий риск развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и внезапной смерти вследствие тяжелых дефектов проводимости; поэтому ранняя верификация этого диагноза является стратегически важной задачей, во многом определяющей прогноз и потенциальную необходимость в превентивной имплантации ЭКС или кардиовертер-дефибриллятора [1, 6, 20, 27–29]. Однако диагностика *DES*-ассоциированной КМП может быть затруднительной из-за значительной вариабельности клинических признаков (перекрывающиеся фенотипы ДКМП, ГКМП, РКМП, АПЖК, миопатии). Поражение ске-

летной мускулатуры в ряде случаев может отсутствовать или протекать в латентной форме (МД в представленном случае), а КМП может дебютировать с АВ-блокады, синкопе или аритмии. Морфоструктурные изменения миокарда и мышц на ранних стадиях болезни можно обнаружить только с помощью специальных методов исследования (ультраструктурная микроскопия, иммуно-гистохимический анализ биоптатов, молекулярно-генетическое тестирование). Поэтому следует рассматривать возможность проведения генетического исследования для всех пациентов с ранним развитием дефектов АВ-проводимости на фоне КМП или скелетно-мышечной дистрофии [32, 33].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circulation research*. 2017;121:722-30. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309711.
- Towbin J. Inherited cardiomyopathies. *Circ J*. 2014;78:2347-56. doi:10.1253/circj.CJ-14-0893.
- Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:214-20. doi:10.1097/HCO.0b013e32832a1d2e.
- Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, et al. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagnostics*. 2013;15:158-67. doi:10.1016/j.jmoldx.2012.09.00.
- Ho CY, Charron P, Richard P, et al. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovasc Res*. 2015;105:397-408. doi:10.1093/cvr/cvv025.
- Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2871-86. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.079.
- Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36:1123-35. doi:10.1093/eurheartj/ehu301.
- Kostareva A, Kiselev A, Gudkova A, et al. Genetic spectrum of idiopathic restrictive cardiomyopathy uncovered by next-generation sequencing. *PLoS One*. 2016;11:e0163362. doi:10.1371/journal.pone.0163362.
- Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is primarily a genetic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:3021-3. doi:10.1016/j.jacc.2016.04.024.
- Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2017;19:192-203. doi:10.1038/gim.2016.90.
- Brodehl A, Dieding M, Biere N, et al. Functional characterization of the novel *DES* mutation p.L136P associated with dilated cardiomyopathy reveals a dominant filament assembly defect. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016;91:207-14. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.12.015.
- Harada H, Hayashi T, Nishi H, et al. Phenotypic expression of a novel desmin gene mutation: hypertrophic cardiomyopathy followed by systemic myopathy. *Journal of human genetics*. 2018;63:249-54. doi:10.1038/s10038-017-0383-x.
- Ojrzynska N, Bilinska ZT, Franaszczyk M, et al. Restrictive cardiomyopathy due to novel desmin gene mutation. *Kardiologia polska*. 2017;75:723. doi:10.5603/KP.2017.0129.
- Klauke B, Kossmann S, Gaertner A, et al. De novo desmin-mutation N116S is associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Human molecular genetics*. 2010;19:4595-607. doi:10.1093/hmg/ddq387.
- Schirmer I, Dieding M, Klauke B, et al. A novel desmin (*DES*) indel mutation causes severe atypical cardiomyopathy in combination with atrioventricular block and skeletal myopathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(2):288-93. doi:10.1002/mgg3.358.
- Cetin N, Balci-Hayta B, Gundesli H, et al. A novel desmin mutation leading to autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy: distinct histopathological outcomes compared with desminopathies. *Journal of medical genetics*. 2013;50:437-43. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101487.
- Goldman RD, Cleland MM, Murthy SN, et al. Inroads into the structure and function of intermediate filament networks. *J Struct Biol*. 2012;177:14-23. doi:10.1016/j.jsb.2011.11.017.
- Hnia K, Rampacher C, Vermot J, Laporte J. Desmin in muscle and associated diseases: beyond the structural function. *Cell and tissue research*. 2015;360:591-608. doi:10.1007/s00441-014-2016-4.
- Charrier EE, Asnacios A, Milloud R, et al. Desmin Mutation in the C-Terminal Domain Impairs Traction Force Generation in Myoblasts. *Biophys J*. 2016;110:470-80. doi:10.1016/j.bpj.2015.11.3518.
- Clemen CS, Herrmann H, Strelkov SV, Schroder R. Desminopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013;125:47-75. doi:10.1007/s00401-012-1057-6.
- Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ, et al. Mutations in *FLNC* are associated with familial restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2016;37:269-79. doi:10.1002/humu.22942.
- Ploski R, Ryzdzanicz M, Ksiaczczyk TM, et al. Evidence for troponin C (*TNNC1*) as a gene for autosomal recessive restrictive cardiomyopathy with fatal outcome in infancy. *Am J Med Genet A*. 2016;170:3241-8. doi:10.1002/ajmg.a.37860.
- Wu W, Lu CX, Wang YN, et al. Novel phenotype-genotype correlations of restrictive cardiomyopathy with myosin-binding protein C (*MYBPC3*) gene mutations tested by next-generation sequencing. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:001879. doi:10.1161/JAHA.115.001879.
- Vaikhanskaya T. Diabetes mellitus-related cardiomyopathy: two clinical phenotypes — restrictive and dilated. Mechanisms of pathogenesis, diagnostic criteria and treatment. *Kardiologia v belarusi*. 2015;42:121-39. (In Russ.) Вайханская Т.Г. Диабетическая кардиомиопатия: два клинических фенотипа — рестриктивный и дилатационный. Механизмы патогенеза, диагностические критерии и лечение. *Кардиология в Беларуси*. 2015;42:121-39.
- Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians. *JACC*. 2014; 64:304-18. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.027
- McLendon PM, Robbins J. Desmin-related cardiomyopathy: an unfolding story. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2011;301:H1220-8. doi:10.1152/ajpheart.00601.2011.
- Arbustini E, Morbini P. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. *JACC*. 1998;31(3):645-53. doi:10.1016/S0735-1097(98)00026-6.
- Arbustini E, Nasotti M, Pilotto A, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *European journal of heart failure*. 2006;8:477-83. doi:10.1016/j.ejheart.2005.11.003.
- Spaendonck-Zwarts KY van, Hessem L van, Jongbloed JD, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet*. 2011;80:354-66. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01512.x.
- Patel DM, Green KJ. Desmosomes in the heart: a review of clinical and mechanistic analyses. *Cell communication & adhesion*. 2014;21:109-28. doi:10.3109/15419061.2014.906533.
- Capetanaki Y, Papanthanasios S, Diokmetzidou A, et al. Desmin related disease: a matter of cell survival failure. *Current opinion in cell biology*. 2015;32:113-20. doi:10.1016/j.ceb.2015.01.004.
- 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;31:2715-26. doi:10.1093/eurheartj/ehq271.
- Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Miltig H. Molecular insights into cardiomyopathies associated with desmin (*DES*) mutations. *Biophysical Reviews*. 2018;10:983-1006. doi:10.1007/s12551-018-0429-0.