

Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(4): 49–53
Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(4): 49–53
УДК 616.127-053.2:575.224.2

РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У РЕБЕНКА, АССОЦИИРОВАННАЯ С МУТАЦИЕЙ В САРКОМЕРНОМ ГЕНЕ TNN 13: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Анна Александровна Бибикина^{1, 2}, Галина Семеновна Джулай³,
Александр Николаевич Шибяев⁴**

¹Кафедра анатомии, гистологии и эмбриологии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия,

²отделение судебно-медицинских исследований Северо-Западного филиала ФГКУ «Судебно-экспертный центр Следственного комитета Российской Федерации» (с дислокацией в г. Тверь), Россия,

³кафедра факультетской терапии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия,

⁴кафедра педиатрии педиатрического факультета

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Аннотация. Статья представляет клиническое наблюдение редкого заболевания сердца у двухлетнего ребенка — рестриктивную кардиомиопатию, ассоциированную с мутацией в саркомерном гене TNN 13, кодирующем синтез субъединицы тропонин I (cTnI) комплекса тропонинов миокарда человека.

Ключевые слова: рестриктивная кардиомиопатия, молекулярно-генетические исследования, ген TNN 13

Для цитирования: Бибикина А. А., Джулай Г. С., Шибяев А. Н. Рестриктивная кардиомиопатия у ребенка, ассоциированная с мутацией в саркомерном гене TNN 13: клиническое наблюдение. Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(4): 49–53

RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY IN A CHILD ASSOCIATED WITH A MUTATION IN THE SARCOMERIC GENE TNN 13: A CLINICAL OBSERVATION

A. A. Bibikova, G. S. Dzhulay, A. N. Shibaev

Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. The article presents a clinical observation of a rare heart disease in a two-year-old child — restrictive cardiomyopathy associated with a mutation in the sarcomeric TNN 13 gene encoding the synthesis of the troponin I subunit (cTnI) of the human myocardial troponin complex.

Key words: restrictive cardiomyopathy, molecular genetic studies, TNN 13 gene

For citation: Bibikova A. A., Dzhulai G. S., Shibaev A. N. Restrictive cardiomyopathy in a child associated with a mutation in the sarcomeric gene TNN 13: a clinical observation. Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(4): 49–53

Введение

С термином «кардиомиопатии» (КМП) длительное время ассоциировалось определение «идиопатические», поскольку этиология данной категории заболеваний сердца оставалась неясной. К настоящему времени сложилась система классификации КМП, в том числе и с учетом их этиологических характеристик [1, 2], хотя многие вопросы до сих пор остаются детально не исследованными.

Одним из наиболее редких вариантов является рестриктивная КМП (РКМП), представляющая гетерогенную группу заболеваний, сочетающих стойкие

рестриктивные изменения в желудочках сердца, в первую очередь, левого, с развитием диастолической дисфункции, а также дилатацию предсердий. Частота РКМП в разных странах не превышает 5 % [2, 3],

Особое внимание привлекают детские КМП как причина раннего формирования сердечной недостаточности и показаний к трансплантации сердца [4–7]. Этиологические факторы детских КМП разнообразны и варьируют от генетических мутаций, определяющих основные процессы в миокарде, до системных заболеваний, приводящих к его диффузному повреждению.

При детских КМП, как правило, существуют сложные взаимодействия генетических, средовых факторов и реакций на повреждение миокарда [2, 3, 8].

Изучение этиологических факторов развития РКМП позволило выделить семейный вариант заболевания, связанный с мутациями в генах, кодирующих синтез тропонина I, незаменимой легкой цепи миозина, транстиретины, десмина и ряда других. К данному варианту относятся также болезни накопления и инфильтративные заболевания — гемохроматоз, гликогеноз, болезнь Гоше, болезнь Андерсона — Фабри. В числе несемейных вариантов РКМП — амилоидоз, склеродермия, гиперэозинофильный синдром, эффекты ряда лекарственных препаратов, лучевой терапии и др. [3, 7, 9, 10]. Детские кардиомиопатии обычно вызываются редкими, специфичными для семьи мутациями, чаще всего *de novo* [11].

В развитии РКМП могут иметь значение четыре основных механизма заболевания: интерстициальный фиброз, инфильтрация внеклеточных пространств, отложение депозитов в кардиомиоцитах и эндомикардиальный фиброз.

В основе рестриктивного механизма формирования РКМП лежит повышенная жесткость миокарда, способствующая быстрому росту давления в желудочках в начале диастолы с незначительным увеличением объемов наполнения или критическим уменьшением объемов желудочков вплоть до их облитерации, вызванной массивной гипертрофией стенки или эндомикардиальной пролиферацией. Пациенты с РКМП имеют ригидный левый желудочек (ЛЖ) с нарушением диастолического наполнения и высоким давлением наполнения. Хронически повышенное диастолическое давление в ЛЖ обычно вызывает легочную гипертензию, которая усугубляет правожелудочковую сердечную недостаточность. На ранних стадиях РКМП систолическая функция ЛЖ обычно не страдает, с течением времени фракция выброса ЛЖ прогрессивно снижается, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений как компенсационного механизма. При этом ремоделирование и дилатация предсердий часто приводят к фибрилляции предсердий (ФП), что, в свою очередь, снижает вклад предсердий в наполнение ЛЖ [10].

Клиническая картина РКМП может быть весьма вариативной с развитием, как минимум, двух фенотипов — гипокинетического и дилатационного. Непременным проявлением является прогрессирующая сердечная недостаточность, чаще всего правосторонняя или бивентрикулярная с увеличением печени, отеками нижних конечностей и асцитом, высок риск внезапной смерти [4, 7, 10, 12, 13].

Особенности гемодинамики у пациентов с РКМП определяют выбор лекарственной терапии. Препаратами выбора являются петлевые диуретики. Средства, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, не продемонстрировали прогностической пользы и могут плохо переноситься из-за артериальной гипотензии, в связи с чем показано тщательное титрование дозировок [3, 4, 6]. Малый объем полости ЛЖ ограничивает возможность имп-

лантация устройств для поддержки его работы (Ventricular assist devices) [14]. Трансплантация сердца была предложена в качестве эффективного терапевтического варианта у тщательно отобранных пациентов с сердечной недостаточностью [5].

Клиническое наблюдение

Девочка Э. 2-х лет, родилась от третьей беременности. На сроке беременности 14 недель при скрининге плода возникло подозрение на хромосомное отклонение в виде синдрома Дауна, Эдвардса и Патау, которые не подтвердились генетическим исследованием. Роды кесаревым сечением, вес при рождении 3 кг, рост 49 см.

У старшей сестры девочки — врожденный порок сердца — дефект межжелудочковой перегородки, отец — носитель вируса гепатита С, у матери — нейросенсорная тугоухость, бронхиальная астма.

В возрасте 1 мес девочке проведено плановое ультразвуковое исследование сердца, выявившее открытое овальное окно. При динамическом УЗИ сердца в возрасте 1 года подтверждено наличие открытого овального окна, выявлены признаки дилатации левого предсердия, регургитации митрального и трикуспидального клапанов. На ЭКГ зарегистрирована брадикардия, дилатация правого и левого предсердий, перегрузка объемом или гипертрофия правого желудочка. Изменения со стороны сердца были расценены как малые аномалии развития сердца.

Еще через месяц при повторном УЗИ сердца подтвердилась дилатация левого предсердия, регургитация митрального клапана I степени, регургитация трикуспидального клапана I степени, регургитация легочной артерии I степени, повышение давления в легочной артерии (41,3 мм рт. ст. при норме 35). Ребенку был назначен прием верошпирона и элькарнитина.

В возрасте 1 года 5 мес у девочки усилилась одышка, появился цианоз носогубного треугольника, вялость. Родители обратились в НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России (г. Санкт-Петербург), где при стационарном обследовании была диагностирована рестриктивная кардиомиопатия, осложненная недостаточностью митрального клапана 3 степени, недостаточностью трикуспидального клапана 2 степени, вторичной легочной гипертензией. Проведено генетическое исследование, выявившее мутацию в гене TNN13, кодирующем синтез тропонина I, что подтвердило диагноз РКМП и остро обозначило проблему трансплантации сердца.

По месту проживания ребенку была установлена группа инвалидности (ребенок-инвалид), состояние девочки постепенно ухудшалось. Повторная госпитализация как в НМИЦ им. В.А. Алмазова, так и в детское отделение по месту жительства к этому времени (март 2020 г.) оказалась невозможной в связи с перепрофилированием учреждений под инфекционные госпитали во время пандемии COVID-19. По инициативе родителей ребенка было начато оформление документации и сбор денежных средств для проведения трансплантации сердца в странах, где такая операция выполняется (Индия), поскольку в России трансплантация органов детям законодательно запрещена

[5]. Одновременно было получено согласие на госпитализацию ребенка в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» для поиска высокотехнологичных решений.

К моменту транспортировки состояние ребенка тяжелое. Сознание ясное, девочка ходит, сидит, реакции на осмотр адекватные, спокойные. Кожный покров бледно-розовый, заметна венозная сеть на груди, в области лба. Нижние конечности пастозные со следами экскориации на верхних и нижних конечностях. Периферические лимфоузлы не увеличены. Зев спокойный. Грудная клетка правильной формы, вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвует. Носовое дыхание свободное. В легких пуэрильное дыхание, проводится во все отделы. Хрипов нет. ЧД 26, перкуторно над легкими легочный звук. Ритм сердца правильный. Второй тон усилен над легочной артерией. Систолический слабоинтенсивный шум над всеми точками аускультации. ЧСС 98 в минуту сидя, ЧСС 80 в минуту лёжа. АД 85/45 мм рт. ст., сатурация 98%. Живот мягкий, безболезненный, в размерах не увеличен. Печень плюс 4 см от края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное за счет дефицита массы тела (16 %). Масса тела 9 800 г, рост 82 см. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики. Ребенок понимает обращенную речь, звуками и эмоциями отвечает. Слова произносит, предложениями практически не говорит.

Во время транспортировки из города проживания в региональную больницу специализированным самолетом санитарной авиации L-410 в сопровождении реаниматолога и медицинской сестры, наступило резкое ухудшение в состоянии ребенка, реанимационные мероприятия были безуспешными, по прилете констатирована смерть.

Клинический диагноз РКМП у ребенка Э. был подтвержден совокупностью:

- клинико-лабораторных данных: признаки хронической сердечной недостаточности (цианоз носогубного треугольника, отеки нижних конечностей, асцит, двусторонний плевральный выпот, одышка, увеличение размеров печени), недостаточность физического и нервно-психического развития (отставание в росте и весе, позднее переворачивание, вставание и хождение), значительное повышение уровня натриуретического пептида (до 6000 пг/мл);
- результатов эхокардиографии (ЭхоКГ): выраженная дилатация предсердий, без увеличения размеров желудочков и гипертрофии миокарда, сократительная способность миокарда снижена, рестриктивный тип наполнения левого желудочка, дилатация легочной артерии, недостаточность митрального клапана 3 степени, недостаточность трикуспидального клапана 2 степени, признаки высокой легочной гипертензии вне поражения перикарда;
- электрокардиографии (ЭКГ): признаки перегрузки правых отделов сердца, расширение предсердий, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, изме-

нения процессов реполяризации в виде депрессии ST в II, III, AVF, V5, V6 с (\pm) T;

- генетических исследований (массивное параллельное секвенирование): обнаружение патогенного варианта гена TNNI3.

Необходимо отметить, что ранние эхографические признаки РКМП (расширение левого предсердия, признаки регургитации I степени на митральном и трехстворчатом клапанах сердца, незначительное повышение давления в легочной артерии) были выявлены уже на первом году жизни, но для установления диагноза РКМП достаточных оснований не имелось в силу малой выраженности клинических и инструментальных признаков. Этот диагноз девочке был впервые установлен в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России» при манифестации клинических признаков заболевания сердца в ходе мультимодальной визуализации сердца.

Из протокола патологоанатомического исследования: сердечная сорочка не напряжена, без кровоизлияний, повреждений и наложений; в полости ее содержится около 5 мл прозрачной бесцветной жидкости, внутренняя ее поверхность гладкая, не утолщена, не сращена с наружной оболочкой сердца, без кровоизлияний. Сердце свободно лежит в полости сердечной сорочки, умеренно обложено жировой тканью преимущественно по ходу коронарных артерий, где толщина ее до 0,3 см. Сердце размерами 7,3 × 7 × 4,9 см, массой 86 граммов. Окружность сердца 17,4 см. Наружная оболочка сердца гладкая, прозрачная, блестящая, не утолщена, с единичными точечными ярко-красными кровоизлияниями. Эпикард легко отделяется от миокарда при незначительном механическом воздействии. Левый желудочек контурируется умеренно. Длина окружности устья аорты над клапанами 3,5 см, легочного ствола 4,5 см, митрального клапана 5,5 см, правого предсердно-желудочкового 5,7 см. Устья коронарных артерий зияют, просветы их свободны. Стенки коронарных артерий не утолщены, интима их сероватого цвета, гладкая. Желудочки умеренно расширены; предсердия резко расширены, шаровидные, диаметр правого предсердия достигает 7,3 см, левого — 6,1 см; содержат жидкую темно-красную кровь. Эндокард гладкий, не утолщен, сероватого цвета, без кровоизлияний. Створки клапанов аорты и легочного ствола не утолщены, подвижные, смыкаются плотно. При проведении водной пробы установлен обратный заброс воды из полостей левого и правого желудочков в соответствующие предсердия, клапаны плотно не смыкаются. Хордальные нити тонкие, не укорочены, серовато-белесоватые. Трабекулярные мышцы несколько утолщены. Длина приносящего тракта ЛЖ 5,6 см, длина выносящего тракта ЛЖ 5 см; длина приносящего тракта правого желудочка 4,9 см, длина выносящего тракта правого желудочка 5,7 см. Толщина мышцы ЛЖ 0,4 см, правого — 0,3 см, перегородки — 0,5 см. Миокард плотно-резиноподобной консистенции, на разрезе красновато-коричневатый с хорошо выраженной волокнистостью, неравномерным кровенаполнением с преимущественным полнокровием.

Из протокола гистологического исследования сердца: в левых и правых отделах сердца дистрофические изменения, в одном из препаратов очаговый периваскулярный и межмышечный субэндокардиальный склероз, при этом эндокардиального склероза в срезах не обнаружено; имеется неравномерное полнокровие и очаговый межзубчатый отек, средне- и крупноочаговая волнообразная деформация мышечных волокон миокарда.

Патологоанатомический диагноз: Рестриктивная кардиомиопатия. Осложнения: Декомпенсированная застойная хроническая сердечная недостаточность: недостаточность трехстворчатого и митрального клапанов (по данным медицинской документации, по результатам проведения водной пробы); анасарка, двусторонний гидроторакс (50 мл справа, 40 мл слева), асцит (70 мл), спленомегалия, «мускатный» рисунок печени, портальный склероз, наличие сидерофагов в просветах альвеол; неравномерное полнокровие и очаговый межзубчатый отек, средне- и крупноочаговая волнообразная деформация мышечных волокон миокарда, распространенные дисацетлазы легких, полнокровие внутренних органов, слабо выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек коры и стволовых отделов головного мозга, жидкое состояние трупной крови в полостях сердца и кровеносных сосудах, кровоизлияния под плевро легких и в слизистую оболочку желудка, обильные красновато-фиолетовые трупные пятна; дисбаланс электролитов в миокарде. Сопутствующие заболевания: Белковая дистрофия печени и почек.

Обсуждение

Анализ клинического случая свидетельствует о важности и доказательности молекулярно-генетических исследований, позволяющих диагностировать этиологические предпосылки развития РКМП, а также определять прогноз и приоритеты для трансплантации сердца [11].

В частности, в представленном случае генетическая экспертиза установила наличие мутации в саркомерном гене TNN13, который, по данным исследований, проведенных во ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», у российских детей в 40 % случаев ассоциирован с развитием РКМП [3] и является третьим по значимости генетическим дефектом в развитии РКМП [15]. Ген TNN13 кодирует субъединицу тропонин I (сTnI). Тропонин I экспрессируется у человека исключительно в сердечной мышце. Комплекс тропонинов, состоящий из трех отдельных субъединиц — тропонин С, тропонин Т и тропонин I, в сочетании с кальцием участвует в сокращении миокарда, регулируя взаимодействие между толстыми и тонкими волокнами во время сокращения миокардиоцитов. Причем тропонин I является ингибирующей субъединицей комплекса, функционирующей в первую очередь для предотвращения взаимодействия актина и миозина в отсутствие Ca^{2+} . Отсутствие тропонина I нарушает последовательную активность саркомеров с падением сократительной функции сердца [15, 16] и необратимым развитием прогрессирующей сердечной недостаточности. Именно это обстоятельство определяло ранний дебют хронической

сердечной недостаточности, ее быстрое прогрессирование с фатальным исходом.

Список источников

1. Благова О.В., Недоступ А.В. Классификация некоронарогенных заболеваний сердца: наш взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал. 2017; 2(142): 7-21. doi: 10.15829/1560-4071-2017-2-7-21
2. Lipshultz S.E., Law Y.M., Asante-Korang A., Austin E.D., Dipchand A.I., Everitt M.D., Hsu D.T., Lin K.Y., Price J.F., Wilkinson J.D., Colan S.D. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;140(1): e9-e68. doi: 10.1161/CIR.0000000000000682
3. Савостьянов К.В., Басаргина Е.Н., Рябова Е.Е., Пушков А.А., Жанин И.С., Басаргина Е.Ю., Алексеева А.Ю., Муравьева Л.В., Гандаева Л.А., Фисенко А.П. Молекулярно-генетические особенности формирования рестриктивной кардиомиопатии у российских детей. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(10): 52-62. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4590
4. Клинические рекомендации — Хроническая сердечная недостаточность у детей — (2016). — Утверждены Минздравом РФ. — URL: <http://legalacts.ru> (дата обращения: 08.08.2024).
5. Клинические рекомендации — Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца — 2023-2024-2025 (16.03.2023). — Утверждены Минздравом РФ. — URL: <http://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 08.08.2024).
6. Халидуллина О.Ю., Ушакова С.А., Горбатиков К.В., Солобоева В.В., Василенко Е.В., Путилова Л.В., Беляева Е.В. Ретроспективный анализ серии случаев кардиомиопатий у детей. Университетская медицина Урала. 2022; 8(2): 9-12.
7. Белозеров Ю.М., Леонтьева И.В., Брегель Л.В., Субботин В.М. Рестриктивная кардиомиопатия у детей. Ульяновск: «Зебра». 2017: 111.
8. Задябина Е.Е. Молекулярно-генетические особенности рестриктивной кардиомиопатии у детей. Российский педиатрический журнал. 2022. 25(6): 406.
9. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kühl U. Maisch B., McKenna W.J. Monserrat L., Pankuweit S., Rapezzi C., Seferovic P., Tavazzi L., Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008; 29: 270–276.
10. Rapezzi C., Aimo A., Barison A., Emdin M., Porcari A., Linhart A., Keren A., Merlo M., Sinagra G. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. Eur Heart J. 2022; 43(45): 4679-4693. doi: 10.1093/eurheartj/ehac543
11. Vasilescu C., Ojala T.H., Brillhante V., Ojanen S., Hinterding H.M., Palin E., Alastalo T.P., Koskenvuo J., Hiippala A., Jokinen E., Jahnukainen T., Lohi J.,

- Pihkala J., Tyni T.A., Carroll C.J., Suomalainen A. Genetic Basis of Severe Childhood-Onset Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(19): 2324-2338. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2171
12. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кардиомиопатиями – (2015). URL: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/kardiomiopatiya> (дата обращения: 08.08.2024).
13. Вершинина Т.Л., Никитина И.Л., Беляева Н.С. Рестриктивные кардиомиопатии у детей. Собственный опыт. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016; 61(3): 192-193.
14. Samuels L.E., Casanova-Ghosh E., Rodriguez R., Droogan C. Left ventricular assist device implantation in high risk destination therapy patients: an alternative surgical approach. *J Cardiothorac Surg.* 2012; 7: 21. doi: 10.1186/1749-8090-7-21
15. Kühnisch J., Herbst C., Al-Wakeel-Marquard N., Dartsch J., Holtgrewe M., Baban A., Mearini G., Hardt J., Kolokotronis K., Gerull B., Carrier L., Beule D., Schubert S., Messroghli D., Degener F., Berger F., Klaassen S. Targeted panel sequencing in pediatric primary cardiomyopathy supports a critical role of TNNI3. *Clin Genet.* 2019; 96(6): 549- 559. doi: 10.1111/cge.13645
16. Pantou M.P., Gourzi P., Gkouziouta A., Armenis I., Kaklamanis L., Zygouri C., Constantoulakis P., Adamopoulos S., Degiannis D. A case report of recessive restrictive cardiomyopathy caused by a novel mutation in cardiac troponin I (TNNI3). *BMC Med Genet.* 2019; 20(1): 61. doi: 10.1186/s12881-019-0793-z

Бибикова Анна Александровна (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры анатомии, гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; эксперт (с дислокацией в г. Тверь) отделения судебно-медицинских исследований Северо-Западного филиала ФГКУ «Судебно-экспертный центр Следственного комитета Российской Федерации», старший лейтенант юстиции; bibikovaaa@mail.ru

Поступила в редакцию / The article received 11.08.2024.

Принята к публикации / Was accepted for publication 06.11.2024.