

Первичная (генетически детерминированная) дилатационная кардиомиопатия у пациента с новой мутацией в гене ламина: клинико-морфологическая диагностика и лечение

Благова О. В.¹, Алиева И. Н.¹, Недоступ А. В.¹, Сулимов В. А.¹, Коган Е. А.¹, Шестак А. Г.², Затеищиков Д. А.³, Заклязьминская Е. В.^{1,2}

¹ФГАОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет). Москва; ²ФГБНУ “Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского”. Москва; ³Сосудистый центр ГБУЗ “Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы”. Москва, Россия

Исходный диагноз “дилатационная кардиомиопатия” является синдромным и требует уточнения нозологической природы. Обсуждаются особенности такой диагностики. Приводится клиническое наблюдение, которое иллюстрирует особенности течения, диагностики и лечения истинной (первичной, генетически детерминированной) дилатационной кардиомиопатии. Пациент 22 лет с неотягощенным семейным анамнезом в возрасте 20 и 21 год перенес кардиоэмболический инсульт. Выявлены пароксизмальная фибрилляция предсердий, повышение уровня креатинфосфокиназы до 349-1045 ед./л, снижение ФВ до 17%. Быстро нарастала сердечная недостаточность. При эндомикардиальной биопсии отмечены гомогенизация кардиомиоцитов, субэндокардиальный липоматоз в сочетании с пограничным вирус-негативным миокар-

дитом. Методом прямого секвенирования по Сенгеру обнаружен новый генетический вариант p.E372D в гене *LMNA* в гетерозиготном состоянии. Выполнена имплантация CRT-D, через 4 мес. — трансплантация сердца.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, ламинопатия, эндомикардиальная биопсия, миокардит, инсульт, трансплантация сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(4): 76–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-76-82>

Поступила 22/08-2016

Принята к публикации 17/05-2017

Primary (genetically determined) dilation cardiomyopathy in a patient with novel mutation of lamin gene: clinical and morphological management

Blagova. O. V.¹, Alieva I. N.¹, Nedostup A. V.¹, Sulimov V. A.¹, Kogan E. A.¹, Shestak A. G.², Zateyshchikov D. A.³, Zaklyazminskaya E. V.^{1,2}

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health (The Sechenov University). Moscow; ²V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; ³Vascular Center SBHI “City Clinical Hospital № 51 of the Department of Healthcare of Moscow City”. Moscow, Russia

The primary diagnosis of “dilation cardiomyopathy” is syndromal, and demands clarification of nosological origins. In the article, the specifics of such diagnostics is discussed. Clinical case is provided that illustrates the ways of management, diagnostics and treatment of the essential (primary, genetically determined) dilation cardiomyopathy. Patient of 22 year old with no family history, at the ages 20 and 21 y.o. had cardioembolic strokes. Paroxysmal atrial fibrillation was found, raised creatine kinase levels up to 349-1045 U/L, decreased ejection fraction 17%. Heart failure rapidly progressed. In endomyocardial biopsy there

was homogenisation of cardiomyocytes, subendocardial lipomatosis with borderline virus-negative myocarditis. By Senger direct sequencing, the novel variant p.E372 in gene *LMNA* was found, heterozygous. Implantation of CRT-D was done, and in 4 months — cardiac transplant.

Key words: dilation cardiomyopathy, laminopathy, endomyocardial biopsy, myocarditis, stroke, heart transplant.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(4): 76–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-76-82>

ДКПМ — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МЭД — миодистрофия Эмери-Дрейфуса, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, CRT-D (cardiac resynchronization therapy — defibrillator) — ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, EDMD2 — (Emery-Dreifuss muscular dystrophy 2) — миодистрофия Эмери-Дрейфуса (МЭД) 2 типа.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 834-91-69

e-mail: blagovao@mail.ru

[Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Алиева И. Н. — аспирант кафедры, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры Сулимов В. А.] (1951-2016гг) — д.м.н., профессор, зав. кафедрой и директор Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виногодова, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии имени акад. А. И. Струкова, Шестак А. Г. — н.с. лаборатории медицинской генетики, Затеищиков Д. А. — д.м.н., профессор, зав. первичным сосудистым отделением, Заклязьминская Е. В. — *профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии № 1 имени акад. Б. В. Петровского, ²д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики].

Введение

Диагноз “дилатационная кардиомиопатия” (ДКМП) — довольно распространен в кардиологической практике и обычно ставится при наличии дилатации левого желудочка (ЛЖ) со снижением его систолической функции, а также других камер сердца при отсутствии очевидных причин этих изменений. Вместе с тем, за диагнозом ДКМП может скрываться целый ряд заболеваний и состояния, которые требуют разных подходов к лечению: миокардит, различные мутации в структурных белках кардиомиоцитов и их сочетания. До уточнения нозологической природы ДКМП ее следует рассматривать лишь как синдром, что предполагает развернутый диагностический поиск.

Приводим клиническое наблюдение, которое иллюстрирует особенности течения, диагностики и лечения истинной — первичной, генетически детерминированной, ДКМП.

Пациент Н., 22 лет, поступил в отделение кардиологии Факультетской терапевтической клиники (ФТК) им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова 03.09.2014г.

Жалоб при поступлении активно не предъявлял, что связано с афазией.

Из анамнеза жизни: родители 48 лет, брат 29 лет и новорожденная дочь (2 нед.) клинически здоровы. Получил среднее образование, в 2012г в течение полугода служил в морской пехоте, комиссован в связи с дорсопатией. В течение 12 лет курил, последние полгода не курит. Алкоголем не злоупотребляет. Аллергические реакции отсутствуют.

Анамнез заболевания: считал себя здоровым человеком, занимался спортом. В мае 2013г отмечена асимметрия лица, в городской клинической больнице № 68 диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), мерцательная аритмия. Состояние стабилизировалось, восстановился синусовый ритм, рекомендован прием кардиомагнитола, сосудистых, ноотропных препаратов. В марте 2014г отметил появление слабости в правых конечностях, нарушение речи. В ГКБ № 13 диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии с помощью МРТ, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), проведен системный тромболизис. Выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 349-1045 ед./л при нормальном уровне МВ-фракции КФК; антитела к Sm-антигену, дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), антитела к цитоплазме нейтрофилов, гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт в норме.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены диффузный гипокинез, снижение фракции выброса (ФВ) до 17%, расширение полостей сердца: конеч-

ный диастолический размер ЛЖ, (КДР ЛЖ) 6,4 см, левое предсердие (ЛП) 155 мл, правое предсердие (ПП) 98 мл. При Холтеровском мониторировании — 6300 наджелудочковых и 2400 желудочковых экстрасистол. Кардиологом высказано мнение о возможности первичной ДКМП или перенесенного миокардита, постинфарктном кардиосклерозе, антифосфолипидном синдроме. Консультирован ревматологом: рекомендовано исследование антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину, также рекомендовано продолжить прием амиодарона, биспролола, ксарелто.

В дальнейшем отмечено нарастание одышки, появление двустороннего гидроторакса. В июле 2014г в ГКБ № 51 при чреспищеводной ЭхоКГ данных за дефект межпредсердной перегородки не получено. При МРТ сердца с гадолинием (проф. В.Е. Синицын) — дилатация всех камер сердца: КДР ЛЖ 6,2 см, ЛП 4,2 см, ПП 6,8 см, правый желудочек (ПЖ) 5,1 см, ФВ не более 20%, без признаков гипертрофии и участков отсроченного накопления гадолиния; повышенная трабекулярность в области верхушки ЛЖ. При компьютерной томографии данных за тромбоэмболию легочной артерии не получено. При выписке рекомендовано генетическое тестирование в Финляндии, решение вопроса о биопсии миокарда. Госпитализирован в кардиологическое отделение ФТК.

При поступлении: состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, склеры субиктеричны. Периферических отеков нет. В легких дыхание жесткое, ослаблено в базальных отделах, больше справа, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18 в мин. Тоны сердца приглушены, выслушивается слабый систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 56 уд./мин, ритм сердца правильный, артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный, несколько увеличен в объеме за счет асцита. Печень +2 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Сенсомоторная афазия.

В общем анализе крови без отклонений от нормы. В биохимическом анализе: креатинин 1,17 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (MDRD) 83 мл/мин/1,73 м², мочевиная кислота 542 мкмоль/л, общий билирубин 56 мкмоль/л, прямой билирубин 23,5 мкмоль/л, КФК 822 ед./л, холестерин 3,02 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 2,35 ммоль/л. Международное нормализованное отношение 1,96. Тироксин (своб.) 31,6 пмоль/л (норма 10,0-25,0), уровень трийодтиронина (своб.) и тиреотропного гормона в пределах нормы. С-реактивный белок отриц., антитела к кардиолипину в норме.

На электрокардиограмме (ЭКГ) (рисунок 1): ритм синусовый, ЧСС 60 уд./мин, вольтаж комплекса QRS резко снижен. Отклонение электрической оси сердца

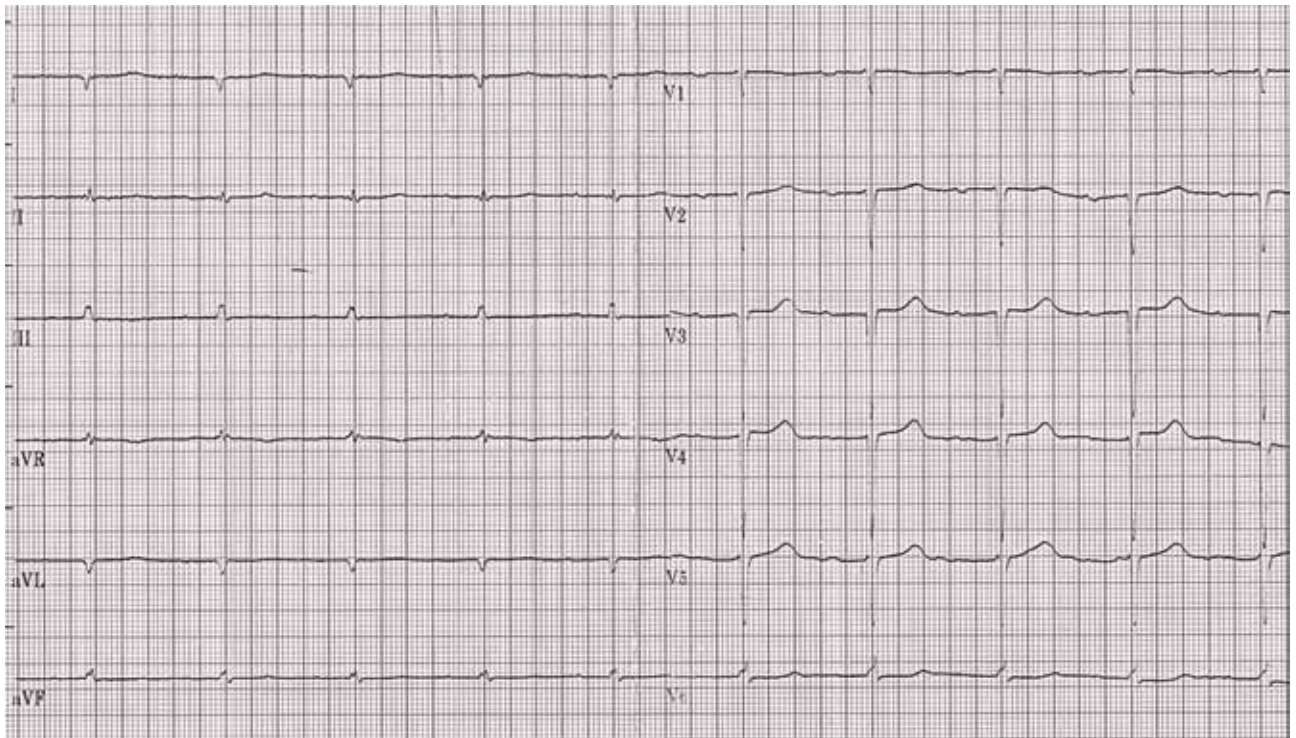


Рис. 1 ЭКГ больного Н. при поступлении в ФТК (сентябрь 2014г).
Примечание: скорость записи 25 мм/с. Пояснения в тексте.

вправо. Атриовентрикулярная (АВ)-блокада 1 степени. Комплексы QS в I, aVL, V1-V3 отведениях. При холтеровском мониторинге ЭКГ на фоне терапии кордароном 100 мг/сут., конкором 2,5 мг/сут.: ритм синусовый. АВ-блокада 1 степени — PQ до 280 мсек; 157 наджелудочковых и 41 желудочковая экстрасистола (2 морфологии), 3 куплета, 1 триплет. При ЭхоКГ: ЛП 128 мл, КДР ЛЖ 6,1 см, конечный диастолический объем (КДО) 119 мл, конечный систолический объем (КСО) 81 мл. ФВ 29%. ПЖ: ФВ 38%, КДО 123 мл, КСО 76 мл. ПП 160 мл. VTI 8 см/с. Митральный клапан: фиброзное кольцо 4,0 см, регургитация II степени, dp/dt 478 мсек. Е/А 2,7. Трикуспидальная регургитация III степени, легочная регургитация II степени. Систолическое давление в легочной артерии 43 мм рт.ст. Межжелудочковая, предсердно-желудочковая и внутривентрикулярная диссинхронии. По результатам МСКТ сердца коронарные артерии не изменены, в отсроченную фазу накопления контрастного препарата миокардом нет. При рентгенографии в латеральном и заднем синусах справа определяется небольшое количество жидкости. По данным ультразвукового исследования в брюшной полости поддиафрагмально с обеих сторон, справа — подпеченочно, и в правом латеральном канале определяется свободная жидкость, печень увеличена в размерах за счет обеих долей.

Таким образом, у пациента развился синдром ДКМП с развитием бивентрикулярной сердечной

недостаточности, генез которого оставался неясным. Генетическая природа ДКМП представлялась наиболее вероятной с учетом следующих фактов:

- очень молодой возраст пациента при отсутствии яркого начала: тяжелый миокардит у столь молодых пациентов почти всегда начинается остро, во многих случаях имеется четкая связь с инфекцией;
- сочетание ранней мерцательной аритмии, политопной экстрасистолии и разноуровневых нарушений проводимости — АВ-блокада, значимая синусовая брадикардия;
- характерная ЭКГ-картина — низкий вольтаж QRS и комплексы QS при отсутствии коронарной патологии, локальных нарушений сократимости по данным ЭхоКГ и рубцов по данным МРТ;
- полное отсутствие отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде по данным МРТ и МСКТ, что необычно для миокардита тяжелого течения, в сочетании с повышенной трабекулярностью в области верхушки; выраженное увеличение размеров и снижение ФВ ПЖ требовало включения в круг возможных заболеваний его аритмогенной дисплазии;
- повышение уровня КФК в повторных анализах при нормальной МВ-КФК в сочетании с данными о “дорсопатии” в анамнезе;
- инсульты, кардиоэмболическая природа которых не доказана (могут быть обусловлены поражением мелких сосудов в рамках системного генетического заболевания).

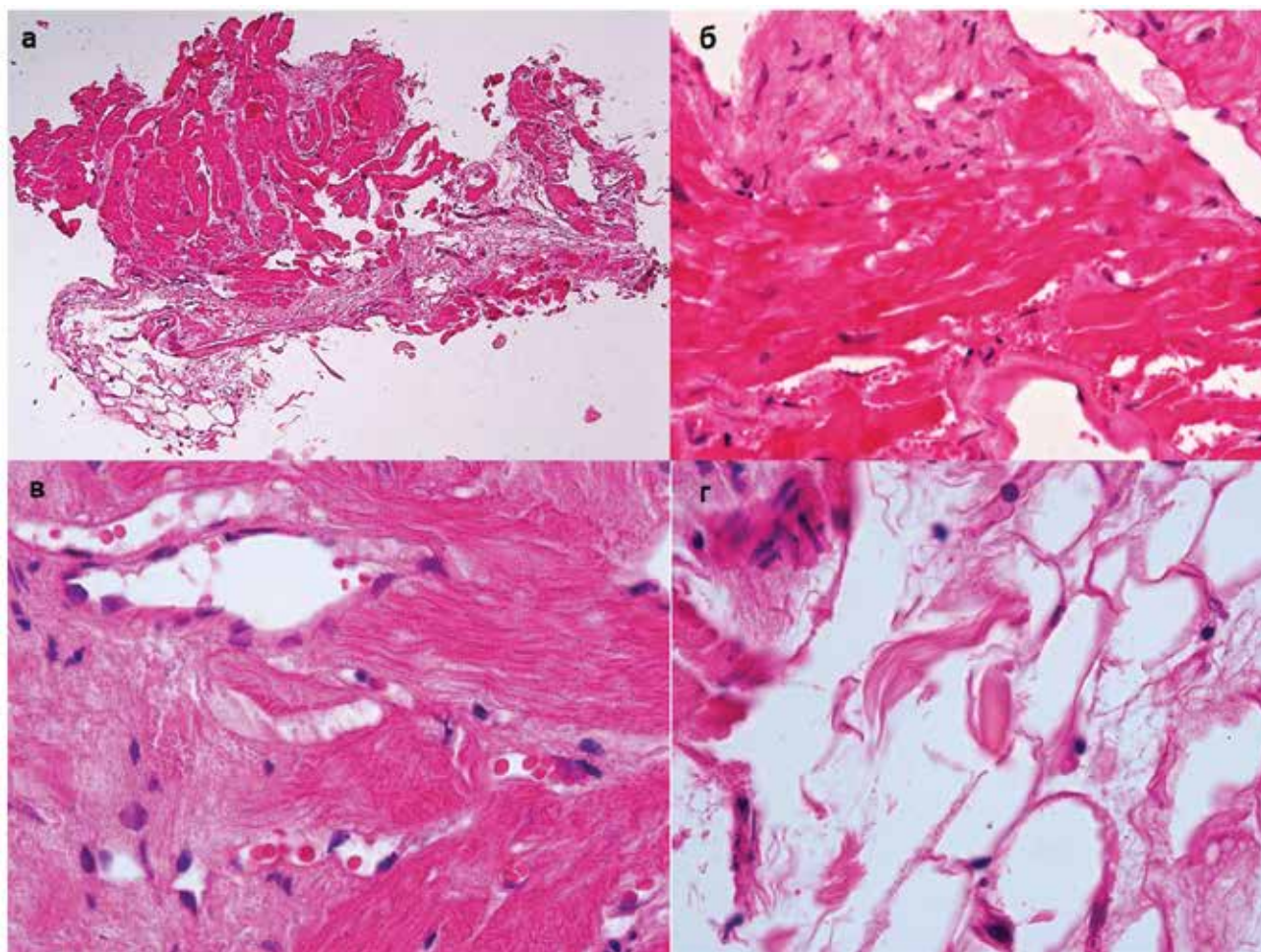


Рис. 2 (а, б, в, г) Эндомикардиальная биопсия ПЖ больного Н.

Примечание: окраска гематоксилином-эозином, малое (а) и большое (б-г) увеличение; а — общий вид одного из биоптатов (сочетание дистрофии и гипертрофии кардиомиоцитов, склероза, липоматоза и лимфогистиоцитарных элементов в интерстиции и периваскулярно), б — “лаковые” кардиомиоциты с тяжелыми дистрофическими изменениями (гомогенизация цитоплазмы с исчезновением поперечной исчерченности), в — лимфогистиоцитарная инфильтрация в периваскулярном интерстиции, г — образование жировой ткани на месте погибших кардиомиоцитов. Пояснения в тексте.

В то же время, важной задачей представлялась верификация или исключение потенциально курябельного сопутствующего миокардита, который всегда необходимо иметь в виду как причину быстрой декомпенсации и синдрома ДКМП. Сложность состояла в отсутствии результатов ЭхоКГ на момент развития первого инсульта (2013г), во время службы в армии и в более ранние сроки, что не позволяло судить о скорости прогрессирования болезни. Методом полимеразной цепной реакции в крови не обнаружено ДНК герпетических вирусов. В анализе крови на антиммиокардиальные антитела: антинуклеарный фактор в реакции с антигеном сердца быка не выявлен, антитела к антигенам эндотелия 1:160, кардиомиоцитов 1:80, гладкой мускулатуры 1:80, волокон проводящей системы сердца 1:160 (в норме 1:40); умеренное повышение титров не позволяло исключить миокардит, но могло быть вто-

ричным по отношению к генетически детерминированной гибели кардиомиоцитов.

Была выполнена эндомикардиальная биопсия ПЖ (рисунок 2): вирусного генома не выявлено; эндокард утолщен, набухший, под эндокардом — массивный пласт жировой ткани, содержащий участки неоангиогенеза; гипертрофия кардиомиоцитов, дистрофические изменения вплоть до потери поперечной исчерченности, кардиомиоциты гомотенизированы, “лаковые”. Интерстиций склерозирован, с очаговыми периваскулярными скоплениями лимфоцитов — 14-16 клеток при большом увеличении. Заключение: межучасточный миоэндокардит низкой степени активности, субэндокардиальный липоматоз на фоне возможных генетических изменений. Проведена электромиография: выявлены изменения по первично-мышечному типу. Консультирован неврологом: наиболее вероятной причиной имею-

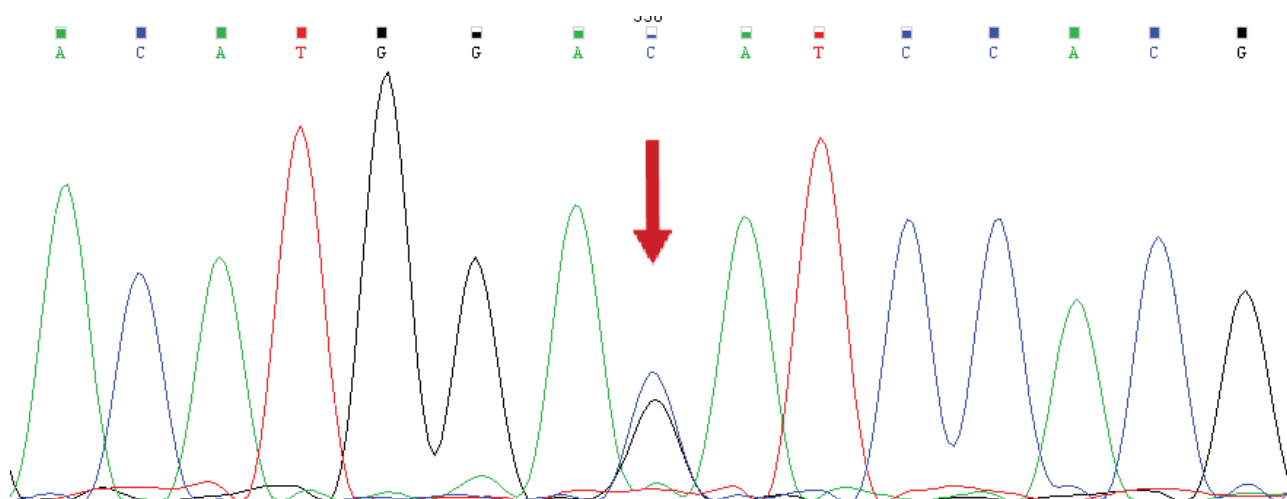


Рис. 3 Фрагмент прямого секвенирования по Сенгеру последовательности экзона 6 гена *LMNA*.
Примечание: стрелкой отмечена мутация с.1116G > C (р.Е372D) в гетерозиготном состоянии, обнаруженная у пациента Н.

шихся неврологических изменений являются последствия перенесенного нарушения мозгового кровообращения вследствие кардиоэмболического инсульта.

Пациент консультирован специалистом по генетике, с целью подтверждения диагноза миопатии Эмери-Дрейфуса выполнена ДНК-диагностика: методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру выявлен новый генетический вариант р.Е372D в гене *LMNA* в гетерозиготном состоянии (рисунок 3). Для установления клинического значения выявленной замены был проведен популяционный, семейный и биоинформатический анализы выявленной замены: указанный вариант не обнаружен в образцах ДНК 100 здоровых лиц, частота в популяции <0,5%, отсутствует в основных базах данных частых генетических вариантов, возник *de novo*, мутация отсутствует у родителей, в ресурсах SIFT (Scale Invariant Feature Transform) и PolyPhen2.0 оценивается как повреждающий функцию белка и квалифицирован как мутация, приводящая к ауто-сомно-доминантной миопатии Эмери-Дрейфуса (EDMD2 — Emery-Dreifuss muscular dystrophy 2). Вероятность передачи заболевания детям составляет 50%, но от проведения ДНК-диагностики у дочери семья воздерживается.

Основной диагноз был сформулирован как ДКМП в рамках миодистрофии EDMD2. Хронический инфекционно-иммунный вирус-негативный миоэндокардит низкой степени иммунологической и гистологической активности.

Проводилось лечение: фуросемид 40 мг утром, верошпирон 50 мг/сут., конкор 2,5 мг, затем 1,25 мг/сут., амиодарон 100 мг/сут., престариум 2,5 мг/сут., аллопуринол 100 мг/сут., варфарин 2,5 мг ¾-1 т., урдокса 500 мг/сут. В качестве базисной терапии миокардита был назначен плаквенил 200 мг/сут.

Состояние оставалось стабильным, несколько уменьшилось количество жидкости в брюшной полости. С учетом высокого риска внезапной сердечной смерти, а также синусовой брадикардии, ограничивающей назначение кордарона и β-блокаторов, и неизбежного усугубления межжелудочковой диссинхронии в случае имплантации двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора 25.09.2014г произведена имплантация CRT-D Protecta XT в режиме DDD, межжелудочковая задержка составила 31 мс. Состояние пациента оставалось относительно стабильным до декабря 2014г, когда вновь отмечено нарастание застоя по обоим кругам кровообращения: одышка, небольшие отеки, асцит, правосторонний гидроторакс >4 л, артериальная гипотония, на фоне рецидива мерцательной аритмии с ЧСС 120 уд./мин., повторно госпитализирован в 51 ГКБ. Уровень NT-proBNP (предшественника мозгового натрийуретического пептида) составил 25577 пг/мл. Выявлены также тромб в верхушке ЛЖ, правосторонняя нижнедолевая пневмония. Выполнена плевральная пункция, проводилась антибактериальная терапия, инотропная поддержка (добутамин 4,5 мкг/кг/мин, норадреналин). Имплантация искусственного ЛЖ была нецелесообразна в связи с выраженной правожелудочковой недостаточностью; 13.01.2015г переведен в Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, где имплантирована система экстракорпоральной мембранной оксигенации с последующей успешной ортотопической трансплантацией сердца. В течение 1,5 лет состояние больного стабильно.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение представляет интерес с точки зрения, сложностей

дифференциальной диагностики причин синдрома ДКМП и клинического, генетического полиморфизма и особенностей течения первичных миодистрофий с поражением миокарда.

Сведения о частоте генетически детерминированных форм ДКМП среди всех пациентов практически отсутствуют. Частота семейных форм ДКМП составляет 10-20% [1], но целенаправленное обследование родственников в ряде исследований позволяло повысить этот процент до 50% [2]. У части больных с генетически детерминированной ДКМП отягощенный семейный анамнез отсутствует. Причиной ДКМП могут быть мутации в >60 генах, что сильно затрудняет поиск генетической основы заболевания, хотя частота и проявления этих мутаций различны. В отдельных работах ламинопатии как причина ДКМП были выявлены в 8-18% случаев [3].

По представленным данным, пациенты с истинной, первичной ДКМП, с установленной и неустановленной генетической природой, составляют только 20% среди всех больных с синдромом ДКМП, еще у 10% генетические кардиомиопатии сочетаются с миокардитом [4]. У представленного пациента отмечен целый ряд признаков, который позволил с высокой вероятностью заподозрить генетическую природу болезни. Особенно необходимо отметить низкий вольтаж комплексов QRS, который не характерен для недавнего миокардита.

Миодистрофия Эмери-Дрейфуса (МЭД) проявляется прогрессирующей слабостью мышц конечностей с нарушением походки, сгибательными контрактурами локтевых суставов и ахилловых сухожилий. Классическая форма МЭД связана с мутациями в гене эмерина и наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. В настоящее время известны не менее пяти других генов, мутации в которых приводят к развитию аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной и X-сцепленной рецессивной форм этого заболевания: *LMNA*, *SYNE1*, *SYNE2*, *TMEM43* и *FHL1*. Описаны сочетания мутаций в генах эмерина и ламина [5]. Полиморфизмом клинических проявлений отличаются как собственно МЭД, так и различные ламинопатии, одной из форм которых является изолированная ДКМП с нарушениями проводимости. В настоящем случае речь идет именно о МЭД, поскольку выявлена периферическая миопатия, однако степень ее выраженности невелика, что позволило пациенту еще за 3 года до трансплантации сердца проходить службу в армии.

Типичным является медленное прогрессирование болезни; известны как мягкие формы с поздним дебютом и слабой выраженностью симптомов, так и раннее начало с быстрым прогрессированием [6]. Кардиомиопатия развивается не у всех больных с МЭД, однако носит непредсказуемый характер. В когорте из 53 больных МЭД поражение сердца

было диагностировано у 12, при этом не было четкой корреляции между фенотипом и локализацией мутации; частота мутаций *de novo* составила 76% [6]. Сообщают о специфичных мутациях в гене ламина, приводящих к раннему поражению сердца.

Кардиомиопатия в рамках МЭД может возникать в любом возрасте; полагают, что X-сцепленной форме свойственно более раннее и тяжелое поражение сердца. Поражение сердца может значительно опережать появление ярких симптомов периферической миопатии. По данным некоторых авторов, диагноз миодистрофии был поставлен лишь через 3,6 лет после развития “идиопатических” предсердных аритмий, в среднем в возрасте 29,5 лет, [7]. Наиболее типичны для МЭД нарушения АВ-проводимости, предсердные и желудочковые аритмии, включая паралич предсердий, и синдром ДКМП. ДКМП при ламинопатиях значительно чаще требует имплантации имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора в сравнении с изолированными (без миопатии) семейными формами ДКМП (53% и 23%, $p=0,005$, [8]). Выживаемость к 45 годам составляет лишь 31% в сравнении с другими больными ДКМП [9].

Сообщения о случаях развития кардиоэмболического инсульта с успешным тромболизисом у пациентов с МЭД встречаются в литературе, однако повторные инсульты как первое проявление болезни являются безусловно казуистикой [10]. Можно лишь сожалеть о том, что при первом инсульте у представленного пациента, несмотря на регистрацию фибрилляции предсердий, не была выполнена ЭхоКГ, не говоря уже об углубленном кардиологическом обследовании. Поражение сердца у него проявилось рано, что требовало поиска дополнительных причин тяжелой дисфункции миокарда. Биопсия миокарда подтвердила наличие миокардита низкой степени активности. В доступной литературе отсутствуют упоминания о сочетании МЭД и миокардита. У единичных наблюдавшихся авторами больных с данным видом миопатии миокардит также отсутствовал, что в одном случае подтверждено морфологически. Однако при многих более частых генетических кардиомиопатиях присоединение миокардита — не редкость.

Природа воспаления у подобных больных требует уточнения. Обсуждается роль аутоиммунных механизмов в развитии ДКМП при МЭД: в частности, установлено повышение титра антител к тропонину в сравнении с контролем, более выраженное при X-сцепленной, чем при аутосомно-доминантной форме МЭД [11]. Нельзя исключить, что воспалительный процесс в миокарде носит вторичный по отношению к генетически запрограммированной гибели клеток характер, особенно в отсутствие вирусного генома. При биопсии скелетных мышц также обнаруживали воспалительные изменения —

лимфоцитарные инфильтраты в эндо/перимизио, что служило основанием для диагноза воспалительной миопатии, и лишь в последующем были выявлены мутации в гене ламина [12]. Эти данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи воспаления и первичной генетической неполноценности мышечной ткани.

Во всяком случае, попытка мягкой иммуносупрессивной терапии миокардита с учетом миопатии и низкой степени морфологической и иммунологической активности, представлялась оправданной, и была единственной возможностью воздействовать на патогенез ДКМП. К сожалению, попытки генной терапии при ламинопатиях носят пока сугубо экспериментальный характер. Случаи успешной трансплантации сердца у больных с МЭД очень немногочисленны ~20 в базе данных Medline, первое описание представлено в 1987г [13]. Напомним о пациенте 38 лет с X-сцепленной формой МЭД, которому также два года назад успешно выполнена трансплантация сердца.

Таким образом, у представленного пациента с МЭД, тип 2, обусловленной новой мутацией p. E372D в гене *LMNA* были латентный характер поражения скелетной мускулатуры, клинический дебют в возрасте 20 лет в виде кардиоэмболического инсульта и повторный тяжелый инсульт через год, участие верифицированного миокардита в развитии синдрома ДКМП и его быстром прогрессировании, сочетание АВ-блокады, желудочковых и наджелудочковых аритмий, которое потребовало имплантации CRT-D, быстрое нарастание сердечной недостаточности на фоне рецидива мерцательной аритмии, успешная ургентная трансплантация сердца в 22 года, выполненная несмотря на стойкий неврологический дефект (сенсомоторная афазия). Безусловно, пациент нуждается в активной нейрореабилитации и постоянном наблюдении неврологом в связи с поражением скелетной мускулатуры, однако в целом прогноз его на сегодня может оцениваться как вполне благоприятный.

Литература

- Hudson L, Morales A, Mauro AC, et al. Family history of dilated cardiomyopathy among patients with heart failure from the HF-ACTION genetic ancillary study. *Clin Transl Sci* 2013; 6 (3): 179-83.
- Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012; 33 (3): 296-304.
- van Tintelen JP1, Hofstra RM, Katerberg H, et al. High yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. *Am Heart J* 2007; 154 (6): 1130-9.
- Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. Clinic and morphological approach to the diagnosis of "idiopathic" arrhythmias and DCM syndrome as a basis for differentiated therapy. Part I (diagnostics). *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2014; 10 (1): 62-72. Russian (Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и др. Клинико-морфологический подход к диагностике "идиопатических" аритмий и синдрома ДКМП как основа дифференцированной терапии. Часть I (диагностика). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014; 10 (1): 62-72).
- Muntoni F, Bonne G, Goldfarb LG, et al. Disease severity in dominant Emery Dreifuss is increased by mutations in both emerin and desmin proteins. *Brain* 2006; 129 (Pt 5): 1260-8.
- Bonne G, Mercuri E, Muchir A, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. *Ann Neurol* 2000; 48 (2):170-80.
- Stoyanov N, Winterfield J, Varma N, Gollob MH. Atrial arrhythmias in the young: early onset atrial arrhythmias preceding a diagnosis of a primary muscular dystrophy. *Europace* 2014; 16 (12): 1814-20.
- Maggi L, D'Amico A, Pini A, et al. LMNA-associated myopathies: the Italian experience in a large cohort of patients. *Neurology* 2014; 83 (18): 1634-44.
- Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *JACC* 2003; 41 (5): 771-80.
- Redondo-Vergé L, Yaou RB, Fernández-Recio M, et al. Cardioembolic stroke prompting diagnosis of LMNA-associated Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2011; 44 (4): 587-9.
- Niebroj-Dobosz I, Marchel M, Madej A, et al. Circulating autoantibodies to troponin I in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Acta Myol* 2008; 27: 1-6.
- Komaki H, Hayashi YK, Tsuburaya R, et al. Inflammatory changes in infantile-onset LMNA-associated myopathy. *Neuromuscul Disord* 2011; 21 (8): 563-8.
- Baur X, Witt TN, Pongratz D, et al. [Dominant autosomal humeroperoneal syndrome with early contractures and cardiomyopathy (Emery-Dreifuss syndrome)]. [Article in German]. *Klin Wochenschr* 1987; 65 (15): 738-45.