

УДК: 616.127-002-036-053.2

Башкирова Н.С.¹, Гайдук О.И.¹, Иванусь С. Г.², Дегтярь С.П.²,
Баралей Т.В.².

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА БАРТА У РЕБЕНКА

¹ Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

² Коммунальное учреждение «Днепропетровская детская городская клиническая больница № 2» Днепропетровского областного совета»
49044 ул. Вернадского,9, г. Днепропетровск, Украина

simed.dnepr@gmail.com

Bashkirova N.S.¹, Gajduk O.I.¹, Ivanus S. G.², Degtjar S.P.², Baralej T.V.²

CLINICAL CASE SYNDROME BART THE CHILD

¹ State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine",

² Public institution "Dnipropetrovsk City Children's Hospital № 2" Dnipropetrovsk regional council"
49044 Vernadsky Str. 9., Dnepropetrovsk, Ukraine

simed.dnepr@gmail.com

Ключевые слова: Синдром Барта, митохондриальные заболевания, кардиомиопатия, дети.

Резюме:

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СИНДРОМУ БАРТА У ДИТИНИ

Башкірова Н.С.¹, Гайдук О.И.¹, Иванусь С. Г.², Дегтярь С.П.², Баралей Т.В.².

¹ Державна установа «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

² Комунальний заклад «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня № 2» Дніпропетровської обласної ради »
49044 вул. Вернадського, 9, м Дніпропетровськ, Україна

У статті наведено власне спостереження дитини, що має митохондриальне захворювання синдром Барта, який підтверджений при

генетичному обстеженні гена G 4,5 (TAZ) розташованого на X-хромосомі і проявлявся затримкою фізичного і психомоторного розвитку, міопатичним синдромом, дилатаційною кардіоміопатією, нейтропенією, гіпоглікемічними станами. Важкість захворювання в першу чергу пов'язана з наявністю дилатаційної кардіоміопатії і обумовлена ступенем ураження серцевого м'яза, який визначає прогноз стану дітей.

Ключові слова: Синдром Барта, мітохондріальні захворювання,, кардіоміопатія, діти.

Summary:

CLINICAL CASE SYNDROME BART THE CHILD

Bashkirova N.S., Gajduk O.I., Ivanus S. G., Degtjar S.P., Baralej T.V.

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of
Healthcare of Ukraine",

49044 Vernadsky Str. 9, Dnepropetrovsk, Ukraine

simed.dnepr@gmail.com

The article shows the proper supervision of a child with mitochondrial disease Barth syndrome, which is confirmed by genetic testing of the gene G 4,5 (TAZ) is located on the X chromosome and exhibit delayed physical and psychomotor development, myopathic syndrome, dilated cardiomyopathy, neutropenia, hypoglycemic states. The severity of the disease in the first place due to the presence of dilated cardiomyopathy and due to the degree of destruction of the heart muscle, which determines the prognosis of children.

Keywords: Barth syndrome, mitochondrial disease ,, cardiomyopathy, children.

Вступление: У детей первичные кардиомиопатии (КМП) относятся к тяжелым заболеваниям миокарда с непрерывно прогрессирующим течением и высокой смертностью [11]. Среди всех видов КМП доминирует дилатационная КМП (ДКМП) составляя по данным разных авторов от 26 до 60% [1, 2]. По данным аутопсии, причиной 3,7 % всех смертей от

сердечно-сосудистых заболеваний являются КМП, среди которых 60 % составляет ДКМП [3].

Дилатационная кардиомиопатия согласно МКБ-Х имеет код I 42.0 и представляет собой патологию миокарда, характеризующуюся дилатацией полости левого желудочка (ЛЖ) и систолической дисфункцией с развитием застойной сердечной недостаточности (СН).

Истинная частота встречаемости ДКМП до настоящего времени точно не известна. По данным литературы, распространенность ДКМП может составлять от 5 до 10 случаев на 100 тыс. населения [1, 4].

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что ДКМП является интегральным фенотипом гетерогенной группы заболеваний сердца [6].

Отдельную группу среди наследственных ДКМП составляют заболевания, обусловленные мутациями в митохондриальных ДНК (7,7–10 % случаев).

Согласно современным представлениям выделяют две основные формы ДКМП:

1) спорадическую – заболевание, которое не является наследуемым. К развитию данной формы ДКМП могут приводить идиопатические миокардиты (до 12 % случаев), аутоиммунные заболевания, заболевания венечных артерий (до 11 % случаев), другие (около 31 %) факторы: метаболические нарушения, токсические воздействия (алкоголь, антрациклиновые антибиотики и др.);

2) наследственную (фамильную или семейную) – заболевание, которое является наследственным [4].

Внимание исследователей направлено на изучение семейных форм ДКМП.

Вариант семейной дилатационной кардиомиопатии, сцепленный с полом (с X-хромосомой) встречается в двух формах. Первая форма (синдром Барта) развивается в детском возрасте. При этой форме установлены 4 мутации в гене G 4,5, который находится на длинном плече

X-хромосомы (Xq28) и кодирует синтез и функцию белков «тафазин», входящих в состав структурных белков мембран. Известно, что данные белки в большом количестве присутствуют в клетках миокарда и скелетной мускулатуры. Достаточно хорошо изучена характеристика их на молекулярном уровне, однако до сих пор окончательно не выяснены их функциональные особенности. Синдром Барта характеризуется сочетанием дилатационной кардиомиопатии с отставанием детей в росте, миопатией, нейтропенией, аминоацидурией [5, 10].

Вторая форма дилатационной кардиомиопатии, сцепленной с X-хромосомой, развивается в более старшем возрасте, характеризуется быстрым прогрессирующим течением, миопатией, повышением содержания в крови креатинфосфокиназы. Генетический дефект при этом заболевании локализуется в X-хромосоме - Xp21 и заключается в делеции гена, расположенного в премоторном регионе в первом экзоне и контролирующего синтез белка дистрофина - компонента цитоскелета миоцитов [5].

В последние годы обнаружены митохондриальные кардиомиопатии при семейной, спорадической формах заболевания. Вместе с тем роль мутаций митохондриальной ДНК окончательно не выяснена. Митохондриальные синдромы включают дилатационную кардиомиопатию как составную часть клинической картины. В последнее десятилетие постоянно расширяется реестр митохондриальных болезней.

Особенностями кардиомиопатий, протекающих на фоне первичной митохондриальной патологии, являются:

- нарушение проводящей системы сердца;
- злокачественные, рефрактерные к антиаритмическим препаратам желудочковые аритмии у детей раннего возраста;
- сочетание дилатации полостей сердца и гипертрофии миокарда, преимущественно задней стенки, с проявлениями фиброэластоза эндокарда;

- выявление гипертрофической кардиомиопатии в раннем возрасте;

- семейный характер заболевания;

- "гигантские" зубцы Т на ЭКГ в левых грудных отведениях [6].

Настоящая работа посвящена варианту семейной дилатационной кардиомиопатии – синдрому Барта. О митохондриальной природе данного синдрома говорят резко выраженные нарушения строения митохондрий мышечной, сердечной ткани и других органов. В 1983 году П. Г. Барт и соавторы описали X-сцепленный рецессивный фенотип, проявляющийся сочетанием скелетной миопатии, кардиомиопатии, задержки роста с нейтропенией в раннем возрасте. Наследование заболевания X-сцепленное рецессивное. Заболевание возникает в раннем возрасте, на 5-7-м месяце жизни. Дети с данной патологией имеют низкий вес при рождении и в дальнейшем физическое развитие ниже возрастного, характерно отставание костного возраста от паспортного на 1-2 года [6]. Заболевание манифестирует миопатическим синдромом. Изменения со стороны сердца могут характеризоваться как симметричной гипертрофической, так и дилатационной кардиомиопатией. Именно степень поражения сердечной мышцы определяет тяжесть и прогноз заболевания.

В основе заболевания лежит мутация в гене G 4.5, вызывающие синдром Барта. Данные мутации ассоциируются с тремя различными фенотипами:

1. X-сцепленная инфантильная ДКМП. Заболевание развивается в результате делеции, которая затрагивает экзон 8 гена G 4.5 и приводит к полному исчезновению белков семейства тафаззинов [10].

2. X-сцепленный эндокардиальный фиброэластоз [10]. Заболевание связывают с мутацией, затрагивающей консервативную область экзона 10 гена G 4.5 и характеризуется развитием КМП, нейтропении и митохондриальных нарушений.

3. X-сцепленная форма изолированного «некомпактного» миокарда [9]. Данная форма определяется мутацией (Gly197Arg) в консервативной области экзона 8 гена G 4.5.

Первые два фенотипа заболевания проявляются в раннем детском возрасте и характеризуются частым развитием внезапной смерти. Патологические изменения сердца при третьем варианте синдрома Барта выявляются при эхокардиографическом исследовании плода уже на 24–30-й неделе гестационного периода [4]. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте (до одного года) и характеризуется частым развитием нарушений сердечного ритма и внезапной смерти.

Особенностью представляемого случая является наличие у ребенка синдрома «некомпактного» миокарда (НМ). Это редкая форма врожденной кардиомиопатии, которая встречается как у взрослых, так и у детей. Характеризуется чрезмерной трабекулярностью с образованием глубоких межтрабекулярных пространств. Множественные трабекулы формируют широкий некомпактный губчатый слой сердечной мышцы, в то время как слой однородного миокарда, способного к сокращению остается тонким. Такая измененная структура сердечной мышцы приводит к быстро нарастающему ухудшению сократительной способности сердца и развитию в ряде случаев тяжелой сердечной недостаточности.

По данным различных авторов распространенность НМ варьирует от 0,05 до 0,24% [7, 8].

Описаны две формы данного заболевания: изолированная и неизолированная, ассоциированная с другими врожденными заболеваниями, как:

- 1) врожденный порок сердца – дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии;
- 2) нейромышечная патология – метаболическая миопатия, синдром Barth, синдром Ohtahara, синдром Roifmana, синдром Melnick-Needles,

синдром Noonan, мышечная дистрофия Becker, мышечная дистрофия Emery-Dreifus, миотубулярная кардиомиопатия;

3) дефекты лицевого черепа – выступающий лоб, двустороннее косоглазие, микрогнатия, расщепленное небо или волчья пасть [3].

Приводим собственное клиническое наблюдение мальчика с синдромом Барта (кардиомиопатия с нейтропенией и гипостатурой). Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне хронического гепатита В и перенесенной острой пневмонией в 25 недель, преждевременной отслойкой плаценты в 39 недель и срочных родов путем Кесарева сечения, масса тела при рождении 2650 г., длина 47 см. На 5 сутки состояние ребенка ухудшилось за счет развития дыхательной, сердечной недостаточности и ДВС – синдрома. В течение месяца находился на ИВЛ. В 2 месячном возрасте был прооперирован по поводу пилоростеноза. Изменения со стороны сердца были расценены как врожденный кардит с исходом в кардиомиопатию. Получал каптоприл, фуросемид. Отмечались лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Отставал в физическом и психомоторном развитии. В возрасте 1 года и 1 месяца на Эхо-КГ отмечена дилатация полости ЛЖ (30-32 мм при норме до 27 мм.), незначительное снижение систолической функции ЛЖ (ФВ 48-54%), участки «некомпактного» миокарда в средних и верхушечных латеральных и нижних сегментах, дискинез межжелудочковой перегородки на уровне средних сегментов, регургитация на МК 1ст, на ТК 1 ст., расчетное систолическое давление в ПЖ 39-40 мм. В это же время в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии был выставлен диагноз Дилатационная кардиомиопатия, ХСН 2 ФК и заподозрен синдром Барта.

При поступлении в отделение кардиопульмонологии КУ «Днепропетровской ДГКБ №2» ДООС» в возрасте 2 лет масса тела – 9 кг, рост – 75 см., физическое развитие ребенка не соответствует возрасту (чрезмерная задержка роста, недостаточная масса), дисгармоничное (истощение). Состояние ребенка тяжелое за счет сердечной

недостаточности на уровне 2А ст. Отстает в психомоторном развитии (речь отсутствует). Обращает на себя внимание мышечная гипотония, снижение силы мышц.

Проведенное обследование показало в общем анализе крови: эритроциты - $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 139 г/л, цветной показатель 0,97, лейкоциты - $5,1 \times 10^9/л$. эозинофилы - 1%, палочкоядерные - 3%, сегментоядерные 11%, Лимфоциты - 79%, Моноциты - 6%, скорость оседания эритроцитов - 4 мм/ч,

Проведенное биохимическое обследование ребенка выявило гипогликемию (3,14 ммоль/л. при N = 3,3–5,7). Отмечалось повышение уровня молочной кислоты в сыворотке крови до 3,07 ммоль/л (при N = 1,0–1,7 ммоль/л), а также отмечался высокий уровень пировиноградной кислоты в крови (0,023 ммоль/л при N = 0,05–0,09 ммоль/л), белок плазмы 67,7 г/л., мочевины плазмы 3,1 ммоль/л., азот мочевины 6,2 ммоль/л., остаточный азот 13,7 ммоль/л., креатинин 123,9 мкмоль/л., натрий 142,2 ммоль/л., калий 4,15 ммоль/л., кальций 1,20 ммоль/л.

ЭХО - КГ: критерии некомпактного миокарда: соотношение зон компакт/некомпакт составляет 1:3 и истончение компактного слоя до 2,6 мм на уровне средних нижних сегментов, и 1:2 на уровне базальных и средних латеральных сегментов. Рестриктивная кардиомиопатия. Резкое утолщение эндокарда ЛЖ. Гипертрофия стенок ЛЖ. Функционирующее открытое овальное окно. Фиброз створок МК. Умеренная недостаточность МК: регургитация до крыши ЛП (3ст). Значительная недостаточность створок трикуспидального клапана: регургитация до крыши ПП (3ст.) Дилатация левых отделов сердца. Дилатация полости ПП. Сократительная функция миокарда резко снижена (ФВ – 38,99). Кровоток в брюшном отделе аорты пульсирующий. Признаки высокой легочной гипертензии: СТЛА 42,0 мм.рт.ст.

ЭКГ – эктопический ритм, брадикардия, признаки гипертрофии ПП и ЛЖ с признаками его систолической перегрузки.

Клинический диагноз: Синдром Барта. (Дилатационная кардиомиопатия, синдром «некомпактного» миокарда, нейтропения. ХСН 2А-Б ст.) был подтвержден при генетическом исследовании гена G 4.5 (TAZ) расположенного на X-хромосоме в области Xq28.

Ребенок получает следующее лечение: дигоксин, каптоприл, аспаркам, фуросемид, кудесан, элькар 30% .

Несмотря на комплексную терапию сердечной недостаточности и метаболическую терапию течение заболевания нестабильное с частыми периодами декомпенсации на фоне интеркуррентных заболеваний или при повышении преднагрузки (на фоне нарушения водного режима).

Тяжесть сердечной недостаточности у данного ребенка предопределена наличием дилатационной кардиомиопатией в сочетании с синдром «некомпактного» миокарда.

Выводы: Таким образом, диагноз синдрома Барта был установлен на основании сочетания низкого физического развития, митохондриальной миопатии, кардиомиопатии, нейтропении, склонности к гипогликемии и увеличенного уровня молочной и пировиноградной кислот в крови.

Список использованной литературы:

1. Барт Б.Я. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция) / Б.Я. Барт, В.Ф. Беневская // Терапевт. арх. – 2004. – № 1. – С. 12-17.

2. Гуревич М.А. Вопросы патогенеза и лечения сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии / М.А. Гуревич, А.С. Сисакян // Клин. мед. – 2001. – № 10. – С. 4-8.

3. Леонтьева И.В. Кардиомиопатии при первичной митохондриальной патологии. Подходы к лечению/ И.В. Леонтьева// Лечащий врач. - 2002. - №8. - с.34-36.

4. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Розенберг В.Д. Морфологические и молекулярно-генетические основы дилатационной кардиомиопатии. – М.: Издательство РАМН, 2004. – 192 с.

5. Палеев Ф.Н. Некомпактный миокард / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Демина, А.В. Ведерников, Е.А. Степанова // Кардиология. – 2011. – №5. – С. 91-95.
6. Рябенко Д.В. Дилатационная кардиомиопатия: генетические и молекулярные аспекты развития заболевания. / Д.В. Рябенко // <http://www.eurolab.ua/>
7. Стукалова О.В. Некомпактный миокард / О.В. Стукалова, Г.А. Ширяев, О.Н. Нарусов, С.К. Терновой // Кардиология. – 2012. – №9. – С. 94-96.
8. Сыволап В.Д. Некомпактный миокард левого желудочка: современные аспекты, диагностика /В.Д. Сыволап, Д.А. Лашкул, М.Ю. Григорьева, М.А. Федоренко, Ж.Э. Сапронова, Е.А. Гойденко// Патология. – 2011. – Т.8. - №1 С.1-3.
9. Bleyl S.B., Mumford B.R., Thompson V. et al. Neonatal, lethal, noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome // Amer. J. Hum. Genet. – 1997. – Vol. 61. – P. 868-872.
10. d’Adamo P., Fassone L., Gedeon A. et al. The X-linked gene G4.5 is responsible for different infantile dilated cardiomyopathy // Am. J. Hum. Genet. – 1997. – Vol. 61. – P. 862-867.
11. Jeffrey A.Towbin et al. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. JAMA, Oct. 18, 2006;296,1867-1876
12. Startari U., Taylor M.R., Sinagra G. et al. Dilated cardiomyopathy: Etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form // Ital. Heart J. – 2002. – Vol. 3. – P. 378-385.

REFERENCES

1. Bart BJa, Benevskaia VF [Dilated cardiomyopathy in practice, therapist and cardiologist (lecture)] Terapevt. arh. 2004; 1: 12-17. Russian
2. Gurevich MA Sisakjan AS [Pathogenesis and treatment of heart failure in dilated cardiomyopathy] Klin. Med. 2001;10:4-8. Russian

3. Leont'eva IV [Cardiomyopathy in primary mitochondrial disease. Approaches to the treatment] *Lechashhij vrach*. 2002;8:34-36. Russian
4. Lushnikova EL, Nepomnjashhiih LM, Rozenberg VD. Morphological and molecular genetic bases of dilated cardiomyopathy. *M Izdatel'stvo RAMN*;2004.
5. Paleev FN, Abudeeva IS, Demina OV, Vedernikov AV, Stepanova EA [Non-compact myocardium] *Kardiologija*. 2011;5:91-95. Russian
6. Rjabenko DV Dilated cardiomyopathy: genetic and molecular aspects of the disease: Available from: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/44013/>
7. Stukalova OV, Shirjaev GA, Narusov ON, Ternovoj SK. [Non-compact myocardium] *Kardiologija*. 2012;9:94-96. Russian
8. Syvolap VD, Lashkul DA, Grigor'eva MJu, Fedorenko MA, Saprionova ZhJe, Gojdenko EA [Non-compact myocardium of the left ventricle: modern aspects of diagnosis] *Patologija*.2011;8(1):1-3. Russian
9. Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V et al. Neonatal, lethal, noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome. *Amer. J. Hum. Genet*. 199;61:868-872.
10. d'Adamo P, Fassone L, Gedeon A et al. The X-linked gene G4.5 is responsible for different infantile dilated cardiomyopathy. *Am. J. Hum. Genet*. 1997;61:862-867.
11. Jeffrey A. Towbin et al. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. *JAMA*. Oct. 18.2006;296:1867-1876
12. Startari U, Taylor MR, Sinagra G et al. Dilated cardiomyopathy: Etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form. *Ital. Heart J*. 2002;3:378-385.