



Саркисян Л.Л.¹ ✉, Намитоков А.М.²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

Клинический случай семейной десминовой кардиомиопатии с рестриктивным фенотипом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Саркисян Л.Л. – сбор материала, написание текста; Намитоков А.М. – написание текста, редактирование.

Информированное согласие: пациент подписал информированное согласие.

Подана: 20.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: lsarkisan2@gmail.com

Резюме

Десминовая кардиомиопатия (КМП) – это один из самых редких видов генетически обусловленных кардиомиопатий, который вызван мутацией в гене десмина (DES) и чаще всего дебютирует в возрасте 20–40 лет. Первыми клиническими проявлениями могут быть нарушения ритма и проводимости, синкопальные состояния, проявления сердечной недостаточности, поражение скелетной мускулатуры. Диагностика осуществляется с использованием эхокардиографического (ЭхоКГ), магнитно-резонансного (МРТ) методов исследования, зондирования полостей сердца, эндомиокардиальной биопсии и генетического скрининга. Редкая встречаемость, неспецифичность клинических проявлений, трудности диагностики являются причиной недостаточного количества клинических данных, отсутствия на данный момент эффективных методов лечения. На сегодняшний день лечение десминовой КМП направлено на купирование симптомов сердечной недостаточности, а также жизнеугрожающих аритмий. В статье приводится описание клинического случая семейной формы десминовой кардиомиопатии, ассоциированной с вариантом нуклеотидной последовательности (ВНП) в гене десмина (DES) с доминирующим кардиальным фенотипом рестриктивной кардиомиопатии.

Ключевые слова: десминовая кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, десминопатия, ген десмина, атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия

Sarkisian L.¹ ✉, Namitokov A.²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar, Russia

A Clinical Case of Familial Desmin Cardiomyopathy with a Restrictive Phenotype

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sarkisyan L. – collection of material, writing the text; Namitokov A. – writing the text, editing.

Informed consent: the patient has signed an informed consent.

Submitted: 20.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: lsarkisan2@gmail.com

Abstract

Desmin cardiomyopathy (CMP) is one of the rarest types of genetically determined cardiomyopathies it is caused by a mutation in the desmin gene (DES) and most often debuts at the age of 20–40 years. The first clinical manifestations may be rhythm and conduction disorders, syncopal conditions, manifestations of heart failure and damage to skeletal muscles. Diagnosis is carried out using echocardiographic (ECHO), cardiac magnetic resonance (CMR), probing of the heart cavities, endomyocardial biopsy and genetic screening. A rare occurrence non-specificity of clinical manifestations and diagnostic difficulties the reason of the insufficient amount of clinical data and the lack of effective treatment methods at the moment. Today treatment of desmin cardiomyopathy is aimed at relieving symptoms of heart failure as well as life-threatening arrhythmias. The article describes a clinical case of a familial form of desmin cardiomyopathy associated with a variant of the nucleotide sequence (GNP) in the desmin gene with a dominant cardiac phenotype of restrictive cardiomyopathy.

Keywords: desmin cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, desminopathy, desmin gene, atrioventricular block, ventricular tachycardia

■ ВВЕДЕНИЕ

Десминопатии – это редкие заболевания, связанные с мутацией в гене десмина, расположенном на хромосоме 2q35. Десмин – цитоскелетный белок, относится к классу промежуточных филаментов мышечной ткани. В мышечных клетках волокна десмина образуют сеть, связывающую миофибриллы друг с другом, с ядерной и наружной мембраной, а также с другими органеллами, тем самым играя важную роль в поддержании структурной и механической целостности кардиомиоцитов [1, 2].

Мутации в гене десмина приводят к широкому спектру клинических проявлений, таких как скелетная миопатия, КМП (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная, аритмогенная), а также к желудочковым аритмиям, нарушениям проводимости, таким как атриовентрикулярные блокады [3].

В данной статье описывается случай семейной формы десминовой КМП с рестриктивным фенотипом.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 28 лет, в декабре 2017 года обратился с жалобами на ощущение неритмичного сердцебиения, предобморочное состояние. О пациенте также известно, что он в течение нескольких месяцев страдает артериальной гипертензией и имеет полную блокаду левой ножки пучка Гиса, о которой знает с детства. Наследственный анамнез пациента отягощен: родной брат страдает миопатией неизвестной этиологии (в возрасте 32 лет брату имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС). Пациенту впервые выполняется ЭхоКГ, по результатам которой выявлена умеренная легочная гипертензия (давление в легочной артерии 56 мм рт. ст.), незначительная митральная и умеренная трикуспидальная регургитация, при этом фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) оказалась сохранной (55%). С целью выявления причин легочной гипертензии выполнена чреспищеводная эхокардиоскопия, в ходе которой были исключены частичный аномальный дренаж легочных вен, септальные дефекты, однако выявлена дилатация правых отделов сердца. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ-ЭКГ) патологических изменений выявлено не было. К лечению был добавлен амлодипин, ивабрадин.

В январе 2018 года проводится манометрия правых отделов сердца, которая подтвердила наличие легочной гипертензии с систолическим давлением 40 мм рт. ст., а также нормальное соотношение объемного легочного кровотока к системному, без наличия шунтирования крови (Q_p/Q_s 1,03).

Спустя пять месяцев от момента появления вышеуказанных жалоб пациент отмечал возникновение жжения в мышцах верхних и нижних конечностей, ощущение утомляемости в мышцах при физической нагрузке, возобновление ощущения неритмичного сердцебиения. В биохимическом анализе крови выявлено повышение креатинфосфокиназы до 500 ЕД/л. По данным электронейромиографии признаков невралного поражения обнаружено не было.

В августе 2018 г. пациент был направлен в федеральный центр для дообследования. Повторно выполнена ЭхоКГ, по результатам которой не было выявлено увеличения размера полости ЛЖ (конечно-диастолический размер – 44 мм, конечно-систолический размер – 30 мм), снижения систолической функции миокарда ЛЖ (ФВ – 55%), однако была обнаружена диастолическая дисфункция 3-й степени. Отмечалась выраженная дилатация предсердий, а также умеренная легочная гипертензия (44 мм рт. ст.). Впервые выявляется нарушение сократительной способности правого желудочка (фракция выброса по Simpson BP 55%, TAPSE >1,6 см, TASV 9–10 см/с). По результатам ЭхоКГ заподозрено наличие кардиомиопатии с рестриктивным фенотипом.

Пациенту проводится генетическое исследование, в ходе которого выявляется R419L замена в гене десмина. Учитывая данные генетического обследования, диагноз был верифицирован и от проведения МРТ сердца, инвазивных методов диагностики было принято решение воздержаться. Брату и матери пробанда был проведен каскадный генетический скрининг, у обоих выявлена аналогичная мутация в гене десмина. На момент постановки диагноза брат пациента страдал выраженным поражением скелетной мускулатуры. Матери при дообследовании установлен диагноз кардиомиопатии, поражения периферических мышц выявлено не было. При тщательном сборе семейного анамнеза жалобы схожего характера у родственников

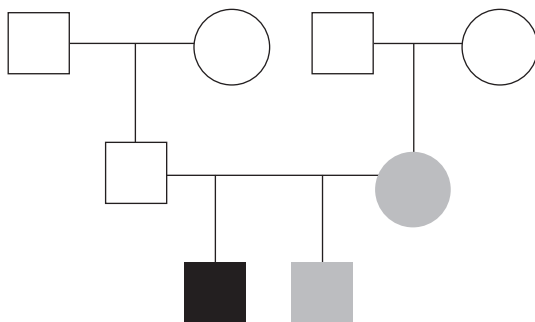


Fig. 1. Family tree of a patient with demin cardiomyopathy. The colored symbols indicate family members who underwent genetic testing and identified a P419L replacement in the desmin gene. The symbol for proband is colored black, and the symbols for his relatives are colored grey

В 2023 году пациент обратился повторно с жалобами на снижение толерантности к физической нагрузке, ощущение перебоев в работе сердца (вариация частоты сокращений сердца от 50 до 120 уд/мин), которое сопровождается чувством страха, головокружением. При визуальном осмотре на себя обращали внимание увеличенный в объеме живот, расширенная сеть подкожных вен на передней поверхности брюшной стенки. По результатам ЭхоКГ выявлены значительное снижение ФВ ЛЖ

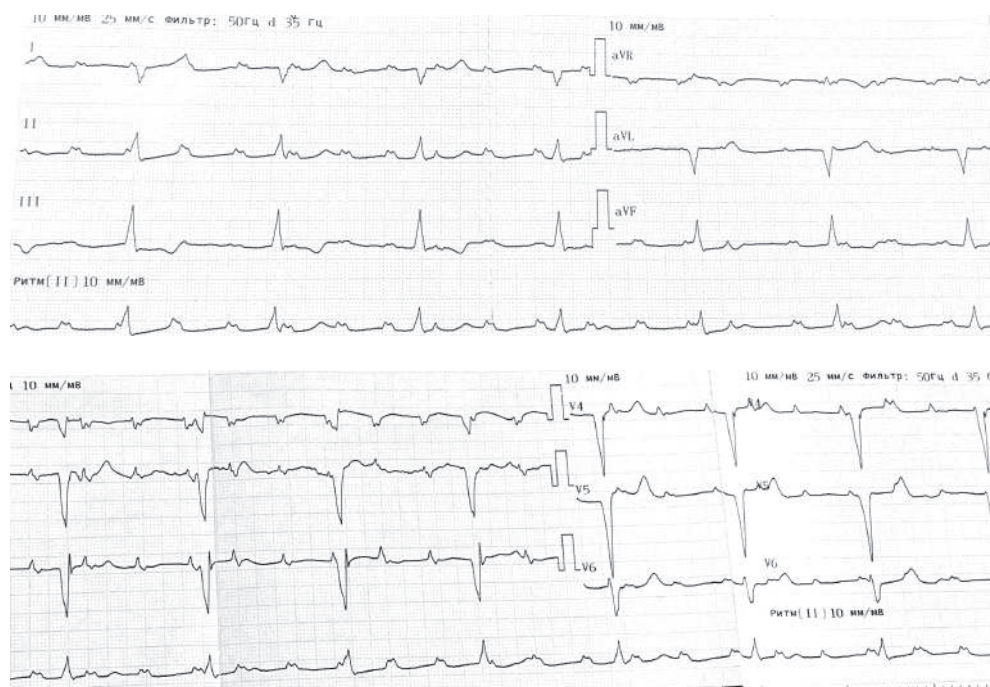


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента при поступлении
Fig. 2. Electrocardiogram of the patient at admission

(22%), диффузный гипокинез стенок, незначительный гидроперикард и гидроторакс. Столь значимому снижению фракции выброса сердца, на наш взгляд, может быть несколько объяснений: снижение сократительной способности сердечной мышцы стало закономерной стадией патогенеза рестриктивной кардиомиопатии, когда вслед за диастолической дисфункцией развивается и систолическая дисфункция, что, несомненно, является плохим прогностическим признаком. Также одной из версий являлся возможно перенесенный несколькими месяцами ранее миокардит (пациент сообщал об эпизодическом повышении температуры, катаральных явлениях месяцем ранее). Помимо этого, не стоит забывать, что эхокардиографическое исследование было выполнено на фоне нарушения ритма, когда оценить сократительную способность сердца затруднительно. По данным СМ-ЭКГ нарушений в работе кардиостимулятора выявлено не было. Находясь у нас в стационаре, пациент получал лечение, направленное на купирование симптомов сердечной недостаточности, антиаритмическую и антикоагулянтную терапию. На 10-е сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии со следующими рекомендациями: биспролол 5+2,5 мг, дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки, торасемид 10 мг, эплеренон 25 мг, дапаглифлозин 10 мг.

Таблица 1
Динамика нарушений сердечного ритма и проводимости у пациента за 6 лет наблюдений
Table 1
Dynamics of cardiac arrhythmias and conduction disorders in a patient over 6 years of observations

Год, месяц наблюдения	Нарушения ритма и проводимости
Август 2018	АВ-блокада 1-й степени
Май 2019	Пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания предсердий
Июль 2021	АВ-блокада 3-й степени
Апрель 2023	Ритм электрокардиостимулятора

Примечание: АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада.

Таблица 2
Динамика эхокардиографических изменений у пациента с десминовой кардиомиопатией за 6 лет наблюдений
Table 2
Dynamics of echocardiographic changes in a patient with desminous cardiomyopathy over 6 years observations

Год, месяц на- блюдения	ФВ, %	ДД	КДР, мм	ПП, мм	ЛП, мм	СДЛА, мм рт. ст.	МР	ТР
Декабрь 2017	55	2-я ст.	43	52	45	56	1-я ст.	2-я ст.
Август 2018	55	3-я ст.	44	53	46	44	1-я ст.	2-я ст.
Май 2019	55	3-я ст.	46	54	47	40	2-я ст.	2-я ст.
Июль 2021	55	3-я ст.	46	56	47	37	2-я ст.	3-я ст.
Апрель 2023	22	3-я ст.	53	58	49	52	2-я ст.	3-я ст.

Примечания: ФВ – фракция выброса, ДД – диастолическая дисфункция, КДР – конечно-диастолический размер, ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, МР – митральная регургитация, ТР – трикуспидальная регургитация, ст. – степень.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По некоторым данным, распространенность десминопатий в мире составляет 1:2000 [4]. Распространенность в нашей стране неизвестна, ввиду редкости заболевания, отсутствия регистров, а также сложности в постановке диагноза. В 80% случаев десминопатии характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования. Основные проявления этого заболевания – прогрессирующие миопатии, нарушения сердечной проводимости, аритмии и КМП. Клинические проявления чаще всего появляются в возрасте 20–40 лет с развития медленно прогрессирующей мышечной слабости в дистальных мышцах нижних конечностей. Проксимальная мышечная слабость может наблюдаться на более поздних стадиях [5]. Однако далеко не всегда десминовая КМП сопровождается поражением скелетной мускулатуры. Так, в 2012 г. было опубликовано 10-летнее продольное исследование, в котором изучалось влияние мутации в гене десмина на уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В исследование входило 28 пациентов с мутацией в гене десмина DES. У всех пациентов, кроме одного, было выявлено поражение сердечной мышцы, и только у 21 пациента оно сопровождалось изменениями в скелетной мускулатуре. В том же исследовании было замечено, что первыми проявлениями у 1/3 пациентов, а также у их родственников стали АВ-блокады различной градации, желудочковая

тахикардия, синкопальные состояния, требующие постоянной кардиостимуляции. Самому юному пациенту, у которого были выявлены тяжелые нарушения ритма, было всего 14 лет [6].

Рецессивные формы десминопатий встречаются реже, однако характеризуются более тяжелой и стремительно развивающейся клинической картиной заболевания [7].

В 2011 году van Spaendonck-Zwarts K. и соавт. проведен метаанализ данных 159 пациентов, страдающих 40 различными гетерозиготными мутациями десмина. Из 159 пациентов сочетание признаков поражения скелетных мышц и сердечной патологии было обнаружено у 49%. При этом фенотип дилатационной КМП встречался у 17% пациентов, гипертрофической и рестриктивной КМП – у 6% и 12%. Изолированные кардиологические проявления наблюдались лишь у 22% пациентов с мутацией в гене десмина. Наиболее распространенными нарушениями ритма и проводимости были атриовентрикулярная блокада, блокада правой ветви пучка Гиса, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия и желудочковая тахикардия [8].

Наш клинический случай демонстрирует сложности в диагностике десминовой КМП, не говоря уже о сложностях лечения данных групп пациентов. Прежде всего затруднение в незамедлительной постановке диагноза вызвали неспецифические клинические проявления, отсутствие поражения скелетных мышц, относительно молодой возраст пациента, один из самых редко встречающихся фенотипов КМП – рестриктивный. В данном случае эхокардиографическое исследование является «золотым стандартом» диагностики рестриктивного фенотипа КМП. По данным ЭхоКГ можно выявить расширение полостей предсердий, нормального размера желудочки (либо несколько уменьшенные), без гипертрофии их стенок, признаки диастолической дисфункции по рестриктивному типу. У данных пациентов увеличивается риск тромбоэмболических событий, зачастую в полостях сердца можно увидеть образовавшиеся внутрисердечные тромбы. Подтверждением рестриктивного фенотипа КМП также может стать увеличение конечно-диастолического давления в полости ЛЖ, выявляемое при катетеризации камер сердца [9].

Одним из редких осложнений десминовой кардиомиопатии является спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА). В июне 2020 года японскими учеными впервые был опубликован случай сочетания десминовой кардиомиопатии с СДКА. Пациентка в возрасте 20 лет обратилась с жалобами на типичные ангинозные боли. В возрасте 6 лет в связи с полным атриовентрикулярным блоком пациентке был имплантирован ЭКС. Пациентке проведена коронароангиография совместно с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием, которые выявили диссекцию передней нисходящей артерии. Спустя год у пациентки развился рецидив СДКА. Оба раза пациентка получала консервативное лечение [10].

Еще одним важным методом диагностики десминовой КМП является эндомиокардиальная биопсия, по данным которой можно выявить наличие внутриклеточных агрегатов десмина [9].

Одним из самых достоверных и безопасных для пациента методов исследования является генетический скрининг. При отсутствии возможности проведения генетического тестирования (либо эндомиокардиальной биопсии) верифицировать диагноз десминовой КМП не представляется возможным. Консервативное лечение включает лечение сердечной недостаточности, а также жизнеугрожающих

аритмий. Хирургические подходы к лечению нарушений ритма и проводимости включают имплантацию ЭКС, кардиовертеров-дефибрилляторов, ресинхронизирующих устройств. При тяжелой сердечной недостаточности зачастую требуется использование устройств вспомогательного кровообращения либо трансплантация сердца. Главной проблемой в лечении десминовой КМП является отсутствие специфического лечения. Большинство имеющихся на данный момент методов лечения носят лишь паллиативный характер. Одним из основных подходов в лечении этой группы заболеваний в будущем может стать разработка этиологических методов лечения, направленных на коррекцию генетических мутаций. В ходе многочисленных исследований выявлены возможные точки приложения, такие как доставка функционального DES в виде кДНК в векторах на основе AAV9, суперэкспрессия белка-шаперона CryAB и некоторые другие [11–14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз пациентов с десминовой КМП чаще всего неблагоприятный в связи с развивающейся в короткие сроки диастолической дисфункцией, сопровождающейся появлением тяжелой сердечной недостаточности, аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти. Диагностика десминовой КМП может быть затруднительной в связи с отсутствием специфических клинических проявлений, поражение скелетной мускулатуры может и вовсе отсутствовать, а сама КМП может манифестировать синкопальными состояниями, нарушениями ритма и проводимости или, как у нашего пациента, с прогрессирования признаков сердечной недостаточности. Следует рассмотреть возможность проведения генетического тестирования у молодых пациентов прежде всего с признаками поражения скелетной мускулатуры неизвестной этиологии, с наличием отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (внезапная смерть в молодом возрасте ближайших родственников, наличие у родственников жизнеугрожающих аритмий), при наличии симптомов и признаков сердечной недостаточности и отсутствии общеизвестных факторов риска, а также при наличии опасных нарушений ритма и проводимости, таких как атриовентрикулярная блокада высокой степени, желудочковой тахикардии. Раннее выявление больных данным видом КМП, генетический скрининг их ближайших родственников определяют прогноз заболевания, улучшают качество жизни пациентов, уменьшают вероятность внезапной сердечной смерти.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boulé S., Richard P., de Groote P., Renaud F., Charron P. Recurrent suspected myocarditis combined with infrahisian conduction disturbances revealing a desminopathy. *HeartRhythm Case Rep.* 2015;1(5):305–309. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.04.002.
2. Su W., van Wijk S.W., Brundel B.J.J.M. Desmin variants: Trigger for cardiac arrhythmias? *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:986718. doi: 10.3389/fcell.2022.986718.
3. Yeow D., Katz M., Henderson R., Prasad S., Denman R., Blum S., Davis M., Robertson T., McCombe P. Phenotypic variability within the desminopathies: A case series of three patients. *Front Neurol.* 2023;13:1110934. doi: 10.3389/fneur.2022.1110934.
4. Clemen C.S., Herrmann H., Strelkov S.V., Schröder R. Desminopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013;125(1):47–75. doi: 10.1007/s00401-012-1057-6. Epub 2012 Nov 11.
5. Schröder R., Vrabie A., Goebel H.H. Primary desminopathies. *J Cell Mol Med.* 2007;11(3):416–26. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00057.x.
6. Wahbi K., Behin A., Charron P., Dunand M., Richard P., Meune C., Vicart P., Laforet P., Stojkovic T., Becane H.M., Kuntzer T., Duboc D. High cardiovascular morbidity and mortality in myofibrillar myopathies due to DES gene mutations: a 10-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord.* 2012;22:211–218.

7. Onore M.E., Savarese M., Picillo E., Passamano L., Nigro V., Politano L. Bi-Allelic DES Gene Variants Causing Autosomal Recessive Myofibrillar Myopathies Affecting Both Skeletal Muscles and Cardiac Function. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15906. doi: 10.3390/ijms232415906.
8. Van Spaendonck-Zwarts K., van Hessem L., Jongbloed J.D., de Walle H.E., Capetanaki Y., van der Kooi A.J., van Langen I.M., van den Berg M.P., van Tintelen J.P. Desmin-related myopathy: a review and meta-analysis. *Clin Genet.* 2010;80:354–366.
9. Kostareva A., Gudkova A. *Restrictive cardiomyopathies: a textbook for senior students, interns, clinical residents and students of the Faculty of Postgraduate Education.* St. Petersburg: Publishing House of St. Petersburg State Medical University, 2013;561. (in Russian)
10. Tamiya R., Saito Y., Fukamachi D., Nagashima K., Aizawa Y., Ohkubo K., Hatta T., Sezai A., Tanaka M., Ishikawa T., Makita N., Sumitomo N., Okumura Y. Desmin-related myopathy characterized by non-compaction cardiomyopathy, cardiac conduction defect, and coronary artery dissection. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1338–1343. doi: 10.1002/ehf2.12667. Epub 2020 Mar 6.
11. Heckmann M.B., Bauer R., Jungmann A., Winter L., Rapti K., Strucksberg K.H., Clemen C.S., Li Z., Schröder R., Katus H.A., Müller O.J. AAV9-mediated gene transfer of desmin ameliorates cardiomyopathy in desmin-deficient mice. *Gene Ther.* 2016;23(8–9):673–9. doi: 10.1038/gt.2016.40. Epub 2016 Apr 21.
12. Wang X., Klevitsky R., Huang W., Glasford J., Li F., Robbins J. AlphaB-crystallin modulates protein aggregation of abnormal desmin. *Circ Res.* 2003;93(10):998–1005. doi: 10.1161/01.RES.0000102401.77712.ED. Epub 2003 Oct 23.
13. Maloyan A., Sayegh J., Osinska H., Chua B.H., Robbins J. Manipulation of death pathways in desmin-related cardiomyopathy. *Circ Res.* 2010;106(9):1524–32. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.212639. Epub 2010 Apr 1.
14. Kochergin-Nikitsky K., Zaklyazminskaya E., Lavrov A., Smirnikhina S. Cardiomyopathies associated with the DES gene mutations: molecular pathogenesis and gene therapy approaches. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-025 (in Russian)