

Синдром Барта

И.В. Леонтьева, Ю.М. Белозеров, Е.А. Николаева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Barth syndrome

I.V. Leontyeva, Yu.M. Belozerov, E.A. Nikolaeva

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Синдром Барта является X-сцепленным рецессивным заболеванием, которое характеризуется кардиомиопатией, скелетной миопатией, задержкой роста, нейтропенией и увеличенным содержанием в моче 3-метилглутаконовой кислоты. Синдром Барта был впервые описан как болезнь митохондрий, приводящая к нейтропении, а также скелетной и сердечной миопатии. Более глубокое понимание патогенеза заболевания связано с разработкой его основных генетических механизмов. Мутации в гене TAZ (Xq28) приводят к потере его функции, нарушению структуры кардиолипина и отвечают за фенотип синдрома Барта. Пациенты подвержены угрожающей жизни бактериальной инфекции и сепсису вследствие нейтропении; развивающаяся сердечная недостаточность обусловлена кардиомиопатией, синдромом некомпактного миокарда. Тактика ведения больных в последние годы претерпела изменения, что привело к повышению продолжительности их жизни.

Ключевые слова: дети, синдром Барта, дилатационная кардиомиопатия, некомпактный левый желудочек, аритмия, миопатия, задержка роста, нейтропения, 3-метилглутаконовая ацидурия, лечение.

Barth syndrome is an X-linked recessive disease characterized by cardiomyopathy, skeletal myopathy, growth retardation, neutropenia, and 3-methylglutaconic aciduria. The Barth syndrome was first described as a mitochondrial disease leading to neutropenia and skeletal and cardiac myopathy. A deeper insight into the pathogenesis of the disease is associated with the development of its main genetic mechanisms. Mutations in the TAZ gene (Xq28) give rise to a loss of its function and to abnormalities in the cardiolipin structure and are responsible for the phenotype of Barth syndrome. Patients are susceptible to life-threatening bacterial infection and sepsis due to neutropenia; evolving heart failure is caused by cardiomyopathy, non-compact myocardium syndrome. Patient management tactics have recently undergone changes, resulting in longer survival.

Key words: children, Barth disease, dilated cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, arrhythmia; myopathy, growth retardation, neutropenia, 3-methylglutaconic aciduria, treatment.

Синдром Барта характеризуется клинической триадой симптомов: кардиомиопатия, скелетная миопатия и нейтропения. Синдром был впервые описан Питером Бартом (P. Barth) в 1983 г. на основании наблюдения за большой голландской семьей с высокой младенческой смертностью, причинами которой являлись инфекции или прогрессирующая сердечная недостаточность, при этом для новорожденных было характерно сочетание кардиомиопатии, скелетной миопатии и нейтропении [1]. Возможно, первое описание заболевания относится к 1979 г. [2], когда авторы сообщили о случае X-сцепленной рецессивной кардиомиопатии с аномальными митохондриями. В настоящее время в мировой литературе широко используется термин «синдром Барта» (OMIM #302060). R. Kelley и соавт. к типичной триаде симптомов добавили органическую ацидурию

и описали парциальные фенотипы (изолированная нейтропения и отсутствие кардиомиопатии) [3]. Отсутствие поражения сердца у пациентов с синдромом Барта отмечено крайне редко – в 6% случаев [4]. Синдром Барта является причиной гибели плодов мужского пола из-за выкидышей или мертворождения [5].

Синдром Барта имеет уникальный патогенез: это единственное известное заболевание человека, при котором первичным дефектом является ремоделирование кардиолипина – фосфолипиды мембраны митохондрий [6]. Болезнь поражает многие системы организма [7].

Распространенность

Во всем мире в 2012 г. по данным регистра больных с синдромом Барта (Barth Syndrome Foundation Registry, BSF) было известно о 151 больном. В США каждый год диагностируют около 10 новых случаев. Частота синдрома составляет 1/300 000–400 000 рожденных живыми [8]. Нет расовых или этнических различий.

В 1999 г. появилось описание пяти неродственных семей с синдромом Барта, выявленных в Юго-Западной Англии и Южном Уэльсе в течение 7 лет [9]. В дальнейшем было сообщено о 13 больных из 8 неродственных семей в данной региональной

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:33–41

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н., проф., гл.н.с. того же отдела
Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний того же учреждения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

популяции численностью 6 000 000. При этом потенциальная расчетная частота синдрома составляет 1/140 000 живорожденных или 0,22/100 000 человек (колебания <1–9/1 000 000) [10]. По данным специализированного регистра (2011), в Великобритании случаи синдрома Барта были диагностированы в 30 семьях, в 17 из них мальчики или мужчины живы до настоящего времени [10]. По-видимому, истинная частота синдрома более высокая, так как часть случаев с умеренной выраженностью клинических синдромов или внезапной смертью остается недиагностированной.

Генетические аспекты

Основной генетический дефект при синдроме Барта – мутация в гене тафазина (TAZ, прежнее название гена – G4.5) [11]. Ген включает 11 экзонов и расположен на длинном плече X-хромосомы – Xq28 [12]. Установлено более 120 различных мутаций гена TAZ [13]. Основные мутации, выявленные у больных французской когорты, представлены в таблице [14].

Большинство мутаций гена TAZ – миссенс-мутации, небольшие инсерции или делеции. Лишь у ряда пациентов имеется потеря крупного экзона или (в одном случае) отсутствует весь ген [15]. Мутации были зарегистрированы во всех экзонах гена TAZ, в том числе вариант неизвестного значения выявлен в экзоне 5 [16]. Генотип/фенотип корреляции до сих пор не определены, наблюдается вариабельность проявлений у больных в одной семье [17]. У 13% мальчиков была установлена вновь возникшая мутация *de novo* [13]. В остальных случаях женщины являются носительницами мутантного гена, при этом у них есть 50% вероятность передать несущий мутацию ген сыновьям. Все дочери женщин-носительниц здоровы,

Таблица. Типы мутаций гена TAZ у 22 больных с синдромом Барта на примере французской когорты [14]

Локализация	Изменение нуклеотидной последовательности	Дефект белка	Тип мутации
Экзоны 1–5	Del exon 1-5		Делеция экзонов
Экзон 2	c.143delinsGG	p.Glu48fsX	Сдвиг рамки считывания
Экзон 3	c.280C> A	p.Arg94Ser	Миссенс-мутация
Экзон 3	c.281G> A	p.Arg94His	» »
Экзон 4	c.356T> G	p.Val119Gly	» »
Экзон 6	c.478A> T	p.Lys160X	Нонсенс-мутация
Экзоны 6–11	del exon 6-11		Делеция экзонов
Экзон 8	c.589G> A	p.Gly197Arg	Миссенс-мутация
Экзон 8	c.589G> T	p.Gly197Trp	» »
Экзон 8	c.646G> A	p.Gly216Arg	» »
Экзоны 8–9	del exon8-9		Делеция экзонов
Экзон 9	c.659_660dupGTCC	p.Leu221fsX	Сдвиг рамки считывания
Интрон 9	c.700-1G> A	p.?	Дефект сплайсинга
Интрон 10	c.778-1G> T	p.?	То же

но половина из них также являются носительницами мутантного гена. В отдельных случаях был документирован гонадный мозаицизм [18].

Крайне редко симптомы синдрома Барта выявляются у женщин в связи с нарушенной X-инактивацией. Имеется сообщение о женщине с синдромом Барта и аномалиями обеих X-хромосом [19].

Патофизиология

Ген TAZ кодирует ацилтрансферазу, которая катализирует ремоделирование кардиолипина в митохондриальных мембранах [20]. Конфигурация ацил-цепей кардиолипина является тканево-специфической. Кардиолипин с четырьмя линолеил-фрагментами (тетралинолеил-кардиолипин, L4–CL) преимущественно локализуется в тканях с высоким окислительным потенциалом. В сердечной и скелетных мышцах L4–CL составляет до 70–80% от общего кардиолипина [21]. При мутациях гена TAZ снижается образование L4–CL в пользу молекул кардиолипина разного ацильного состава. В результате накапливаются его промежуточные виды, несущие 3, а не 4 линолеил-группы (monolysocardiolipins, MLCL) [22]. Это приводит к значительному повышению соотношения MLCL: L4–CL [23], что служит основой для разработанного в настоящее время чувствительного теста диагностики синдрома Барта [24].

Кардиолипин играет важную роль в поддержании структуры мембраны митохондрий [25], взаимодействует с рядом митохондриальных белков [26], а также участвует в митохондриальном апоптозе [27]. Так, кардиолипин стабилизирует суперкомплекс дыхательной цепи и оптимизирует выработку энергии в митохондриях [28]. Значение кардиолипина в поддержании митохондриальной целостности подтвер-

ждается различной степенью структурных и функциональных нарушений митохондрий, выделенных из клеток больных с синдромом Барта [29].

Изучение патогенеза синдрома Барта у человека до недавнего времени было затруднено отсутствием экспериментальной модели у млекопитающих. Для исследования используются культивируемые клетки, а также метаболические субстанции пациентов [30]. В 2010 г. с использованием технологии РНК-интерференции была создана мышинная модель синдрома Барта [31].

Клинические проявления

Типичные признаки заболевания включают кардиомиопатию, скелетную миопатию, нейтропению, задержку роста и повышение экскреции с мочой 3-метилглутаконовой кислоты (другое название синдрома Барта — 3-метилглутаконовая ацидурия 2-го типа) [3]. Информация о синдроме Барта в основном собрана из описания отдельных клинических случаев. Относительно недавно был представлен подробный анализ результатов наблюдения достаточно большой серии — 34 и 73 больных [4, 32], что значительно расширило представления о фенотипических проявлениях заболевания.

Клинические признаки синдрома Барта (типичные признаки отмечены звездочкой):

Сердечно-сосудистые

- дилатационная кардиомиопатия;
- некомпактный миокард левого желудочка;
- удлиненный корригированный интервал $Q-T (QTc)$;
- фиброэластоз эндокарда;
- желудочковая аритмия/внезапная сердечная смерть;
- неуточненная кардиомиопатия;
- гипертрофическая кардиомиопатия.

Нейромышечные:

- задержка моторного развития;
- проксимальная миопатия;
- патологическая утомляемость;
- непереносимость нагрузок.

Неврологические:

- трудности в обучении;
- дефицит внимания;
- инсульт (сердечная эмболия).

Гематологические и инфекционные:

- нейтропения;
- рецидивирующие афтозные язвы и боль в деснах;
- перианальный дерматит;
- периодические бактериальные инфекции;
- септицемия.

Эндокринные и метаболические:

- 3-метилглутаконовая ацидурия;
- конституциональная задержка роста и костного возраста;
- задержка полового созревания;
- гипохолестеринемия;
- гипогликемия;

- лактатацидоз (часто сопутствует сердечной недостаточности);
- остеопения.

Желудочно-кишечные:

- проблемы вскармливания;
- эпизодическая или хроническая диарея.

Дисморфичные черты:

- глубоко посаженные глаза;
- полные щеки;
- оттопыренные уши (в старшем возрасте).

Плод:

- кардиомиопатия;
- водянка плода;
- выкидыши и мертворождения мужского пола.

Кардиальные нарушения

Кардиомиопатия является основным клиническим признаком синдрома Барта с высокой распространенностью в раннем возрасте. Данные регистра BSF показывают, что 70% пациентов с синдромом Барта имеют кардиомиопатию на первом году жизни (большинство из них — в первые 6 мес жизни) [32]. Преобладает дилатационная кардиомиопатия часто с фиброэластозом эндокарда [12]. Половина больных имеют выраженную трабекулярность левого желудочка, что является признаком синдрома некомпактного миокарда. По данным динамического эхокардиографического наблюдения за 22 пациентами с синдромом Барта с рождения и до 10-летнего возраста выявлена незначительная положительная динамика конечного диастолического диаметра левого желудочка, фракции выброса и фракции укорочения; при этом масса миокарда достоверно уменьшалась [14]. Возможно сочетание дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии [10, 14, 33]. Значительно реже сообщается об изолированной гипертрофической кардиомиопатии [10, 33, 34]. Левый желудочек может ремоделироваться с возрастом. Умеренная дилатация полости при взрослении ребенка трансформируется в гипертрофию миокарда [33].

До последнего времени синдром Барта плохо диагностировали. Ретроспективный анализ, проведенный в Австралии, позволил предположить, что 4,8% мальчиков, наблюдавшихся в 1987–1996 гг. с диагнозом кардиомиопатии, имели синдром Барта [35]. По данным регистра детской кардиомиопатии США (Pediatric Cardiomyopathy Registry of the USA), по-видимому, 3–5% всех мальчиков с кардиомиопатией страдают синдромом Барта.

Учитывая высокую склонность к инфекционным заболеваниям на фоне нейтропении, начальные проявления патологии сердца у пациентов с синдромом Барта нередко принимаются за вирусный миокардит. В связи с этим особое внимание следует уделять мальчикам с диагнозом вирусного миокардита для своевременного исключения синдрома Барта, особенно в тех случаях, когда присутствует нейтропения.

Следует отметить, что хотя кардиомиопатия служит ключевым клиническим признаком синдрома Барта, не у всех пациентов есть поражение сердца. С. Spence и соавт. сообщили о 3 пациентах в возрасте 3, 5 и 17 лет, которые никогда не имели кардиомиопатии, несмотря на больных родственников с клинически значимой кардиомиопатией [33].

Лечение кардиомиопатии направлено на коррекцию симптомов сердечной недостаточности. Как правило, пациенты с синдромом Барта дают хороший ответ на применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов, у более половины пациентов нормализуются фракции выброса левого желудочка и диастолический объем [4]. Вместе с тем ряд пациентов рефрактерны к проводимой терапии либо при изначально хорошей динамике после нескольких месяцев или лет стабильности отмечается ухудшение, что требует трансплантации сердца [32]. Возраст на момент трансплантации сердца варьирует от 1–2 лет до 10–15 лет по данным регистра BSF [8].

У больных существует риск желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти, который зависит от тяжести кардиомиопатии [36]. С. Spence и соавт. обнаружили, что 9 (13%) из 70 пациентов имели документированные желудочковые аритмии, что потребовало применения кардиодефибриллятора [37]. Большинство зарегистрированных жизнеугрожающих аритмий выявлены у детей старшего возраста. Однако имеются указания на 2 случая внезапной смерти, обусловленной желудочковой аритмией, у детей раннего возраста [37]. Предпосылки для электрической нестабильности миокарда создает удлинение интервала QTc , которое было выявлено у 43% пациентов [37]. Удлиненный интервал QTc отмечен у детей с синдромом Барта как при гипертрофической, так и при дилатационной кардиомиопатии. Причиной электрической нестабильности миокарда возможно служит миофибрилярная дезорганизация [38, 39], а также нарушения эндоплазматической сети и митохондрий, влияющие на транспорт кальция в кардиомиоцитах и проводящих клетках на фоне нарушений строения и функции кардиолипина [31].

Нейтропения

Нейтропения обнаруживается как постоянный или транзиторный признак у 90% пациентов с синдромом Барта, она может быть выявлена даже у новорожденных в пуповинной крови [1, 39]. Вместе с тем у 10% пациентов уровень и функции нейтрофилов в течение длительных периодов наблюдения остаются не нарушенными. Механизм нейтропении продолжает изучаться. По данным стерильной пункции, нейтропения связана с прекращением роста миелоцитов [1] и компенсаторным моноцитозом в периферической крови [3]. Выдвинута гипотеза, что причиной нейтропении является усиленный апоптоз нейтрофилов [40, 41].

Абсолютные значения нейтрофилов у некоторых мальчиков варьируют в относительно узком диапазоне, другие имеют широкие и непредсказуемые колебания уровня нейтрофилов. Это затрудняет лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, который широко используется у пациентов с нейтропенией (в регистре BSF сообщено об использовании колониестимулирующего фактора у половины пациентов с синдромом Барта) [32]. Нейтропения у пациентов может быть острой и хронической или циклической, но чаще всего она кратковременная [9]. Нейтропения предрасполагает к развитию различных бактериальных инфекций – от длительных инфекций верхних дыхательных путей, язв в полости рта, воспаления десен, перианального дерматита и до сепсиса и полиорганной недостаточности. Вместе с тем на фоне инфекционного заболевания уровень нейтрофилов может повышаться до нормального или супернормального значения [3].

Сочетание тяжелой нейтропении, кардиомиопатии, митохондриальной дисфункции, низкой мышечной массы, склонности к гипогликемии и молочнокислому ацидозу повышает вероятность смерти на фоне тяжелой бактериальной инфекции [1].

Неврологические расстройства и скелетная миопатия

Скелетная миопатия характерна для синдрома Барта. У большинства мальчиков имеет место задержка двигательных функций [39, 42]. Развивается мышечная слабость преимущественно проксимального типа, дистальная мышечная слабость не характерна [4]. Пациенты с синдромом Барта могут ходить, но часто не в состоянии продемонстрировать нормальную физическую активность, например, пинать мяч или бегать. Впоследствии, между 40 и 50 годами, развивается тяжелая хроническая миопатия с умеренным повышением уровня креатинфосфокиназы в крови [17]. При биопсии скелетной мышцы определяется накопление липидов в миоцитах [14].

Мальчики, как правило, не имеют классического для миопатии лица. Сниженный мышечный тонус может привести к формированию поясничного лордоза. Типично заметное снижение мышечной массы. Серьезной проблемой является утомляемость, и некоторые мальчики используют передвижные средства (коляски). Ограничения функциональных возможностей имеют многофакторный генез – нарушение сердечного резерва, уменьшение утилизации кислорода скелетными мышцами [33].

Данные мышечной биопсии при синдроме Барта не имеют специфических особенностей. Возможно накопление липидных вакуолей, атрофия волокон I типа, расширение субсарколемальных пространств, появление аномальных митохондрий и различные изменения комплексов дыхательной цепи [43].

Результаты нейропсихологического тестирования выявляют у части больных нарушения зрительно-пространственной ориентации [44]. Установлен повышенный риск развития инсультов на фоне тяжелой хронической сердечной недостаточности [45].

Метаболические нарушения

Биохимическим маркером синдрома Барта служит 3-метилглутаконовая ацидурия, которая может сочетаться с повышенной почечной экскрецией 3-метилглутаровой кислоты. Обе органические кислоты представляют собой метаболиты L-лейцина — аминокислоты с разветвленной углеродной цепью. При количественном анализе органических кислот у многих мальчиков с синдромом Барта обнаруживается выраженное (5–20-кратное) повышение уровня 3-метилглутаконовой кислоты в моче, уровень 3-метилглутаровой и 2-этилгидракриловой кислот также увеличен [3]. Вместе с тем в редких случаях у пациентов содержание в моче 3-метилглутаровой кислоты было нормальным [46]. Отмечена вариабельность экскреции 3-метилглутаконовой кислоты в течение суток [9].

Другими метаболическими нарушениями при синдроме Барта являются низкий уровень преальбумина (79%), снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (56%), гипохолестеринемия (24%), умеренно увеличенный уровень креатинкиназы (15%), молочно-кислый ацидоз, гипогликемия, снижение уровня карнитина и аргинина в плазме, повышение активности сывороточных трансаминаз, гипераммониемия [13, 47]. Лактат-ацидоз и гипогликемия более распространены в неонатальном и раннем детском возрасте. Несколько случаев острой метаболической декомпенсации и смерти были описаны у новорожденных [47].

Для лечения нарушений обмена веществ при снижении уровня карнитина в плазме больным назначают L-карнитин [48]. Применение пантотеновой кислоты оказалось неэффективным [49, 50].

Задержка роста

Задержка роста наблюдается у всех пациентов [4]. Многие факторы могут способствовать задержке роста при синдроме Барта, в том числе плохое питание, диарея, кардиомиопатия, рецидивирующие инфекции. Характерна конституционная задержка роста в комбинации с задержкой полового созревания. Половина пациентов моложе 18 лет имеют массу и длину тела ниже 5-го перцентиля. После 18 лет сохраняется тенденция к снижению массы тела (в среднем 13-й перцентиль; диапазон <1–63%). В то же время в этом возрасте характерно увеличение длины тела, обычно рост достигает нормальных возрастных значений (в среднем 50-й перцентиль; диапазон от 8-го до 90-го перцентиля) [4]. Скачок роста в возрасте 15–21 года может сопровождаться ухудшением функции сердца.

Исследования, проведенные у 22 пациентов в возрасте от 4 мес до 24 лет с синдромом Барта показали субнормальный уровень гормона роста в крови [51]. Обнаружен также дефицит инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-I).

Следует отметить, что не все дети с синдромом Барта имеют нарушения роста и снижение массы тела. С. Спенсег и соавт. документально подтвердили, что 25% мальчиков в возрасте до 18 лет имели массу выше 20-го перцентиля, более чем у 50% пациентов индекс массы тела был нормальным или повышенным [4].

Проблемы питания

Очень мало информации о проблеме вскармливания при синдроме Барта. Сообщается, что многие дети не спешат переходить на твердую пищу и имеют ротомоторную слабость, что приводит к рвотному рефлексу, плохим навыкам жевания, увеличению интервала между приемами пищи и небольшим объемам порций. По данным BSF регистра, $\frac{1}{3}$ пациентов на определенном этапе нуждаются в введении назогастрального зонда или создании гастростомы [32].

Выкидыши и мертворождения

Информация о первом случае синдрома Барта, распознанном пренатально, была опубликована в 1997 г. [52]. В настоящее время известно, что кардиомиопатия при синдроме Барта может развиваться уже на 18-й неделе беременности [53]. В 6 семьях с синдромом Барта 9 детей были мертворожденными, 14 умерли в раннем возрасте и еще в 9 случаях беременность закончилась выкидышем. Важно отметить, что женщины (с доказанным носительством синдрома Барта) теряют младенцев мужского пола из-за мертворождения или выкидышей во II триместре беременности. Внутриутробно формирующаяся кардиомиопатия и возрастнo-зависимая экспрессия гена TAZ подтверждают его роль в жизни эмбриона, плода и новорожденного [52, 53]. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что при кормлении самок с самого начала беременности доксициклином (в результате происходит разрушение TAZ) у их потомства развиваются ранние признаки сердечной диастолической дисфункции, гипертрабекуляция и некомпактный миокард [54]. Поэтому в случае водянки и кардиомиопатии у плода мужского пола следует исключать синдром Барта.

Дисморфология

Мальчики с синдромом Барта имеют значительное сходство в чертах лица, особенно от младенчества до раннего подросткового возраста [55]. В раннем детстве лицо круглое с полными щеками, дети имеют так называемый «ангельский» внешний вид. После полового созревания голова и лицо сужаются, уши становятся более заметными.

Диагностика

Исторически сложилось так, что диагноз синдрома Барта устанавливался при выявлении у мальчиков комбинации кардиоскелетной миопатии, нейтропении и 3-метилглутаконовой ацидурии. Однако зависимость от этой диагностической триады была чревата проблемами. Во-первых, у $1/3$ пациентов нет нейтропении. Во-вторых, уровень 3-метилглутаконовой ацидурии может быть нормальным. Указанные проблемы в диагностике значительно уменьшились после внедрения определения соотношения монолизокардиолипина (Monolysocardiolipin – MLCL) и тетралиноил-кардиолипина (tetralinoleyl-cardiolipin – CL4), определяемых с помощью высокочувствительной жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии. Соотношение MLCL/CL4 у здоровых детей $<0,006$ (0,004–0,009), у пациентов с синдромом Барта оно превышает 2,52 (1,51–4,22). Значения CL4 у здоровых >132 пмоль/мг (95 % CI 100–169), что в 4–5 раз выше, чем у пациентов с синдромом Барта.

Значительным преимуществом этого метода является возможность определения данных параметров в различных клетках и тканях, в том числе в высушенных каплях крови на бумажных бланках (технология сухого пятна) [7, 39]. Это соотношение показывает 100%-ю диагностическую чувствительность и специфичность для пациентов с синдромом Барта [7, 56]. Но на сегодняшний день метод используется только в нескольких центрах по всему миру. Анализ кардиолипинового соотношения позволяет поставить окончательный диагноз по намного более низкой цене, чем молекулярно-генетическое исследование, и теперь может считаться основным компонентом обследования лиц мужского пола с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, особенно новорожденных и грудных детей. Аномальное соотношение кардиолипина указывает на наличие мутации гена TAZ, и данное исследование может быть использовано с целью генетического тестирования. Важно отметить, что в панели для генетического скринирования пациентов с дилатационной кардиомиопатией и некомпактным миокардом левого желудочка рекомендуется включать скрининг на мутации гена TAZ.

Таким образом, для диагностики синдрома Барта используются следующие тесты.

Определение экскреции 3-метилглутаконовой кислоты. Диагноз устанавливается при 5–20-кратном повышении экскреции указанного метаболита. Поскольку исследование неспецифично, для подтверждения диагноза требуется выявление мутации гена TAZ или определение кардиолипинового отношения. В редких случаях при однократном исследовании экскреция 3-метилглутаконовой кислоты у пациентов может быть нормальной. Поэтому отрицательный результат также следует подтверждать молекулярно-генетическим анализом или кардиолипиновым тестом.

Определение отношения монолизокардиолипин/кардиолипин (MLCL: L4–CL). Этот тест имеет наилучшую точность с 100%-й диагностической чувствительностью и специфичностью, но в настоящее время доступен только в нескольких лабораториях. Тестирование может быть выполнено на сухих пятнах крови (отправленных по почте).

Секвенирование гена TAZ. Исследование следует проводить у пациентов с аномальным соотношением кардиолипина или при недоступности кардиолипинового тестирования. Молекулярно-генетическое исследование рекомендуется проводить больным и их родственникам для целей медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики.

Пренатальная диагностика и генетическое консультирование

Клиническое и генетическое обследование играет важную роль в выявлении потенциальных пациентов и семей с синдромом Барта. Синдром Барта следует подозревать при наличии в семье случаев дилатационной кардиомиопатии, ранней детской смерти, выкидышей/мертворождений детей мужского пола (при здоровых родителях).

Имеются единичные сообщения о внутриутробной диагностике синдрома Барта [52]. S. Bleyl и соавт. показали, что ультразвуковое исследование плода не является надежным для прогнозирования некомпактного миокарда левого желудочка [57]. В семьях, имеющих родственников с синдромом Барта, дородовая диагностика осуществляется путем молекулярно-генетического анализа гена TAZ в биоптатах хориона. Кроме того, диагностика может основываться на определении пола плода [58].

Дифференциальный диагноз

Огромное разнообразие клинических признаков, наблюдаемых при синдроме Барта, обуславливает обширный перечень заболеваний, с которыми проводится дифференциальная диагностика. Это особенно верно для юношей с неполным клиническим фенотипом заболевания. При дифференциальной диагностике рассматривают следующие состояния:

- наследственная кардиомиопатия (в том числе аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, X-сцепленная и митохондриально кодируемая формы);
- дилатационная кардиомиопатия эндокринной или метаболической этиологии. Наиболее важной является дифференциальная диагностика с аутосомно-рецессивной дилатационной кардиомиопатией, сочетающейся с атаксией и 3-метилглутаконовой ацидурией (DCMA). Заболевание впервые описано в канадской и финской популяциях в 2006 г. [59,60], обусловлено гомозиготной мутацией в гене DNAJC19, который кодирует белок, локализованный в митохондриях кардиомиоци-

тов. Полагают, что он играет роль в митохондриальном импорте белка [61]. У больных отмечается раннее начало дилатационной кардиомиопатии, некомпактная кардиомиопатия при удлинненном интервале *QTc*, скелетная миопатия, микроцитарная анемия, непрогрессирующая мозжечковая атаксия, дисгенез яичек, недостаточность роста, 3-метилглутаконовая и 3-метилглутаровая ацидурия (3-метилглутаконовая ацидурия 5-го типа). Нейтропения не была описана;

- пищевая кардиомиопатия (в том числе при дефиците тиамина, селена, карнитина и витамина D);
- митохондриальное заболевание;
- циклическая или идиопатическая нейтропения.

Лечение

Стандартное лечение сердечной недостаточности включает использование ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, дигоксина и мочегонных средств, хотя нет никаких опубликованных исследований, анализирующих их эффективность. Все больные нуждаются в длительном наблюдении. Многие пациенты с синдромом Барта положительно реагируют на эту традиционную терапию [39]. Все больные нуждаются в длительном наблюдении для своевременной диагностики нарушений сердечного ритма. Выявление желудочковой аритмии или синкопов требует дополнительного тестирования и рассмотрения вопроса об имплантации кардиодефибриллятора.

В трансплантации сердца нуждались 14% пациентов регистра BSF [61]. Эта процедура показала хорошие результаты, несмотря на высокий предоперационный риск [62]. До получения донорского сердца используют ассистеры (механические устройства типа EXCOR) для левого желудочка [63]. Основные риски включают инсульт за счет формирования сгустков в камерах и инфекцию, которая усугубляется нейтропенией.

У большинства пациентов, даже получающих адекватный рацион питания, в течение первых 2 лет жизни отмечается уменьшение скорости роста. Усиленное питание часто приводит к рвоте, может вызвать отвращение к еде и способствовать ожирению. Добавки кукурузного крахмала могут быть использованы для кормления непосредственно перед сном (как у пациентов с гликогеновой болезнью), чтобы обеспечить альтернативный источник глюкозы и снизить степень гипотрофии мышц в результате ночного голодания [64].

Пациентов с симптоматической нейтропенией обычно лечат путем комбинации подкожного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и назначения антибиотиков, с профилактической целью. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор назначают в дозе 2–3 мкг/кг 1 раз в сутки, кратность приема варьирует от 2 раз в неделю и до ежедневного в зависимости от тяжести нейтропении и ин-

фекции [39]. Цель состоит в том, чтобы не допустить резкой нейтропении и повысить средний уровень нейтрофилов, а не обеспечить постоянно нормальный уровень — это может привести к тяжелой нейтрофилии из-за сильного варьирования количества нейтрофилов при синдроме Барта. У многих пациентов возникают симптоматические улучшения состояния — исчезновение афтозных язв и воспаления десен, уменьшение проявлений бактериальной инфекции и др. Профилактическое применение антибиотиков часто используется, чтобы снизить риск серьезных инфекций, особенно у мальчиков, которые, несмотря на нейтропению, не получают терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.

Информация об эффективности метаболической терапии при синдроме Барта противоречива. До настоящего времени отсутствуют рандомизированные клинические исследования, в которых оценивался бы эффект метаболических препаратов. Представлены данные о возможности использования коэнзима Q₁₀ у пациентов с синдромом Барта [61]. В ряде исследований продемонстрирована эффективность применения L-карнитина для улучшения систолической функции сердца [48]. В то же время имеются сообщения об ухудшении состояния больных после введения L-карнитина [49]. Учитывая сведения о низком уровне аргинина при данном синдроме, в ряде работ оценивалась возможность его применения. Показано, что назначение аргинина повышает его уровень в плазме, что сопровождается ускорением роста и улучшением функции сердца [14]. Важную дополнительную роль в лечении и реабилитации больных играют физиотерапевты, логопеды, психологи и учителя.

Прогноз

Ранее синдром Барта рассматривался как заболевание с высокой летальностью в периоде новорожденности и в раннем детстве. Большинство мальчиков с синдромом Барта умирают от сердечной недостаточности или инфекции. По данным регистра BSF, средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет 3,3 года [61]. В случае применения поддерживающей терапии продолжительность жизни увеличивается. Так, если в 2000 г. больные мальчики в возрасте старше 15 лет составляли 10% всех пациентов, то в 2011 г. — 36% [61]. Известны случаи, когда мужчины с синдромом Барта жили до 40–50 лет.

Заключение

Синдром Барта является X-сцепленным рецессивным заболеванием, которое характеризуется клинической триадой симптомов: кардиомиопатия, скелетная миопатия и нейтропения в сочетании с резко увеличенным содержанием в моче 3-метилглутаконовой кислоты. Синдром был впервые описан 32 года назад как митохондриальное заболевание. По рас-

пространенности синдром Барта входит в группу орфанных болезней. В настоящее время достигнут значительный прогресс в исследовании генетических аспектов синдрома. Установлено, что его причиной являются мутации в гене TAZ (Xq28), вызывающие ремоделирование кардиолипина в митохондриальных мембранах и отвечающие за фенотип. Пациен-

ты подвержены угрожающей жизни бактериальной инфекции и сепсису вследствие нейтропении, развивающаяся сердечная недостаточность обусловлена кардиомиопатией, синдромом некомпактного миокарда. Тактика ведения больных в последние годы претерпела изменения, что привело к повышению продолжительности их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barth P.G., Scholte H.R., Berden J.A. et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci* 1983; 62: 327–355.
2. Neustein H.B., Lurie P.R., Dahms B., Takahashi M. An X-linked recessive cardiomyopathy with abnormal mitochondria. *Pediatrics* 1979; 64: 24–29.
3. Kelley R.I., Cheatham J.P., Clark B.J. et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr* 1991; 119: 738–747.
4. Spencer C.T., Bryant R.M., Day J. et al. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: E337–E346.
5. Steward C.G., Newbury-Ecob R.A., Hastings R. et al. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. *Prenat Diagn* 2010; 30: 970–976.
6. Vreken P., Valianpour F., Nijtmans L.G. et al. Defective remodeling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 279: 378–382.
7. Kulik W., van Lenthe H., Stet F.S. et al. Bloodspot assay using HPLC-tandem mass spectrometry for detection of Barth syndrome. *Clin Chem* 2008; 54: 371–378.
8. Barth Syndrome Foundation Website. Frequently Asked Questions. 2006; <http://www.barthsyndrome.org>.
9. Cantlay A.M., Shokrollahi K., Allen J.T. et al. Genetic analysis of the G4.5 gene in families with suspected Barth syndrome. *J Pediatr* 1999; 135: 311–315.
10. Ferreira C., Thompson R., Vernon H. Barth syndrome. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H. et al. *SourceGeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2014; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247162/>
11. Bione S., Dadamo P., Maestrini E. et al. A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. *Nature Genet* 1996; 12: 385–389.
12. Ades L.C., Gedeon A.K., Wilson M.J. et al. Barth syndrome – clinical features and confirmation of gene localization to distal Xq28. *Am J Med Genet* 1993; 45: 327–334.
13. Gonzalez I.L. Human tafazzin (TAZ) gene mutation and variation database. Science and Research section. 2012; <http://www.barthsyndrome.org>
14. Rigaud C., Lebre A., Touraine R. et al. Natural history of Barth syndrome: A national cohort study of 22 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 70. doi: 10.1186/1750-1172-8-70.
15. Singh H.R., Yang Z., Siddiqui S. et al. A novel Alu-mediated Xq28 microdeletion ablates TAZ and partially deletes DNL1L in a patient with Barth syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1082–1085.
16. Gonzalez I.L. Barth syndrome: TAZ gene mutations, mRNAs, and evolution. *Am J Med Genet A* 2005; 134A: 409–414.
17. Ronvelia D., Greenwood J., Platt J. et al. Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth Syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 3: 428–432.
18. Chang B., Momoi N., Shan L. et al. Gonadal mosaicism of a TAZ (G4.5) mutation in a Japanese family with Barth syndrome and left ventricular noncompaction. *Mol Genet Metab* 2010; 100: 198–203.
19. Cosson L., Toutain A., Simard G. et al. Barth syndrome in a female patient. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 115–120.
20. Xu Y., Sutachan J.J., Plesken H. et al. Characterization of lymphoblast mitochondria from patients with Barth syndrome. *Lab Invest* 2005; 85: 823–830.
21. Acehan D., Malhotra A., Xu Y. et al. Cardiolipin affects the supramolecular organization of ATP synthase in mitochondria. *Biophys J* 2011; 100: 2184–2192.
22. Valianpour F., Mitsakos V., Schlemmer D. et al. Monolysocardiolipins accumulate in Barth syndrome but do not lead to enhanced apoptosis. *J Lipid Res* 2005; 46: 1182–1195.
23. van Werkhoven M.A., Thorburn D.R., Gedeon A.K., Pitt J.J. Monolysocardiolipin in cultured fibroblasts is a sensitive and specific marker for Barth Syndrome. *J Lipid Res* 2006; 47: 2346–2351.
24. Houtkooper R.H., Rodenburg R.J., Thiels C. et al. Cardiolipin and monolysocardiolipin analysis in fibroblasts, lymphocytes, and tissues using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry as a diagnostic test for Barth syndrome. *Anal Biochem* 2009; 387: 230–237.
25. Koshkin V., Greenberg M.L. Cardiolipin prevents rate-dependent uncoupling and provides osmotic stability in yeast mitochondria. *Biochem J* 2002; 364: 317–322.
26. Schlame M., Rua D., Greenberg M.L. The biosynthesis and functional role of cardiolipin. *Prog Lipid Res* 2000; 39: 257–288.
27. Gonzalez F., Gottlieb E. Cardiolipin: setting the beat of apoptosis. *Apoptosis* 2007; 12: 877–885.
28. Klingenberg M. Cardiolipin and mitochondrial carriers. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788: 2048–2058.
29. Acehan D., Khuchua Z., Houtkooper R.H. et al. Distinct effects of tafazzin deletion in differentiated and undifferentiated mitochondria. *Mitochondrion* 2009; 9: 86–95.
30. Whited K., Baile M.G., Currier P., Claypool S.M. Seven functional classes of Barth syndrome mutation. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 483–492.
31. Acehan D., Vaz F., Houtkooper R.H. et al. Cardiac and skeletal muscle defects in a mouse model of human Barth syndrome. *J Biol Chem* 2011; 286: 899–908.
32. Roberts A.E., Nixon C., Steward C.G. et al. The Barth syndrome registry: distinguishing disease characteristics and growth data from a longitudinal study. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 2726–2732.
33. Spencer C.T., Byrne B.J., Bryant R.M. et al. Impaired cardiac reserve and severely diminished skeletal muscle O₂ utilization mediate exercise intolerance in Barth syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H2122–H2129.
34. Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Семенов В.А. и др. Синдром Барта. Рос вестн перинатол и педиатр 1998; 43: 5: 37–42. (Nikolaeva E.A., Leont'eva I.V., Semenov V.A. et al. Barth syndrome. *Ros vestn perinatol i pediatr* 1998; 43: 5: 37–42.)
35. Nugent A.W., Daubeney P.E., Chondros P. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1639–1646.

36. Barth P.G., Valianpour F., Bowen V.M. et al. X-linked cardio-skeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet A* 2004; 126A: 349–354.
37. Spencer C.T., Byrne B.J., Gewitz M.H. et al. Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Ped Cardiol* 2005; 26: 632–637.
38. Martin A.B., Garson A.Jr., Perry J.C. Prolonged QT interval in hypertrophic and dilated cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1994; 127: 64–70.
39. Clarke S.L., Bowron A., Gonzalez I.L. et al. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 23. doi: 10.1186/1750-1172-8-23.
40. Aprikyan A.A., Makaryan V., Dale D.C. Molecular studies of neutropenia in Barth syndrome. *Blood* 2007; 110: s967A.
41. van Raam B.J., Kuijpers T.W. Mitochondrial defects lie at the basis of neutropenia in Barth syndrome. *Curr Opin Hematol* 2009; 16: 14–19.
42. Barth P.G., Wanders R.J.A., Vreken P. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) – MIM 302060. *J Pediat* 1999; 135: 273–276.
43. Takeda A., Sudo A., Yamada M. et al. Barth syndrome diagnosed in the subclinical stage of heart failure based on the presence of lipid storage myopathy and isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1481–1484.
44. Mazocco M.M., Henry A.E., Kelly R.I. Barth syndrome is associated with a cognitive phenotype. *J Devel Behav Pediat* 2007; 28: 22–30.
45. Ances B.M., Sullivan J., Weigle J.B. et al. Stroke associated with Barth syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21: 805–807.
46. Marziliano N., Mannarino S., Nespoli L. et al. Barth syndrome associated with compound hemizygoty and heterozygoty of the TAZ and LDB3 genes. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 907–915.
47. Donati M.A., Malvagia S., Pasquini E. et al. Barth syndrome presenting with acute metabolic decompensation in the neonatal period. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 684–684.
48. Ino T., Sherwood W.G., Cutz E. et al. Dilated cardiomyopathy with neutropenia, short stature, and abnormal carnitine metabolism. *J Pediat* 1988; 113: 511–514.
49. Ostman-Smith I., Brown G., Johnson A., Land J.M. Dilated cardiomyopathy due to type II X-linked 3-methylglutaconic aciduria: successful treatment with pantothenic acid. *Br Heart J* 1994; 72: 349–353.
50. Rugolotto S., Prioli M.D., Toniolo D. et al. Long-term treatment of Barth syndrome with pantothenic acid: a retrospective study. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 408–411.
51. Wilson L.D., Al-Majid S., Rakovsky C., Schwindt C.D. Higher IL-6 and IL6:IGF ratio in patients with Barth syndrome. *J Inflamm (Lond)* 2012; 9: 25. doi: 10.1186/1476-9255-9-25.
52. Cardonick E.H., Kuhlman K., Ganz E., Pagotto L.T. Prenatal clinical expression of 3-methylglutaconic aciduria: Barth syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 983–988.
53. Brady A.N., Shehata B.M., Fernhoff P.M. X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the TAZ gene. *Prenat Diagn* 2006; 26: 462–465.
54. Phoon C.K., Acehan D., Schlame M. et al. Tafazzin knock-down in mice leads to a developmental cardiomyopathy with early diastolic dysfunction preceding myocardial noncompaction. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: jah3-e000455. doi: 10.1161/JAHA.111.000455.
55. Hastings R., Steward C., Tsai-Goodman B., Newbury-Ecob R. Dymorphism of Barth syndrome. *Clin Dymorphol* 2009; 18: 185–187.
56. Bowron A., Frost R., Powers V.E. et al. Diagnosis of Barth syndrome using a novel LC-MS/MS method for cardiolipin analysis which is suitable for use in a clinical laboratory. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 5: 741–746.
57. Bleyl S.B., Mumford B.R., Brown-Harrison M.C. et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet* 1997; 72: 257–265.
58. Akolekar R., Farkas D.H., VanAgmael A.L. et al. Fetal sex determination using circulating cell-free fetal DNA (cffDNA) at 11 to 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2010; 30: 918–923.
59. Davey K.M., Parboosingh J.S., McLeod D.R. et al. Mutation of DNAJC19, a human homologue of yeast inner mitochondrial membrane co-chaperones, causes DCMA syndrome, a novel autosomal recessive Barth syndrome-like condition. *J Med Genet* 2006; 43: 385–393.
60. Ojala T., Polinati P., Manninen T. et al. New mutation of mitochondrial DNAJC19 causing dilated and noncompaction cardiomyopathy, anemia, ataxia, and male genital anomalies. *Pediat Res* 2012; 72: 432–437.
61. Spencer C.T. Barth Syndrome Registry. USA: Barth Syndrome Foundation; 2011; <http://www.barthsyndrome.org>
62. Mangat J., Lunnon-Wood T., Rees P. et al. Successful cardiac transplantation in Barth syndrome – single-centre experience of four patients. *Pediat Transpl* 2007; 11: 327–331.
63. Hanke S.P., Gardner A.B., Lombardi J.P. et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy in Barth syndrome: an example of an undulating cardiac phenotype necessitating mechanical circulatory support as a bridge to transplantation. *Pediat Cardiol* 2012; 33: 1430–1434.
64. Correia C.E., Bhattacharya K., Lee P.J. et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1272–1276.

Поступила 24.06.15