

Поражение сердца при синдроме Барта

И.В. Леонтьева, Е.А. Николаева, Е.П. Калачанова

ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Heart injury in Barth syndrome

I.V. Leontyeva, E.A. Nikolaeva, E.P. Kalachanova

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Приведенное клиническое наблюдение ребенка с синдромом Барта демонстрирует тяжелое поражение сердца – сочетание дилатационной кардиомиопатии, синдрома некомпактного миокарда, признаков фиброэластоза эндокарда. Заболевание манифестировало с первых дней жизни, однако длительно протекало под маской врожденного миокардита. Нарушений сердечного ритма, электрической нестабильности миокарда, удлинения интервала Q–T в данном наблюдении не выявлено. Течение заболевания нестабильное с частыми периодами декомпенсации на фоне интеркуррентных заболеваний. Представлен современный взгляд на проблему поражения сердца при синдроме Барта, обсуждаются современные подходы к лечению, прогноз, показания к трансплантации сердца, возможности метаболической терапии.

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

The given clinical case report of a child with Barth syndrome demonstrates the severe heart injury – a concurrence of dilated cardiomyopathy, myocardial non-compaction, and signs of endocardial fibroelastosis. The disease was manifested in the first days of life; however, it was long masked by congenital myocarditis. No cardiac arrhythmias, myocardial electrical instability, or long Q–T syndrome were detected in this case. The disease was unstable with frequent episodes of decompensation in the presence of intercurrent diseases. The paper gives a modern view on the problem of cardiac injury in Barth syndrome and discusses current treatment approaches, prognosis, indications for heart transplantation, and possibilities of metabolic therapy.

Key words: children, Barth disease, dilated cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, arrhythmia, heart failure, growth retardation, neutropenia, 3-methylglutaconic aciduria, TAZ gene, treatment.

Дилатационная кардиомиопатия относится к крайне тяжелым поражениям миокарда, характеризуется непрерывнопрогрессирующим течением и служит наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности в детском возрасте. Показатели смертности в период наблюдения от 1 года до 5 лет составляют соответственно 31 и 46% [1, 2]. Этиология дилатационной кардиомиопатии разнообразна, она может развиваться как приобретенная патология вследствие перенесенного миокардита, так и иметь генетическую природу, возникать на фоне нарушений обмена веществ [3–5]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в изучении генетических аспектов дилатационной кардиомиопатии. Выделены основные гены, мутации в которых приводят к развитию заболевания. К ним относятся гены, кодирующие белки сердечного саркомера, белки

цитоскелета, митохондриальные белки. Возможно аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное, X-сцепленное, а также митохондриальное наследование дилатационной кардиомиопатии [3, 6–8].

Синдром Барта – одна из форм X-сцепленной дилатационной кардиомиопатии – возникает в случае наличия мутации в гене TAZ (хромосомная локализация – Xq28), кодирующем белок таффазин [7, 8]. Таффазин представляет собой ацилтрансферазу, которая катализирует ремоделирование кардиолипина – фосфолипидов мембран митохондрий [9]. Кардиолипин играет важную роль в поддержании структуры митохондрий [10], определяет функции ряда митохондриальных белков [11], стабилизирует суперкомплекс дыхательной цепи, оптимизирует выработку энергии в митохондриях [12], а также участвует в митохондриальном апоптозе [13].

Впервые о симптомокомплексе, характеризующемся клинической триадой: дилатационная кардиомиопатия, скелетная миопатия и нейтропения, – сообщили P.Barth и соавт. в 1983 г. на основании наблюдения за большой голландской семьей с высокой младенческой смертностью, причиной которой являлись сердечная недостаточность или инфекции [14]. R. Kelley и соавт. к типичной триаде симптомов добавили органическую ацидурию с высокой экскрецией 3-метилглутаконовой кислоты [15],

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:64–70

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева.

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., и.о. рук. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний того же учреждения.

Калачанова Елена Петровна – к.м.н., врач отделения кардиоревматологии того же учреждения.

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

позднее этот симптом был расценен как признак вовлечения в патологический процесс мембраны митохондрий [16]. Показатели распространенности синдрома Барта позволяют отнести его к орфанной патологии. Предполагается, что 3–5% мальчиков с дилатационной кардиомиопатией страдают синдромом Барта [1].

Поражение сердца по типу кардиомиопатии является основным клиническим признаком у больных с синдромом Барта. Данные регистра свидетельствуют о том, что кардиомиопатия выявляется в 70% случаев, ее дебют относится к первому году жизни (как правило, до 6 мес жизни) [17]. Установлена возможность формирования кардиомиопатии внутрутробно [17, 18]. Преобладает дилатационная кардиомиопатия, часто сочетающаяся с признаками фиброэластоза эндокарда [19]. Морфологической особенностью миокарда левого желудочка пациентов является повышенная трабекулярность, при этом истинные критерии некомпактного миокарда левого желудочка имеют место у 50% больных. Гораздо реже у пациентов с синдромом Барта развивается гипертрофическая кардиомиопатия [20, 21].

Нами ранее описано наблюдение мальчика с синдромом Барта, у которого в 6 мес жизни была диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия. На фоне терапии препаратами, улучшающими энергетический обмен и функцию митохондрий (L-карнитин, коэнзим Q₁₀, цито-мак) удалось уменьшить выраженность гипертрофии миокарда, что сочеталось с улучшением биохимических маркеров (снижение экскреции 3-метилглутаконовой кислоты) [21]. В литературе представлены единичные случаи сочетания гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии [20]. Результаты длительного наблюдения за пациентами с синдромом Барта продемонстрировали возможность изменения характера ремоделирования миокарда в виде перехода дилатации в гипертрофию, что описывается термином «волнообразный фенотип» [22].

Основным клиническим проявлением/осложнением дилатационной кардиомиопатии является декомпенсация симптомов сердечной недостаточности, что требует госпитализации для проведения интенсивной медикаментозной коррекции [22, 23]. Как свидетельствует анализ литературы, наиболее частой причиной сердечной декомпенсации бывает перенесенная интеркуррентная инфекция [20, 23, 24]. 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 предложено уделять мальчикам с диагнозом вирусного миокардита для своевременного исключения синдрома Барта, особенно в тех случаях, когда присутствует нейтропения [23].

Большой интерес представляют данные проспективного наблюдения за пациентами. Группа исследователей из Франции представила результаты длительного наблюдения (продолжительность наблюдения от 3 до 15 лет, в среднем 4,75 года) за 22 больными с синдромом Барта, начиная с рождения до 15-летнего возраста [25]. Заболевание выявлялось сразу после рождения, средний возраст диагностики составил 3,1 нед. Кардиомиопатия была диагностирована у 20 (91%) из 22 пациентов. За время динамического наблюдения у 20 (73%) детей отмечались эпизоды сердечной декомпенсации, требовавшие проведения инотропной поддержки (64%), искусственной вентиляции легких (11%). За время наблюдения умерли 11 из 22 больных, сердечная недостаточность была причиной смерти у 9 детей, септический шок – у 2. Максимальная смертность отмечена у детей первого года жизни (средний возраст смерти 5 мес). В целом выживаемость пациентов за пятилетний период наблюдения составила 51%, при этом живы все дети старше 3 лет. Если пациенты преодолевают критический первый год жизни, возможно постепенное уменьшение размеров полости левого желудочка и массы миокарда, что сопровождается улучшением систолической функции (увеличение фракции выброса и фракции укорочения) [25].

У детей старше 10 лет основной риск развития жизнеугрожающих состояний связан с нарушениями сердечного ритма [23, 26, 27]. Развитие аритмий не зависит от выраженности симптомов кардиомиопатии. Так, аритмии могут возникать при незначительном ремоделировании миокарда и отсутствии сердечной недостаточности [19, 23]. Жизнеугрожающие желудочковые аритмии выявлены у 13% (9 из 70) пациентов, что потребовало применения кардиодефибриллятора [17, 26]. Кроме того, сообщается о 2 случаях внезапной смерти, обусловленной желудочковой аритмией, и у детей раннего возраста [26]. Удлинение интервала QTc выявляется у 43% пациентов с синдромом Барта как при гипертрофической, так и при дилатационной кардиомиопатии, что создает предпосылки для электрической нестабильности миокарда и внезапной смерти [27]. Высказывается предположение, что причиной электрической нестабильности миокарда служит миофибриллярная дезорганизация [27]. В качестве другой причины электрической нестабильности миокарда рассматривают нарушения эндоплазматической сети и митохондрий, влияющие на транспорт кальция в кардиомиоцитах и проводящих клетках, возникающие на фоне нарушений строения и функции кардиолипина [28].

Таким образом, продолжительность жизни у пациентов с синдромом Барта главным образом определяется состоянием сердечно-сосудистой системы, частотой и выраженностью периодов сердечной декомпенсации. Так, по данным регистра синдрома Барта за 2000 г., включавшего 41 пациента, средняя

продолжительность жизни составляла 3,3 года, только 4 (10%) больных были старше 15 лет. Однако к 2011 г. отмечено увеличение продолжительности жизни детей, что связано с применением современных методов коррекции сердечной декомпенсации с использованием препаратов инотропной поддержки (милрион, допамин, добутамина). Количество пациентов старше 15 лет увеличилось до 36% (53 из 148) [29]. Медикаментозная терапия сердечной недостаточности включает назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, мочегонных средств. Отмечена высокая эффективность этой терапии — у более 50% пациентов нормализуется фракция выброса левого желудочка и диастолический объем [20, 23]. Наибольшая продолжительность жизни мужчины с синдромом Барта составила 50 лет [29]. Вместе с тем состояние некоторых пациентов, изначально хорошо реагирующих на терапию, ухудшается после нескольких месяцев или лет стабильности, что требует трансплантации сердца [17].

Приводим клиническое наблюдение пациента с синдромом Барта, отражающее волнообразное течение дилатационной кардиомиопатии, частые эпизоды сердечной декомпенсации, требовавшие проведения интенсивной терапии. Заболевание длительно протекало под маской врожденного миокардита, что привело к назначению необоснованной иммуносупрессивной терапии.

Клиническое наблюдение

Мальчик родился от первой беременности, протекавшей на фоне гепатита В, на 25-й неделе беременности мать перенесла острую пневмонию, на 39-й неделе возникла острая отслойка плаценты, что потребовало проведения экстренных оперативных родов (кесарево сечение). Масса ребенка при рождении 2650 г, длина 47 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов.

Случай в родословной спорадический, родители в родстве не состоят. Матери 35 лет, больна хроническим гепатитом В, отец 36 лет, страдает хроническим гастритом.

На 5-е сутки жизни у ребенка появились симптомы дыхательной недостаточности, острой сердечной недостаточности (синдром малого сердечного выброса), что резко ухудшило состояние ребенка и потребовало перевода в отделение реанимации. Находился на искусственной вентиляции легких. Состояние осложнялось синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, энтероколитом с повторными желудочными кровотечениями. Поставлен диагноз: внутриутробная генерализованная инфекция, врожденный кардит. Получал лечение — добутамин, преднизолон, антибиотики (сумамед, амикацин, меронем, цефотаксим). Стабилизация состояния была достигнута на 37-е сутки.

С 1 мес жизни в анализах крови отмечались лейкопения ($1,6-3,7 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтропения (6–18%), анемия, тромбоцитопения. При расширении объема энтеральной нагрузки появились частые срыгивания, диагностирован пилоростеноз, в возрасте 2 мес был оперирован. В возрасте 2,5 мес вновь возникла декомпенсация, выросли симптомы сердечной недостаточности. Изменения в сердце были расценены как врожденный кардит с исходом в кардиомиопатию. Проводилась инотропная поддержка добутином, курс иммуносупрессивной терапии, после стабилизации был назначен капотен, мочегонные средства. Сохранялось отставание в физическом и моторном развитии.

В возрасте 13 мес ребенок был консультирован в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии. Со слов родителей у ребенка отставание в психомоторном развитии, одышка при кормлении. Физическое развитие низкое: масса тела 7,2 кг (<3-го перцентиля); рост 71 см (<3-го перцентиля). Обращали внимание особенности фенотипа: полные щеки, глубоко посаженные глаза.

Границы сердца расширены влево до средней аксиллярной линии, тоны умеренно приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 132 в минуту, периферическая пульсация (на лучевых и бедренных артериях) без патологии, печень эластической консистенции выступает на 3 см из-под края реберной дуги, 2-й функциональный класс сердечной недостаточности. По данным эхокардиографии выявлена умеренная дилатация левого желудочка (30–32 мм при норме до 27 мм), незначительное снижение систолической функции левого желудочка (фракция выброса 48–54%), участки некомпактного миокарда в средних и верхушечных латеральных и нижних сегментах, дискинез межжелудочковой перегородки на уровне средних сегментов, регургитация на митральном клапане 1+, на трикуспидальном клапане 1,5–2+, расчетное систолическое давление в правом желудочке 39–40 мм рт.ст. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости небольшая гепатомегалия, реактивные изменения поджелудочной железы, уменьшение объема почек, диффузные изменения паренхимы почек.

На основании сочетания отставания в физическом и психомоторном развитии, дилатационной кардиомиопатии с синдромом некомпактного миокарда, нейтропении был заподозрен синдром Барта, рекомендовано генетическое обследование, выявление мутаций в гене *TAZ*.

В анализе крови на аминокислоты и ацилкарнитины изменений не выявлено: уровень аргинина, других аминокислот, свободного карнитина и ацилкарнитин — в пределах нормы. В моче повышено содержание 3-метилглутаконовой кислоты (полуколичественное определение). В Центре молекулярной генетики методом прямого автоматического секвенирования прове-

дено исследование гена *TAZ* и идентифицирована делеция экзонов 3, 4, 5 в гемизиготном состоянии. Таким образом, диагноз синдрома Барта был подтвержден.

Рекомендовано продолжить лечение капотеном (1 мг/кг в сутки), триампуром (½ таблетки), назначен тромбоасс 1 мг/кг, метаболическая терапия — коэнзим Q₁₀ 30 мг/сут, 30% элькар 700 мг/сут. На протяжении первого года ребенок 5–6 раз в год болел ОРВИ, энтеритами. В 2 года (сентябрь 2014 г.) после перенесенной энтеровирусной инфекции состояние мальчика ухудшилось, наросли симптомы сердечной недостаточности: одышка, тахикардия, отеки на лице и ногах, гепатомегалия. На эхокардиограмме выявлена отрицательная динамика глобальной систолической функции (фракция выброса 33%), недостаточность митрального клапана 1-й степени, недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени, легочная гипертензия (расчетное давление в правом желудочке 50 мм рт. ст.), дилатация полости правого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка по 1-му типу, правого желудочка — по рестриктивному типу. Проведена коррекция лечения сердечной недостаточности, увеличены дозы петлевых диуретиков.

Повторно госпитализирован в отделение кардиологии НИКИ педиатрии в возрасте 2 лет 2 мес. Сохраняется отставание в физическом (масса 9 кг — ниже 3-го перцентиля; рост 75 см — ниже 3-го перцентиля)

и психомоторном развитии (начал ходить с поддержкой с возраста 1 г 10 мес). Мальчик довольно активен, речь отсутствует. Кожа чистая, бледная. Зев не гиперемирован, чистый. Мышечная гипотония. Одышка в покое (до 60 в минуту), дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧСС 120 в минуту, артериальное давление 77/52 мм рт. ст. Пульсация на крупных сосудах (шейные, бедренные) симметричная. Область сердца не изменена. Границы сердца перкуторно расширены влево. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул до 3–4 раз в сутки, разжиженный. Дизурических явлений нет.

В отделении проведено обследование. По данным ЭКГ выявлена ригидная синусовая тахикардия (ЧСС 150–146 в минуту) лежа и стоя, горизонтальное положение электрической оси сердца, перегрузка левого желудочка и левого предсердия, повышение активности правого предсердия, нарушение процессов реполяризации с признаками субэндокардиальной ишемии, стоя — некоторое ухудшение процессов реполяризации (рис. 1).

По данным 24-часового холтеровского мониторинга основной ритм — синусовый, средняя ЧСС за сутки, дневная и ночная 110, 120 и 96 в минуту соответственно, минимальная 67 в минуту,



Рис. 1. ЭКГ ребенка Б. с синдромом Барта.

Признаки перегрузки левого желудочка, нарушение внутрижелудочкового проведения.

максимальная 126 в минуту — в пределах нормы. Циркадный профиль ритма правильный (циркадный индекс 1,25). Постоянно регистрируется высокоамплитудный зубец *P*. На фоне синусовой аритмии зарегистрировано 16 пауз ритма от 1200 до 1341, не превышающих нормативные показатели, и одна пауза ритма продолжительностью 2141 мс на фоне остановки синусового узла в ночное время (04:19). Нарушений сердечного ритма не выявлено (зарегистрирована только одна наджелудочковая экстрасистола). Продолжительность интервала *Q—T* не нарушена: периодов удлинения интервала *Q—T* более 430 мс не зарегистрировано, *Q—Tc* на максимальной ЧСС 273 мс (при норме 402 мс), на минимальной ЧСС — 297 мс (при норме 408 мс). Постоянно регистрируются нарушения процессов реполяризации в виде сглаженного зубца *T* и депрессии сегмента *ST* до $-0,095$ мВ. Оценка вариабельности ритма сердца установила повышение основного уровня функционирования синусового узла, снижение функции разброса ритма, повышение функции концентрации ритма. Уровень парасимпатических влияний на ритм сердца снижен.

При проведении эхокардиографии выявлена незначительная дилатация полости левого желудочка (конечный диастолический диаметр левого желудочка 37 мм, при норме до 32 мм), гипокинез нижних, передних и латеральных сегментов левого желудочка, выраженное снижение глобальной систолической функции левого желудочка (фракция выброса — базальный уровень 32%, средний — 42% по Тейхольцу, по Симпсону 29%), усиление эхо-сигнала от эндокарда. Незначительное расширение правого желудочка (диаметр приточно-отдела правого желудочка 21 мм, выводного отдела 21 мм при норме 13 мм), снижение его систолической функции. Умеренная гипертрофия задней стенки левого желудочка (толщина задней стенки 10 мм), межже-

лудочковая перегородка не изменена (толщина 6 мм). Диастолическая дисфункция обоих желудочков по 1-му типу. Признаки некомпактного миокарда определяются на уровне средних нижних сегментов (соотношение зон компакт/некомпакт 1:3; истончение компактного слоя до 2,6 мм) и на уровне базальных и средних латеральных сегментов (соотношение зон компакт/некомпакт 1:2). Уплотнение створок, усиление эхо-сигнала от эндокарда папиллярных мышц митрального клапана. Митральная недостаточность +2,5, трикуспидальная недостаточность +1,5, расчетное систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт.ст. (рис. 2).

В общем анализе крови: нв — 124 г/л, эр — $4,89 \cdot 10^{12}$ /л, л. — $4,1 \cdot 10^9$ /л, тр. — $277 \cdot 10^9$ /л, эо — 1%, п. — 1%, с. — 34%, лимф. — 59%, мон. — 5%, гематокрит 40%; СОЭ 5 мм/ч. Общий анализ мочи без патологии.

В биохимическом анализе крови: белок общий 64 г/л (норма 52–88 г/л), умеренное повышение активности лактатдегидрогеназы до 493 Е/л (норма 225–450 Е/л), гамма-глутамилтранспептидаза 55 Е/л (норма до 61 Е/л), аспартатаминовая трансфераза 47 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), мочевины 8,7 ммоль/л (норма 1,7–8,3 ммоль/л); показатели креатинфосфокиназы, аланинаминовой трансферазы, холестерина, общего и прямого билирубина, креатинина, калия, кальция в пределах нормы. Тенденция к снижению уровня натрия — 134 ммоль/л (норма 135–147 ммоль/л). Уровень глюкозы — от 3,9 до 6,1 ммоль/л (норма 4,2–6,4 ммоль/л). Показатели кислотно-щелочного состояния в пределах нормы. При повторном исследовании определяется транзиторная гипогликемия: глюкоза натощак 3,8 ммоль/л, через 1 ч после завтрака 7,4 ммоль/л, через 2 ч после завтрака 4,7 ммоль/л, умеренное повышение молочной кислоты до 3,07 ммоль/л (норма 1,0–1,7 ммоль/л) и пировиноградной кислоты до 0,23 ммоль/л (норма 0,05–0,09 ммоль/л).

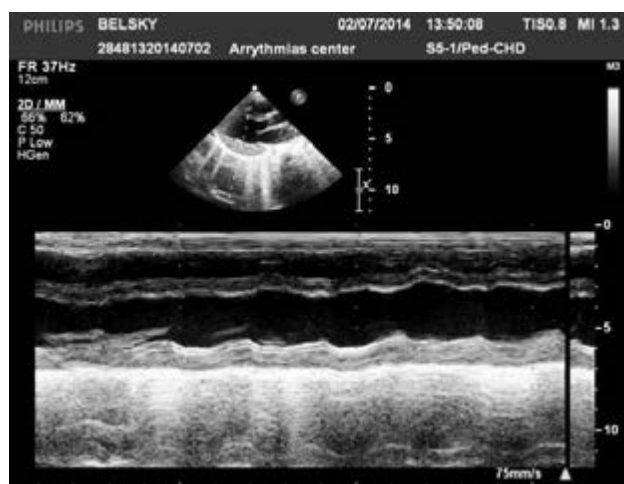


Рис. 2. Эхокардиограмма ребенка Б. с синдромом Барта.

Умеренное расширение полости левого желудочка, конечный диастолический диаметр левого желудочка 34 мм при норме 32 мм, снижение общей систолической функции — фракция выброса по Тейхольцу 32%, по Симпсону 29%. Признаки некомпактного миокарда на уровне средних нижних сегментов.

Коагулограмма: протромбин 79%, МНО 1,19. Небольшое снижение уровня фибриногена С (1,6 г/л) и расчетного фибриногена (1,9 г/л). Небольшое увеличение тромбинового и протромбинового времени, времени фибринолиза и содержания растворимого фибрин-мономерного комплекса. Высокий уровень Д-димера (2596 нг/мл).

По данным ультразвукового исследования брюшной полости размеры печени умеренно увеличены (вертикальный косой размер правой доли 7,5 см, левой доли 5,0 см), соотношение долей 1,2:1 (норма 1,5:1). Нижний край выступает на 0,9 см из-под реберной дуги. Эхогенность паренхимы повышена, воротная вена не расширена, скорость кровотока в пределах нормы, нижняя полая вена не расширена, отмечено расширение печеночных вен I-го порядка, сосудистый рисунок усилен. Остальные органы брюшной полости без особенностей.

Продолжена комбинированная терапия сердечной недостаточности: капотен в дозе 1 мг/кг, дигоксин 0,03 мг 2 раза в день, триампур ¼ таблетки, фуросемид 2 мг в сутки, лазикс 0,4 мл внутривенно или внутримышечно 2 раза в день (при декомпенсации), постепенное титрование дозы дилатренда, начиная с 0,8 мг 1 раз в день до максимальной 0,4 мг/кг в сутки. Проводится метаболическая терапия: 30% элькар 1200 мг/сут, коэнзим Q₁₀ 60 мг/сут, неонотон 0,7 – 1 г внутривенно капельно №5, витамины группы В.

Заключение

Особенностью поражения сердца в нашем наблюдении явилась ранняя манифестация заболевания, начиная с первых дней жизни, с частыми периодами

декомпенсированной сердечной недостаточности. Поражение сердца характеризовалось сочетанием дилатационной кардиомиопатии, синдрома некомпактного миокарда, признаками фиброэластоза эндокарда. Нарушений сердечного ритма, электрической нестабильности миокарда, удлинения интервала Q–T у наблюдаемого нами мальчика не выявлено. На фоне сердечной декомпенсации, возникновения отеочного синдрома, резкого увеличения преднагрузки отмечалось увеличение трикуспидальной недостаточности, транзиторная легочная гипертензия. Мальчик получает комбинированную терапию сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дилатренд, мочегонные), при декомпенсации сердечной недостаточности проводится инотропная поддержка. Кроме того, ребенку проводится метаболическая терапия энерготропными препаратами (левокарнитин, коэнзим Q₁₀, неонотон, витамины группы В).

Течение заболевания нестабильное с периодами декомпенсации на фоне интеркуррентных заболеваний. Вместе с тем на фоне увеличения дозы мочегонных препаратов и усиления инотропной поддержки удается быстро компенсировать состояние ребенка. В настоящее время состояние мальчика стабильное, степень сердечной недостаточности не превышает 2-й функциональный класс по классификации NYHA (Нью-Йоркской сердечной ассоциации), что позволяет надеяться на относительно благоприятное течение заболевания. Необходимо дальнейшее динамическое наблюдение. При неэффективности комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с частыми периодами декомпенсации рекомендовано решить вопрос о трансплантации сердца.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. *Wilkinson J., Landy D., Colan., Towbin J.* The Pediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure: Key Results from the First 15 Years. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 4: 401–413.
2. *Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D. et al.* Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296: 1867–1876.
3. *Wicks E.C., Elliott P.M.* Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz* 2012; 37: 6: 598–610.
4. *Byers S., Ficocioglu C.* Infant with cardiomyopathy: When to suspect inborn errors of metabolism? *World J Cardiol* 2014; 6: 11: 1149–1155.
5. *Cox G.F.* Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. *Prog Pediatr Cardiol* 2007; 24: 15–25.
6. *Towbin J.* Inherited cardiomyopathies. *Circ J* 2014; 78: 10: 2347–2356.
7. *Hershberger R., Jil D., Siegfried M.* Clinical and Genetic Issues in Familial Dilated Cardiomyopathy. *JACC* 2011; 57: 16: 1641–1649.
8. *Tariq M., Ware S.M.* Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014; 6: 11: 1156–1165.
9. *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.
10. *Koshkin V., Greenberg M.L.* Cardiolipin prevents rate-dependent uncoupling and provides osmotic stability in yeast mitochondria. *Biochem J* 2002; 364: 317–322.
11. *Schlame M., Towbin J.A., Heerdt P.M. et al.* Deficiency of tetralinoleoyl-cardiolipin in Barth syndrome. *Ann Neurol* 2002; 51: 634–637.
12. *Klingenberg M.* Cardiolipin and mitochondrial carriers. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788: 2048–2058.
13. *Gonzalez F., Gottlieb E.* Cardiolipin: setting the beat of apoptosis. *Apoptosis* 2007; 12: 877–885.
14. *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.
15. *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.
16. *Wortmann S.B., Kluijtmans L.A., Rodenburg R.J. et al.* 3-Methylglutaconic aciduria-lessons from 50 genes and 977 patients. *J Inher Metab Dis* 2013; 36: 6: 913–921.
17. *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.
18. *Brady A.N., Shehata B.M., Fernhoff P.M.* X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the TAZ gene. *Prenat Diag* 2006; 26: 462–446.
19. *Ades L.C., Gedeon A.K., Wilson M.J.* Barth syndrome – clinical features and confirmation of gene localization to distal Xq28. *Am J Med Genet* 1993; 45: 327–334.
20. *Spencer C.T., Bryant R.M., Day J. et al.* Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: E337–E346.
21. 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 pediater* 1998; 43: 5: 37–42.)
22. *Hanke S.P., Gardner A.B., Lombardi J.P., Manning P.B.* Left ventricular noncompaction cardiomyopathy in Barth syndrome: an example of an undulating cardiac phenotype necessitating mechanical circulatory support as a bridge to transplantation. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 1430–1434.
23. *Clarke S.L., Bowron A., Gonzalez I.L. et al.* Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 12; 8: 23. doi: 10.1186/1750-1172-8-23.
24. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Николаева Е.А. Синдром Барта. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 5: 33–41. (Leont'eva I.V., Belozarov Yu.M., Nikolaeva E.A. Barth syndrome. *Ros vestn perinatol i pediater* 2015; 5: 33–41.)
25. *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.
26. *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.
27. *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.
28. *Acehan D., Vaz F., Houtkooper R.H., James J.* Cardiac and skeletal muscle defects in a mouse model of human Barth syndrome. *J Biol Chem* 2011; 286: 899–908.
29. *Spencer C.T.* Barth Syndrome Registry. USA: Barth Syndrome Foundation, 2011; <http://www.barthsyndromeregistry.org>

Поступила 09.12.15