

<https://doi.org/10.35336/VA-1206><https://elibrary.ru/LOJAOF>

СОЧЕТАНИЕ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА С СИНДРОМОМ ЛОИСА-ДИТЦА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

М.А.Парфененко, Г.М.Раджабова, Д.С.Цибульская, Н.В.Виноградова, М.А.Школьников, В.Ю.Войнова
НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И.Пирогова МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Талдомская 2.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка - наследственная кардиомиопатия, частая причина внезапной сердечной смерти у детей и молодых взрослых. Синдром Лоиса-Дитца - редкое наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся аневризмой аорты и других крупных артерий, патологической извитостью артерий и гипермобильностью суставов, связанное с патогенными вариантами в генах, кодирующих белковые компоненты TGF- β сигнального пути. Представляем случай сочетания двух вышеупомянутых наследственных заболеваний у пробанда с комплексным и быстро прогрессирующим поражением сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; синдром Лоиса-Дитца; болезни соединительной ткани; наследственные болезни сердца; дети

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 09.05.2023 **Исправленная версия получена:** 15.01.2024 **Принята к публикации:** 07.03.2024

Ответственный за переписку: Парфененко Мария Алексеевна, E-mail: masha.parfenenko@student.msu.ru

М.А.Парфененко - ORCID ID 0000-0001-5384-5902, Г.М.Раджабова - ORCID ID 0000-0003-2008-9017, Д.С.Цибульская - ORCID ID 0000-0001-9145-7097, М.А.Школьников - ORCID ID 0000-0001-7115-0186, В.Ю.Войнова - ORCID ID 0000-0001-8491-0228

Для цитирования: Парфененко МА, Раджабова ГМ, Цибульская ДС, Виноградова НВ, Школьников МА, Войнова ВЮ. Сочетание аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка с синдромом Лоиса-Дитца: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 54-61. <https://doi.org/10.35336/VA-1206>.

COMBINATION OF ARRYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY WITH LOEYS-DIETZ SYNDROME: CASE REPORT

M.A.Parfenenko, G.M.Radzhabova, D.S.Tsybulskaya, N.V.Vinogradova, M.A.Shkolnikova, V.Yu.Voinova
Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National
Research Medical University, Russia, Moscow, 2 Taldomskaya str.

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia is a hereditary cardiomyopathy - a common cause of sudden cardiac death in children and young adults. Loeys-Dietz syndrome is an ultra-rare connective tissue disorder characterized by aneurysms of the aorta and other large arteries, arterial tortuosity, and joint hypermobility and is associated with pathogenic variants in genes encoding protein components TGF- β pathway. We present a rare case of a two-abovementioned genetic disorders combination in a proband with a complex and rapidly progressive cardiovascular syndrome.

Key words: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; Loeys-Dietz syndrome; connective tissue disorders; heritable cardiovascular disorders; children

Conflict of Interest: none.

Funding: none.

Received: 09.05.2023 **Revision received:** 15.01.2024 **Accepted:** 07.03.2024

Corresponding author: Parfenenko Maria, E-mail: masha.parfenenko@student.msu.ru

М.А.Парфененко - ORCID ID 0000-0001-5384-5902, Г.М.Раджабова - ORCID ID 0000-0003-2008-9017, Д.С.Цибульская - ORCID ID 0000-0001-9145-7097, М.А.Школьников - ORCID ID 0000-0001-7115-0186, В.Ю.Войнова - ORCID ID 0000-0001-8491-0228

For citation: Parfenenko MA, Radzhabova GM, Tsybulskaya DS, Vinogradova NV, Shkolnikova MA, Voinova VYu. Combination of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with Loeys-Dietz syndrome: case report. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(2): 54-61. <https://doi.org/10.35336/VA-1206>.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) - наследственное заболевание с преимущественным поражением правого желудочка - распространённая причина внезапной сердечной смерти (ВСС) у детей и молодых взрослых. Нередко именно ВСС является первой клинической манифестацией заболевания. Частота встречаемости АКПЖ - предположительно 1 на 2000-5000 человек, при этом у мужчин заболевание выявляется в два раза чаще и протекает тяжелее [1]. АКПЖ, как правило, манифестирует в возрасте 30-40 лет, крайне редко - у детей в возрасте до 10 лет [2].

При АКПЖ участки миокарда замещаются фиброзно-жировой тканью, что становится причиной развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, возникают зоны гипокинезии. В 50% случаев АКПЖ

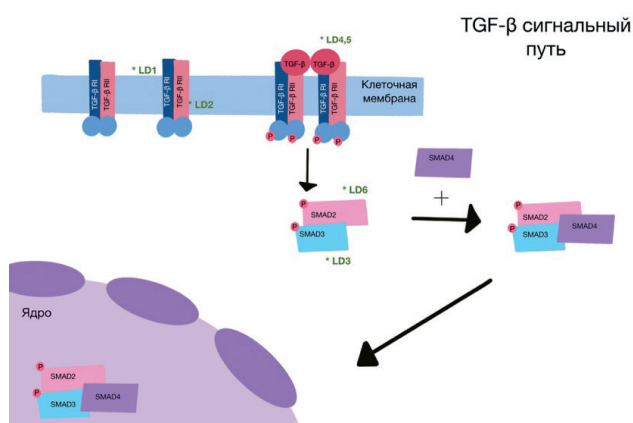


Рис. 1. TGF-β сигнальный путь. Взаимодействие лиганда (TGF-β) с рецепторными белками TGFBR1 и TGFBR2 приводит к фосфорилированию белков семейства SMAD. Эти белки образуют комплекс, который проникает в ядро, где регулирует экспрессию генов мишеней TGF-β сигнального пути. Зеленым отмечены типы синдрома Лоиса-Дитца, связанные с патогенными вариантами в генах, кодирующих белки данного сигнального пути.

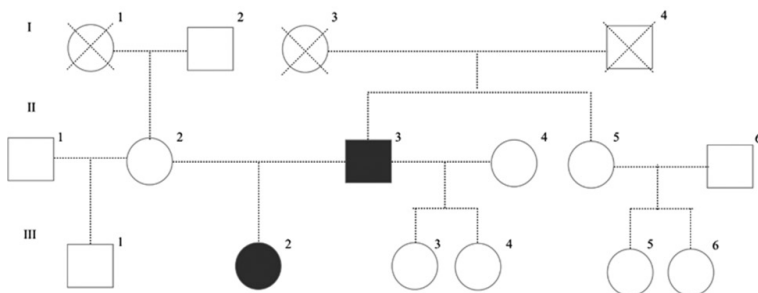


Рис. 2. Родословная пробанда (III2). II1 - умерла в возрасте 52 лет от рака молочной железы, I2 - артериальная гипертензия после 60 лет и грыжа межпозвоночных дисков в поясничном отделе, I3 - умерла в возрасте 53 лет, перенесла 2 операции по замене митрального клапана и имела рак поджелудочной железы в анамнезе, I4 - артериальная гипертензия и болезнь сердца неуточненная, умер в возрасте 50 лет. II2 - умеренная гипермобильность суставов и гиперрастяжимость кожи, открытое овальное окно, в анамнезе - доброкачественное одностороннее новообразование молочной железы, II3 - длительно текущая артериальная гипертензия, II5 - ожирение и артериальная гипертензия, III5 - ожирение, III6 - ожирение.

клинически дебютирует именно развитием фатальной желудочковой тахикардии и ВСС [3]. Предположительно, значимую роль в прогрессирующей дегенерации миокарда играет процесс апоптоза, а также нарушение формирования межклеточных контактов [4].

В течении АКПЖ выделяют 4 стадии: клинически не идентифицируемая (структурные нарушения миокарда минимальны или отсутствуют, клинических проявлений нет); аритмическая (нарастают нарушения ритма сердца); правожелудочковая сердечная недостаточность (прогрессирующее замещение кардиомиоцитов фиброзно-жировой тканью сопровождается нарушением сократительной способности миокарда) и стадия бивентрикулярной сердечной недостаточности (поражение межжелудочковой перегородки, формирование аневризм, возникновение фибрилляции предсердий). Последняя стадия клинически схожа с тяжелой дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), поэтому при диагностике АКПЖ на поздних стадиях необходима дифференциальная диагностика с ДКМП [5].

Как правило, развитие АКПЖ связано с патогенными вариантами в одном из восьми генов - *PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP*, *TMEM43*, *DES*, и *PLN* [6], наиболее часто, с дисфункцией генов десмосомных белков, в частности гена *PKP2*, патогенные варианты в котором являются причиной около половины всех случаев АКПЖ [7]. Ген *PKP2* (OMIM: 602861) кодирует плакофиллин-2, который является стабилизирующей частью соединения между цитоскелетом и кадгеринами на мембранах мышечных клеток. Структурные аномалии этого белка приводят к диссоциации десмоплакина и накоплению в цитоплазме аномальных белковых комплексов и, впоследствии, к нарушению формирования миокарда. Нарушение экспрессии *PKP2* приводит также к снижению тока натрия и замедлению проведения сигнала в кардиомиоцитах, что способствует развитию аритмии [8]. Для патогенных вариантов в гене *PKP2* характерна неполная пенетрантность [9]. Среди других генов, связанных с развитием АКПЖ, стоит отметить ген *TGFB3*, который кодирует белок TGF-β3 - лиганд TGF-β сигнального пути. Варианты в нетранслируемом участке данного гена были обнаружены у девяти родственников из одной семьи с АКПЖ и еще 40 здоровых членов этой семьи. Полученные данные указывали на то, что гиперэкспрессия *TGFB3* приводит к развитию АКПЖ, однако конкретный молекулярный механизм, лежащий в основе этой дисрегуляции экспрессии не был определен. [10]

Синдром Лоиса-Дитца (СЛД) - заболевание соединительной ткани, которое было впервые описано в 2005 году Б.Л.Лоисом, Г.С.Дитцем и соавторами. Основными клиническими проявлениями, отмеченными в работе, были: аневризма аорты и других крупных артерий, патологическая извитость артерий, гипермобильность суставов, расщелина нёба, раздвоение небного язычка и гипертелоризм глаз. На момент описания с СЛД были ассоциированы патогенные

варианты в генах *TGFBR1* и *TGFBR2*, кодирующих рецепторы к трансформирующему фактору роста β (TGF- β) [11].

В настоящее время известно 6 различных типов СЛД, каждый из которых связан с патогенными вариантами в генах, белковые продукты которых участвуют в TGF- β сигнальном пути (рис. 1). TGF- β сигнальный путь назван по названию белка TGF- β и необходим для регуляции пролиферации и дифференцировки клеток как в эмбриогенезе, так и в постнатальном периоде [12].

Третий тип СЛД (OMIM: 613795), также известный как синдром аневризмы-остеоартрита (далее СЛД3), связан с патогенными вариантами в гене *SMAD3* (OMIM: 603109), кодирующем одноименный белок [13]. Белок SMAD3 (Mothers against decapentaplegic homolog 3) входит в семейство SMAD и является белком-мессенджером в TGF- β сигнальном пути [14]. Патогенные варианты в гене *SMAD3* приводят к дисрегуляции TGF- β сигнального пути в ткани аорты, что и является причиной возникновения основных клинических признаков заболевания, таких как аневризма аорты, расслоение аорты, недостаточность аортального клапана, пролапс митрального клапана с регургитацией и др. С дисрегуляцией TGF- β сигнального пути также связана другая, более известная болезнь соединительной ткани - синдром Марфана, для которой характерны аналогичные нарушения в тканях сердечно-сосудистой системы. Также, в связи с присутствием деформации грудной клетки, сколиоза и гипермобильности суставов, повышенной эластичности кожи, склонности к возникновению стрий и шрамов, частому образованию гематом, СЛД3 имеет клиническое сходство с ещё одной болезнью соединительной ткани - синдромом Элерса-Данло, в первую очередь - с сосудистым типом. Поэтому при постановке клинического диагноза СЛД3 рекомендуется проведение дифференциальной диагностики с вышеупомянутыми болезнями соединительной ткани.

Фенотип СЛД3 отличается от других типов синдрома ранним началом остеоартрита, затрагивающего преимущественно суставы нижних конечностей, а также более поздней манифестацией [15]. Среди других клинических проявлений можно выделить долихостеномелию, дегенерацию межпозвонковых дисков, спондилолистез и спондилез, фибрилляцию предсердий, гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), пупочную и паховую грыжи; пролапсы прямой кишки, матки, мочевого пузыря; мальокклюзию, высокое нёбо и арахнодактилию.

Описание клинического случая

Пробанд, девочка, от первой беременности (рис. 2). Родилась на сроке гестации 41 неделя, с массой 4500 г и длиной тела 59 см. Раннее психомоторное развитие в рамках нормы. В возрасте 5 лет: после перенесенной респираторной инфекции с длительной гипертермией впервые аускультативно были выявлены шумы в области сердца, пролапс митрального клапана, одышка при физической нагрузке. Информация о клинических данных, полученных в период жизни пробанда с 5 до 11 лет, не сохранилась. При эхокардио-

графии, проведенной впервые в возрасте 11 лет, была выявлена дилатация полости левого предсердия (ЛП). По данным 24-часового холтеровского ЭКГ-мониторирования (ХМ) имели место тахикардия в течение суток, а также одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), всего 622 за сутки. В возрасте 12 лет по данным ХМ отмечена отрицательная динамика в виде появления полиморфизма экстрасистол, парных экстрасистол и неустойчивой желудочковой тахикардии, в том числе полиморфной с ЧСС до 162 уд./мин. В возрасте 13 лет отмечено нарастание представленности эктопической активности до 8720 ЖЭС за сутки, сохранялся полиморфизм экстрасистол, парные ЖЭС и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Впервые обследована нами в возрасте 14 лет. Пробанд жаловалась на колющие ощущения в области сердца при волнении, одышку и повышенную утомляемость при умеренной физической нагрузке, а также на ощущения перебоев в работе сердца 2-3 раза в неделю, длящиеся по 5-10 минут, сопровождающиеся нехваткой воздуха и проходящие самостоятельно. Синкопальных и пресинкопальных состояний не отмечалось. На ЭКГ зарегистрированы синусовый ритм с ЧСС 70-75 в мин, отклонение электрической оси сердца влево, одиночные полиморфные ЖЭС, эпизоды бигеминии, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, замедление внутрижелудочкового проведения, интервал QTc = 439-443 мс. При эхокардиографии на фоне синусового ритма с ЧСС 62-73 в мин и частых ЖЭС имела место минимальная аортальная регургитация, дилатация фиброзного кольца (ФК) (2.42Z), пролапс митрального клапана, уплотнение створок и дилатация ФК (2.48Z), умеренная митральная регургитация, легкая трикуспидальная регургитация, легкая легочная регургитация, дилатация ФК (2.22Z), тенденция к дилатации ствола легочной артерии. Выявлены: умеренная дилатация ЛП, умеренная дилатация ЛЖ,



Рис. 3. Фото пробанда: гипермобильность суставов (а), плоско-вальгусная установка стоп (б), нарушение осанки (в).

размеры правых камер - в пределах нормы, нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ, глобальная систолическая функция ЛЖ незначительно снижена (фракция выброса ЛЖ по Simpson 49%), систолическая функция правого желудочка сохранена.

При ХМ - желудочковая эктопическая активность в виде 25191 одиночных полиморфных ЖЭС в среднем количестве 1169 в час, в том числе вставочных, эпизоды по типу би- и тригеминии, 1607 парных мономорфных и полиморфных ЖЭС, 62 эпизода желудочкового полиморфного ускоренного ритма / пароксизмов неустойчивой желудочковой полиморф-

ной тахикардии с ЧСС=89-238 в мин длительностью 1-7 секунд, 3 пароксизма желудочковой неустойчивой мономорфной тахикардии с ЧСС=151-226 в мин (по 3 QRS). Всего зарегистрировано 28634 эктопических желудочковых комплекса за сутки (24% комплексов QRS), дневной циркадный тип аритмии. При проведении нагрузочного предмил-теста на третьей минуте 1 ступени зарегистрирована неустойчивая полиморфная желудочковая тахикардия из 4 QRS с ЧСС 230 в мин. Пробанду проводился подбор антиаритмической терапии: кардиоселективным β 1-адреноблокатором атенололом в сочетании с препаратом класса IC

пропафеноном с выраженной положительной динамикой в виде уменьшения представленности экстрасистолы более, чем в 4 раза - до 5642 одиночных и 98 парных полиморфных ЖЭС, эпизодами по типу бигеминии, в среднем 246 в час (6% комплексов QRS), уменьшения числа и продолжительности эпизодов желудочковой тахикардии, а также ЧСС в залпах (1 пароксизм желудочковой мономорфной тахикардии длительностью 4 QRS с ЧСС 136 в мин, 4 пароксизма желудочковой полиморфной тахикардии длительностью 3-4 QRS с ЧСС 87-147 в мин). Назначена терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом и антагонистом альдостерона спиронолактоном.

В возрасте 15 лет при контрольном обследовании пробанд предъявляет жалобы на повышенную утомляемость, низкую толерантность к физическим нагрузкам, слабость и периодическую сонливость. Синкопы отрицает, однако отмечает единичный эпизод головокружения, сопрово-

Таблица 1.



Рис. 4. Пример аритмии из заключения холтеровского мониторирования электрокардиограммы пробанда.

Результаты секвенирования генома пробанда

Ген	Ассоциированное заболевание (номер фенотипа OMIM)	Изменение ДНК (HG38) (изменение белка)	Зиготность (тип наследования)	Частота
PKP2	АКПЖ, тип 9 (609040)	12:g.32896507A>C ENST00000070846.10: c.223+2T>G	Гетерозигота (доминантный)	0
SMAD3	Синдром Лойса-Дитца, тип 3 (613795)	15:g.67165336_67165337dup ENST00000327367.9: c.484_485dup ENSP00000332973.4: p.Asn163LysfsTer24	Гетерозигота (доминантный)	0

Примечание: здесь и далее АКПЖ - аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка

ждавшегося выраженной брадикардией и артериальной гипотонией. Получает терапию пропафеноном, атенололом, периндоприлом и спиронолактоном с коррекцией доз по весу и данным обследования.

Показатели массы тела и роста более 97 перцентилей (масса - 80,6 кг, рост - 177 см, индекс массы тела - 25,73 кг/м²). Физическое развитие высокое, дисгармоничное за счет избытка массы. Обращали на себя внимание нарушение осанки по сколиотическому типу и небольшая воронкообразная деформация грудной клетки. Также отмечались следующие клинические признаки: высокое нёбо, нарушение прикуса - была проведена ортодонтическая коррекция, гиперрастяжимость и мраморность кожи, выраженная вальгусная деформация коленных суставов, плоско-вальгусная установка стоп и гипермобильность суставов - 9/9 баллов по Бейтону (рис. 3). На момент осмотра, остеоартрит, спондилолистез, спондилез и другие патологии костной ткани не отмечались. Наблюдались: гепатомегалия, гиперинсулинизм, а также малые аномалии развития, такие как трезубец, сандалевидная щель и умеренная клинодактилия пятых пальцев кистей.

По данным ЭКГ имеют место замедление атрио-вентрикулярной проводимости, нарушение внутрижелудочкового проведения, нарушение процессов реполяризации в виде сглаженных зубцов T в стандартных и усиленных отведениях. Небольшое удлинение интервала QT (в клино положении QTc = 438 мс, в ортостазе QTc = 475 мс).

По результатам эхокардиографии: сохраняется пролапс митрального клапана с умеренной митральной недостаточностью, легкая трикуспидальная недостаточность, легкая пульмональная недостаточность, незначительная дилатация ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ незначительно снижена, отмечается нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ (гипокинез переднесептальной области). Объем ЛП по верхней границе нормы. Размеры правых камер в пределах нормы, при этом имеется аневризматическое выбухание передней стенки правого желудочка в проекции средней трети с истончением миокарда до 2 мм.

При ХМ зарегистрировано замедление внутрижелудочкового проведения, а также полиморфная ЖЭС - одиночная (всего 4262), парная (всего 83), 2 эпизода неустойчивой полиморфной тахикардии из 3 QRS с ЧСС 100-117 уд в мин. Определен смешанный циркулярный тип аритмии.

По результатам магнитно-резонансной томографии: створки митрального клапана уплотне-

ны, утолщены, отмечается пролапс передней створки в полость ЛП на 8-10 мм. Также определяется смещение крепления задней створки митрального клапана в полость ЛП на 13 мм, со «скручиванием» базального сегмента на 7 мм и гиперкинезом; митральная регургитация 32 мл, фракция регургитации 26%. Передняя стенка ПЖ толщиной до 3-4 мм. В приточной части ПЖ отмечается участок «выбухания» стенки с признаками дискинезии. Отмечается гипо- и дискинез по задне-боковому сегменту ЛЖ с повышением трабекулярности на уровне средней трети, а также увеличение внеклеточного объема миокарда ЛЖ по задне-боковому, заднему, задне- и передне-перегородочным сегментам ЛЖ на среднем уровне. В отсроченные фазы контрастирования отмечается накопление контрастного вещества по трабекулярной части ЛЖ по задне-боковому сегменту ЛЖ на уровне средней трети по типу фиброэластоза. Также отмечается субэпикардальное накопление контрастного вещества по задне-боковому и заднему сегментам ЛЖ на базальном уровне - изменения не ишемического генеза. Объем фиброзно-измененного миокарда ЛЖ около 3-4%.

У пробанда имеется хроническая сердечная недостаточность II функционального класса по NYHA (одышка при нагрузке, эпизоды головокружения). В связи с наличием у пробанда сформировавшегося в раннем возрасте комплексного кардиофенотипа, в сово-

Таблица 2.

Клинические проявления, наблюдаемые у пробанда, и их связь с синдромом ЛД тип 3 и АКПЖ

Клиническое проявление	СЛД, тип 3	АКПЖ, тип 9	Другое
Желудочковые экстрасистолы	-	+	-
Желудочковая тахикардия	-	+	-
Удлинение интервала QT	-	+	-
Расширение комплекса QRS	-	+	-
Аневризматическое выбухание ПСПЖ	-	+	-
Дилатация фиброзных колец*	+	-	-
Сколиоз	+	-	-
Воронкообразная деформация грудной клетки	+	-	-
Дилатация ЛП и ЛЖ	+	-	-
Нарушение локальной сократимости ЛЖ	-	+	-
Высокое нёбо	+	-	-
Нарушение прикуса	+	-	-
Гиперрастяжимость кожи	+	-	-
Вальгусная деформация коленных суставов	+	-	-
Вальгусная установка стоп	+	-	-
Гипермобильность суставов	+	-	-
Гепатомегалия	-	-	+
Гиперинсулинизм	-	-	+
Малые аномалии развития ^{&}	-	-	+

Примечание: СЛД - синдром Лоиса-Дитца; ПСПЖ - передняя стенка правого желудочка; * - аортального, митрального и легочного клапанов с ассоциированной регургитацией; ЛП - левое предсердие; ЛЖ - левый желудочек; [&] - сандалевидная щель, трезубец, клинодактилия пятых пальцев кистей.

купности с внекардиальными проявлениями, проведено секвенирование генома в качестве исследования первой линии. Обнаружены два ранее не описанных в литературе генетических варианта в двух различных генах - PKP2 и SMAD3 - оба в гетерозиготном состоянии (табл. 1).

Вариант в гене PKP2 расположен в 1-м из 13 интронов гена (транскрипт ENST00000070846.10) и приводит к разрушению донорного сайта сплайсинга - с.223+2T>G. Патогенные варианты в гене PKP2 приводят к развитию АКПЖ, тип 9. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.1, с большой вероятностью приводит к нарушению сплайсинга согласно предсказаниям компьютерных алгоритмов (SpliceAI, ada, rf) и потере функции соответствующей копии гена. Вариант был классифицирован как вероятно патогенный согласно критериям Американского Колледжа Медицинской Генетики и Геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) [17]. Критериями, свидетельствовавшими в пользу патогенности данного варианта, были: PVS1 (вариант, приводящий к потере функции в гене, где потеря функции - описанный механизм возникновения заболевания), PM2 (вариант не встречается в популяционной выборке).

Вариант в гене SMAD3 - расположен в 3-м из 9 экзонов гена (транскрипт ENSP00000332973.4) и является дупликацией двух нуклеотидов с.484_485, приводящей к сдвигу рамки считывания и образованию кодона преждевременной терминации синтеза белка (p.Asn163LysfsTer24). Патогенные варианты в гене SMAD3 приводят к развитию СЛДЗ. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.1, с большой вероятностью приводит к потере функции соответствующей копии гена. Вариант был классифицирован как вероятно патогенный согласно критериям ACMG [17]. Критериями, свидетельствовавшими в пользу патогенности данного варианта, были: PVS1 (вариант, приводящий к потере функции в гене, где потеря функции - описанный механизм возникновения заболевания), PM2 (вариант не встречается в популяционной выборке).

Для уточнения патогенности вариантов была проведена проверка их статуса наследования при помощи анализа сегрегации вариантов в семье пробанда методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Было установлено, что оба варианта были унаследованы от отца пробанда (недоступен для клинического обследования), который со слов матери пробанда с молодого возраста имел неуточненные патологии сердечно-сосудистой системы. Также со слов матери известно, что оба родителя отца пробанда имели заболевания сердечно-сосудистой системы, которые послужили причиной смерти в возрасте до 55 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

У пробанда с признаками поражением сердечно-сосудистой системы обнаружены два ранее не описанных в литературе вероятно патогенных варианта в ге-

терозиготном состоянии - один в гене PKP2 и один в гене SMAD3.

Вариант в гене SMAD3 представляет собой дупликацию в 3 экзоне двух нуклеотидов с.484_485, которая приводит к сдвигу рамки считывания и образованию кодона преждевременной терминации трансляции (p.Asn163LysfsTer24). В тех случаях, когда генетические варианты, расположенные не в последнем (или в некоторых случаях не в предпоследнем) экзоне, приводят к синтезу кодона преждевременной терминации трансляции, мРНК, экспрессируемая с такого аллеля, подвергается нонсенс опосредованному распаду - механизму «контроля качества» мРНК. Кодоны ранней терминации распознаются в процессе первой трансляции мРНК и запускают нуклеолитические пути распада мРНК [18]. Поскольку вариант в гене SMAD3 у пробанда расположен в 3 экзоне из 9, мРНК-продукт, экспрессируемый с этого аллеля, с высокой вероятностью будет подвергаться нонсенс-опосредованному распаду.

Вариант в гене PKP2, расположенный в 1 интроне, приводит к разрушению донорного сайта сплайсинга с.223+2T>G, что с высокой вероятностью приводит к сдвигу рамки считывания и образованию кодона преждевременной терминации трансляции вследствие нарушения сплайсинга мРНК с таким вариантом также с высокой вероятностью будет подвергаться нонсенс-опосредованному распаду. Варианты, приводящие к возникновению кодона ранней терминации, такие как некоторые варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, нонсенс-варианты и некоторые варианты, приводящие к нарушению сплайсинга, суммарно составляют 70-90% всех вариантов, ассоциированных с развитием АКПЖ [19]. Поражение ЛЖ встречается у 18% с АКПЖ типа 9, реже, чем при других типах АКПЖ [7]. Однако поражение миокарда ЛЖ в виде его гипертрофии встречается у части пациентов с СЛДЗ [20]. Вероятно, именно сочетание у пробанда двух заболеваний привело к тому, что АКПЖ манифестировала с активным вовлечением ЛЖ.

Согласно Падуанским диагностическим критериям 2020 года, получено два больших критерия АКПЖ: неустойчивая желудочковая тахикардия с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса; частая ЖЭС (рис. 4). Помимо этого, имеется один неполный большой критерий - аневризма ПЖ без диастолической дисфункции и дилатации ПЖ. Имеются также два малых критерия: продолжительность конечной активации QRS >55 (60 мс). На основании молекулярно-генетического исследования и информации о наличии у отца ребенка патологии сердца имеется высокая вероятность АКПЖ у отца девочки.

Помимо этого, имеется два больших критерия левожелудочкового варианта аритмогенной кардиомиопатии - дилатация и снижение фракции выброса ЛЖ в анамнезе, с улучшением на фоне кардиопротективной терапии; накопление контрастного вещества по трабекулярной части ЛЖ по задне-боковому сегменту ЛЖ на уровне средней трети по типу фиброзласто́за, а также три малых: инверсия зубцов Т в левых грудных от-

ведениях ранее на ЭКГ в положении лежа (в настоящее время на фоне проводимой терапии в положении лежа не регистрируется), инверсия зубца Т в левых грудных отведениях стоя и после нагрузки, частая ЖЭС, неустойчивая желудочковая тахикардия с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса. Таким образом, диагностирована АКПЖ с бивентрикулярным поражением [21]. Удлинение интервала QT, присутствующее у пробанда, не входит в клинические критерии АКПЖ, но нередко ассоциируется с АКПЖ и может быть обусловлено структурными аномалиями миокарда [22].

Стоит отметить, что как для АКПЖ, так и для СЛДЗ более характерна манифестация во взрослом возрасте - после 30 лет. У нашего пробанда первые проявления заболевания сердца были обнаружены, по-видимому, с возраста 5 лет. Следует отметить наличие клинических проявлений, нехарактерных ни для синдрома ЛДЗ, ни для АКПЖ (табл. 2). Мы полагаем, что в основе столь раннего и атипичного дебюта АКПЖ у пробанда с высокой вероятностью лежит молекулярная связь между продуктами генов *SMAD3* и *PKP2*.

В пользу этого свидетельствует описание нескольких случаев развития фенотипа АКПЖ типа 1, связанного с патогенными вариантами в гене *TGFB3*, приводящими к гиперэкспрессии гена лиганда TGF- β сигнального пути и последующей дисрегуляции сигнализации, что предположительно вызывает дисфункцию десмосом, в состав которых входит плакофин-2 [10, 23]. То есть нарушение сигнализации по TGF- β сигнальному пути у пациента с уже существующими структурными аномалиями десмосомных белков может способствовать усугублению десмосомной дисфункции в миокарде и ускорению поражения ткани сердца. Таким образом, увеличение сигнализации по TGF- β сигнальному пути, возникающее в результате дисфункции одного аллеля гена *SMAD3* также

дополнительно оказывает отрицательное влияние на функционирование десмосом. Помимо этого, низкий уровень экспрессии плакофилина-2 приводит к повышению экспрессии гена *TGFB1*, кодирующего белок TGF- β 1 - один из лигандов TGF- β сигнального пути [24]. То есть, дисфункция одного аллеля гена *PKP2* дополнительно нарушает сигнализацию по TGF- β сигнальному пути.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Секвенирование генома выявило у пробанда с комплексным фенотипом, включающим фенотип АКПЖ и фенотип СЛДЗ, два ранее не описанных в литературе вероятно патогенных варианта в гетерозиготном состоянии - один в гене *PKP2* и другой в гене *SMAD3*, ассоциирующиеся с синдромами АКПЖ и СЛДЗ, соответственно. Поскольку продукты этих генов объединены в одном и том же молекулярном пути, сочетание вариантов в генах *SMAD3* и *PKP2* вероятно может приводить к усилению патологического эффекта друг друга, и таким образом - к формированию более тяжелого фенотипа и более ранней манифестации, чем ожидалось бы в изолированных случаях носительства тех же генетических вариантов. Также заслуживает внимания возникновение клинических проявлений, не характерных для каждого из данных заболеваний в отдельности. Пробанд нуждается в наблюдении в экспертном медицинском центре по системе мониторинга с участием специалистов - детских кардиологов и генетиков.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность благотворительному фонду медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни» и медико-генетической лаборатории EVOGEN за возможность проведения пробанду секвенирования генома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(3): 437-446. <https://doi.org/10.1161/CIRC-GENETICS.114.001003>.
2. Te Riele ASJM, James CA, Calkins H, Tsatsopoulou A. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Pediatric Patients: An Important but Underrecognized Clinical Entity. *Front Pediatr.* 2021;9: 750916. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.750916>.
3. Митрофанова ЛБ, Рыбакова МГ. Причины и механизмы внезапной сердечной смерти у детей. Судебно-медицинская экспертиза. 2021;64(6): 43-49. [Mitrofanova LB, Rybakova MG. Prichiny i mekhanizmy vnezapnoi serdechnoi smerti u detei. *Sud Med Ekspert.* 2021;64(6): 43-49. (In Russ)] <https://doi.org/10.17116/sudmed20216406143>.
4. Li KHC, Bazoukis G, Liu T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) in clinical practice. *J Arrhythm.* 2017;34(1): 11-22. <https://doi.org/10.1002/joa3.12021>.
5. Elias Neto J, Tonet J, Frank R, Fontaine G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D) - What We Have Learned after 40 Years of the Diagnosis of This Clinical Entity [published correction appears in *Arq Bras Cardiol.* 2019 Feb;112(2):214]. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(1): 91-103. <https://doi.org/10.5935/abc.20180266>.
6. Krahn AD, Wilde AAM, Calkins H, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(4): 533-553. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.12.002>.
7. Biernacka EK, Borowiec K, Franaszczyk M, et al. Pathogenic variants in plakophilin-2 gene (PKP2) are associated with better survival in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Appl Genetics.* 2021;62: 613-620. <https://doi.org/10.1007/s13353-021-00647-y>.
8. Sato PY, Musa H, Coombs W, et al. Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes. *Circ Res.* 2009;105(6): 523-526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.201418>.
9. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilat-

- ed or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(23): 1872-1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.0449341>.
10. Nattel S, Schott JJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia type 1 and mutations in transforming growth factor beta3 gene regulatory regions: a breakthrough?. *Cardiovasc Res*. 2005;65(2):302-304. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.11.023>
11. Loeys, B, Chen J, Neptune E, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37: 275-281. <https://doi.org/10.1038/ng1511>.
12. Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH "Smad regulation in TGF-beta signal transduction". *Journal of Cell Science*. 2001;114(24): 4359-69. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.24.4359>.
13. van de Laar, I., Oldenburg, R., Pals, G. et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011;43:121-126. <https://doi.org/10.1038/ng.744>.
14. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β Signaling. *Biomolecules*. 2020;10(3):487. <https://doi.org/10.3390/biom100304>.
15. Loughborough WW, Minhas KS, Rodrigues JCL, et al. Cardiovascular Manifestations and Complications of Loeys-Dietz Syndrome: CT and MR Imaging Findings. *Radiographics*. 2018;38(1):275-286. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170120>.
16. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3):437-446. <https://doi.org/10.1161/CIRC-GENETICS.114.001003>.
17. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.3>.
18. Lejeune F. Nonsense-Mediated mRNA Decay, a Finely Regulated Mechanism. *Biomedicines*. 2022;10(1):141. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010141>.
19. Zhang K, Cloonan PE, Sundaram S, et al. Plakophilin-2 truncating variants impair cardiac contractility by disrupting sarcomere stability and organization. *Sci Adv*. 2021;7(42):eabh3995. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh3995>.
20. Gouda P, Kay R, Habib M, Aziz A, Aziza E, Welsh R. Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2022;362:158-167. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.05.065>.
21. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>.
22. Haapalahti P, Viitasalo M, Kaartinen M, et al. Electrocardiographic ventricular repolarization during cardiovascular autonomic function testing in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(6):375-382. <https://doi.org/10.1080/14017430802192337>.
23. Juan Tamargo, TGF β 3 mutations cause arrhythmogenic right ventricular dysplasia type 1 and open the door to understanding the biological role of TGF β 3 (where there's a will, there's a way): EXPERT'S PERSPECTIVE, *Cardiovascular Research*, 2012;96(2):188-190. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs231>.
24. Dubash AD, Kam CY, Aguado BA, et al. Plakophilin-2 loss promotes TGF- β 1/p38 MAPK-dependent fibrotic gene expression in cardiomyocytes. *J Cell Biol*. 2016;212(4):425-438. <https://doi.org/10.1083/jcb.201507018>.