

Успешное лечение прогрессирующей кардиомиопатии при миодистрофии Эмери—Дрейфуса: от радиочастотной абляции и имплантации кардиовертера до urgent heart трансплантации сердца

Д.м.н. О.В. БЛАГОВА¹, д.м.н., проф. А.В. НЕДОСТУП¹, д.м.н., проф., член-корр. РАН Д.В. ШУМАКОВ², д.м.н., проф. В.Н. ПОПЦОВ², к.м.н. А.Я. КОРМЕР², д.м.н., проф. Р.Ш. САИТГАРЕЕВ², д.м.н. В.М. ЗАХАРЕВИЧ², к.м.н. Н.Г. СЕРГУШКИНА¹, А.Г. ШЕСТАК³, д.м.н., проф. Е.В. ЗАКЛЯЗЬМИНСКАЯ³, к.м.н. А.Г. ФИЛАТОВ⁴, к.м.н. Н.П. МОЖЕЙКО²

¹Факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; ²ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва; ³ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, Москва; ⁴ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН, Москва

Successful treatment of progressive cardiomyopathy in myodystrophy Emery—Dreifuss: from radiofrequency ablation and implantation of cardioverter to urgent heart transplantation

O.V. BLAGOVA, A.V. NEDOSTUP, D.V. SHUMAKOV, V.N. POPTSOV, A.YA. KORMER, R.SH. SAITGAREEV, V.M. ZAKHAREVICH, N.G. SERGUSHKINA, A.G. SHESTAK, E.V. ZAKLYAZMINSKAYA, A.G. FILATOV, N.P. MOZHEJKO

V.N. Vinogradov Faculty Therapy Clinic of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health; Federal State Institution «Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs», Ministry of Health of Russia, Moscow; Federal State Institution «Academician B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery» of RAMS, Moscow; Federal State Institution «A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery» of RAMS

Ключевые слова: миодистрофия Эмери—Дрейфуса, дилатационная кардиомиопатия, трансплантация сердца, фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, кардиовертер-дефибриллятор, желудочковая тахикардия, экстракорпоральная мембранная оксигенация, базиликсимаб, такролимус, микофенолат.

Key words: myodystrophy Emery—Dreifuss, dilated cardiomyopathy, heart transplantation, atrial fibrillation, radiofrequency ablation, cardioverter-defibrillator, ventricular tachycardia, extracorporeal membrane oxygenation, basiliximab, tacrolimus, mycophenolate.

Выявление нарушений ритма и проводимости, особенно в сочетании с картиной дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), у молодых пациентов с признаками миопатии и/или повышением уровня общей креатинфосфокиназы (КФК) является для кардиолога поводом для исключения наследственного прогрессирующего нервно-мышечного заболевания. Точно установить генетическую форму заболевания у пациентов с ДКМП в рамках нервно-мышечного заболевания удается существенно чаще (в 62%), чем при семейных (25%) и спорадических (8%) формах изолированной ДКМП [21]. Спектр прогрессирующих миопатий, при которых наблюдается поражение сердца, весьма широк, они различаются по клинике, типу наследования, возрасту дебюта и прогнозу. Одной из наиболее частых форм, сопровождающихся нарушениями сердечного ритма и прогрессирующей дилатацией камер сердца, является миодистрофия Эмери—Дрейфуса (МЭД). Ее наиболее частые симптомы: сгибательные кон-

трактуры локтевых суставов, повышение уровня КФК, прогрессирующая слабость мышц конечностей, нарушение походки. Выраженность мышечной слабости и скорость ее прогрессирования варьирует, и, как следствие, она долго может оставаться нераспознанной.

Классическая форма МЭД (1-го типа) наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Генетическая природа заболевания была установлена в 1994 г., когда были впервые выявлены мутации в гене эмерина (*EMD*) [7]. В настоящее время известны не менее пяти других генов, мутации в которых приводят к развитию аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной и X-сцепленной рецессивной форм этого заболевания (*LMNA*, *SYNE1*, *SYNE2*, *TMEM43* и *FHL1*). Белок эмерин является необходимым компонентом ядерной мембраны, а также важной частью внутреннего цитоскелета клетки. В комплексе с ламинном, ламининами и другими белками эмерин входит в состав сложного актинового комплекса, который фор-

мирует структуру оболочки ядра клетки, стимулирует полимеризацию актина, подавляет накопление β -катетина в ядре [13]. В российской популяции пациентов с ДКМП и подозрением на МЭД мутации в генах эмерина и ламина встретились в соотношении 4:7, что вполне типично [4]. Описаны случаи сочетания мутаций в обоих генах [15].

Клиническое наблюдение

Больной С., 38 лет, впервые обратился в Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в мае 2012 г. с жалобами на приступы учащенного сердцебиения продолжительностью до нескольких часов, перебои в работе сердца, снижение толерантности к физическим нагрузкам (умеренная одышка при подъеме на 4–5-й этаж), слабость в проксимальных мышцах конечностей, в большей степени нижних.

Из анамнеза известно, что матери больного в возрасте до 50 лет имплантирован электрокардиостимулятор (причина неизвестна). У пациента 2 сына (3 и 10 лет), клинически здоровы. С 5 лет отмечает прогрессирующую мышечную слабость, частые падения, не исключалось наличие атаксии. В 6 лет поставлен диагноз «миодистрофия», наблюдался неврологом. Периодически проводились курсы метаболической терапии с некоторым субъективным эффектом, медленное прогрессирование поражения скелетных мышц не препятствовало обучению и профессиональной деятельности (адвокат), а также регулярным занятиям плаванием, велосипедом и др. Генетическая диагностика не проводилась, однако длительное время состояние клинически расценивалось как миопатия Эрба.

С 2006 г. (с 32 лет) стал отмечать перебои в работе сердца, приступы учащенного сердцебиения, давящие боли в области сердца без связи с нагрузкой. При эхокардиографии отмечалось минимальное снижение фракции выброса (ФВ), больной наблюдался амбулаторно, постоянная терапия не назначалась. В начале 2012 г. в связи с заметным учащением приступов сердцебиения, появлением пресинкопальных состояний был госпитализирован в Республиканский кардиологический диспансер (Башкортостан). Выявлены признаки синдрома ДКМП: конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка 230 мл, ФВ 40%; при холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) без терапии — умеренная синусовая брадикардия, пароксизмы мерцания—трепетания предсердий, переходящая атриовентрикулярная (АВ) блокада 2-й степени (Мобитц 1), более 4 тыс. желудочковых экстрасистол, пробежки желудочковой тахикардии. При коронарографии изменений не было. Выдана квота на проведение радиочастотной абляции (РЧА) по поводу мерцания—трепетания предсердий в НЦССХ им. А.Н. Бакулева, откуда пациент после очной консультации был направлен в ФТК.

При осмотре в мае 2012 г. отмечалось характерное изменение походки; признаков застойной сердечной недостаточности, шумов в сердце не было. Наследственный характер заболевания не вызывал сомнений, с целью уточнения диагноза пациент был направлен в лабораторию медицинской генетики РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Сочетание личного и семейного анамнеза (наличие у матери больного нарушений ритма, потребовавших имплантации электрокардиостимулятора), двусторонних контрактур локтевых суставов, мышечной слабости в ко-

нечностях, особенностей походки, кардиомиопатии, наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца, стабильно высокого уровня КФК позволило предположить МЭД.

С целью подтверждения диагноза было проведено генетическое исследование, на которое пациент дал информированное согласие. В результате ДНК-диагностики в гене эмерина (*EMD*) была выявлена делеция с.del619C в гемизиготном состоянии (рис. 1, см. на цв. вклейке), которая приводит к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченного белка. Таким образом, диагноз МЭД 1-го типа был подтвержден. Была также проведена ДНК-диагностика матери пациента, выявлено носительство делеции с.del619C в гетерозиготном состоянии. X-сцепленный рецессивный характер наследования заболевания не требует проведения ДНК-диагностики сыновьям пациента (передача X-сцепленного рецессивного заболевания от отца к сыну невозможна).

С учетом прогрессирующего характера кардиомиопатии, наличия не только гемодинамически значимых пароксизмов мерцания—трепетания предсердий, но и желудочковой эктопии в сочетании с нарушениями проводимости (что препятствовало назначению терапии) первоочередной задачей представлялась имплантация кардиовертера-дефибриллятора, несмотря на относительно сохранную ФВ. В дальнейшем планировалось назначение амиодарона с оценкой его эффекта и решением вопроса о целесообразности РЧА по поводу наджелудочковых аритмий.

Пациент был госпитализирован в НЦССХ им. А.Н. Бакулева. При эхокардиографии: конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка 6,7 см, КДО 198 мл, конечно-систолический объем (КСО) 116 мл, ФВ 43%, левое предсердие 4,2 см, правое 4,0 см, правый желудочек не расширен, митральная и трикуспидальная регургитация 1-й степени. 30.05.12 выполнена линейная РЧА правого перешейка, 01.06.12 — имплантация двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора. Начата терапия амиодароном (с постепенным снижением дозы до 200 мг/сут), варфарином, престариумом. Через 1 мес проведено холтеровское мониторирование: число желудочковых экстрасистол не превышало 1 тыс. в сутки, тахикардия не регистрировалась. Однако в связи с повышением уровня T_4 до 20 ммоль/л (при нормальном уровне тиреотропного гормона) по месту жительства доза амиодарона была снижена до 100 мг/сут. Физические нагрузки в это время переносил удовлетворительно.

С ноября 2012 г. без видимой причины отметил заметное ухудшение самочувствия: нарастание общей слабости, одышки, выраженное снижение толерантности к нагрузкам, появление ощущения учащенного неритмичного сердцебиения, отеков голени и стоп, вздутие живота. В январе был госпитализирован по месту жительства: регистрировалось трепетание предсердий с частотой 76–130 в минуту. При эхокардиографии: КДР левого желудочка 6,8 см, ФВ 16%, митральная и трикуспидальная регургитация 3-й степени. К лечению добавлены диуретики. Выписан без существенного улучшения, для определения дальнейшей тактики лечения 08.02.13 госпитализирован в отделение кардиологии ФТК.

При поступлении состояние средней тяжести. Рост 180 см, масса тела 77 кг. Отмечается резкая бледность с

желтушным оттенком. Лицо гипомимично, однако движения лицевых мышц и языка сохранены, глотание не нарушено, движения глаз, подвижность головы и шеи — в полном объеме (включая запрокидывание головы назад). Двусторонний птоз верхних век, усиливающийся в вечернее время. Явной асимметрии мышц спины, гиперлордоза не выявлено; «крыловидные» лопатки. Двусторонние сгибательные контрактуры локтевых суставов. Мышечная сила в конечностях снижена, преимущественно в проксимальных отделах. Явно выражена слабость мышц тазового пояса (ходит, сильно переваливаясь с боку на бок). Пастозность голеней и стоп. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 120 уд/мин. Артериальное давление 110/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень +8 см от края реберной дуги, чувствительная. Селезенка не пальпируется.

Результаты анализов крови: группа крови А (II), ре-зус-фактор отрицательный. Эритроциты 5,5 млн/мкл, гемоглобин 162,3 г/л, гематокрит 48,8%, лейкоциты $9,3 \cdot 10^9$ /л, формула не изменена, тромбоциты 234 тыс./мкл, скорость оседания эритроцитов 8 мм/ч. Общий белок 65 г/л, альбумин 42,4 г/л, общий билирубин 28,4 мкмоль/л, прямой билирубин 6,3 мкмоль/л, креатинин 0,96 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации 93 мл/мин, мочевиная кислота 752,2 мкмоль/л, γ -глутаматтрансфераза 56 ед/л, КФК 458 ед/л, МВ-фракция КФК 39 ед/л, Na 143 мэкв/л, К 3,4 мэкв/л. С-реактивный белок 4+, фибриноген 4,17 г/л, Международное нормализованное отношение 2,73, T_4 28,6 пмоль/л, тиреотропный гормон 4,4 мкМЕ/л. Результаты анализов мочи: 0,53% белка, 1250 эритроцитов/мл.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови не выявлено генома вирусов герпеса 1, 2, 6 и 8-го типов, Эпштейна—Барр, herpes zoster, цитомегаловируса, парвовируса В19. Антикардальные антитела (ФНЦ трансплантологии): антинуклеарного фактора (с антигеном сердца быка) нет, антитела к антигенам эндотелия и волокон проводящей системы 1:160, к антигенам кардиомиоцитов и гладкой мускулатуры 1:80 (в норме 1:40).

На ЭКГ при поступлении (рис. 2, а): атипичное трепетание предсердий с периодом волн FF 0,20 с, ЧСС 90 уд/мин, полная блокада правой ножки пучка Гиса (QRS 0,16 с), признаки гипертрофии обоих желудочков. При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру: трепетание предсердий с коэффициентом проведения 2:1—4:1. Работа кардиовертера-дефибриллятора в режиме VVI (20% от общего количества QRS) с ЧСС 75 уд/мин. ЧСС днем 74—126 уд/мин (среднее 85 уд/мин), ночью 67—88 уд/мин (среднее 76 уд/мин). Желудочковых экстрасистол 787, 18 куплетов, 1 триплет. Сегмент ST—T без диагностически значимой динамики. При тестировании кардиовертера-дефибриллятора эпизодов устойчивой желудочковой тахикардии не выявлено, стимуляция желудочков за период наблюдения составила 17%.

По данным эхокардиографии, КДР левого желудочка 7,0 см, КДО 305 мл, КСО 188 мл, ФВ около 30%, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка 0,6 см; нарушений локальной сократимости нет. Правый желудочек 2,8 см, левое предсердие 187 мл, правое 148 мл. Нижняя полая вена на вдохе не спадается. Митральная (1-й степени) и трикуспидальная (2-й степе-

ни) регургитация. Среднее давление в легочной артерии 40—46 мм рт.ст.

Таким образом, МЭД была подтверждена генетически. Данных за сопутствующий миокардит как причину декомпенсации получено не было: отсутствовала связь с инфекцией, не выявлено генома кардиотропных вирусов и значимого повышения титра антикардиальных антител. По-видимому, имело место прогрессирование основного заболевания; могло сыграть отрицательную роль интервенционное лечение (РЧА, имплантация кардиовертера), на что указывало нарастание степени трикуспидальной недостаточности с появлением застоя по большому кругу. Рассматривался вопрос о реимплантации CRT-D, однако процент правожелудочковой стимуляции на фоне предсердной тахикардии был не очень высоким (20%), отмечалась блокада правой ножки пучка Гиса, что не давало оснований для такого шага. Сохранялся эффект амиодарона в отношении желудочковых аритмий (срабатываний кардиовертера не было); изменения тиреоидного статуса (эутиреоидная гипертироксинемия) не требовали коррекции.

Однако в качестве наиболее вероятной непосредственной причины ухудшения состояния рассматривали устойчивое (вероятно, инцизионное) трепетание предсердий с умеренной тахисистолией (β -адреноблокаторы не назначали в связи с тенденцией к гипотензии). Было принято решение о попытке восстановления синусового ритма методом электроимпульсной терапии. После исключения внутрисердечного тромбоза доза амиодарона была увеличена до 400 мг/сут. Через 10 сут проведена дефибриляция разрядом 200 Дж, которая осложнилась развитием желудочковой тахикардии с ЧСС 200 уд/мин (купирована повторным разрядом), а также недостаточной вентилиацией со снижением сатурации до 86%, что потребовало проведения искусственной вентилиации легких мешком Амбу. В дальнейшем на ЭКГ регистрировался синусовый ритм с периодами включения стимулятора (см. рис. 2, б).

Клинический диагноз звучал следующим образом: МЭД (мутация c.del619C в 6-м экзоне гена *EMD*) с развитием ДКМП. Нарушения ритма и проводимости сердца: синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия), АВ-блокада 1—2-й степени, полная блокада правой ножки пучка Гиса, пароксизмальная форма мерцания—трепетания предсердий. РЧА правого перешейка 30.05.12, персистирующая форма атипичного трепетания предсердий, желудочковая экстрасистолия, пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии, имплантация кардиовертера-дефибриллятора от 01.06.12. Восстановление синусового ритма методом электроимпульсной терапии от 22.02.13, осложнившееся развитием желудочковой тахикардии. Относительная недостаточность митрального (1-й степени) и трикуспидального (2-й степени) клапанов. Умеренная легочная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, II—III ФК по NYHA. Холестатический синдром. Эутиреоидная гипертироксинемия. Медикаментозная гиперурикемия.

Была проведена терапия амиодароном 400 мг/сут, престариумом 2,5 мг, фуросемидом 40—80 мг ежедневно, варфарином, аллопуринолом, KCl, урсосаном, креоном.

Состояние больного несколько улучшилось, сократились до +3—4 см размеры печени, купировались явления холестаза; однако периодически (1—2 раза в сутки) воз-

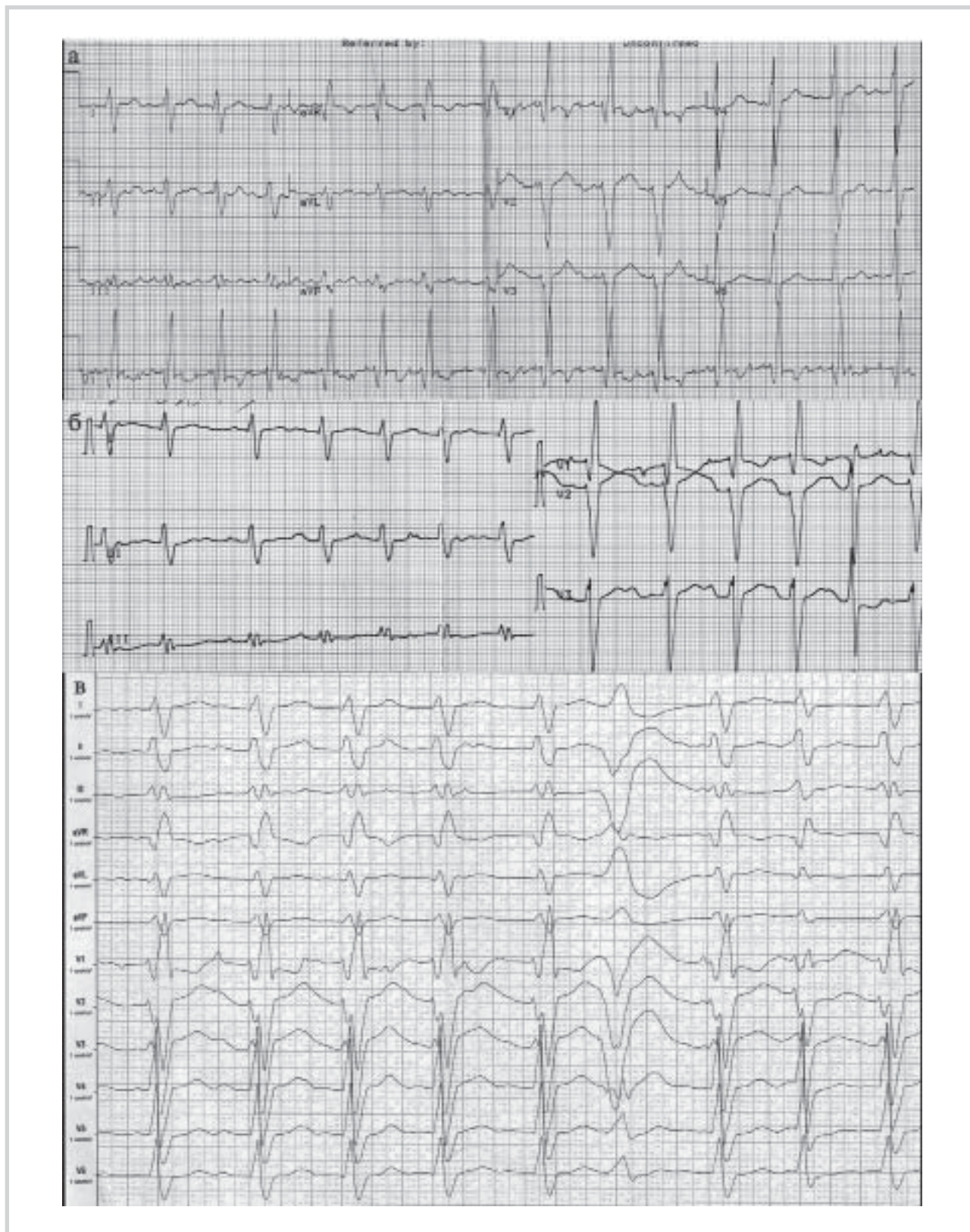


Рис. 2. Электрокардиограммы пациента С.

а — при поступлении в клинику в феврале 2013 г.; б — после электрической дефибриляции; в — после повторных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора; скорость записи 25 мм/с (а, б) и 50 мм/с (в).

никали эпизоды усиления одышки, выраженной общей слабости, которые провоцировались минимальной физической нагрузкой (несколько шагов). При попытке переключения кардиовертера в режим DDD отмечено ухудшение самочувствия на фоне нарастания правожелудочковой стимуляции. Повторная РЧА, а также кардиоверсия в случае рецидива трепетания предсердий представлялись нецелесообразными. С учетом быстрого прогрессирования болезни в течение последнего полугодия, отсутствия перспектив медикаментозного и интервенционного лечения пациент был направлен в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, где 11.03.13 решением консилиума рекомендована госпитализация по программе потенциального реципиента на трансплантацию сердца. Анестезиологом не рекомендовано использовать ингаляционные галогеносодержащие анестетики и депполяризующие миорелаксанты.

На время ожидания пациент вернулся домой, где впервые отметил потерю сознания, купированную разрядом кардиовертера. Доза амиодарона была увеличена до 600 мг/сут. В ближайшие сутки разряды повторились. Больной прилетел в Москву, 18.03.13 был консультирован в ФТК: подтверждено повторное срабатывание кардиовертера по поводу желудочковой тахикардии, отмечена частая экстрасистолия (см. рис. 2, в). На следующий день самостоятельно обратился в приемное отделение ФНЦ трансплантологии, где развилась потеря сознания с повторными разрядами кардиовертера. Экстренно госпитализирован в отделение реанимации, где ему была выполнена постановка периферической вено-артериальной системы вспомогательного кровообращения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) с сохранением перфузии нижней конечности (ФВ при поступлении составила 22%). Центральная гемодинамика на фоне ЭКМО (20.03.13): артериальное давление 75 мм рт.ст., ЧСС 114 уд/мин, сердечный индекс 0,8 л/мин/м², давление заклинивания легочных капилляров 15 мм рт.ст.

Включен в лист ожидания; 21.03.13 выполнена ортотопическая трансплантация сердца (член-корр. РАМН, проф. Д.В. Шумаков), в качестве индукционной иммуносупрессии использован симулект (базиликсимаб); 22.03.13 удалена система вспомогательного кровообращения. Начата терапия прографом (такролимусом) 5 мг/сут с концентрацией в крови 18,0—12,7 нг/мл, метилпреднизолоном 4 мг/сут и майфортиком (микофеноловой кислотой) 720 мг/сут. При повторных биопсиях миокарда признаков отторжения нет. Послеоперационный период осложнился появлением геморрагической жидкости в полости перикарда (проводилась пункция); усугубления признаков миопатии не отмечено. Выписан домой через 26 сут после операции.

При контрольном обследовании в ФТК через 1,5 мес признаков дисфункции трансплантированного сердца, а также печени и почек не выявлено: на ЭКГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ЧСС днем 88—120 уд/мин (средняя 98 уд/мин), КДР левого желудочка 4,4 см, ФВ 68%, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка 1,0 см, правый желудочек 2,1 см, толщина стенки 5 мм. В связи с выявленным в крови геномом цитомегаловируса проведена терапия валганцикловиром 900 мг/сут с достижением отрицательной ПЦР. На январь 2014 г. состояние пациента стабильное.

При морфологическом исследовании эксплантированного сердца расхождения диагнозов не отмечено: масса сердца 470 г, миокард дряблый, однородный, розово-коричневого цвета. В левом желудочке и межжелудочковой перегородке выраженный диффузно-очаговый кардиосклероз, в очагах склероза и по периферии — атрофия кардиомиоцитов (см. рис. 3, на цв. вклейке). Полиморфизм кардиомиоцитов: наряду с тенденцией к атрофии (участки истончения по длине до 7—8 мкм), встречаются нормотрофные и гипертрофированные клетки; их соотношение неравномерное. Встречаются миоциты с распадающимися, уродливыми ядрами и перинуклеарным отеком, участки апоптоза. Периартериальное разрастание коллагеновых волокон. Отек интерстиция. В правом желудочке умеренная дистрофия кардиомиоцитов, легкая степень диффузного склероза. Данная картина (особенно различия в размерах кардиомиоцитов с их атрофией) весьма типична для МЭД [6].

Обсуждение

Представленное наблюдение, помимо редкости самой патологии, имеет целый ряд особенностей, заслуживающих обсуждения в первую очередь с клинической точки зрения. С синдромом ДКМП оказалось 3 пациента с генетическими миопатиями: все они были на 10—20 лет моложе описанного больного и погибли от терминальной сердечной недостаточности. Вместе с тем трансплантация при оценке тяжести заболевания практически равнозначна смерти — таким образом, все больные с миопатиями оказались в ряду наиболее тяжелых.

Генетический диагноз (мутация в гене десмина) ранее был поставлен лишь 1 из 3 пациентов на основании аутопсии; у него же подтверждено наличие острого миокардита [1]. Присоединение миокардита является фактором, резко ухудшающим прогноз при генетических кардиомиопатиях, в связи с чем его своевременная диагностика исключительно важна. В представленном случае у нас не было оснований для такого диагноза, в том числе в период декомпенсации, что и подтвердило исследование эксплантированного сердца (признаков воспаления не выявлено).

Оценка уровня антикардиальных антител, одного из основных маркеров иммунного миокардита, при генетических миопатиях должна проводиться с осторожностью: в частности, изолированное повышение антител к антигенам кардиомиоцитов может отражать вторичную иммунную реакцию на генетически обусловленную гибель клеток. В то же время этот механизм может приобретать самостоятельное значение в прогрессировании дисфункции миокарда и требовать лечения. Так, при 5-летнем наблюдении 311 здоровых родственников пациентов с первичной ДКМП отмечено более частое развитие картины ДКМП у тех из них, у кого исходно определялись в крови антикардиальные антитела (ОР 2,26; 95% ДИ 1,0—5,1; $p=0,03$) [8]. Показано также, что при аутосомно-доминантной форме МЭД титр антител к тропонину I возрастает по мере наблюдения и может рассматриваться как ранний маркер поражения сердца [16]. В нашем случае титры антикардиальных антител оставались достаточно низкими (1:80—1:160 при норме 1:40, в отсутствие АНФ).

Причины быстрой декомпенсации у описанного больного остались не вполне ясны. В микропрепаратах

сердца, особенно левого желудочка, отмечен достаточно выраженный (не только диффузный, но и очаговый) фиброз в сочетании с атрофией кардиомиоцитов, что само по себе можно считать реальной основой декомпенсации; однако проводить прямые клинико-морфологические корреляции и судить о том, почему «время пришло» именно сейчас, очень сложно. Наконец, мы не можем исключить отрицательное влияние на сложившиеся компенсаторные механизмы проведенного интервенционного вмешательства (как РЧА, так и имплантации кардиовертера-дефибриллятора).

Сообщения об успешных процедурах РЧА у больных с генетическими миопатиями единичны, в основном они касаются наджелудочковых нарушений ритма при миодистрофии Дюшена и миотонической дистрофии [5, 11]. При МЭД с ДКМП описана РЧА-деструкция АВ-узла с имплантацией стимулятора, однако в дальнейшем пациент погиб от аритмии [9]. На определенных этапах болезни РЧА может сыграть положительную роль, однако при тяжелой кардиомиопатии с прогрессирующим поражением мышцы сердца и неуклонным падением ее сократимости устранение аритмии с помощью РЧА уже не оказывает радикального влияния на течение заболевания.

В отношении имплантируемых устройств ситуация сложнее. Стимуляторы и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы являются эффективными средствами профилактики внезапной смерти у больных с МЭД, однако могут приводить к нарастанию межжелудочковой диссинхронии и трикуспидальной недостаточности. Случаев проведения ресинхронизирующей терапии у пациентов с данным видом миопатии не описано, при других эффектах был получен у единичных больных [19]. Наш собственный опыт CRT-D-терапии у пациента с неутонченной миопатией оказался неудачным, несмотря на абсолютные показания к ней (рецидивирующая устойчивая желудочковая тахикардия на фоне синусовой брадикардии, АВ-блокады и межжелудочковой диссинхронии с ФВ 25—30%).

В существующих рекомендациях по имплантации кардиовертеров наследственные миопатии пока не рассматриваются, в отличие от многих каналопатий [3], хотя она признается возможной «у пациентов с семейной (наследственной) кардиомиопатией, ассоциированной с внезапной смертью» (Пб, С). Однако специалисты по прогрессирующим миопатиям с вовлечением сердца называют этот вид лечения одним из основных [14]. Вероятно, в ближайшее время удастся выделить, как и при других генетических заболеваниях, особо значимые факторы риска внезапной смерти, которые будут определять тактику, помимо собственно диагноза. Вероятно, уже появление синдрома ДКМП с тенденцией к снижению ФВ должно рассматриваться как такой фактор риска.

В случае с нашим больным, несмотря на отсутствие у него на тот момент генетического диагноза и общепризнанных показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора, мы исходили из несомненного прогрессирования поражения сердца за последние годы: можно было ожидать дальнейшего снижения ФВ, что очень скоро и произошло. Кроме того, наши наблюдения показывают, что сам факт наличия генетической (не изолированной воспалительной) основы синдрома ДКМП оказывается более значимым для срабатывания кардиовертера, чем

низкая ФВ [2]. Случаи оправданной превентивной имплантации кардиовертера описаны у пациентов с МЭД моложе 15 лет без факторов риска внезапной смерти [16]. В то же время и наличие кардиовертера не всегда спасает их от внезапной смерти, в том числе вследствие гиперкапнической дыхательной недостаточности при поражении дыхательных мышц [22]. У нашего пациента начавшийся, несмотря на терапию амиодароном, «электрический шторм» привел к серии повторных срабатываний кардиовертера, и трансплантация оказалась единственно возможным и своевременным выходом.

Безусловно, характер основного заболевания осложняет решение вопроса о трансплантации сердца: у пациентов с генетическими миопатиями описаны трудности анестезиологического пособия в связи с поражением дыхательных мышц (длительный период интубации и пр.), вовлечением задних шейных мышц, повышенный риск аспирации (гастральный рефлюкс), рабдомиолиза, злокачественной гипертермии (нарушение метаболизма Ca^{2+} в скелетных мышцах с развитием острых контрактур под действием анестетиков), усугубление периферической миопатии под действием стероидов вследствие стимуляции катаболического пути АКТ1/FOXO1, снижения синтеза белков, гипокалиемии. В то же время в пользу больного были его молодость, отсутствие необратимых внекардиальных изменений и очевидного поражения дыхательной мускулатуры.

Использование тотальной внутривенной анестезии и минимальной дозы метилпреднизолона позволило избежать наиболее серьезных осложнений. Влияние кортикостероидов на течение миопатий противоречиво: по крайней мере при одной из них (миодистрофии Дюшена) доказано положительное влияние препаратов не только на периферические мышцы, но и на кардиомиопатию: при двухлетнем наблюдении за 63 пациентами, получавшими стероиды (в сравнении с 23 не получавшими), отмечено снижение смертности на 76% (ОР 0,24; 95% ДИ 0,07—0,91; $p=0,0351$) за счет смертности от сердечной недостаточности (0% против 22%, $p=0,0010$) и новых случаев кардиомиопатии на 65% (ОР 0,38; 95% ДИ 0,16—0,90; $p=0,0270$, [20]). Стероиды рекомендованы для лечения миодистрофии Дюшена, их эффект объясняют стабилизацией мембран.

В литературе [6] доступны очень немногочисленные описания успешной трансплантации сердца у больных с МЭД (около 16 в базе данных Medline), первое из них появилось в 1987 г. Отечественных описаний, по-видимому, нет. По данным крупных центров по трансплантации сердца, реципиенты с миопатиями составили от 1% (из 582, Берлин, [17]) до 2% (из 311, Мадрид, [18]), их средний возраст — 25 и 39 лет. Прогрессирования миопатии не отмечено, число осложнений не отличалось от остальных, однако один из больных умер внезапно через 27 мес после операции [17].

Наконец, необходимо сказать о схеме иммуносупрессии, примененной у нашего пациента. Базиликсимаб (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-2 CD25) показал высокую эффективность в профилактике острого отторжения трансплантата, в том числе сердца [10]. Такролимус, альтернатива циклоспоруину, конкурентно ингибирует кальциневрин, обеспечивая Са-зависимое блокирование путей передачи Т-клеточ-

ных сигналов. Микофенолат ингибирует синтез гуанозинновых нуклеотидов, подавляя ключевой фермент синтеза пуринов, и дополняет действие ингибиторов кальциневрина, воздействующих на Т-лимфоциты в фазе покоя клеточного цикла. В одной из последних работ оценен 10-летний опыт применения этой схемы в сравнении с циклоспорином: при одинаково высокой выживаемости (66,7 и 80,0%) такролимус обеспечивал меньшую частоту острого отторжения и васкулопатии пересаженного сердца [12].

Таким образом, представлено описание больного с редким, генетически верифицированным вариантом первичной ДКМП в рамках МЭД, проявления которой про-

грессировали от предсердных тахикардий, нарушений проводимости и желудочковой экстрасистолии (проведены РЧА и превентивная установка кардиовертера-дефибриллятора с последующим назначением амиодарона) до сердечной недостаточности III–IV ФК и «электрического шторма» с неоднократным срабатыванием кардиовертера, что потребовало подключения системы вспомогательного кровообращения ЭКМО и экстренного выполнения трансплантации сердца. Несмотря на отсутствие геноспецифической терапии, комплекс современных хирургических методик в сочетании с оптимальной схемой иммуносупрессии позволил спасти пациента и вернуть его к полноценной жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благоева О.В., Заключенская Е.В., Куприянова А.Г. и др. Фатальный острый миокардит у больного с редким вариантом десминопатии (клинический, морфологический, генетический диагноз). Кардиология и сердечно-сосуд хир 2012; 5: 75–82.
2. Благоева О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Результаты имплантации ресинхронизирующих устройств и кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с ДКМП. Всероссийский съезд аритмологов, 5-й: Материалы. Анналы аритмол 2013; 2: 160 (приложение).
3. Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М: МАКСПРЕСС 2013.
4. Руденская Г.Е., Тверская С.М., Чухрова А.Л. и др. Клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое исследование мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса. Журн неврол и психиатр 2006; 106: 10: 58–85.
5. Asbach S., Gutleben K.J., Dahlem P. et al. Myotonic dystrophy initially presenting as tachycardiomyopathy successful catheter ablation of atrial flutter. *Cardiol Res Pract* 2010; 24: 2010. pii: 383852.
6. Baur X., Witt T.N., Pongratz D. et al. [Dominant autosomal humeroperoneal syndrome with early contractures and cardiomyopathy (Emery-Dreifuss syndrome)]. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 15: 738–745.
7. Bione S., Maestrini E., Rivella S. et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1994; 8: 323–327.
8. Caforio A.L., Mahon N.G., Baig M.K. et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation* 2007; 115: 1: 76–83.
9. Carvalho A.A., Levy J.A., Gutierrez P.S. et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: anatomical-clinical correlation (case report). *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 4: 1123–1127.
10. Delgado J.F., Vaqueriza D., Sánchez V. et al. Induction treatment with monoclonal antibodies for heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2011; 25: 1: 21–26.
11. Finsterer J., Stöllberger C., Steger C., Gatterer E. Catheter ablation of multiple accessory pathways in duchenne muscular dystrophy. *Korean Circ J* 2013; 43: 2: 115–118.
12. Guethoff S., Meiser B.M., Groetzner J. et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 4: 629–634.
13. Holaska J.M., Wilson K.L. Multiple roles for emerin: implications for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Anat Rec A Dis Mol Cell Evol Biol* 2006; 288: 7: 676–680.
14. Lattanzi G., Benedetti S., Bertini E. et al. Laminopathies: many diseases, one gene. Report of the first Italian Meeting Course on Laminopathies. *Acta Myol* 2011; 30: 2: 138–143.
15. Muntoni F., Bonne G., Goldfarb L.G. et al. Disease severity in dominant Emery–Dreifuss is increased by mutations in both emerin and desmin proteins. *Brain* 2006; 129: 5: 1260–1268.
16. Nigro G., Russo V., Ventriglia V.M. et al. Early onset of cardiomyopathy and primary prevention of sudden death in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Dis* 2010; 20: 3: 174–177.
17. Rees W., Schüller S., Hummel M., Hetzer R. Heart transplantation in patients with muscular dystrophy associated with end-stage cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 5: 804–807.
18. Ruiz-Cano M.J., Delgado J.F., Jiménez C. et al. Successful heart transplantation in patients with inherited myopathies associated with end-stage cardiomyopathy. *Transplant Proc* 2003; 35: 4: 1513–1515.
19. Russo V., Rago A., Antonio Papa A., Nigro G. Cardiac resynchronization improves heart failure in one patient with myotonic dystrophy type 1. A case report. *Acta Myol* 2012; 31: 2: 154–155.
20. Schram G., Fournier A., Leduc H. et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 9: 948–954.
21. van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Rijsingen I.A., van den Berg M.P. et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 6: 628–636.
22. Zaim S., Bach J., Michaels J. Sudden death in an Emery-Dreifuss muscular dystrophy patient with an implantable defibrillator. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 4: 325–329.