

Особенности течения кардиомиопатий, обусловленных мутациями гена тропонина I

М.В. Ющенко¹, Е.В. Шляхто², Г.А. Новик¹, А.А. Костарева², А.Я. Гудкова³

¹ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия

²ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени академика В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

³ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия

Ющенко М.В. — аспирант второго года обучения кафедры педиатрии имени профессора И.М. Воронцова ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (СПбГПМА); Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, директор ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени академика В.А. Алмазова Росмедтехнологий»; Новик Г.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И.М. Воронцова ФПК и ПП СПбГПМА; Костарева А.А. — к.м.н., заведующая лабораторией молекулярной генетики ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени академика В.А. Алмазова Росмедтехнологий»; Гудкова А.Я. — д.м.н., заведующая лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 194100. Тел.: +7 (812) 295–14–04. E-mail: ten_puppies@mail.ru (Ющенко Марина Витальевна).

Резюме

Представлен обзор литературы, посвященный клиническим и генетическим аспектам кардиомиопатий, обусловленных мутациями гена сердечного тропонина I. Отражены значительная клиническая гетерогенность заболевания с развитием как гипертрофического, так и рестриктивного фенотипов и высокий риск внезапной смерти.

Ключевые слова: тропонин I, гипертрофическая кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, кардиология.

Clinical features of cardiomyopathies caused by cardiac troponin I mutations

M.V. Youshenko¹, E.V. Shlyakhto², G.A. Novik¹, A.A. Kostareva², A.Ya. Gudkova³

¹St Petersburg State Pediatric Medical Academy, St Petersburg, Russia

²Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

³Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: St Petersburg State Pediatric Medical Academy, 2 Litovsky st., St Petersburg, Russia, 194100. Phone: +7 (812) 295–14–04. E-mail: ten_puppies@mail.ru (Youshenko Marina, postgraduate student).

Abstract

Clinical and genetic aspects of cardiomyopathies caused by cardiac troponin I mutations are observed. Apparent clinical heterogeneity with development of both hypertrophic and restrictive phenotypes and high risk of sudden death are presented.

Key words: troponin I, hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, cardiology.

Статья поступила в редакцию: 07.06.09. и принята к печати: 20.11.09.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) принадлежит к числу наиболее распространенных наследственных заболеваний сердца и, согласно Экспертному Соглашению по ГКМП, частота встречаемости данного заболевания среди взрослого населения составляет в среднем 1:500 (0,2 %) [1]. В Российской Федерации исследования частоты встречаемости этой патологии не проводились, но сходные показатели среди североамериканской, западноевропейской, дальневосточной (Япония) и ближневосточной (Израиль) популяций [2] дают основание предполагать,

что в нашей стране когорта больных ГКМП также весьма значительна. Наименее изученной остаётся эпидемиология этого заболевания среди детей. На основе отдельных клинических исследований годовая выявляемость ГКМП в детском возрасте оценивается как 0,3–0,5 % [3].

ГКМП является одной из основных причин внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно среди молодого поколения (до 30 лет) и профессиональных спортсменов. Годовая смертность от ВСС, обусловленной ГКМП, составляет 1–2 % среди детей и подростков и 0,5–1 % — среди взрослых [4].

Диагностика ГКМП, сопровождающихся умеренной гипертрофией, чрезвычайно сложна. Однако именно среди этих пациентов риск синдрома ВСС наиболее высок. Среди генов, ответственных за развитие ГКМП с умеренной гипертрофией миокарда, заслуживает внимания ген, кодирующий выработку сердечного тропонина I. В ряде случаев ГКМП, вызванная мутациями тропонина I, протекает бессимптомно и впервые проявляется синдромом ВСС.

Важной особенностью ГКМП, в том числе вызванной мутациями гена тропонина I, является выраженная фенотипическая гетерогенность. Более того, при мутациях этого гена возможно развитие как гипертрофической, так и рестриктивной (РКМП) форм кардиомиопатии среди членов одной семьи.

Мутации гена тропонина I, как причина развития кардиомиопатий

Белки тропонинового комплекса — тропонин I, тропонин T, тропонин C, α -тропомиозин — входят в состав тонких филаментов структуры саркомера и являются ключевыми белками Ca^{2+} -опосредованной регуляции процесса сокращения/расслабления.

Ген сердечного тропонина I (TNNI3) располагается на 19 хромосоме (19p13.2–19q13.2) и состоит из 8 экзонов, кодирующих пептид длиной 210 аминокислот. Тропонин I отвечает за Ca^{2+} -чувствительное ингибирование актин-миозинового взаимодействия. Высокая внутриклеточная концентрация Ca^{2+} обуславливает связь тропонина I с тропонином C, ликвидируя тем самым его ингибиторное влияние на актин. Во время диастолы внутриклеточная концентрация ионов кальция снижается, нарушая взаимодействие тропонина I с тропонином C, что инициирует ингибиторное влияние тропонина I на актин. Таким образом, тропонин I обеспечивает связь между изменениями внутриклеточной концентрации кальция и процессом сокращения [5].

Особенности течения кардиомиопатий, обусловленных мутациями гена тропонина I, изучаются на основе анализа клинических случаев заболевания и в эксперименте.

На настоящий момент известно не менее 27 мутаций гена тропонина I, вызывающих ГКМП. Большинство мутаций являются точечными. Благодаря изучению биологических моделей и исследованиям *in vitro*, удалось установить, что механизмы воздействия мутаций ингибиторного региона и мутации дистальной части гена различаются [6]. Это приводит к различиям в клинической картине заболевания. Ведущую роль играет нарушение чувствительности к ионам кальция. При повреждении ингибиторного участка даже в процессе диастолы при низкой концентрации ионов кальция в цитоплазме тонкие филаменты частично остаются связанными с миозином. Это приводит к нарушению изоволюмической релаксации и раннего быстрого заполнения левого желудочка. Клинически это проявляется развитием диастолической дисфункции и снижением максимальной силы сокращения миокарда. При мутации дистальной части молекулы чувствительность тропонинового комплекса к кальцию

снижается и взаимодействие тропонина I и C нарушается. Клинически такой вариант проявляется изолированной верхушечной гипертрофией.

J. Du et al. (2006, 2008) в эксперименте с использованием трансгенных мышей изучали особенности ГКМП вследствие R193H мутации тропонина I. По результатам исследования была выявлена ассоциация этой мутации с формированием диастолической дисфункции. Нарушение расслабления миокарда — главное проявление ГКМП с мутацией R193H тропонина I у трансгенных мышей [7–8].

В экспериментах B. Iorga (2008) показано, что мутация Lys184del тропонина I также нарушает мышечное расслабление и вызывает повышение сократимости миофибрилл трансгенных мышей, связанное с повышением чувствительности к ионам Ca^{2+} [9].

В результате исследования мутации R145G на трансгенных мышцах было высказано предположение о том, что фенотипические проявления ГКМП, наиболее вероятно, являются результатом компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы, активизированных с помощью: 1) повышения энергетических затрат сердца, 2) замедленного расслабления (диастолической дисфункции) миокарда, 3) недостаточного ингибиторного влияния тропонина I [10].

Таким образом, мутации гена тропонина I могут быть причиной развития как гипертрофической, так и рестриктивной (РКМП) форм кардиомиопатий. Причиной ГКМП могут быть мутации более чем в 10 генах саркомера, тогда как в качестве причины РКМП описаны мутации в генах пяти белков — тропонина I [11], десмина [12], тропонина T [13], α -актина [14] и β -миозина [15]. Частота мутаций гена тропонина I среди больных ГКМП составляет по последним данным не более 5 % [4], а среди больных РКМП — около 30 % [16].

Особенности ГКМП, ассоциированных с мутациями гена тропонина I

В масштабном исследовании, охватывающем 748 пациентов с ГКМП [17], мутации гена тропонина I наблюдались у 3 % пациентов и характеризовались 50 % пенетрантностью, широким диапазоном толщины стенки миокарда, выраженной гетерогенностью клинических проявлений между разными семьями и даже внутри одной семьи. Так, например, в трёх поколениях одной семьи наблюдались: умеренная асимметричная гипертрофия (бабушка), отсутствие проявлений болезни (дочь, носитель мутации) и концентрическая гипертрофия 4 см (12-летний внук). Также, наряду с семьями с тяжело протекающим заболеванием, были описаны лёгкие формы болезни. При этом в отличие от заболевания, вызванного мутациями в гене тропонина T, было отмечено отсутствие случаев ВСС при легком течении болезни.

J. Mogensen et al. (2003) описали большую семью с мутацией тропонина I, в которой встречались как случаи ГКМП, так и РКМП [16].

Изучение ГКМП среди австралийской популяции выявило частоту мутаций гена тропонина I, равную 3,3 %. Было обнаружено 4 мутации: по две в 7-м и 8-м

экзонах. Заболевание характеризовалось выраженной вариабельностью возраста манифестации (15–68 лет) и разной степенью гипертрофии (7–33 мм). Во всех семьях с мутацией гена тропонина I отмечались случаи ВСС [19].

В сообщении Н. Kokado et al. (2000) описываются особенности течения ГКМП, вызванной мутацией Lys183del в гене тропонина I. Заболевание характеризуется разнообразными клиническими проявлениями и исходами, отличается выраженной пенетрантностью, ассоциацией с ВСС в любом возрасте и развитием дилатационной стадии у пациентов после 40 лет [20]. В семьях пациентов с мутацией в 8-м экзоне — Asp190Glu — встречалось значительное число ВСС [18]. Случай ВСС в 18-летнем возрасте при наличии выраженного миокардиального фиброза и асимметричной гипертрофии миокарда наблюдался в семье с мутацией Arg162Gly. В семье с мутацией Arg145Trp заболевание характеризовалось поздним началом и низким риском. Мутации тропонина I — Pro82Ser и Asp196Asn — были обнаружены у пациентов с поздним началом заболевания и отсутствием отягощенного семейного анамнеза по ГКМП [21].

Особый интерес вызывает сообщение А. Frazier et al. (2008). В нем описан случай ГКМП в семье афро-американцев, где наиболее тяжелое течение заболевания наблюдалось у пациентки, имевшей, наряду с мутацией гена тяжелых цепей бета-миозина (Arg453Ser), вышеупомянутую замену в гене тропонина I — Pro82Ser. Дети пациентки, несущие лишь по одной из указанных мутаций, имели более легкое течение заболевания. При обследовании группы из 100 афро-американцев замена в гене тропонина I Pro82Ser была выявлена у трёх человек. Авторы высказали предположение о том, что эта замена может выступать как модификатор течения ГКМП, связанной с другой мутацией, а также участвовать в формировании гипертрофии миокарда при более распространенных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, таких как артериальная гипертензия [22].

Электрокардиографические особенности

В исследовании А. Kimura et al. (1997) было показано, что мутация G203S тропонина I часто ассоциируется с синдромом WPW [23].

М. Shimizu et al. (2002) исследовали ЭКГ пациентов с ГКМП, обусловленной мутацией Lys183del сердечного тропонина I, и показали, что длительность интервала, измеряемого от Т-пика до конца Т-волны, является наиболее точным и чувствительным предиктором (в отличие от длительности интервала QT) развития ВСС и желудочковой тахикардии. Также по результатам исследования предполагается, что первым признаком заболевания у пациентов 10–15 лет может быть изменение Q-волн в отведениях II, III, aVF, V₅, V₆ [24]. В дальнейшем была показана высокая чувствительность электрокардиографии для выявления пациентов с ГКМП в стадии отсутствия гипертрофии миокарда (83 %, 88 % и 94 % для заболеваний, вызванных мутациями в генах

миозин-связывающего белка С, тропонина Т и тропонина I соответственно) [25].

МРТ особенности течения заболевания

Данные, полученные в исследовании J.C. Moon et al. (2005), продемонстрировали большие клинические перспективы использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с гадолинием при диагностике риска ВСС на фоне ГКМП, обусловленной мутациями гена тропонина I. Было показано, что степень миокардиального фиброза, выявленная с помощью МРТ у этих пациентов, отражает выраженность ремоделирования миокарда и может быть индикатором риска, наряду с генетическими и внешними факторами [26].

Особенности РКМП, ассоциированных с мутациями гена тропонина I

Как отмечалось выше, наличие в семье двух разных фенотипов — ГКМП и РКМП — может быть ассоциировано с мутацией гена тропонина I.

В 1997 году впервые была описана мутация тропонина I — Arg145Gly, приводящая к развитию ГКМП [23]. В 2002 г. было показано, что эта мутация нарушает релаксацию миокарда, что может приводить к диастолической дисфункции (ДД) сердца, в то время как гипертрофия миокарда выступает как компенсаторный механизм [27]. Эффект мутации Arg145Gly тропонина I является дозозависимым. Степень морфологических нарушений в миокарде и функциональные нарушения увеличиваются по мере увеличения экспрессии мутантного белка [28].

По данным J. Mogensen et al. (2003), мутация в 8-м экзоне — Asp190Gly — затрагивает С-терминальный регион тропонина I, определяющий его ингибиторную активность. Эта мутация может быть причиной как ГКМП, так и РКМП. В семьях пациентов с этой мутацией встречалось значительное число ВСС. Развитие РКМП с поздним началом заболевания (после 50 лет) было выявлено у носителей Arg145Trp — мутации сердечного тропонина I [18].

Т. Kubo et al. (2007) описали рестриктивный вариант течения ГКМП, частота которого составила 1,5 % от всех обследованных пациентов с ГКМП. Заболевание характеризовалось тяжелым течением и плохим прогнозом. Пятилетняя выживаемость, учитывая все причины смерти, а также трансплантацию сердца или имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, составила 56,4 %. При изучении у данных пациентов 5 саркомерных генов в 25 % случаев были выявлены мутации тропонина I (Arg145Trp и Asp190Gly), в 25 % случаев — мутации тяжелых цепей β-миозина; у 50 % пациентов мутаций саркомерных генов обнаружено не было [29].

Мутация тропонина I — R204H, рассматриваемая ранее как причина ГКМП, в 2008 году была описана в случае семейной идиопатической кардиомиопатии: после ВСС 18-летнего юноши в поле зрения врачей попала его 14-летняя сестра. В 16 лет у девушки отмечалось умеренное увеличение размеров левого предсердия, в 18 лет сформировалась РКМП с максимальной толщиной МЖП 13 мм. В последующие годы у пациентки быстро нарастала диастолическая сердечная недостаточность [30].

При обследовании 12 детей с РКМП было произведено секвенирование генов 8 саркомерных белков и гена десмина. У 4 пациентов были обнаружены мутации саркомерных белков, 2 из них — мутации гена тропонина I [14].

Заключение

Важность освещаемой проблемы определяется высокой частотой ВСС при ГКМП, протекающей зачастую с минимальными клиническими проявлениями. Одной из причин наследственной формы ГКМП с высоким риском внезапной смерти могут являться мутации в гене тропонина I. Внимание к ремоделированию миокарда с учетом малых признаков, регулярное динамическое наблюдение пробанда и членов его семьи могут улучшить прогноз заболевания. Известные гено-фенотипические корреляции помогут осуществить отбор пациентов и семей для генетического обследования.

Литература

- Maron B., McKenna J., Danielson G. et al. ACC/ESC Expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42, №9. — P. 1687–1713.
- Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease // *Am. J. Med.* — 2004. — Vol. 116, № 1. — P. 63–65.
- Nugent A.W., Daubeney P.E.F., Chondros P. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 17. — P. 1639–1646.
- Keren A., Syrris P., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression // *Nat. Clin. Practice Cardiovasc. Med.* — 2008. — Vol. 5, № 3. — P. 158–168.
- Шляхто Е.В., Гудкова А.Я., Семернин Е.Н. и др. Первичные кардиомиопатии. — СПб.: Издательство СПбГМУ, 2005. — 232 с.
- Burton D., Abdularazzak H., Knott A. Two mutations in cardiac troponin I that cause hypertrophic cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility // *Biochem. J.* — 2002. — Vol. 362, № 2. — P. 443–451.
- Du J., Zhang C., Liu J. et al. A point mutation (R192H) in the C-terminus of human cardiac troponin I causes diastolic dysfunction in transgenic mice // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2006. — Vol. 456, № 2. — P. 143–150.
- Du J., Liu J., Feng H.Z. et al. Impaired relaxation is the main manifestation in transgenic mice expressing a restrictive cardiomyopathy mutation, R193H, in cardiac TnI // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2008. — Vol. 294, № 6. — P. 2604–2613.
- Iorga B., Blaudeck N., Solzin J. et al. Lys184 deletion in troponin I impairs relaxation kinetics and induces hypercontractility in murine cardiac myofibrils // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 77, № 4. — P. 676–686.
- Wen Y., Pinto J.R., Gomes A.V. Functional consequences of the human cardiac troponin I hypertrophic cardiomyopathy mutation R145G in transgenic mice // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283, № 29. — P. 20484–20494.
- Kostareva A., Gudkova A., Sjöberg G. et al. Deletion in TNNI3 gene is associated with restrictive cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 131, № 3. — P. 410–412.
- Костарева А.А. Клиническое и экспериментальное изучение первичной кардиомиопатии, связанной с мутациями гена десмина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06. — СПб., 2006. — 22 с.
- Pinto J.R., Parvatiyar M.S., Jones M.A. et al. A troponin T mutation that causes infantile restrictive cardiomyopathy increases Ca²⁺ sensitivity of force development and impairs the inhibitory properties of troponin // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283, № 4. — P. 2156–2166.
- Kaski J.P., Syrris P., Burch M. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes // *Heart.* — 2008. — Vol. 94, № 11. — P. 1478–1484.
- Ware S.M., Quinn M.E., Ballard E.T. et al. Pediatric restrictive cardiomyopathy associated with a mutation in beta-myosin heavy chain // *Clin. Genet.* — 2008. — Vol. 73, № 2. — P. 165–170.
- Mogensen J., Kubo T., Duque M. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111, № 2. — P. 209–216.
- Mogensen J., Murphy R.T., Kubo T. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44, № 12. — P. 2315–2325.
- Mogensen J., Kubo T., Duque M. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111, № 2. — P. 209–216.
- Doolan A., Tebo M., Ingles J. et al. Cardiac troponin I mutations in Australian families with hypertrophic cardiomyopathy: clinical, genetic and functional consequences // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2005. — Vol. 38, № 2. — P. 387–393.
- Kokado H., Shimizu M., Yoshio H. et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a Lys183 deletion mutation in the cardiac troponin I gene // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102, № 6. — P. 663–669.
- Niimura H., Patton K.K., McKenna W.J. et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105, № 4. — P. 446–451.
- Frazier A., Judge D.P., Schulman S.P. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with cardiac β -myosin heavy chain and troponin I mutations // *Pediatr. Cardiol.* — 2008. — Vol. 29, № 4. — P. 846–850.
- Kimura A., Harada H., Park J.E. et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 16, № 4. — P. 379–382.
- Shimizu M., Ino H., Okeie K. et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion // *Clin. Cardiol.* — 2002. — Vol. 25, № 7. — P. 335–339.
- Konno T., Shimizu M., Ino H. et al. Phenotypic differences between electrocardiographic and echocardiographic determination of hypertrophic cardiomyopathy in genetically affected subjects // *J. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 258, № 3. — P. 216–224.
- Moon J.C., Mogensen J., Elliott P.M. et al. Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I // *Heart.* — 2005. — Vol. 91, № 8. — P. 1036–1040.
- Lang R., Gomes A.V., Zhao J. et al. Functional analysis of a troponin I (R145G) mutation associated with familial hypertrophic cardiomyopathy // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 14. — P. 11670–11678.
- James J., Zhang Y., Osinska H. et al. Transgenic modeling of a cardiac troponin I mutation linked to familial hypertrophic cardiomyopathy // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87, № 9. — P. 805–801.
- Kubo T., Gimeno J.R., Bahl A. et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49, № 25. — P. 2427–2436.
- Gambaran F.I., Tagliani M., Arbustini E. Pure restrictive cardiomyopathy associated with cardiac troponin I gene mutation: mismatch between the lack of hypertrophy and the presence of disarray // *Heart.* — 2008. — Vol. 94, № 10. — P. 1257–1263.