

## СИНДРОМ БАРТА: КРАТКИЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

БЕРДОВСКАЯ А.Н.<sup>1</sup>, МИКЛАШ Н.В.<sup>2</sup>, ЯХИМЧИК А.И.<sup>2</sup>, МОТЮК И.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Гродненская областная детская клиническая больница, г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Гродненский областной клинический перинатальный центр, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 118-125.

## BARTH'S SYNDROME: BRIEF REVIEW AND CLINICAL CASE

BIARDOUSKAYA N.M.<sup>1</sup>, MIKLASH N.V.<sup>2</sup>, YAKHIMCHYK H.I.<sup>2</sup>, MOTYUK I.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Grodno Children's Regional Clinical Hospital, Grodno, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):118-125.

---

### Резюме.

В статье описывается редкое прогрессирующее заболевание сердечно-сосудистой системы, наследственная митохондриальная патология – синдром Барта (3-метилглутаконовая ацидурия 2-го типа). Приводится список заболеваний для дифференциальной диагностики. Рассматривается случай клинического наблюдения синдрома Барта. В представленном случае заболевание манифестировало в возрасте до года и проявилось признаками сердечной недостаточности, мышечной гипотонии, снижением количества нейтрофилов в периферической крови. Ребенок неоднократно наблюдался в стационаре. Получал лечение ингибитором ангиопревращающего фермента, дигоксином, ацетилсалициловой кислотой. Консультирован генетиком. Выявлена сплайсинг-мутация в 3-ем экзоне гена тафазина. Сочетание в клинической картине признаков сердечной недостаточности, мышечной гипотонии, белково-энергетической недостаточности, нейтропении, начало на первом году жизни, снижение сократительной способности миокарда левого желудочка, увеличение размеров сердца и снижение его сократительной способности послужили основанием заподозрить данное заболевание. Синдром Барта подтвержден при генетическом обследовании.

*Ключевые слова:* дети, миокардиопатия, диагностика, сердечная недостаточность, нейтропения, мутация гена тафазина, лечение.

### Abstract.

The article describes a rare progressive disease of the cardiovascular system, hereditary mitochondrial pathology – Barth's syndrome (3-methylglutacone aciduria type 2). A list of diseases for the differential diagnosis is given. A case of clinical observation of Barth's syndrome is considered. In the presented case, the disease manifested itself at the age of up to one year and was characterized by the signs of heart failure, muscle hypotension, and a decrease in the number of neutrophils in the peripheral blood. The child was repeatedly observed in the hospital, received treatment with an inhibitor of an angio-converting enzyme, digoxin, acetylsalicylic acid, was consulted by a geneticist. A splicing mutation was revealed in the 3rd exon of the taphazin gene. The combination in the clinical picture of the signs of heart failure, muscle hypotension, protein-energy insufficiency, neutropenia, onset in the first year of life, a decrease in the contractility of the left ventricular myocardium, an increase in the size of the heart and a decrease in its contractility gave rise to suspicion of this disease. Barth's syndrome was confirmed by genetic testing.

*Key words:* children, myocardiopathy, diagnosis, heart failure, neutropenia, taphazin gene mutation, treatment.

Синдром Барта (3-метилглутаконовая ацидурия 2-го типа, Barth синдром) – X-сцепленное митохондриальное заболевание. Страдают этим заболеванием преимущественно представители мужского пола. Клиническая симптоматика характеризуется специфическими симптомами и проявляется кардиомиопатией, скелетной миопатией и нейтропенией. Частота встречаемости данного заболевания позволяет отнести его к орфанным, с различной встречаемостью, но без существенной разницы в различных этнических группах. Ремоделирование кардиолипина, лежащее в основе митохондриальной патологии, является морфологическим субстратом описанного выше заболевания [1].

Впервые этот синдром был описан Питером Бартом (P. Barth) в 1983 году, где под наблюдением находилась голландская семья. Младенцы этой семьи погибали от инфекции с присоединением явлений сердечной декомпенсации. Наблюдались проявления кардиомиопатии, скелетной миопатии и нейтропении [2].

Симптомы, добавленные R. Kelley и соавт. позволили присоединить к триаде симптомов органическую ацидурию. Они же обрисовали парциальные фенотипы (изолированная нейтропения и отсутствие кардиомиопатии) [3].

Синдром встречается с частотой 1/300000–400000 рожденных живыми [4]. Регистр пациентов с синдромом Барта (Barth Syndrome Foundation Registry, BSF) не отражает в полной мере положение вещей. Истинная встречаемость частоты синдрома остается дискуссионной, поскольку часть пациентов погибает без установленного при жизни диагноза. Генетический дефект типизируется у незначительной части обследуемых пациентов.

Основной генетический дефект при синдроме Барта – мутация в гене тафазина (TAZ). Ген включает 11 экзонов и расположен на длинном плече X-хромосомы – Xq28. Установлено более 120 различных мутаций гена TAZ [4].

Ген TAZ кодирует ацилтрансферазу, которая катализирует ремоделирование кардиолипина в митохондриальных мембранах. Кардиолипин с четырьмя линолеил-фрагментами (тетралинолеил-кардиолипин, L4–CL) преимущественно локализуется в тканях с высоким окислительным потенциалом. В сердечной и скелетных мышцах L4–CL составляет до 70–80% от общего кардиолипина. При мутациях гена TAZ снижается образование L4–CL в пользу молекул кардиолипина

разного ацильного состава. В результате накапливаются его промежуточные виды, несущие 3, а не 4 линолеил-группы (monolysocardiolipins, MLCL). Это приводит к значительному повышению соотношения MLCL: L4–CL [5], что служит основой для разработанного в настоящее время чувствительного теста диагностики синдрома Барта.

Кардиолипин играет важную роль в поддержании структуры мембраны митохондрий, взаимодействует с рядом митохондриальных белков, а также участвует в митохондриальном апоптозе. Также кардиолипин стабилизирует суперкомплекс дыхательной цепи и оптимизирует выработку энергии в митохондриях. Значение кардиолипина в поддержании митохондриальной целостности подтверждается различной степенью структурных и функциональных нарушений митохондрий, выделенных из клеток больных с синдромом Барта [6].

Клиническая картина, характерная для вышеописанного синдрома, проявляется кардиомиопатией, скелетной миопатией, нейтропенией, задержкой роста. При лабораторном обследовании отмечается повышение экскреции с мочой 3-метилглутаконовой кислоты [7].

Явления бивентрикулярной сердечной недостаточности могут быть клиническими симптомами дилатационной кардиомиопатии, фиброэластоза эндокарда, гипертрофической кардиомиопатии, некомпактного миокарда левого желудочка. Электрокардиографические феномены, сопровождающие естественное течение заболевания, проявляются желудочковыми аритмиями, удлинением скорректированного интервала Q-T (QTc). Существует угроза внезапной сердечной смерти.

В первую половину первого года жизни ребенка с синдромом Барта проявляются клинические признаки кардиомиопатии. Среди всех миокардиопатий дилатационный вариант занимает лидирующую позицию. Нередко сочетание с фиброэластозом эндокарда, трабекулярностью левого желудочка, которая в свою очередь может являться признаком некомпактного миокарда [8].

Клинические проявления некомпактного миокарда характеризуются явлениями ишемического инсульта, связанного с нарушением кровообращения в системе периферических артерий. Сердечная декомпенсация является фоном для развития инсультов.

Нарушения ритма сердца, возникающие

как следствие повреждения полиэтиологическими факторами, позволяет отнести данное клинические проявления к жизнеугрожающим состояниям с угрозой развития синдрома внезапной сердечной смерти. Желудочковые и наджелудочковые аритмии могут являться отягощающим фактором не только в детском возрасте, но и у взрослой категории населения.

Из всех описанных миокардиопатий лидирующую позицию занимает ее сочетанный вариант – дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия. Гипертрофическая кардиомиопатия в ее изолированном варианте встречается значительно реже [9].

Явления сердечной недостаточности при первом появлении данного генетического синдрома нередко принимаются за воспалительный процесс в миокарде. С этим связана дебютная маска нейтропении, проявляющаяся инфекционным процессом.

Нарушение строения и, как следствие, функции кардиолипина проявляется изменением формирования потенциала действия при участии ионов кальция. Удлиненный интервал QTc отмечен у детей с синдромом Барта как при гипертрофической, так и при дилатационной кардиомиопатии [10].

В терапии пациентов с данным генетическим синдромом положительный эффект отмечается от применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов. Эффекты, производимые вышеперечисленными препаратами, позволяют улучшить сократительную способность сердца с нормализацией ударного объема и повышением сократительной способности миокарда. Толерантность к проводимой терапии требует пересмотра тактики ведения и рассмотрения вопроса трансплантации сердца. Возрастной ценз на момент трансплантации составляет от 1-2 лет до 10-15 лет по данным регистра BSF [11].

Нейтропения, характерная для синдрома Барта, проявляется в виде склонности к бактериальным инфекциям дыхательной системы, ротовой полости, десен. Фатальным проявлением нейтропении является сепсис. Снижение количества нейтрофилов может определяться постоянно либо являться транзиторным и/или циклическим феноменом. Как правило, нейтропения не является истинной. При манифестации инфекционного процесса количество нейтрофилов приходит к возрастным нормам. Ряд авторов причиной ней-

тропении считает усиленный апоптоз нейтрофилов, прекращение роста миелоцитов [11].

Повышенное содержание моноцитов свидетельствует о напряженности иммунной системы и является компенсаторным. Это способствует снижению манифестации клинических проявлений инфекционного бактериального процесса. Тем не менее, полиорганная недостаточность является следствием комбинации тяжелой нейтропении, кардиомиопатии, митохондриальной дисфункции, низкой мышечной массы, склонности к гипогликемии и молочнокислому ацидозу [12].

Мышечная слабость, характерная для синдрома Барта, может быть главным образом проксимального типа [1]. Чаще всего пациенты с синдромом Барта овладевают основными двигательными навыками вследствие того, что не отмечается выраженный регресс в миоцитах. Сниженный мышечный тонус приводит к формированию поясничного лордоза с заметным снижением мышечной массы.

Гипоксия скелетной мускулатуры и кардиомиоцитов приводит к снижению функциональных резервов, нарушению насосной функции сердца. Следствием этого является уменьшение фракции выброса при ультразвуковом исследовании сердца. Мышечная биопсия обнаруживает накопление липидных вакуолей, атрофию волокон I типа, расширение субсарколемальных пространств. Когнитивные функции страдают незначительно и проявляются умеренным снижением интеллекта. Чаще всего страдает зрительно-пространственная ориентации [12].

Нарушение физического развития проявляется задержкой роста вследствие артериальной гипоксемии, возникающей на сердечной недостаточности. Дефицит белка возникает в результате дефектов питания, потери его при диарее. Рецидивирующие инфекции, связанные с нейтропенией, приводят к напряженности иммунной системы, задержке полового созревания, что может быть связано с дефицитом инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-I). В период интенсивного роста вышеперечисленные причины приводят к прогрессированию сердечной недостаточности.

Для синдрома Барта в раннем возрасте характерен так называемый «ангельский» внешний вид: лицо круглое с полными щеками. По мере взросления начинает проявляться дисморфизм в виде высокого и широкого лба, полных щек, выдающегося заостренного подбородка. Обращают на себя вни-

мание большие уши и глубоко посаженные глаза. По мере развития пубертата голова и лицо сужаются, уши становятся более заметными.

Дети с синдромом Барта являются пациентами кардиологического и неврологического отделений. Лабораторные исследования выявляют 3-метилглутаконовую ацидурию. Наряду с этим происходит повышение почечной экскрецией 3-метилглутаровой кислоты. Описаны случаи нормального содержания в моче 3-метилглутаровой кислоты [1].

Метаболическими маркерами описываемого синдрома являются низкий уровень преальбумина (79%), снижение уровня холестерина липопротеидов за счет липопротеидов низкой плотности (56%), гипохолестеринемия (24%), повышенный уровень креатинкиназы (15%), молочно-кислый ацидоз, гипогликемия, снижение уровня карнитина и аргинина в плазме, повышение активности сывороточных трансаминаз, гипераммониемия [4, 7].

Лактат-ацидоз и гипогликемия чаще всего проявляются в неонатальном и раннем детском возрасте. Окончательный диагноз выставляется после обнаружения той или иной патогенной мутации в гене TAZ.

Клинико-генетическое обследование является обязательным для всех семей при подозрении на данный генетический синдром. В группу риска попадают семьи, где выявлены случаи дилатационной миокардиопатии, ранней детской смерти [2].

Наличие родственников с синдромом Барта позволяет предположить заболевание и осуществить дородовую диагностику путем молекулярно-генетического анализа гена TAZ в биоптатах хориона. Определение пола плода является обязательным. Внутриутробная диагностика синдрома Барта описана в литературе в виде единичных случаев [8].

Дифференциальный диагноз проводится с кардиомиопатиями различной природы: аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, X-сцепленная и митохондриально кодируемая формы. Необходимо исключить дилатационную кардиомиопатию эндокринной или метаболической природы. Трудности дифференциальной диагностики связаны с однотипными проявлениями при аутосомно-рецессивной дилатационной кардиомиопатии, которая сочетается с атаксией и 3-метилглутаконовой ацидурией (DCMA).

Терапия сердечной недостаточности вклю-

чает использование ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, препаратов дигиталиса и мочегонных средств. Лечение длительное, с коррекцией дозы по мере взросления ребенка. Большинство пациентов с синдромом Барта положительно реагируют на проводимую терапию. Уменьшаются проявления сердечной декомпенсации, нормализуется диурез [1]. Не следует забывать о возможных осложнениях в виде нарушения сердечного ритма. При развитии желудочковых экстрасистол, пароксизмальных тахикардий ставится вопрос об имплантации искусственного водителя ритма.

По данным регистра BSF в трансплантации сердца нуждались 14% пациентов. Эта процедура показала хорошие результаты, несмотря на высокий предоперационный риск.

Пациентов с симптоматической нейтропенией обычно лечат путем комбинации подкожного введения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор назначают в дозе 2-3 мкг/кг 1 раз в сутки. Кратность приема варьирует от 2 раз в неделю до ежедневного в зависимости от тяжести нейтропении. Нормализация количества нейтрофилов до возрастной нормы не является целью лечения. Необходимо недопустить развития агранулоцитоза и добиться улучшения клинической картины [1, 6].

Препараты L-карнитина применяются для лечения данного синдрома. Сведения о их применении противоречивы. Они улучшают утилизацию кислорода миокардом и способствуют повышению фракции выброса [1, 5]. Другие исследователи отмечают ухудшение при использовании данной группы препарата. Учитывая сведения о низком уровне аргинина при данном синдроме, в ряде работ оценивалась возможность его применения. Показано, что назначение аргинина повышает его уровень в плазме, что сопровождается ускорением роста и улучшением функции сердца.

По данным регистра BSF, средняя продолжительность жизни при естественном течении заболевания после установления диагноза составляет 3,3 года [1, 7]. Подобранный терапия с использованием кардиотонических средств, диуретиков значительно улучшает прогноз и качество жизни.

Приводим описание клинического случая.

Мальчик А., 07.03.2016 года рождения, поступил в ноябре 2019 года в УЗ «Гродненская областная клиническая больница» в отделение

реанимации с жалобами на вялость, бледность, одутловатость лица, стонущее дыхание.

Заболел накануне, когда появились отеки под глазами. Бригадой скорой помощи был выставлен диагноз: отек Квинке, введен преднизолон. Состояние на некоторое время улучшилось, амбулаторно получал супрастин в течение двух дней. На третий день болезни появилась выраженная одышка, уменьшение объема выделенной мочи, в тяжелом состоянии направлен в стационар.

Ребенок от 2 беременности 2 срочных родов. Девочка, рожденная от 1 беременности в другом браке, здорова. Масса тела при рождении 2850,0 г, длина тела 50 см. На первом году жизни отмечено отставание в моторном развитии: сидит с 8 месяцев, ходит с 1 года 8 месяцев. Наблюдалась плохая прибавка в массе тела: масса в 1 год 7,2 кг, длина тела 70 см, масса в 3 г – 10 кг. Родители отмечали быструю утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке. Со слов мамы, мальчик часто уставал после неинтенсивной физической нагрузки, просил посидеть, отдохнуть.

В общем анализе крови количество нейтрофилов колебалось от  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  до  $0,8 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении 3-летнего наблюдения за ребенком амбулаторно. В 6-месячном возрасте у мальчика диагностирован карбункул верхней губы. В отделении челюстно-лицевой хирургии выполнено вскрытие гнойника, после чего проходил стационарное лечение в отделении хирургии УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница». На первом году жизни консультирован в РНПЦ «Детской онкогематологии и иммунологии», данных о первичном иммунодефицитном состоянии не получено.

В течение первого года жизни трижды находился на лечении в стационаре областного центра с диагнозами: острый бронхит, пневмония, обструктивный бронхит. На рентгенограммах ОГК отмечалось увеличение в размерах сердца – КТИ 56%. На фоне инфекционных заболеваний уровень нейтрофилов в общем анализе крови повышался и достигал значений возрастной нормы. Отягощена наследственность по материнской линии: в возрасте 12-14 лет маме был выставлен диагноз «ювенильный идиопатический артрит». Получала терапию глюкокортикостероидами. В настоящее время базисную терапию не получает.

Состояние при поступлении в отделение реанимации тяжелое. Кожные покровы мрамор-

ные. Одышка в покое 57 в минуту с участием вспомогательных мышц. Перкуторно – расширение границ сердца: левая граница по передней подмышечной линии, правая по правой парастеральной линии. Аускультативно выслушивается ритм галопа, грубый систолический шум над всей поверхностью сердца, акцент второго тона над легочной артерией, тахикардия с ЧСС 160 ударов в минуту. Отмечается увеличение печени +3 см к возрастной норме. Диурез 1,7 мл/кг/ч.

В анализах крови – гипохромная анемия легкой степени тяжести, уровень гемоглобина – 110-106 г/л. В биохимическом анализе крови без лабораторной активности, в т. ч.: СРБ, тропонины в пределах нормы. ДНК вирусов герпеса I, II, VI типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, токсоплазмы не обнаружены. Кровь на содержание карнитина в сыворотке в пределах нормы.

Выставлен предварительный диагноз: острый миокардит? ВПС с гипертрофией левого круга кровообращения. Первичная легочная гипертензия? Гипертрофическая миокардиопатия? НК 2б. Анемия легкой степени. Назначена антибактериальная терапия, дегидратационная терапия фуросемидом, кардиотония добутамином в дозе 5 мкг/кг/мин.

Консультирован в РНПЦ «ДХ», выставлен диагноз: острый миокардит неуточненной этиологии, недостаточность митрального клапана 2 ст. СН 2А ст. Назначена терапия сердечной недостаточности (дигоксин 0,01 мг/кг в сутки, эналаприл 0,1 мг/кг в сутки, фуросемид 1 мг/кг в сутки внутрь).

За время нахождения в стационаре состояние с некоторой положительной динамикой: уменьшилась одышка до 32 в минуту, ЧСС 122 ударов в минуту, сохраняется увеличение размеров печени до 3 см. Диурез 2,4-1,8 мл/кг в час.

На ЭКГ выраженная синусовая тахикардия; ЧСС 160-165 ударов в минуту. Положение ЭОС вертикальное; диффузные изменения в миокарде желудочков; усиление электрической активности левого желудочка.

По результатам Холтеровского мониторирования сердечного ритма основной ритм: синусовый ритм, склонный к тахикардии. Средняя ЧСС составила 114 ударов в минуту, минимальная ЧСС – 81 удар в минуту. Максимальная ЧСС – 195 ударов в минуту. Максимальная ЧСС соответствует 90% от максимальной возрастной ЧСС (216 ударов в минуту). Максимальный RR-интервал (синусовый) 1008 мс. В дневное время средняя ЧСС

121 удар в минуту, в ночное время – 102 удара в минуту. Циркадный индекс – 1,19. Эпизоды синусовой тахикардии – 275, общей продолжительностью 08:36:44. Длительность QT среднее – 284 мс. Длительность PQ среднее – 115 мс.

Эхокардиографическое исследование: дилатация левых отделов сердца. ФВ 39%. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, преимущественно задней стенки левого желудочка. Митральная регургитация 2-3 ст. на фоне дилатации левого желудочка и клапанного кольца митрального клапана.

На рентгенограмме органов грудной клетки сердце резко расширено в поперечнике КТИ 65%.

За время нахождения в стационаре на фоне проводимой терапии сохранялись признаки сердечной недостаточности, одышка с частотой 36-40 в минуту, тахикардия 140-150 ударов в минуту, периодически ритм галопа, сохраняется увеличение размеров печени (+3,0 см), селезенки (+2,0 см) к возрастной норме. Диурез в пределах 1,6-2,0 мл/кг в час на фоне применения диуретика.

Ребенок домой в стабильном состоянии выписан для амбулаторного наблюдения с диагнозом: острый миокардит. Недостаточность митрального клапана 2 ст., недостаточность кровообращения IIa ст. Белково-энергетическая недостаточность 1 ст. Гипертрофическая миокардиопатия? Рекомендовано продолжить прием дигоксина в дозе 0,01 мг/кг в сутки, эналаприла 0,1 мг/кг в сутки, фуросемида 1 мг/кг в сутки, аспирина 5 мг/кг 1 раз в сутки с коррекцией дозы при увеличении веса пациента.

Исследование содержания аминокислот и ацилкарнитинов в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии 25.11.2019 г. – диагностически значимых нарушений не обнаружено.

С целью уточнения диагноза ребенок обследован в лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАН Беларуси. Результаты получены методом таргетного NGS с использованием TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina Inc., USA) и верифицированы секвенированием по Сэнгеру. У ребенка А. выявлена сплайсинг-мутация c.239-1\_239delinsTT (NM\_000116) в 3-ем экзоне гена тафазина – TAZ (Xq28). Изменения в этом гене связаны с развитием синдрома Барта (M1M#302060). Выявленная у А. мутация не описана в клиничко-генетических базах данных (NCBI ClinVar, HGMD на дату 11.05.2020 г.). Ана-

лиз проведен в рамках научно-исследовательских работ при информированном согласии пациента и его законных представителей.

Диагноз: синдром Барта. X-сцепленный рецессивный тип наследования.

Интерес к данному клиническому случаю обусловлен редкостью заболевания, сложностью дифференциальной диагностики и полиморфизмом его клинических проявлений.

Рассматривая приведенные наблюдения, можно отметить, что сочетание в клинической картине признаков сердечной недостаточности, мышечной гипотонии белково-энергетической недостаточности, нейтропении послужили основанием заподозрить наследственное заболевание сердца и направить на проведение молекулярно-генетического исследования, в результате чего были обнаружены сплайсинг-мутация c.239-1\_239delinsTT (NM\_000116) в 3-ем экзоне гена тафазина – TAZ (Xq28), на основании чего выставлен диагноз: синдрома Барта.

Мы проводили дифференциальную диагностику со всеми заболеваниями, упомянутыми выше, которые могли сопровождаться схожими клиническими и инструментальными данными.

Тщательный сбор анамнеза, оценка клинической картины болезни и данных лабораторно-инструментальных методов исследования позволили сузить диагностический поиск и направить пациента для обследования генетиком и подтверждения предполагаемого диагноза.

Благодарности. Благодарим рецензента за критическое прочтение рукописи.

Авторы выражают искренние слова благодарности за содействие в обследовании пациента ведущему научному сотруднику Института генетики и цитологии НАН Беларуси, к.б.н. Сивицкой Л.Н.

*Acknowledgements. We are thankful to the reviewer for critical reading of the manuscript.*

*The authors express their deep gratitude to the leading research officer of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Candidate of Biological Sciences Sivitskaya L.N. for rendering assistance in the examination of the patient.*

## Литература

1. Taste perception and sensory sensitivity: relationship to

- feeding problems in boys with Barth syndrome / S. Reynolds [et al.] // J. Rare Disord. – 2015 Mar. – Vol. 3, N 1. – P. 1–9.
2. Леонтьева, И. В. Синдром Барта / И. В. Леонтьева, Ю. М. Белозеров, Е. А. Николаева // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 33–41.
  3. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria / R. I. Kelley [et al.] // J. Pediatr. – 1991 Nov. – Vol. 119, N 5. – P. 738–747.
  4. A novel mutation in TAZ causes mitochondrial respiratory chain disorder without cardiomyopathy / N. N. Borna [et al.] // J. Hum. Genet. – 2017 Apr. – Vol. 62, N 5. – P. 539–547.
  5. Brady, A. N. X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the TAZ gene / A. N. Brady, B. M. Shehata, P. M. Fernhoff // Prenat. Diagn. – 2006 May. – Vol. 26, N 5. – P. 462–465.
  6. Ferreira, J. Barth syndrome: mechanisms and management / J. Ferreira // Appl. Clin. Genet. – 2019 Jun. – Vol. 12. – P. 95–106.
  7. Cardiolipin and monolysocardiolipin analysis in fibroblasts, lymphocytes, and tissues using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry as a diagnostic test for Barth syndrome / R. H. Houtkooper [et al.] // Anal. Biochem. – 2009 Apr. – Vol. 387, N 2. – P. 230–237.
  8. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients / C. Rigaud [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2013 May. – Vol. 8. – P. 70.
  9. Ikon, N. Barth syndrome: connecting cardiolipin to cardiomyopathy / N. Ikon, R. O. Ryan // Lipids. – 2017 Feb. – Vol. 52, N 2. – P. 99–108.
  10. Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle / D. Ronvelia [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2012 Nov. – Vol. 107, N 3. – P. 428–432.
  11. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth / C. G. Steward [et al.] // Prenat. Diagn. – 2010 Oct. – Vol. 30, N 10. – P. 970–976.
  12. Clinical laboratory studies in Barth syndrome / H. J. Vernon [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2014 Jun. – Vol. 112, N 2. – P. 143–147.

*Поступила 04.10.2021 г.  
Принята в печать 10.12.2021 г.*

## References

1. Reynolds S, Kreider CM, Meeley LE, Bendixen RM. Taste perception and sensory sensitivity: relationship to feeding problems in boys with Barth syndrome. J Rare Disord. 2015 Mar;3(1):1-9.
2. Leonteva IV, Belozerov IuM, Nikolaeva EA. Bart's Syndrome. Ros Vestn Perinatologii i Pediatrii. 2015;60(5):33-41. (In Russ.)
3. Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ, Nigro MA, Powell BR, Sherwood GW, et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. J Pediatr. 1991 Nov;119(5):738-47. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80289-6
4. Borna NN, Kishita Y, Ishikawa K, Nakada K, Hayashi J-I, Tokuzawa Y, et al. A novel mutation in TAZ causes mitochondrial respiratory chain disorder without cardiomyopathy. J Hum Genet. 2017 Apr;62(5):539-547. doi: 10.1038/jhg.2016.165
5. Brady AN, Shehata BM, Fernhoff PM. X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the TAZ gene. Prenat Diagn. 2006 May;26(5):462-5. doi: 10.1002/pd.1438
6. Ferreira, J. Barth syndrome: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2019 Jun;12:95-106. doi: 10.2147/TACG.S171481
7. Houtkooper RH, Rodenburg RJ, Thiels C, van Lenthe H, Stet F, Poll-The BT, et al. Cardiolipin and monolysocardiolipin analysis in fibroblasts, lymphocytes, and tissues using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry as a diagnostic test for Barth syndrome. Anal Biochem. 2009 Apr;387(2):230-7. doi: 10.1016/j.ab.2009.01.032
8. Rigaud C, Lebre A-S, Touraine R, Beaupain B, Ottolenghi C, Chabli A, et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients. Orphanet J Rare Dis. 2013 May;8:70. doi: 10.1186/1750-1172-8-70
9. Ikon N, Ryan RO. Barth syndrome: connecting cardiolipin to cardiomyopathy. Lipids. 2017 Feb;52(2):99-108. doi: 10.1007/s11745-016-4229-7
10. Ronvelia D, Greenwood J, Platt J, Hakim S, Zaragoza MV. Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle. Mol Genet Metab. 2012 Nov;107(3):428-32. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.013
11. Steward CG, Newbury-Ecob RA, Hastings R, Smithson SF, Tsai-Goodman B, Quarrell OW, et al. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. Prenat Diagn. 2010 Oct;30(10):970-6. doi: 10.1002/pd.2599
12. Vernon HJ, Sandler Y, McClellan R, Kelley RI. Clinical laboratory studies in Barth syndrome. Mol Genet Metab. 2014 Jun;112(2):143-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.03.007

*Submitted 04.10.2021  
Accepted 10.12.2021*

## Сведения об авторах:

Бердовская А.Н. – к.м.н., доцент 2-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет;

Миклаш Н.В. – врач-кардиолог, Гродненская областная детская клиническая больница;

Яхимчик А.И. – врач функциональной диагностики, Гродненская областная детская клиническая больница;

Мотюк И.Н. – врач-генетик отделения медико-генетической диагностики, Гродненский областной клинический перинатальный центр.

**Information about authors:**

*Biardouskaya H.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Childhood Diseases No. 2, Grodno State Medical University;*

*Miklash N.V. – cardiologist, Grodno Children's Regional Clinical Hospital;*

*Yakhimchyk H.I. – functional diagnostics doctor, Grodno Children's Regional Clinical Hospital;*

*Motyuk I.M. – geneticist of the department of medical and genetic diagnostics, Grodno Regional Clinical Perinatal Center.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. М. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, 2-я кафедра детских болезней. E-mail: annik0312@gmail.com – Бердовская Анна Николаевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Childhood Diseases No. 2. E-mail: annik0312@gmail.com – Hanna M. Biardouskaya.