

КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ АТАКСИИ ФРИДРЕЙХА: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Фомичева Е.И.¹, Мясников Р.П.¹, Селивёрстов Ю.А.², Дадали Е.Л.³, Коталевская Ю.Ю.⁴, Харлап М.С.¹, Корецкий С.Н.¹, Нужный Е.П.², Мершина Е.А.⁵, Сеницын В.Е.⁵, Вернохаева А.Н.¹, Базаева Е.В.¹, Драпкина О.М.¹, Бойцов С.А.⁶

Атаксия Фридрейха (АФ) является одним из наиболее распространенных вариантов наследственных атаксий. Это заболевание характеризуется сложным фенотипом, включающим неврологические проявления (атаксия, сенсорная полиневропатия, дизартрия, нарушение глубокой чувствительности, арефлексия, пирамидные симптомы с вовлечением нижних конечностей, вегетативные нарушения, иногда — психопатологические симптомы), кардиологические нарушения (кардиомиопатия, сердечная недостаточность, аритмии), а также нарушения углеводного обмена и скелетные деформации. Если неврологические нарушения приводят к значительному ухудшению качества жизни и инвалидизации пациентов, то осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы являются основными причинами смерти больных с АФ. Стоит отметить, что вовлеченность в патологический процесс сердца может оставаться не диагностированной.

В настоящее время подавляющее большинство зарубежных и отечественных публикаций по АФ посвящены неврологическим проявлениям этого заболевания. Несмотря на то, что основной причиной смерти пациентов с АФ являются тяжелая сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть вследствие кардиомиопатии (выраженной симметричной гипертрофии миокарда с участками интрамиокардиального фиброза), в кардиологическом научно-практическом обществе данной проблеме уделяется мало внимания.

Нами представлено клиничко-генетическое описание пациента 27 лет с АФ с умеренными неврологическими нарушениями и выраженной гипертрофией миокарда. В статье рассмотрены современные клиничко-диагностические аспекты кардиомиопатии, ассоциированной с АФ.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 100–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-100-106>

Ключевые слова: кардиомиопатия Фридрейха, атаксия Фридрейха, кардиомиопатии, гипертрофия миокарда, фратаксин, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, некомпактный миокард левого желудочка.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва; ³ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва; ⁴ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва; ⁵ФГАУ Лечебно-реабилитацион-

ный центр Минздрава России, Москва; ⁶ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Фомичева Е.И. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, Мясников Р.П.* — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Селивёрстов Ю.А. — к.м.н., н.с., Дадали Е.Л. — д.м.н., профессор, зав. научно-консультативным отделом, Коталевская Ю.Ю. — к.м.н., врач-генетик, зав. консультативным отделением медико-генетического центра, Харлап М.С. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Корецкий С.Н. — к.м.н., врач функциональной диагностики, Нужный Е.П. — аспирант 5-го неврологического отделения, Мершина Е.А. — к.м.н., зав. отделением томографии, доцент курса лучевой диагностики, лучевой терапии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Сеницын В.Е. — д.м.н., профессор, руководитель Центра лучевой диагностики, руководитель курса лучевой диагностики, лучевой терапии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Вернохаева А.Н. — клинический ординатор, Базаева Е.В. — врач, Драпкина О.М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Бойцов С.А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, и.о. генерального директора.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

RMyasnikov@gnicpm.ru

АД — артериальное давление, АФ — атаксия Фридрейха, ВТ ЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КМЦ — кардиомиоциты, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография, FXN — фратаксин, GAA — гуанин-аденин-аденин.

Рукопись получена 21.09.2017

Рецензия получена 22.09.2017

Принята к публикации 25.09.2017

CARDIOMYOPATHY IN THE FRIEDREICH ATAXIA: CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSTICS OF COMPLICATIONS

Fomicheva E.I.¹, Myasnikov R.P.¹, Selivyorstov Yu.A.², Dadali E.L.³, Kotalevskaya Yu.Yu.⁴, Kharlap M.S.¹, Koretsky S.N.¹, Nuzhny E.P.², Merzhina E.A.⁵, Sinitsyn V.E.⁵, Vernokhaeva A.N.¹, Bazaeva E.V.¹, Drapkina O.M.¹, Boytsov S.A.⁶

Friedreich's ataxia (FA) is one of the most prevalent variants of the inherited ataxias. The disease is characterized by complicated phenotype that includes neurological signs (ataxia, sensory polyneuropathy, dysarthria, disorders of deep sensitivity, areflexia, pyramid symptoms with lower extremities involvement, vegetative disorders, sometimes — psychopathological symptoms), cardiological disorders (cardiomyopathy, heart failure, arrhythmias), and disorders of carbohydrate metabolism, and skeletal deformities. If neurological disorders lead to significant decrease of life quality and disability, cardiovascular complications are the main cause of fatal outcome in FA. It is worthy to mention that involvement of the heart into pathological process might long remain undiagnosed.

Recently, most of abroad and local publications on FA are related to neurological presentation. Cardiovascular side of the problem in the scientific society remains underestimated, regardless the risk of sudden death and of heart failure (due to symmetric myocardial hypertrophy with the areas of intramyocardial fibrosis) being high.

We present clinical and genetic observation of a 27-year old patient with FA, moderate neurological disorders and severe myocardial hypertrophy. The article is focused on the contemporary clinical and diagnostic aspects of FA associated cardiomyopathy.

Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 100–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-100-106>

Key words: Friedreich cardiomyopathy, Friedreich ataxia, cardiomyopathies, myocardial hypertrophy, heart failure, sudden cardiac death, non-compaction myocardium of the left ventricle.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Medical and Genetic Scientific Center, Moscow; ³Medical and Genetic Scientific Center, Moscow; ⁴Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow; ⁵Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health, Moscow; ⁶SMRC of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Атаксия Фридрейха (АФ) — это аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, развивающееся вследствие мутаций в гене *FXN*, кодирующем белок фратаксин. На сегодняшний день АФ является наиболее распространенным вариантом наследственных атаксий.

Функции фратаксина до конца не изучены, однако известно, что он локализуется в матриксе митохондрий и активирует сборку митохондриальных железосерных белковых кластеров. При АФ содержание последних значительно снижается в I, II и III комплексах дыхательной цепи (примечательно, что со II комплексом фратаксин также взаимодействует непосредственно). Кроме того, фратаксин участвует в синтезе гем-содержащих белков, которые играют важную роль в метаболизме кислорода и транспорте электронов [1]. Преимущественное нарушение функции митохондрий приводит к необратимому поражению наиболее энергозависимых тканей (в первую очередь, клеток нервной системы, миокарда, поджелудочной железы).

Для дебюта АФ необходимо, чтобы мутация была в обоих аллелях гена *FXN*. В 96% случаев к развитию заболевания приводит экспансия тринуклеотидных повторов гуанин-аденин-аденин (GAA) в первом интроне гена *FXN* (в обоих его аллелях). На долю остальных случаев приходится компаунд-гетерозиготное носительство GAA-экспансии в одном аллеле в сочетании с иным патогенным вариантом в другом. Считается, что экспансия GAA-повторов более 30 является патогенной. По данным исследований, существует ряд клинико-генетических взаимосвязей. Так, величина GAA-экспансии на меньшем аллеле имеет отрицательную корреляцию с возрастом дебюта АФ. Кроме того, более крупные экспансии приводят к развитию более тяжёлого фенотипа с ранним началом, быстрым прогрессированием и большей выраженностью кардиальных и метаболических нарушений.

АФ характеризуется сложным фенотипом, включающим неврологические проявления, кардиологические нарушения, а также нарушения углеводного обмена и скелетные деформации.

Клинические проявления со стороны нервной системы характеризуются широким спектром симптомов. Наиболее ранним симптомом АФ является исчезновение глубоких рефлексов с развитием тотальной арефлексии. Затем присоединяются атаксия при ходьбе (неловкость, неуверенность, пошатывание, спотыкание), нарушение координации в руках, изменение почерка, прогрессирует расстройство глубокой чувствительности, развивается мышечная гипотония. Характерны деформации скелета, такие как сколиоз и полая стопа. На поздних стадиях болезни больные перестают самостоятельно ходить и обслуживать себя.

Помимо типичных неврологических расстройств в 90% случаев АФ также связана с прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатией, которая является наиболее частой причиной смерти у таких больных вследствие декомпенсации сердечной недостаточности или развития опасных нарушений ритма сердца. При гистологическом исследовании в миокарде левого желудочка выявляются гипертрофия кардиомиоцитов, диффузный фиброз и очаговый некроз миокарда, что и является субстратом для смертельных осложнений. Стоит отметить, что развитие неврологических расстройств имеет более последовательное вовлечение структур и неуклонное прогрессирование до инвалидизации, чего нельзя сказать о поражении сердца. Кардиальная симптоматика может манифестировать как совместно с неврологическими расстройствами, так и быть значительно отсроченной, может быстро прогрессировать до летального исхода, а может и длительное время оставаться в стабильном состоянии.

Описаны и атипичные фенотипические варианты: АФ с поздним началом (после 25 лет) или с очень поздним началом (после 40 лет). Они характеризуются значительно более медленными темпами прогрессирования, меньшей частотой развития кардиомиопатии, сахарного диабета и деформаций скелета. В клинической картине при этом часто выявляется спастичность в ногах при небольшой выраженности атаксии [2].

Клинический случай

Пациент 27 лет поступил в ФГБУ НМИЦ ПМ МЗ РФ с жалобами на одышку при значительных физических нагрузках, дискомфорт в левой половине грудной клетки, шаткость и неустойчивость при ходьбе, нарушение координации движений, нечёткость речи, изменение почерка, периодическое дрожание правой руки и головы, изменение характера (стал более вспыльчивым).

Из анамнеза известно, что впервые отметил незначительное изменение походки в 2014г, по поводу чего в местной городской больнице проводилась неспецифическая терапия без какого-либо эффекта. Тогда же впервые стал беспокоить дискомфорт в грудной клетке, появились ощущения перебоев в работе сердца, которым пациент значения не придавал и по этому поводу за медицинской помощью не обращался.

В 2015г после сильного эмоционального стресса (смерть отца) выраженность симптомов значительно выросла, а также появились трудности в произнесении слов, ухудшился почерк, пациент отметил появления дрожания головы и правой руки. Обратил также внимание на усиление выраженности дискомфорта в грудной клетке и одышки при значительных

физических нагрузках. По месту жительства было проведено обследование. По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) выявлена симметричная гипертрофия миокарда задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) до 1,6 см. При коронароангиографии гемодинамически значимого изменения коронарных артерий выявлено не было. На основании полученных данных установлен диагноз “гипертрофической кардиомиопатии без обструкции выносящего тракта левого желудочка”. В дальнейшем пациент неоднократно обращался к неврологам, однако диагностическая концепция оставалась неясной.

В декабре 2016г в связи с усугублением дискомфорта в грудной клетке и одышки при физических нагрузках пациент госпитализирован в стационар ФГБУ НМИЦ ПМ МЗ РФ.

Из общего анамнеза известно, что пациент курит на протяжении 8 лет (около 10 сигарет в сутки). Семейный анамнез: детей нет; мать (49 лет, грузинка) — клинически здорова, отец (абхазец) умер в 42 года (внезапная сердечная смерть); есть родная сестра 24 года — клинически здорова.

При осмотре: пациент астенического телосложения, мышечная система развита слабо. Кожный покров бледный. Частота дыхательных движений — 19/мин. При аускультации легких дыхание с жестким оттенком, хрипов нет. Границы сердца не смещены. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 75/мин, АД 110/70 мм рт.ст. Размеры печени и селезенки при перкуссии не увеличены. Отеков нижних конечностей нет.

В неврологическом статусе выявлены нарушения плавности следящих движений глаз в горизонтальной и вертикальной плоскостях, сходящееся косоглазие за счет левого глаза (левый глаз не доводит кнаружи на 3 мм). Умеренная дизартрия. Мышечный тонус несколько снижен. Глубокие рефлексы с рук и ног D=S, живые. Патологических стопных знаков нет. Походка атаксическая. Эпизодически — титубация головы и туловища. Непостоянный постуральный тремор правой руки. Координаторные пробы в руках выполняет с интенционным тремором. Дизметрия при выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб. Диздиадохокinesis. В пробе Ромберга — пошатывание. ТанDEMная ходьба значительно нарушена. Нарушений чувствительности при осмотре не определяется. Функции тазовых органов контролирует. Оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) — 22 балла, что с учетом функциональной сохранности повседневной активности пациента соответствует легким когнитивным нарушениям. Оценка по шкале SARA (англ. Scale for the assessment and rating of ataxia — шкала для оценки атаксии) — 9 баллов (негрубые нарушения). Оценка по шкале ICARS (англ. International

Cooperative Ataxia Rating Scale — международная объединенная шкала оценки атаксии) — 28 баллов.

Проведено лабораторное обследование. Общий анализ крови — без особенностей. В биохимическом анализе крови уровень глюкозы, показатели функции почек, печени, креатинфосфокиназа — в пределах референсных значений. Уровень мозгового натрий-уретического пептида не изменен.

На ЭКГ при поступлении регистрировалась синусовая брадикардия с ЧСС 50/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Вольтаж нормальный. Неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т (зубцы Т плоские в отведениях I и aVL, двухфазные в II, III, V6).

При проведении Эхо-КГ выявлена симметричная гипертрофия стенок левого желудочка без признаков обструкции выносящего тракта левого желудочка (ВТ ЛЖ) в покое; толщина МЖП в диастолу в ВТ ЛЖ 1,7 см, задней стенки — 1,7 см. Кроме того, отмечались признаки некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ) в области верхушки, боковой стенки (критерий Столбергера), где толщина миокарда достигала 2 см. Также обращала на себя внимание различная степень эхогенности стенок левого желудочка. В остальном без особенностей: глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена (ФВ ЛЖ по Simpson 57%), камеры сердца не расширены, признаков легочной гипертензии нет.

ЭКГ-картина, нехарактерная для гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), симметричная гипертрофия и неоднородная эхогенность миокарда, признаки НМЛЖ, а также неврологическая симптоматика не позволяли исключить наличие у пациента лизосомальных болезней накопления (болезнь Помпе, болезнь Фабри, болезнь Данона, болезнь Ниманна-Пика типа С) и митохондриальную патологию (проявляющуюся в том числе кардиомиопатиями с НМЛЖ), что потребовало проведения дополнительного инструментального и молекулярно-генетического обследования, а также консультаций клинического генетика и невролога.

В ходе дальнейшего диагностического поиска при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением подтвердилась картина симметричной гипертрофии миокарда левого желудочка без расширения камер сердца и нарушения его функции с признаками наличия интрамиокардиального фиброза (рис. 1). После в/в введения контрастного препарата в отсроченную фазу (через 10-15 минут) определялось диффузное субэпикардальное контрастирование миокарда базального сегмента переднебоковой стенки левого желудочка, в среднем сегменте распространяющееся на все слои стенки миокарда (рис. 2). МРТ спинного мозга показала истончение спинного мозга в грудном отделе до 4 мм (рис. 3). МРТ головного мозга —

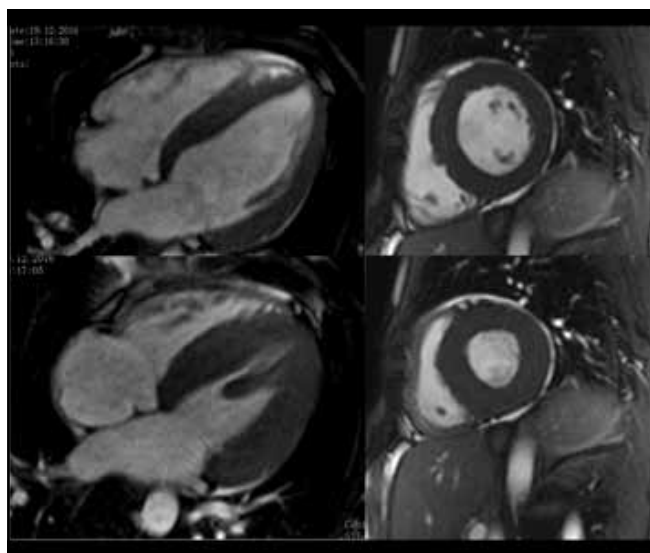


Рис. 1. МРТ сердца. Концентрическая гипертрофия миокарда без признаков дилатации камер сердца.

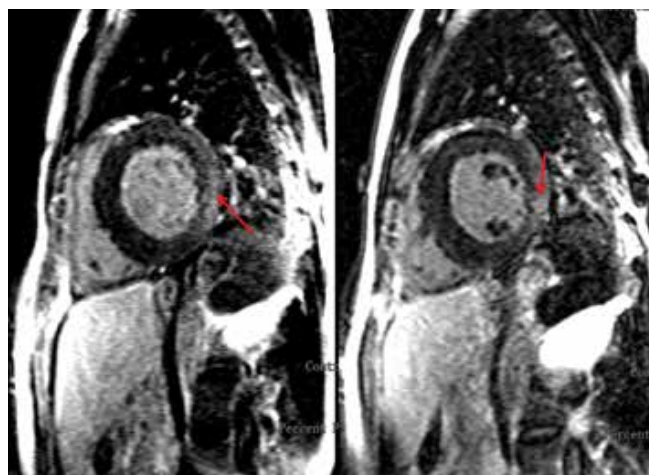


Рис. 2. МРТ сердца в отсроченную фазу контрастирования (через 10-15 минут после в/в введения контрастного вещества). Определяется диффузное суб-эпикардальное контрастирование миокарда базального сегмента передне-боковой стенки левого желудочка, в среднем сегменте распространяющееся на все слои стенки.



Рис. 3 (А, Б). МРТ спинного мозга. **А** — истончение спинного мозга в грудном отделе (на уровне Th 3 — Th 11) до 4 мм; **Б** — в шейном отделе и на уровне Th12 диаметр спинного мозга не изменен.

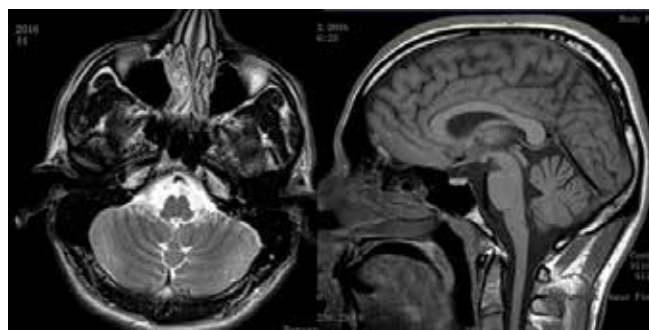


Рис. 4. МРТ головного мозга: на аксиальных и сагиттальных срезах вещество мозжечка интактно.

без особенностей (в т.ч. со стороны мозжечка) (рис. 4).

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, признаков структурных изменений паренхимы органов не выявлено.

При осмотре офтальмологом признаков поражения зрительного нерва выявлено не было.

По результатам консультации невролога рекомендовано проведение дифференциального диагноза между наследственными мозжечковыми атаксиями и болезнями обмена с преимущественным поражением мозжечка и базальных ядер.

В ходе дальнейшей консультации врачом-генетиком рекомендовано проведение дообследования для исключения лизосомальных болезней накопления (болезнь Помпе, болезнь Фабри, болезнь Ниманна-Пика типа С), митохондриальной патологии, наследственных нейродегенеративных заболеваний.

Методом tandemной масс-спектрометрии (ESI-MS/MS) было проведено определение активности ферментов α -D-галактозидазы в крови (7,84 мкмоль/литр/час — болезнь Фабри исключена), β -глюкоцереброзидазы в сухих пятнах крови (13,30 мкмоль/литр/час — болезнь Гоше исключена). Нормальные значения активности кислой альфа-глюкозидазы позволили исключить болезнь Помпе.

На основании нормальных значений содержания триола (5,9 нг/мл), 7-кетохолестерина (28,8 нг/мл) и активности хитотриозидазы в крови (10 нмоль/ч/мл) была также исключена болезнь Ниманна-Пика типа С.

Вместе с тем, по результатам исследования гена *FXN*, в двух хромосомах выявлена патологическая экспансия GAA-повторов (более 33), что подтвердило диагноз АФ.

Относительно позднее начало заболевания может быть обусловлено небольшой величиной GAA-экспансии (больше популяционного, но меньше необхо-

Таблица 1

Характеристика находок при Эхо-КГ при гипертрофии миокарда левого желудочка различной этиологии

Заболевание	Максимальная диастолическая толщина стенки миокарда	Фракция выброса левого желудочка	Региональная сократимость	Диастолическая функция	Обструкция выносящего тракта левого желудочка	Специфические особенности
АФ	15 мм	Норма или незначительно снижена	Незначительно снижена	Замедление расслабления	Нет	“Зернистая” структура
Спортивное сердце	14 мм	Норма	Норма или повышена	Норма	Нет	Незначительное увеличение размеров ЛЖ
Обструктивная ГКМП	>20 мм	Норма	Явно снижена	Замедление расслабления	Да	Ассиметричная гипертрофия
Артериальная гипертензия	15 мм	Норма	Незначительно снижена	Замедление расслабления	Нет	Преимущественно базальные отделы перегородки
Амилоидоз	14 мм	Норма или незначительно снижена	Явно снижена	Псевдо-нормализация/рестрикция	Нет	“Зернистая” структура
Болезнь Фабри	15 мм	Норма	Умеренно снижена	Замедление расслабления	Нет	Гипертрофия папиллярных мышц
Некомпактный миокард	25 мм	Снижена	Незначительно/умеренно снижена	Замедление расслабления	Нет	Повышенная трабекулярность

димого для раннего развития заболевания). Учитывая, что патология сердца является основной причиной смерти при АФ, пациенту рекомендовано наблюдение и лечение у кардиолога.

На фоне лечения диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, антагонистами кальция, а также антиоксидантами (витамин Е, идебенон), флуоксетином и ривастигмином состояние пациента улучшилось: регрессировала одышка, улучшились походка и движения, нормализовался эмоциональный фон. Пациент продолжает наблюдаться кардиологом и неврологом.

Обсуждение

Сердечная недостаточность является причиной смерти у 60% пациентов с АФ. Однако нередко первые клинические проявления сердечной недостаточности значительно отсрочены во времени от момента дебюта неврологических нарушений, что обусловлено снижением физической активности больных, часто значительно ограниченных в двигательной активности вследствие неврологического дефицита.

На Эхо-КГ в подавляющем большинстве случаев выявляется симметричная гипертрофия миокарда без признаков обструкции выносящего тракта, при этом, максимальная толщина стенок ЛЖ не превышает 1,5–2,0 см. Выявление гипертрофии миокарда не является сложной задачей — достаточно данных Эхо-КГ.

Порой наибольшие трудности представляет установление причины выявленной гипертрофии. Кардиомиопатия при АФ не обладает какими-либо характерными признаками, поэтому только комплексный анализ кардиологических и сопутствующих неврологических нарушений в сочетании с данными нейровизуализации может позволить с большой степенью вероятности заподозрить верный диагноз (табл. 1) [3]. Как и при амилоидозе сердца, миокард при АФ имеет “зернистую” структуру, однако нет признаков рестрикции и поражения других органов (наиболее характерно для AL-амилоидоза) [4]. Отличие ГКМП состоит в более выраженной гипертрофии миокарда (как правило, толщина стенки левого желудочка более 20 мм) и формировании обструкции выносящего тракта левого желудочка, что не является характерным для кардиомиопатии при АФ. При диагностике некомпактной кардиомиопатии левого желудочка руководствуются критериями Столбергера, которые включают в себя наличие не менее трех отдельных трабекул, а также соотношение толщины некомпактного слоя и компактного более 2,0 [5].

Выявление отличительных качественных и количественных характеристик кардиомиопатии при АФ (например, закономерная локализация и распространенность зон фиброза) может позволить проводить своевременную верификацию диагноза и соответственно раньше начинать терапию. Стоит отметить, что на протяжении достаточно долгого времени показатели глобальной систолической и диастолической функций миокарда, а также размеры камер сердца

остаются в пределах нормальных значений. Примечательно, что на ранних стадиях сохранная фракция выброса левого желудочка сочетается со снижением ударного объема, что, вероятно, обусловлено концентрическим ремоделированием миокарда. Только на поздних стадиях отмечается дилатация полостей и снижение сократительной способности миокарда. Такая динамика, в первую очередь, обусловлена развивающимся интрамиокардиальным фиброзом, в местах скопления которого происходит истончение стенок, что и приводит к ремоделированию и снижению насосной функции. Наличие фиброза обуславливает также неоднородную эхогенность миокарда, которая наряду с симметричной выраженной гипертрофией миокарда заставляет проводить дифференциальную диагностику с болезнями накопления с поражением миокарда.

По данным литературы, при проведении МРТ сердца даже на доклинической стадии и в отсутствии выраженной гипертрофии уже выявляются снижение перфузионного резерва миокарда и признаки фиброза. Эта находка может стать ключом к диагностике кардиомиопатии на более ранних стадиях АФ, когда начало лечения более эффективно в отношении прогрессирования сердечной недостаточности. Имеются предположения, что нарушение микроциркуляции миокарда и снижение перфузионного резерва обусловлены не собственно избытком железа в органеллах (как при гемохроматозе или талассемии), а нарушением тканевого дыхания из-за повреждения митохондрий. Эта гипотеза высказывается, в том числе, на основании данных перфузионной МРТ в покое у пациентов с ишемической симптоматикой и интактными коронарными сосудами. Несмотря на формирование концентрической гипертрофии миокарда, у пациентов с АФ на ЭКГ отсутствуют типичные для гипертрофической кардиомиопатии изменения. Даже у пациентов с выраженным утолщением стенки левого желудочка не выявляется удлинение интервала QRS, что исключает вовлеченность ножек пучка Гиса. В то же время, более чем у 90% пациентов на ЭКГ регистрируются отклонения от нормы, характеризующиеся преимущественно изменением сегмента ST-T в виде инверсии или уплощения зубца T в левых грудных отведениях; на более поздних стадиях АФ регистрируется увеличение амплитуды зубца R в отведениях V5-V6 и зубца

S — в V1-V2, что является общим признаком гипертрофии миокарда левого желудочка. Анализ интервала QT не выявляет изменения его продолжительности, что не влияет на восприимчивость миокарда к развитию злокачественных желудочковых аритмий. Вместе с тем, наличие диастолической дисфункции и увеличение давления наполнения желудочков может провоцировать развитие суправентрикулярных аритмий, таких как фибрилляция и трепетание предсердий [6, 7].

Стоит отметить, что наряду с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с АФ крайне редко регистрируются жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, типичные для пациентов с ГКМП. Это различие обусловлено разной структурной морфологией кардиомиоцитов МЖП. Так, при развитии первичной ГКМП увеличивается не только длина и толщина кардиомиоцитов, но меняется и их пространственная ориентация, т.е. кардиомиоциты межжелудочковой перегородки располагаются поперечно, а не продольно. Подобных морфологических признаков при аутопсии не выявляется у пациентов с кардиомиопатией при АФ, что, по всей видимости, и обуславливает низкую частоту развития желудочковых аритмий [8-13].

Заключение

Представленный клинический случай достаточно ярко продемонстрировал дебют заболевания с одномоментным развитием как неврологической, так и кардиальной симптоматики. Несмотря на то, что с момента описания АФ прошло уже более 150 лет, остается много нерешенных вопросов в отношении диагностики и лечения этого заболевания. Особый интерес и в то же время сложность представляет изучение кардиологической составляющей данной патологии, т.к. у 60% пациентов продолжительность жизни обусловлена именно степенью нарушения функции сердца. В настоящее время не разработаны методы ранней диагностики и прогнозирования течения сердечной недостаточности у пациентов с АФ. В этой связи особый интерес представляет дальнейшее изучение данной патологии и проведение дополнительных исследований с целью поиска ранних маркеров поражения сердца, которые могли бы позволить проводить более раннее, а, соответственно, и более эффективное, лечение.

Литература

1. Ershova MV, Illarionovskiy SN. Molecular basis of Friedreich's disease. *Journal of Neurology and Psychiatry*. C. C. Korsakov. 2003; 103 (2): 61-7 (In Russ.) Ершова М.В., Илларионовский С.Н. Молекулярные основы болезни Фридрейха. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2003; 103 (2): 61-7.
2. Illarionovskiy SN, Ershova MV, Bagyeva GK, et al. Atypical phenotypes of Friedreich's disease: DNA analysis and clinical-genetic comparisons. *Medical genetics*. 2004; 3 (1): 36-42. (In Russ.) Илларионовский С.Н., Ершова М.В., Багыева Г.Х., и др. Атипичные фенотипы болезни Фридрейха: ДНК-анализ и клинико-генетические сопоставления. *Медицинская генетика*. 2004; 3 (1): 36-42.
3. Weidemann F, Stork S, Liu D, et al. Cardiomyopathy of Friedreich Ataxia. *Jou of neurochemistry*. 2013; 126 (Suppl. 1): 88-93.
4. Myasnikov RP, Andreenko EY, Kushunina DV, et al. Amyloidosis of the heart: modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation). *Wedge. And experiment. hir. Jour. them. acad. B.V. Petrovsky*. 2014; 4: 72-82. (In Russ.) Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В., и др. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение). *Клин. И эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. 2014; 4: 72-82.
5. Mershin EA, Myasnikov RP, Kulikova OV, et al. Non-compact cardiomyopathy of the left ventricle: clinical features and diagnostic capabilities. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2015; 11 (6): 638-42. (In Russ.) Мершина Е.А., Мясников Р.П., Куликова О.В., и др. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка: особенности клинического течения и возможности диагностики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015; 11 (6): 638-42.
6. Gregory S, Macrae C, Aziz K, et al. Myocardial blood flow and oxygen consumption in patients with Friedreich's ataxia prior to the onset of cardiomyopathy. *Coron Artery Dis*. 2007; 18: 15-22.
7. Dedobbeleer C, Rai M, Donal E, et al. Normal left ventricular ejection fraction and mass but subclinical myocardial dysfunction in patients with Friedreich's ataxia. *Eur.Heart J. Cardiovasc*. 2012; 13: 346-52.
8. Rajagopalan B, Francis J, Cooke F, et al. Analysis of the factors influencing the cardiac phenotype in Friedreich's ataxia. *Mov. Disord*. 2010; 25: 846-52.
9. Koeppen A, Ramirez R, Becker A, et al. The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia, *PLoS One*. 2015; 105e0116396.
10. Weidemann F, Niemann M, Ertl G. and Stork S. The different faces of echocardiographic left ventricular hypertrophy: clues to the etiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2010; 23: 793-801.
11. Tsou A, Paulsen E, Lagedroest SJ, et al. Mortality in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci*. 2011; 307 (1-2): 46-9.
12. Weidemann F, Liu D, Hu K, et al. The cardiomyopathy in Friedreich ataxia - New biomarker for staging cardiac involvement, *Int. J. Cardiol*. 2015; 1 (94): 50-7.
13. Bruder O, Wagner A, Jensen C, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 56: 875-87.