

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Харлап М. С.¹, Мясников Р. П.¹, Павлунина Т. О.¹, Береговская С. А.¹, Соничева Н. А.², Мершина Е. А.³, Давтян К. В.¹

Клинический случай демонстрирует кардиологический фенотип болезни Фабри — редкого наследственного заболевания, сцепленного с женским полом. Описана клиническая манифестация болезни Фабри у пациентки женского пола нарушениями ритма сердца в виде пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Изложены особенности дифференциальной диагностики, тактики ведения и показания к генетической диагностике и назначению генотип-специфической фермент-заместительной терапии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):80–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-80-83>

Ключевые слова: болезнь Фабри, фибрилляция предсердий, ЭКГ, гипертрофическая кардиомиопатия.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России, Москва, Россия; ²Научный комитет Генетической Лаборатории “Health in Code”, Ла Корунья, Испания; ³Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Харлап М. С.* — к. м. н., с. н. с. Отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Мясников Р. П. — к. м. н., с. н. с. Отдела

клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Павлунина Т. О. — к. м. н., врач-кардиолог, 1-ое кардиологическое отделение, ORCID: 0000-0002-0514-9176, Береговская С. А. — зав. 1-ым кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-0192-186X, Соничева Н. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7766-1251, Мершина Е. А. — к. м. н., зав. отделом рентгенодиагностики с кабинетами КТ и МРТ МНОЦ, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Давтян К. В. — д. м. н., руководитель Отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 kharlapmaria@yahoo.com, MKharlap@gnicpm.ru

ИМТ — индекс массы тела, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная терапия, НК — недостаточность кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСЖ — частота сокращения желудочков, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 04.06.2018

Рецензия получена 19.06.2018

Принята к публикации 26.06.2018

CARDIAC PHENOTYPE OF FABRY DISEASE

Kharlap M. S.¹, Myasnikov R. P.¹, Pavlunina T. O.¹, Beregovskaya S. A.¹, Sonicheva N. A.², Mershina E. A.³, Davtyan K. V.¹

Clinical case demonstrates a cardiovascular phenotype of Fabry disease — rare inherited disorder, linked with female sex. Clinically manifest Fabry disease is described in female patient with paroxysmal atrial fibrillation. The specifics of differential diagnostics described, as of management, and indications for genetic diagnostics and prescription of genotype-specific enzyme replacement therapy.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):80–83

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-80-83>

Key words: Fabry disease, atrial fibrillation, electrocardiography, hypertrophic cardiomyopathy.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Scientific Committee of the Genetic Laboratory “Health in Code”, La Corugna, Spain; ³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Pavlunina T. O. ORCID: 0000-0002-0514-9176, Beregovskaya S. A. ORCID: 0000-0002-0192-186X, Sonicheva N. A. ORCID: 0000-0001-7766-1251, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997.

Нарушения ритма и проводимости сердца — частые клинические симптомы у пациентов на приеме у кардиолога. Однако, в ряде случаев, они приводят к диагностике редких заболеваний. Цель презентации клинического случая — подчеркнуть важность ЭКГ-диагностики в принятии решения о дальнейшей тактике ведения.

Пациентка К., 1964 г.р. обратилась к кардиологу ФГБУ “НМИЦПМ” МЗ РФ с жалобами на низкую толерантность к физическим нагрузкам, общую слабость, быструю утомляемость, периодически возникающее головокружение; приступы неритмичного сердцебиения, возникающие без четкой связи с провоцирующими факторами, зарегистрированные на ЭКГ как фибрилляция предсердий (ФП), купиру-

ющиеся внутривенным введением новокаинамида; ощущение дискомфорта в области сердца практически постоянного характера; эмоциональную лабильность. Семейный анамнез: отец умер в возрасте 58 лет внезапно, мать не страдает ССЗ, сестра и племянник — здоровы. Гинекологический анамнез без особенностей. Детей нет. Аллергологический анамнез неотягощен. Работает на дому. Работа связана с анализом данных. При объективном осмотре: состояние средней тяжести, ИМТ 22.49. Отеков нет, костная, дыхательная система без патологии, явлений НК нет, границы относительной тупости сердца расширены влево на 2 см, систолический шум на верхушке, ЧСС 60 уд./мин, АД 110/70 мм рт.ст. Склонность к артериальной гипотонии. Часто отмечала явления диспеп-

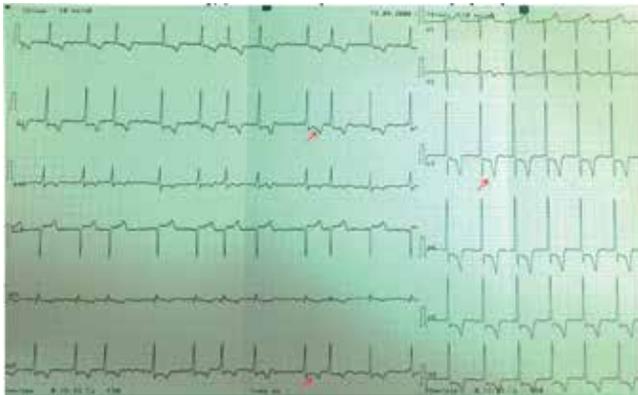


Рис. 1. ЭКГ пациентки К.

Примечание: ритм: фибрилляция предсердий с ЧСЖ 70-90 уд./мин. Отрицательные зубцы Т в отведениях II,III, avF, V2-V6, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка верхушечно-боковой локализации.

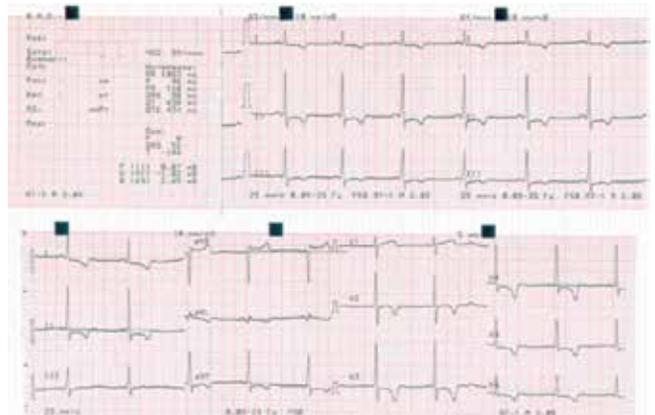


Рис. 2. ЭКГ пациентки К.

Примечание: ритм синусовый, ЧСС 60 уд./мин. Отрицательные зубцы Т в отведениях II,III, avF, V2-V6, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Анамнез пациентки К.				
Дата	2011-2012гг	2013г	2015г	2017г
Приступы фибрилляции предсердий			ОНМК	
ЭКГ ЭхоКГ	признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, отрицательные зубцы Т и депрессия сегмента ST II, III, avF, V4-V6 масса миокарда ЛЖ 116 г/м ²	масса миокарда ЛЖ 200 г/м ²		
Лечение	бета-адрено-блокаторы, ингибиторы обратного захвата серотонина	подбор ААТ – сотагексал	антикоагулянты	операция криоабляция легочных вен

Рис. 3. Анамнез заболевания пациентки К.



Рис. 4. Классификация болезни Фабри.

сии, органы пищеварения без патологии. Мочеполовая система без особенностей. Эмоционально лабильна, плаксива. ЭКГ с приступом фибрилляции предсердий и при купировании аритмии представлены на рисунках 1 и 2. Данные анамнеза представлены на рисунке 3. В лабораторных анализах крови и мочи — без патологии. Уровень электролитов и гормонов щитовидной железы крови в пределах нормы. При проведении эхокардиографии в динамике отмечалось умеренное расширение полости левого предсердия, митральная регургитация 2 ст., признаки умеренной гипертрофии миокарда левого желудочка (МЖП 1,3-1,4 см) без расширения полости и без нарушения сократительной способности миокарда.

Учитывая пароксизмальные нарушения ритма сердца у пациентки и ЭКГ-критерии, характеризующие гипертрофию миокарда левого желудочка, при

отсутствии анамнестических данных о наличии артериальной гипертензии, было рекомендовано проведение МРТ сердца с контрастированием для исключения диагноза гипертрофической кардиомиопатии [1]. МРТ сердца с гадолинием проведена в ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России. Заключение: картина симметричной умеренно выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ (в том числе папиллярных мышц) без повышения индексированной массы миокарда и без признаков очагового интрамиокардиального фиброза, митральная регургитация 2 ст., умеренная дилатация левого предсердия.

Несмотря на наличие умеренной гипертрофии миокарда левого желудочка по данным визуализирующих методов, обращало на себя внимание наличие инвертированных глубоких зубцов Т на ЭКГ в отве-

дениях II, III, aVF, V2-V6, что характерно для пациентов с кардиомиопатиями [2]. Пациентке было рекомендовано проведение генетического тестирования для уточнения патогенеза гипертрофии миокарда и исключения метаболических форм кардиомиопатий, от которого на тот момент пациентка воздержалась. Был выставлен диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия (неуточненная). Нарушения ритма сердца: наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. CHA₂DS₂Vasc — 2. НК 0. Вестибулопатии. Дорсопатии. Распространенный остеохондроз позвоночника с корешковым и мышечно-тоническим синдромом в шейном и грудном отделе. Астено-невротический синдром. Рекомендована терапия бета-адреноблокаторами, ингибиторами обратного захвата серотонина.

В дальнейшем у пациентки участились пароксизмы фибрилляции предсердий, был продолжен подбор профилактической антиаритмической терапии препаратами разных классов без выраженного клинического эффекта, рекомендована терапия антикоагулянтами. Пациентка перенесла острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой средне-мозговой артерии по ишемическому типу, кардиоэмболический вариант. Учитывая прогрессирование нарушений ритма сердца и неудовлетворительную переносимость приступов аритмии (EHRA III), проведена криобаллонная абляция устья легочных вен без выраженного клинического эффекта, что потребовало дальнейшего подбора профилактической антиаритмической терапии. В этот же период времени пациентка дала информированное согласие на проведение генетического тестирования с использованием метода секвенирования нового поколения с применением панели 17 основных генов, отвечающих за развитие гипертрофической кардиомиопатии, включающих: *ACTC1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTR*, *PLN* [<http://www.healthincode.com/en/cardiovascular-genetics/cardiomyopathies/hypertrophic/#basicomch>]. Выявлена мутация в гене *GLA* с гетерозиготным носительством (NP_000160.1:p.Gln279Lys, NM_000169.2:c.835C>A, NC_000023.10:g.100653522G>T), ассоциированная с развитием болезни Фабри, X-сцепленного мультигенного заболевания, поражающего носителей мужского и женского рода. Данный вариант считается патогенным. Есть данные о его косегрегации с болезнью и отсутствует информация о его наличии в общей популяции. Вовлечение в процесс сердца было отмечено у большого числа пациентов с данной мутацией. Данный вариант был описан в научных публикациях (включая функциональные исследования) и в общественных базах данных (HGMD, Fabry-database.org) в ассоциации с болезнью Фабри.

Жалобы пациентки на хроническую усталость, сниженный психоэмоциональный фон, неспецифические кишечные проявления могут быть отнесены к ранним клиническим проявлениям болезни Фабри [3]. Данные неспецифические жалобы часто предъявляют пациенты с нарушениями ритма сердца, что характеризует лабильность вегетативной нервной системы у данной категории больных. При прицельном сборе анамнеза выяснилось, что нейропатические боли; акропарестезии, усиливающиеся при стрессе и физической нагрузке, перемене температуры, характерные для болезни Фабри, беспокоили пациентку в детстве и юности.

В дальнейшем выставлен диагноз: Болезнь Андерсона-Фабри с поражением сердца, нервной системы. Нарушения ритма сердца: наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Риск по шкале CHA₂DS₂Vasc 4 б. острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой средне-мозговой артерии по ишемическому типу, кардиоэмболический вариант. ХСН 2 ст., 2 ФК по NYHA. Вестибулопатии. Дорсопатии. Распространенный остеохондроз позвоночника с корешковым и мышечно-тоническим синдромом в шейном и грудном отделе. Астено-невротический синдром.

Первоначально болезнь Фабри считалась X-сцепленным рецессивным заболеванием, поражающим только носителей мужского пола, гемизигот. Однако сейчас это заболевание считается X-сцепленным заболеванием, которое также поражает женщин с серьезными жизне-угрожающими проявлениями, нуждающимися в медицинской коррекции. Болезнь Фабри — лизосомальная болезнь накопления, связанная с дефицитом фермента альфа-галактозидазы А вследствие мутаций в гене *GLA*, локализованном на X хромосоме (X — сцепленное наследственное заболевание — Xq21.3-q22.0). Дефицит фермента альфа-галактозидазы А ведет к накоплению сфинголипидов, преимущественно глоботриазилкерамида (Gb3) различными клетками человека [3]. Классификация болезни Фабри представлена на рисунке 4 [3, 4]. В настоящее время разработана генотип-специфическая терапия болезни Фабри, направленная на замещение фермента. Фермент-заместительная терапия назначена пациентке на основании последних международных рекомендаций [5].

Следует обратить внимание, что, несмотря на стертую клиническую картину и небольшую степень гипертрофии миокарда левого желудочка, ЭКГ-фенотип указывал на наличие у пациентки гипертрофической кардиомиопатии, и последовательный диагностический поиск привел к уточнению этиологии заболевания. Однако применение генетической диагностики на более раннем этапе могло бы привести к применению патогенетического лечения до появления церебральных осложне-

ний. Курация пациентов с критериями гипертрофической кардиомиопатии требует проведения своевременной генетической диагностики, а также скрининга на болезнь Фабри. Ранняя диагностика болезни Фабри приведет к назначению генотип-специфической фермент-заместительной терапии

с целью снижения скорости прогрессирования заболевания.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература:

1. Lyon A, Ariga R, Mincholé A, et al. Distinct ECG phenotypes identified in hypertrophic cardiomyopathy using machine learning associate with arrhythmic risk markers. *Front Physiol.* 2018;13:9:213. doi:10.3389/fphys.2018.00213.
2. Pelto H, Owens D, Drezner J, et al. Electrocardiographic findings suggestive of cardiomyopathy: what to look for and what to do next. *Curr Sports Med Rep.* 2013;12(2):77-85. doi:10.1249/JSR.0b013e3182874abb.
3. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;22:5:30. doi:10.1186/1750-1172-5-30.
4. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1631-164. doi:10.1681/ASN.2016090964.
5. Ortiz A, Germain GP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):416-27. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014.