

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ, МАНИФЕСТИРОВАВШЕМ ПОД МАСКОЙ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА, В ЭРУ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Крылова Н. С.<sup>1,2</sup>, Потешкина Н. Г.<sup>1,2</sup>, Демкина А. Е.<sup>2</sup>, Ковалевская Е. А.<sup>1,2</sup>, Lorenzo Monserrat Iglesias<sup>3</sup>, Diego Garsia<sup>3</sup>

Представлен необычный случай заболевания, дебютировавшего под маской острого коронарного синдрома у 65-летней женщины. На основании ЭКГ, данных лабораторных исследований, эхокардиографии, коронароангиографии и МРТ сердца с гадолинием диагноз ишемической болезни сердца был отвергнут, и заподозрена гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Особенностью данного наблюдения явилось отсутствие классических признаков ГКМП при эхокардиографии: гипертрофия ЛЖ была выражена незначительно и носила симметричный характер. Апикальная ГКМП была заподозрена на основании характерных изменений ЭКГ с гигантскими отрицательными зубцами Т в левых грудных отведениях, характера отсроченного накопления контраста при МРТ сердца. Генетическое исследование слюны пациентки выявило наличие мутации Asp75Asn в гене миозинсвязывающего протеина С, которая ранее была описана у больных с ГКМП в 7 семьях. Ограниченное число наблюдений больных с данной мутацией не позволяет с уверенностью судить о ее патогенности. Рекомендуется динамическое наблюдение пациентки с целью предупреждения прогрессирования заболевания и профилактики его осложнений.

**Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 75–79**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-75-79>

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, коронароангиография, магнито-резонансная томография с контрастированием гадолинием, ген миозинсвязывающего белка С.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Hospital Marítimo de Oza, генетическая лаборатория "HealthInCode", Ла Корунья, Испания.

Крылова Н. С.\* — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО, Потешкина Н. Г. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой общей терапии ФДПО, Демкина А. Е. — ассистент кафедры общей терапии ФДПО, Ковалевская Е. А. — врач-кардиолог, Lorenzo Monserrat Iglesias — профессор клиники Hospital Marítimo de Oza, Ла Корунья, Испания, директор компании "HealthInCode", Diego Garsia — профессор научного подразделения генетической лаборатории "HealthInCode".

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): krylova\_n@list.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ГБ — гипертоническая болезнь, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЭхоКГ — эхокардиография, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ОКС — острый коронарный синдром.

Рукопись получена 26.09.2016

Рецензия получена 28.09.2016

Принята к публикации 03.10.2016

## DIAGNOSTICAL EXPLORATION ON THE DISEASE PRESENTED AS ACUTE CORONARY SYNDROME, AT THE AGE OF GENETICS. CLINICAL CASE

Krylova N. S.<sup>1,2</sup>, Poteshkina N. G.<sup>1,2</sup>, Demkina A. E.<sup>2</sup>, Kovalevskaya E. A.<sup>1,2</sup>, Lorenzo Monserrat Iglesias<sup>3</sup>, Diego Garsia<sup>3</sup>

An unusual case presented, of the disease onset as acute coronary syndrome in 65-year old woman. Based on ECG data, laboratory tests, echocardiography, coronary arteriography and Gadolinium MRI of the heart, coronary heart disease was ruled out, and hypertrophic cardiomyopathy (HCM) suspected. The specifics of current case is absence of the classical signs of HCM on echocardiography: LV hypertrophy was not prominent and was symmetric. Apical HCM was suspected due to specific ECG changes with the giant negative T-waves in left precordial leads, and specifics of delayed deposition of contrast media in MRI. Genetics of the patient's saliva specimen revealed mutation Asp75Asn in myosin binding protein C, which has been previously described just in 7 HCM families. Restricted number of patients with this mutation makes it not possible to be sure of the grade of severity. Dynamic follow-up is recommended of the patient with the aim to prevent disease progression and its complications prevention.

**Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 75–79**

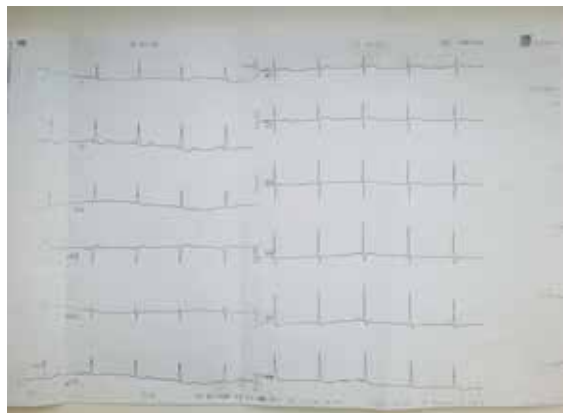
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-75-79>

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, coronary arteriography, magnetoresonance tomography with Gadolinium contrast, myosin-binding protein C gene.

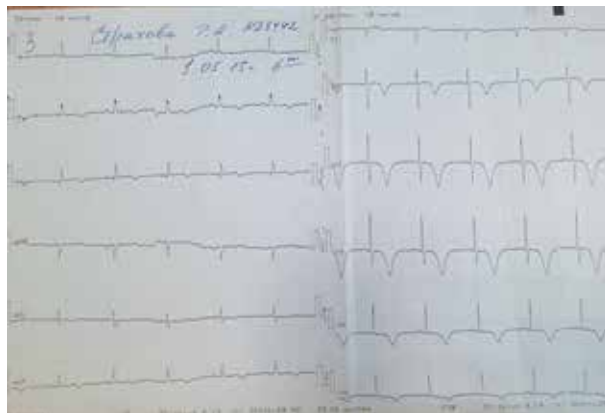
<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; <sup>2</sup>CCH № 52 of the Department of Health of Moscow, Russia; <sup>3</sup>Hospital Marítimo de Oza, genetics laboratory "HealthInCode", La Corugna, Spain.

По данным АНА/АСС гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой генетически детерминированное заболевание, обусловленное мутациями в генах сократительных белков миокарда и потому нередко называемое “болезнью саркомера” [1]. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), чаще асимметричного характера, является ведущим фенотипическим проявлением ГКМП. Патогномоничным

признаком ГКМП являются гистологические изменения в виде хаотического, дезорганизованного расположения гипертрофированных кардиомиоцитов в сочетании с явлениями фиброза, носящего лаконичное название “disarray” в англоязычной литературе. Отличительной особенностью ГКМП является возможность манифестации заболевания в любом периоде жизни человека — от рождения до старче-



**Рис. 1.** ЭКГ больной С., 65 лет. Дата 02.03.2015. Ритм синусовый. ЧСС 60 уд./мин. Нормальное положение ЭОС. Незначительная депрессия сегмента ST в отведениях II и aVF. Отмечается сглаженность зубцов Т в отведениях с V3 по V6.



**Рис. 2.** ЭКГ больной С., 65 лет. Дата 01.05.2015. Ритм синусовый. ЧСС 60 уд./мин. Нормальное положение ЭОС. Отрицательная динамика в виде незначительного подъема сегмента ST с появлением двухфазных зубцов Т в II, III, aVF отведениях. Появление глубоких (-) Т в V2-V5, (-) Т в V6.



А

В

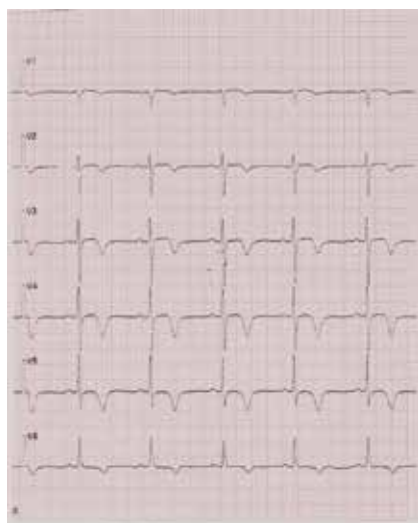
**Рис. 3 (А, В).** Коронароангиография больной С., 65 лет. А — левая коронарная артерия. В — правая коронарная артерия.

ского возраста. Неспецифичность клинических проявлений ГКМП и низкая осведомленность врачей о данной патологии нередко приводят к ошибочной диагностике у больных ГКМП ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца и гипертонической болезни (ГБ) с гипертоническим сердцем. Клиническая симптоматика при ГКМП может варьировать в широких пределах — от бессимптомного течения до головокружений и обмороков при физической нагрузке, стенокардии и даже внезапной сердечной смерти (ВСС). Согласно рекомендациям ESC от 2014г, диагноз ГКМП в большинстве случаев устанавливается на основании изменений на ЭКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ), где выявляется гипертрофия

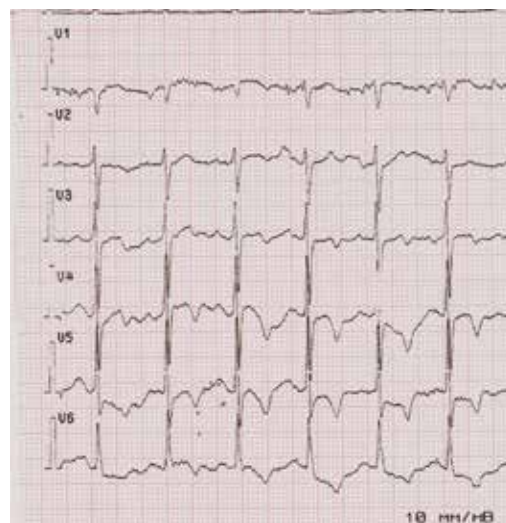
ЛЖ  $\geq 15$  мм, не обусловленная повышением нагрузки давлением на миокард [2]. Однако описаны случаи заболевания с гипертрофией ЛЖ, не превышающей 12-13 мм, подтвержденные данными генетического исследования. Ниже приведены результаты обследования больной, у которой, несмотря на небольшую степень гипертрофии ЛЖ, на основании изменений ЭКГ был заподозрен диагноз ГКМП.

Пациентка С., 65 лет поступила в отделение кардиореанимации с жалобами на жгучие боли за грудной без связи с физической нагрузкой длительностью до 5 часов, не купирующиеся нитратами.

29 апреля 2015г боли в области сердца продолжались более 5 часов. Обратилась в поликлинику,



A



B



C



D

Рис. 4 (A, B, C, D). Данные велоэргометрического теста больной С. A, C — до нагрузки; B, D — на пике нагрузки.

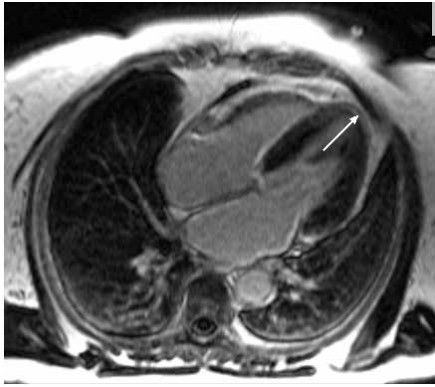
где при регистрации ЭКГ обнаружена отрицательная динамика в виде появления глубоких отрицательных зубцов Т в отведениях с V2 по V6 (рис. 1, 2). Больная госпитализирована в ГКБ 52 с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST.

Из анамнеза: в течение 15 лет страдает артериальной гипертензией с максимальным повышением АД до 200/100 мм рт.ст. Постоянно принимает эналаприл 20 мг в сутки, бисопролол 2,5 мг в сутки. Ухудшение состояния с февраля 2015г, когда впервые появились

боли жгучего характера за грудиной без связи с физической нагрузкой, длительностью до 30 мин, не купирующиеся нитратами.

Семейный анамнез: у бабушки пациентки со стороны матери из пятерых детей четверо умерли в возрасте до 1 года, у ее сестры из 16 детей выжило 4 человека.

При объективном обследовании состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧД — 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм пра-



**Рис. 5.** МРТ сердца с гадолинием больной С., 65 лет. Стрелкой обозначен белесый участок отсроченного накопления гадолиния в области верхушки ЛЖ (интрамиокардиальный фиброз).

вильный. ЧСС — 72 в мин. АД 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не увеличена. Отеков нет.

При обследовании в стационаре данных за ОКС не получено: качественный тест на тропонин отрицательный, КФК 177 ед/л.

Показатели клинического анализа крови были в пределах нормативных значений: гемоглобин 126 г/л, эритроциты  $4,05 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $6,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $157 \times 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/час.

Биохимический анализ крови: глюкоза 6,17 ммоль/л, креатинин 79,8 мкмоль/л, мочевины 6,4 ммоль/л, общий белок 64,3 г/л, холестерин общий 5,45 ммоль/л, триглицериды 2,2 ммоль/л, АЛТ 13,4 Ед/л, АСТ 18,9 Ед/л, КФК 177,4 Ед/л, ЛДГ 184,6 Ед/л, липопротеиды высокой плотности 1,13 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 3,32 ммоль/л, калий 5,2 ммоль/л, натрий 112 ммоль/л.

Гемоагулограмма: АЧТВ 32,1 с, протромбиновое время 14,7 с, протромбиновый индекс 107,5%, МНО 0,9.

По данным коронароангиографии (КАГ) данных за стенотическое поражение коронарных артерий не выявлено. Тип кровообращения правый. Выявлены диффузные изменения в виде выраженного замедления пассажа контрастного вещества (рис. 3).

При ЭхоКГ небольшая степень гипертрофии ЛЖ: МЖП — 13 мм, ЗСЛЖ — 12 мм, гипертрофия папиллярных мышц, гипертрофия свободной стенки ПЖ до 10 мм. Передне-задний размер левого предсердия 41 мм, диаметр выносящего тракта правого желудочка 21 мм. Полость ЛЖ нормальных размеров: конечно-диастолический объем (КДО) 87 мл, конечно-систолический объем (КСО) 30 мл. Сократительная способность миокарда в норме. Фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) составила 66%. Признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ не выявлено. Диастолическая дисфункция по типу нарушения релаксации:  $E/A$  — 1,2;  $IVRT$  — 83 мсек;  $DT$  — 194 мсек;  $E/e'$  — 9,8.

При холтеровском мониторировании ЭКГ на фоне терапии бисопрололом 5 мг и лизиноприлом 20 мг регистрировался синусовый ритм. Суточные колебания ЧСС составили от 49 до 80 в мин. Средняя ЧСС — 65 в мин. За сутки зафиксировано 107 наджелудочковых экстрасистол (18 в час), в том числе 2 пробежки наджелудочковой тахикардии максимальной продолжительностью до 5 сек с ЧСС 138 в мин. Зарегистрировано 9 одиночных желудочковых экстрасистол. Пауз нет. Выявлена преходящая депрессия сегмента ST до 1,2 мм.

По данным теста на велоэргометре у пациентки зафиксирована средняя толерантность к физической нагрузке с достижением пороговой мощности 75 Вт. Поводом для прекращения теста явилась депрессия сегмента ST в отведениях V5-V6 до — 0,9 мм без ангинозных болей на фоне достижения ЧСС 109 уд/мин (рис. 4). Реакция ЧСС и АД на нагрузку адекватная. Прирост ЧСС составил от 65 до 109 в мин. Должного уровня ЧСС (136 в мин.) не достигнуто. Прирост АД составил от 130/80 до 150/100 мм рт.ст. Период восстановления гемодинамических параметров был увеличен до 8 мин за счет замедленного восстановления ЧСС.

При стрессэхокардиографии обращало на себя внимание снижение наполнения ЛЖ при нагрузке с уменьшением КДО с 83 до 70 мл и падением ударного объема с 58 до 50 мл. При этом наблюдался недостаточный прирост сократимости МЖП с 15% в покое до 20% при нагрузке при значимом увеличении сократимости ЗСЛЖ (с 25 до 50%). Наблюдалось отсутствие прироста ФВЛЖ при нагрузке.

“Застывший” характер изменений на ЭКГ в отсутствие динамики кардиоспецифических ферментов, а также результаты стрессэхокардиографии в сочетании с физической нагрузкой позволили исключить наличие у пациентки инфаркта миокарда 2 типа и явились основанием для включения в круг диагностического поиска кардиомиопатии. В Кардиоцентре им. А. Л. Мясникова пациентке была выполнена МРТ сердца с гадолинием. Выявлено неравномерное утолщение миокарда МЖП (максимальная толщина в базальном отделе 11-12 мм). Толщина миокарда верхушечных сегментов составила 9 мм, что превышало толщину средних сегментов. Обращало на себя внимание низкое прикрепление задней папиллярной мышцы в полости ЛЖ, которая крепилась к верхушечному сегменту нижней стенки. Толщина миокарда правого желудочка составила 3-4 мм. Нарушений сегментарной сократимости ЛЖ не выявлено. После введения контрастного вещества визуализировалось его неинтенсивное диффузное накопление в верхушке и верхушечных сегментах МЖП, а также нижней стенке ЛЖ. Характер накопления контрастного препарата не был типичен для ишемического или воспалительного поражения и мог отражать наличие фиброза в гипертрофированном миокарде. Таким образом, с помощью МРТ сердца с гадоли-



Gene	Variant	Result	Pathogenicity	Population frequency	Number of references
MYBPC3	NP_000247.2:p.Asp75Asn NM_000256.3:c.223G>A NC_000011.9:g.47372859C>T	Heterozigosis	Likely to be pathogenic or disease-causing	Rare variant (found in <1% of controls)	10
	NP_000247.2:p.Asp326Gln NM_000256.3:c.977G>A NC_000011.9:g.47367871C>T	Heterozigosis	Unlikely to be pathogenic or disease-causing	Rare variant (found in <1% of controls)	43

Рис. 6. Результаты генетического обследования больной С.

нием диагноз ишемической болезни сердца был отвергнут, и заподозрена ГКМП (рис. 5).

Испанской компанией “HealthInCode” при исследовании слюны пациентки проведен генетический скрининг в 16 генах, ответственных за развитие ГКМП. Была выявлена мутация в гене миозинсвязывающего протеина С (*MYBPC3*) Asp75Asn, которая в настоящее время зарегистрирована только в 7 семьях по всему миру, 8 членов которых имеют клинические проявления ГКМП. В связи с тем, что данная мутация была описана впервые в 2010г, и ее связь с ГКМП установлена в ограниченном количестве случаев, в настоящее время нельзя считать патогенность данной мутации, доказанной [5]. Поэтому наличие данной мутации у больной расценено как вероятно патогенное, требующее воздействия дополнительных генетических или экологических факторов для проявления болезни. Причем, в качестве дополнительных факторов генетический тест выявил еще один редкий вариант мутаций в гене *MYBPC3* — Arg326Gln, который, не считаясь патогенным, может действовать как генетический модификатор (рис. 6). При обследовании дочери и внучки больной на наличие патологической мутации Asp75Asn, результат оказался положительным только у дочери. При этом фенотипических проявлений кардиальных заболеваний у родственников пациентки обнаружено не было.

У пациентки по шкале HCM Risc-SCD выявлен низкий риск ВСС за 5 лет (1,8%). Имплантация КВД не показана. Больная в удовлетворительном состоя-

нии была выписана из стационара. Боли, послужившие поводом для госпитализации, расценены как кардиалгии. Рекомендовано продолжить прием эналаприла 20 мг в сутки, увеличить дозу бисопролола до 7,5 мг в сутки под контролем ЧСС.

### Обсуждение

Концепция существования ГКМП в отсутствие гипертрофии ЛЖ уже не является новой. Современные методы визуализации дают возможность распознавать наличие ранних изменений в миокарде больных, не имеющих признаков гипертрофии ЛЖ, но являющихся носителями мутаций, ответственных за развитие ГКМП [3, 4]. В данном клиническом случае заподозрен доброкачественный вариант клинического течения апикальной ГКМП в пожилом возрасте с минимально выраженной гипертрофией ЛЖ, который проявился под маской ОКС. Осведомленность лечащего врача о характерной для данного вида кардиомиопатии картине ЭКГ с гигантскими отрицательными зубцами Т в грудных отведениях позволила своевременно провести дополнительные диагностические тесты и избежать ошибочного назначения вазодилататоров (нитратов), способных вызвать осложнения у больных с ГКМП. Рекомендуется динамическое наблюдение пациентки с целью предупреждения прогрессирования заболевания и профилактики его осложнений. Динамическое наблюдение позволит также внести вклад в пополнение данных о патогенности выявленной мутации Asp75Asn в гене *MYBPC3*.

### Литература

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; Vol. 124, p. 783-831.
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal. p. 2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284. (29 August 2014).
3. Efthimiadis GK, Pagourelis ED, Hadjimiliades S, et al. Feasibility and Significance of Preclinical Diagnosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. Cardiol Rev. 2015 Nov-Dec; 23(6): 297-302.
4. Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. Circ Cardiovasc Imaging. 2013 May 1; 6(3): 415-22.
5. Rodriguez-Garcia MI, Monserrat L, Ortiz M, et al. Screening mutations in myosin binding protein C3 gene in a cohort of patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. BMC Med Genet. 2010; 11: 67.