



Укороченный интервал PQ в дифференциальной диагностике болезни Андерсона-Фабри

Злобина П. Д.¹, Калемберг А. А.², Мясников Р. П.¹, Харлап М. С.¹, Куликова О. В.¹, Мершина Е. А.³, Тарасов А. В.¹, Давтян К. В.¹

В данной статье мы представляем клинический случай пациентки с поздней диагностикой болезни Фабри, вызванной патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *GLA* (с.1287_1288dup), которой неоднократно проводились попытки интервенционного лечения синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта ввиду наличия у нее характерной электрокардиографической картины предвозбуждения желудочков и пароксизмальных нарушений ритма сердца.

Предлагаемые патогномичные признаки заболевания позволят обеспечить своевременную постановку диагноза и назначение специфического лечения.

Ключевые слова: болезнь Фабри, гипертрофическая кардиомиопатия, предвозбуждение желудочков, укороченный интервал PQ, пароксизмальные аритмии.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва; ³ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Злобина П. Д.* — аспирант отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-1544-4902, Калемберг А. А. — к.м.н., руководитель отдела хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, ORCID: 0000-0002-1124-7426, Мясников Р. П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Куликова О. В. — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID:

0000-0002-3138-054X, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, Медицинский научно-образовательный центр, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Тарасов А. В. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-4277-1711, Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): paska0@mail.ru

AB — атриовентрикулярная, БФ — болезнь Фабри, ВПУ — Вольф-Паркинсон-Уайт, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДПЖС — дополнительные предсердно-желудочкового соединения, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, эндо-ЭФИ — эндокардиальное электрофизиологическое исследование, Gb3 — глобтриаозилцерамид.

Рукопись получена 15.06.2022

Рецензия получена 26.06.2022

Принята к публикации 27.06.2022



Для цитирования: Злобина П. Д., Калемберг А. А., Мясников Р. П., Харлап М. С., Куликова О. В., Мершина Е. А., Тарасов А. В., Давтян К. В. Укороченный интервал PQ в дифференциальной диагностике болезни Андерсона-Фабри. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5123. doi:10.15829/1560-4071-2022-5123. EDN WMJOVU

Shortened PQ interval in the differential diagnosis of Anderson-Fabry disease: a case report

Zlobina P. D.¹, Kalemberg A. A.², Myasnikov R. P.¹, Kharlap M. S.¹, Kulikova O. V.¹, Mershina E. A.³, Tarasov A. V.¹, Davtyan K. V.¹

In this article, we present a case of a patient with a late diagnosis of Fabry disease caused by a pathogenic variant in the *GLA* gene (p.1287_1288dup), who repeatedly attempted interventional treatment of Wolff-Parkinson-White Syndrome due to characteristic electrocardiographic pattern of ventricular preexcitation and paroxysmal arrhythmias.

The proposed pathognomonic signs of the disease will ensure timely diagnosis and the appointment of specific treatment.

Keywords: Fabry disease, hypertrophic cardiomyopathy, ventricular preexcitation, shortened PQ interval, paroxysmal arrhythmias.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Zlobina P.D.* ORCID: 0000-0002-1544-4902, Kalemberg A. A. ORCID: 0000-0002-1124-7426, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Tarasov A. V. ORCID: 0000-0003-4277-1711, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997.

*Corresponding author: paska0@mail.ru

Received: 15.06.2022 **Revision Received:** 26.06.2022 **Accepted:** 27.06.2022

For citation: Zlobina P.D., Kalemberg A.A., Myasnikov R.P., Kharlap M.S., Kulikova O.V., Mershina E.A., Tarasov A.V., Davtyan K.V. Shortened PQ interval in the differential diagnosis of Anderson-Fabry disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5123. doi:10.15829/1560-4071-2022-5123. EDN WMJOVU

Изменение длительности интервала PQ наряду с гипертрофией миокарда является одним из патогномичных признаков болезней накопления: при

системном амилоидозе (преимущественно AL-типе) отмечается замедление проведения в виде атриовентрикулярной (AB) блокады 1-3 степени [1], а при бо-

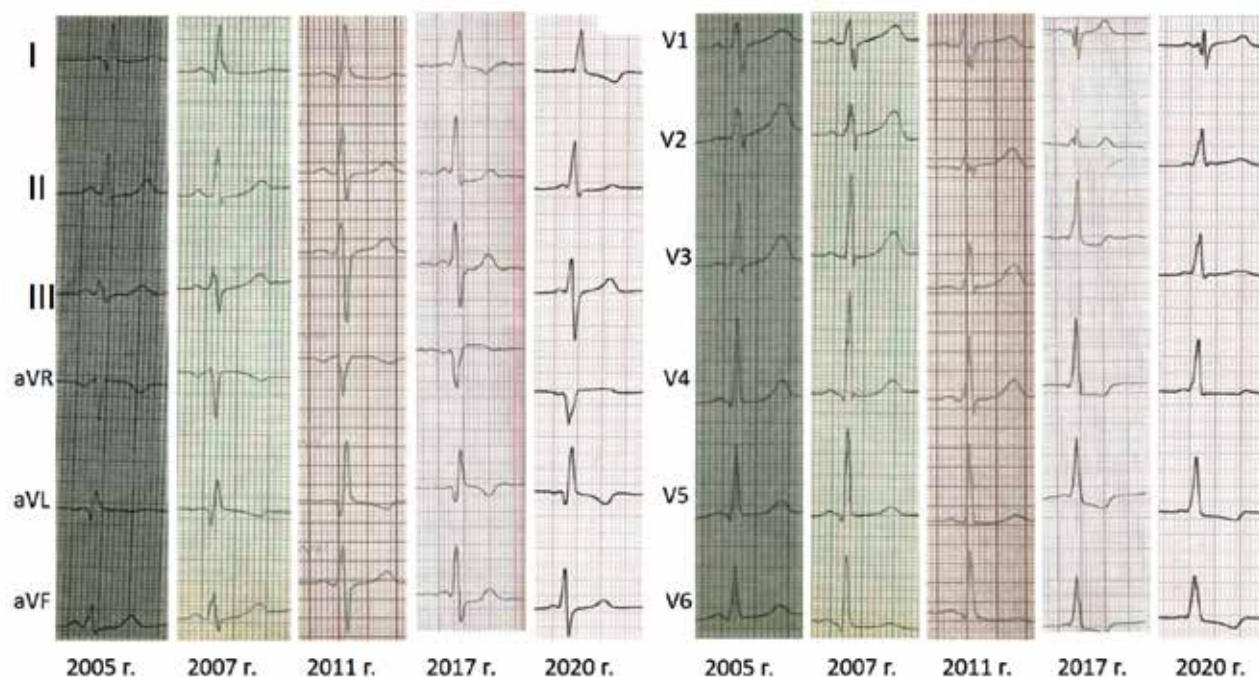


Рис. 1. ЭКГ в динамике с 2005г по 2020г: отмечается прогрессирование укорочения интервала PQ от 120 мс до 80-100 мс.

лезнях Фабри (БФ), Данона или Помпе ускорение проведения по АВ-соединению.

Этиология укорочения интервала PQ на поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ) чаще рассматривается в фокусе синдромов Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) и Клерка-Леви-Кристеско.

В основе синдрома ВПУ лежит наличие дополнительного аномального пути проведения электрического импульса от предсердий к желудочкам. В таком случае фронт возбуждения одновременно проводится на желудочки двумя путями: через АВ-соединение/систему Гиса-Пуркинью и по пучку Кента, причем он может иметь разные электрофизиологические свойства, отличающиеся от АВ-соединения.

Чаще пучок Кента не имеет декрементных свойств, в связи с чем проводит электрические импульсы гораздо быстрее, чем АВ-соединение, следовательно, возбуждение желудочков при синдроме ВПУ начинается почти сразу после деполяризации предсердий, что приводит к укорочению интервала PQ ($<0,12$ с) и появлению характерной дельта-волны возбуждения за счет распространения нетипичным путем.

Такой набор ЭКГ-признаков не несет трудностей при постановке диагноза и позволяет быстро определиться с тактикой ведения пациентов. Однако характерные изменения на ЭКГ для данного синдрома могут мимикрировать под болезни накопления: БФ, Данона или Помпе [2], а также некоторые миодистрофии [3], что может привести к ложному интер-

претированию клинических данных, неправильной постановке диагноза и в некоторых случаях назначению нецелесообразного лечения.

Клинический случай

Пациентка 67 лет с жалобами на одышку при бытовой физической нагрузке и приступы учащенного неритмичного сердцебиения длительностью от нескольких часов до суток, сопровождавшиеся общим дискомфортом, слабостью, была госпитализирована в клинику «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

С молодого возраста при обследовании были выявлены критерии гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) (по предоставленным данным — толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 1,5 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,3 см) при отсутствии высоких цифр артериального давления.

Впервые в 52 года на ЭКГ зафиксировано укорочение интервала PQ до 100-120 мс и Δ -волна. С того же времени пациентка стала отмечать приступы сердцебиения, которые были верифицированы на ЭКГ как фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий.

В 2014г была выполнена радиочастотная абляция кавотрикуспидального перешейка без существенного клинического эффекта. Далее в 2017г была проведена изоляция устьев легочных вен и попытка деструкции вероятного дополнительного предсердно-желудочкового соединения (ДПЖС), которая не привела к устранению аритмии. Представленные ЭКГ



Рис. 2. Эндо-ЭФИ. Стимуляция правого предсердия с ДЦ 500 мс. АН интервал 80 мс, HV интервал 26 мс. Т. Венкебаха составила 190 уд./мин с сохранением морфологии преэкситации во всех интервалах стимуляции.



Рис. 3. Эндо-ЭФИ. Частая стимуляция из устья коронарного синуса с ДЦ 320 мс. Сохранение стабильной морфологии QRS на фоне синусового ритма и стимуляции без феномена “Concertina”.

Примечание: красным выделен эталонный комплекс. Над всеми QRS указано % совпадение с эталонным комплексом. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

за 2005–2017гг (рис. 1) подтверждали только наличие тахисистолической ФП (2014–2017гг) и неспецифическое расширение QRS по типу преэкситации как на синусовом ритме, так и во время пароксизмов. На протяжении всего периода наблюдения пациентки врачами предпринимались попытки назначения ан-

тиаритмической терапии различными классами препаратов (IC или III класс, бета-адреноблокаторы), которые не имели клинического эффекта.

Учитывая сохраняющиеся жалобы, в 2020г принято решение о проведении повторного эндокардиального электрофизиологического исследования

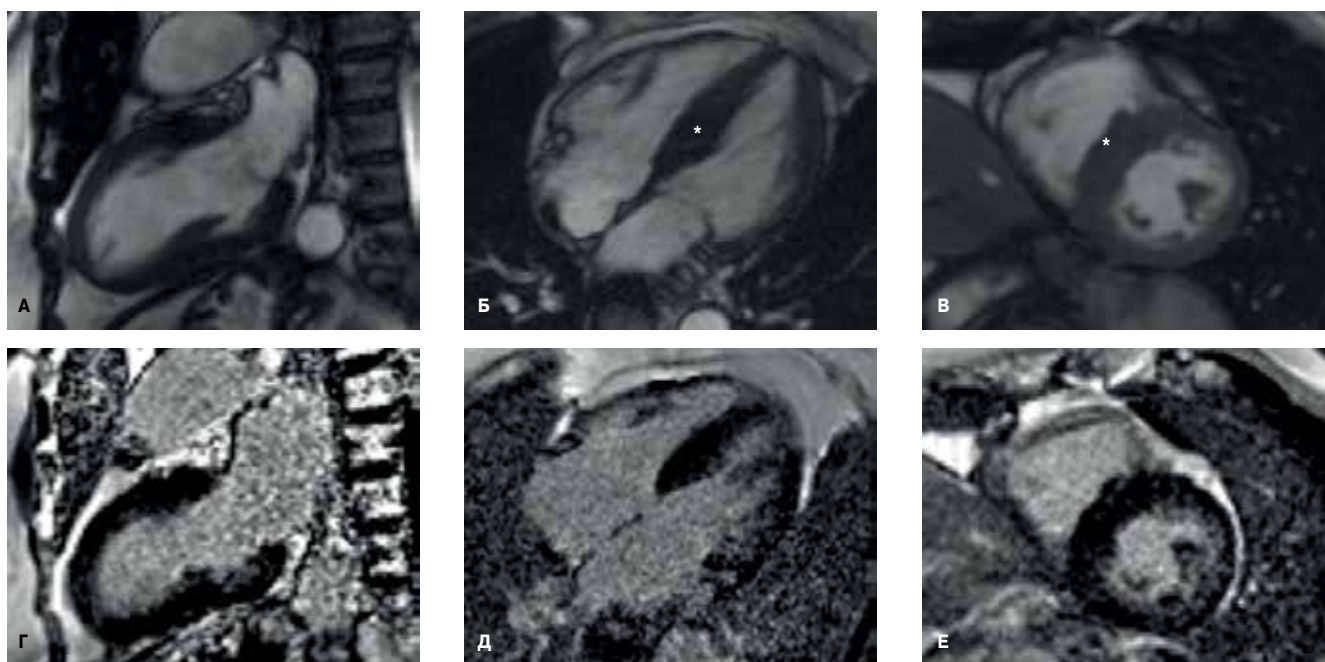


Рис. 4. (А-В) Магнитно-резонансная томография сердца в кино-режиме, SSFP-последовательность.

Примечание: А — длинная ось 2-камерная проекция, Б — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось на уровне верхушечных сегментов. Камеры сердца не расширены (индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ — 61 мл/м² (при норме до 92 мл/м²), фракция выброса ЛЖ 85%. * — гипертрофированные до 15-20 мм перегородочные сегменты; миокард передней, боковой и нижней стенок ЛЖ не утолщен. Индексированная масса миокарда ЛЖ не увеличена, составляет 81 г/м² (при норме до 95 г/м²). (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют.

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

(эндо-ЭФИ), катетерной деструкции ДПЖС (в случае его выявления) и изоляции устьев легочных вен; пациентка госпитализирована в стационар ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России.

По данным эхокардиографии выявлено умеренное увеличение полости левого предсердия (41 мм, объем 90 мл), незначительное увеличение полости правого предсердия (45×57 мм, объем 75 мл), выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина задней стенки ЛЖ 16 мм), S-образная деформация МЖП без обструкции выходного тракта ЛЖ (в средней трети 15 мм, в выносящем тракте 20 мм), увеличение индекса массы миокарда ЛЖ до 150 г/м². По результатам суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру в течение суток регистрировался синусовый ритм, персистенция критериев предвозбуждения желудочков (укорочение интервала PQ менее 90 мс), частая наджелудочковая эктопическая активность — 23966.

В целях дифференциальной диагностики укороченного интервала PQ проведено эндо-ЭФИ (рис. 2, 3): базовые интервалы: АН 110 мс и HV 10 мс.

При ретроградной стимуляции проведение на предсердия осуществлялось по системе Гиса-Пуркинье. При антеградной программируемой стимуляции предсердий отмечено прогрессирующее увеличение интервала АН и фиксированным интер-

валом HV (10 мс) с сохранением преэкситации желудочков без изменения ее морфологии на всех интервалах сцепления, что изначально было ошибочно воспринято как фасцикуло-вентрикулярный пучок (т.к. не объясняло прогрессирования укорочения интервала PQ в течение жизни). В ходе индукционных тестов пароксизмальных нарушений ритма спровоцировано не было.

В связи с тем, что фасцикуло-вентрикулярные ДПЖС не сочетаны с повышенным риском внезапной сердечной смерти, в связи с расположением ниже АВ-соединения, и не несут клинической значимости для пациентки, а также учитывая прогрессирование у пациентки пароксизмов ФП, было решено выполнить повторную изоляцию устьев легочных вен, которая была осуществлена методом криобаллонной изоляции. Для регистрации будущих аритмических событий произведена имплантация петлевого регистратора ЭКГ Medtronic Reveal LINQ11. По данным кардиорегистратора за период послеоперационного наблюдения в течение 1 года отмечались 7 пароксизмов ФП длительностью от 32 сек до 8 мин, субъективно пациенткой не ощущаемые.

Данные эхокардиографии, подтверждающие ранее выявляемую гипертрофию миокарда с S-образной деформацией МЖП до 2,0 см и дополнительное фасцикуло-вентрикулярное волокно могли рас-

цениваться как два независимых заболевания или как следствие единого патологического процесса. С целью более детальной визуализации миокарда была проведена магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием (рис. 4), по результатам которой отмечалась ассиметричная гипертрофия МЖП в базальных и средних сегментах до 20 мм, в апикальной до 8 мм, сократимость не снижена — фракция выброса ЛЖ 85%. Участков интрамиокардиального фиброза, рубцового и воспалительного поражения миокарда выявлено не было.

При проведении молекулярно-генетического исследования методом массового параллельного секвенирования на NGS — кардиомиопатии: были исследованы таргетные области генов *ACTC1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PLN*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTR*.

В гене *GLA* (OMIM 300644) выявлен нуклеотидный вариант с.1287_1288dup в гетерозиготном состоянии. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *GLA* описаны у пациентов с БФ, наследуемой по X-сцепленному типу.

Также выявлено повышение концентрации глоботриаозилцерамида (lyso-Gb3) до 4,60 нг/мл при норме <2,1 нг/мл. И снижение активности фермента α -галактозидазы до 0,88 при норме >1,89 мкмоль/л/ч.

Обсуждение

БФ — это X-сцепленное заболевание (OMIM: 301500) из группы лизосомальных болезней накопления, обусловленное дефицитом фермента α -галактозидазы А. Недостаточность α -галактозидазы А приводит к накоплению в лизосомах различных клеток нерасщепленного субстрата — гликофинголипидов, в первую очередь, глоботриаозилцерамида (Gb3), что объясняет широкий клинический полиморфизм, наблюдаемый даже среди членов одной семьи и включающий патологию центральной и периферической нервной системы, почек, легочной системы, желудочно-кишечного тракта, органов зрения и сердечно-сосудистой системы. Поражение сердца обычно дебютирует как гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), маскирующаяся под гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), аритмии, миокардиальный фиброз, сердечную недостаточность. Гетерогенность клинических проявлений болезни часто приводит к задержке постановки диагноза.

При БФ накопление Gb3 влияет на все типы сердечных клеток и ткани, включая миоциты и клетки проводящей системы. Исследования *in vitro* показывают, что внутрилизосомальный Gb3 нарушает эндоцитоз и аутофагию, вызывает апоптоз и препятствует выработке энергии митохондриями. Истощение энергии и трофические факторы, такие

как сфингозин, могут активировать клеточные пути гипертрофии, общие для других ГКМП: исследования кардиомиоцитов, выделенных из биоптатов эндомиокарда, продемонстрировали, что внутриклеточные гликофинголипиды вызвали дисфункцию и деструкцию саркомерных миофиламентов [4]. Прогрессирующая ГЛЖ с развитием относительной ишемии миокарда и в дальнейшем фиброза, а также вовлечение проводящей ткани являются субстратом для появления желудочковых аритмий и нарушений проводимости сердца.

Однако накопление Gb3 не объясняет весь спектр патофизиологии БФ. Первопричина электрофизиологических изменений до конца остается неясной, но подтверждается короткой продолжительностью зубца Р, интервала PR и комплекса QRS, указывающих на повышенную скорость проводимости в предсердных и желудочковых кардиомиоцитах [5].

Наиболее обширное исследование Birket MJ, et al. [6] продемонстрировало возникновение усиления функции натриевых и кальциевых каналов при накоплении субстрата в сердечной мышце и клетках проводящей системы сердца, что приводит к более быстрому возбуждению кардиомиоцитов, чем вероятнее всего и обусловлена ранняя активация желудочков в области пучка Гиса с критериями преэкситации и укороченным интервалом PQ.

Motwani M, et al. [7] продемонстрировали улучшение морфологии и функции ЛЖ у пациентов с ГЛЖ с нормализацией коротких зубцов Р и интервалов PQ, длинных QTc при назначении ферментозаместительной терапии (ФЗТ). ФЗТ не может разрушить истинное фасцикуловентрикулярное волокно или влиять на скорость его проведения. Положительный эффект от ФЗТ свидетельствует о прямой взаимосвязи укороченного интервала PQ с БФ и позволяет исключить наличие истинного ДПЖС.

В настоящее время в НИИЦ ТПМ наблюдается четыре пациента с БФ с признаками ГЛЖ и укороченным интервалом PQ. Данное сочетание патогномических признаков может являться “красным флагом” в дифференциальной диагностике БФ [8].

Заключение

В данной статье представлен клинический случай пациентки с поздней диагностикой БФ, которой вследствие ЭКГ-картины предвозбуждения желудочков и ярко выраженных проявлений нарушений ритма сердца неоднократно проводилось хирургическое лечение.

Особенностью данного клинического случая является подтверждение того, что прогрессирующее укорочение интервала PQ не свойственно для ДПЖС и в комбинации с фенокопией ГКМП является важным диагностическим критерием для подозрения болезней накопления. Ранняя диагностика

заболевания позволяет своевременно начать специфическое лечение (ФЗТ) и улучшить прогноз и качество жизни.

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

Литература/References

1. Myasnikov RP, Andreenko EY, Kushunina DV, et al. Cardiac amyloidosis: Modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation). *Clinical and Experimental Surgery*. 2014;4(6):72-82. (In Russ.) Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В. и др. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение). *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2014;4(6):72-82.
2. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93(4):528-35. doi:10.1136/hrt.2005.063818.
3. Steare SE, Dubowitz V, Benatar A. Subclinical cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Br Heart J*. 1992;68(3):304-8. doi:10.1136/hrt.68.9.304.
4. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-36. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.024.
5. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:7. doi:10.3389/fcvm.2016.00007.
6. Birket MJ, Raibaud S, Lettieri M, et al. A Human Stem Cell Model of Fabry Disease Implicates LIMP-2 Accumulation in Cardiomyocyte Pathology. *Stem Cell Reports*. 2019;13(2):380-93. doi:10.1016/j.stemcr.2019.07.004.
7. Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, et al. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):197-202. doi:10.1016/j.ymgme.2012.05.011.
8. Kharlap MS, Myasnikov RP, Pavlunina TO, et al. Cardiac phenotype of Fabry Disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):80-3. (In Russ.) Харлап М.С., Мясников Р.П., Павлунина Т.О. и др. Кардиологический фенотип болезни Фабри. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(7):80-3. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-80-83.