

УДК 616-008.616-01

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ, ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И КЛАПАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ ХАНТЕРА

Б. Линдер, А.В. Габитов, А.М. Дас

Представлены наблюдения редкого сочетания триады симптомов: гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка и клапанная недостаточность как проявление болезни Хантера. Проведена ре-эхокардиография со стрейн-анализом. Эхокардиография выявила следующие изменения: выраженная концентрическая гипертрофия левого желудочка; фракция выброса по Симпсону 76 %; диастолическая дисфункция 2 степени; умеренно расширенное левое предсердие; легкая митральная и минимальная аортальная недостаточность. Ферментная диагностика показала снижение активности фермента идуронат-2-сульфотазы до уровня 5,1 мкмоль/л/час. Заместительная ферментная терапия оказалась эффективной в лечении и предупреждении прогрессирования гипертрофии миокарда. На фоне первых инфузий заместительной терапии мы наблюдали неожиданную нормализацию артериального давления.

Ключевые слова: злокачественная гипертоническая болезнь; гипертрофия левого желудочка сердца; клапанная недостаточность; редкие причины триады симптомов; болезнь Хантера.

ГИПЕРТОНИЯЛЫК ООРУ, ЖҮРӨКТҮН СОЛ КАРЫНЧАСЫНЫН ГИПЕРТРОФИЯСЫ, КЛАПАНДЫК ЖЕТИШПЕСТИК - ХАНТЕР ООРУСУНУН КӨРСӨТКҮЧТӨРҮ КАТАРЫ

Макалада Хантер оорусунун көрсөткүчтөрү катары симптомдор триадасынын сейрек кездешүүчү шайкештигине байкоо жүргүзүлдү: гипертониялык оору, жүрөктүн сол карынчанын гипертрофиясы жана клапандык жетишпестик. Стрэйн-анализ менен ре-эхокардиография өткөрүлдү. Эхокардиография төмөнкүдөй өзгөрүүлөрдү аныктады: сол карынчанын ачык көрүнүп турган концентрациялык гипертрофиясы; Симпсон боюнча канды тээп чыгаруу фракциясы 76%; 2-даражадагы диастоликалык дисфункция; сол жак жүрөк алдынын кеңейиши; жеңил митралдык жана минималдуу аорталык жетишсиздик. Ферменттик диагностика идуронат-2-сульфотаз ферментинин активдүүлүгүнүн 5,1 мкмоль/л/саат деңгээлине чейин төмөндөгөндүгүн көрсөттү. Орун алмаштыруучу ферменттик терапия миокарданын гипертрофиясын дарылоодо жана өрчүп кетүүсүн алдын алууда натыйжалуу болуп чыкты. Орун алмаштыруучу терапиянын биринчи инфузиясында эле күтүлбөгөн жерден кан басымдын турукташуусун байкадык.

Түйүндүү сөздөр: залалдуу гипертониялык оору; жүрөктүн сол карынчасынын гипертрофиясы; клапандык жетишпестик; симптомдор триадасынын сейрек себептери; Хантер оорусу.

HYPERTENSIVE ILLNESS, HYPERTROPHY LEFT VENTRICULAR AND VALVULAR INSUFFICIENCY – AS DISPLAY OF HUNTER

B. Linder, A.V. Gabitov, A.M. Das

The observations of a rare combination of a triad of symptoms are presented: hypertension, left ventricular hypertrophy and valvular insufficiency as a manifestation of Hunter syndrome. The re-echocardiography with strain analysis was conducted. Echocardiography revealed the following changes: expressed concentric hypertrophy of the left ventricle, the fraction of emission by Simpson 76%, diastolic dysfunction of the 2nd degree, left atrium was moderately expanded, mild mitral and minimal aortic insufficiency were observed. Enzyme diagnostics showed a decrease in activity of the enzyme iduronate-2-sulfatase to the level of 5.1 $\mu\text{mol/l/h}$. Enzyme replaceable therapy has proven effective in treating and preventing the progression of myocardial hypertrophy. Against the background of the first infusion of replaceable therapy, we observed an unexpected normalization of blood pressure.

Keywords: malignant hypertension; left ventricular hypertrophy; valvular insufficiency; the rare reasons of a triad of symptoms; Hunter syndrome.

Введение. Злокачественная гипертоническая болезнь в настоящее время встречается крайне редко и наблюдается примерно у 1 % больных гипертонической болезнью. Эту группу составляют

преимущественно нелеченные или неадекватно леченные больные. Крайне сложен и дифференциальный диагноз между злокачественной гипертонической болезнью и вторичным злокачественно-гипертоническим синдромом, который наиболее часто развивается при хронических заболеваниях почек, у лиц, находящихся на лечении хроническим гемодиализом, при патологии магистральных почечных сосудов, узелковом периартериите, системной склеродермии, при эндокринной патологии. Трудности в определении наиболее эффективного лечения злокачественной гипертонической болезни напрямую зависят от выявления первопричины возникновения этого тяжелого недуга. В медицине существует целый ряд редких болезней, к ним относится и синдром Хантера (мукополисахаридоз 2 типа), заболевание является генетическим.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. В данной публикации представляем наши личные наблюдения редкого сочетания триады симптомов: гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка и клапанная недостаточность как проявление болезни Хантера.

Анамнез. Пациент 45 лет, страдающий более 20 лет злокачественной артериальной гипертонией, находится под нашим наблюдением последние несколько лет. Отец пациента, страдавший злокачественной артериальной гипертензией, скончался в возрасте 53 лет от инсульта. У пациента обращала на себя внимание выраженная бивентрикулярная гипертрофия, которая первоначально была интерпретирована как гипертрофическая кардиомиопатия. Стеноз почечных артерий был исключен доплер-сонографией в возрасте 37 лет (рисунок 1). Эндокринологических причин для гипертензии найдено не было.

В возрасте 44 лет пациент проделал НСТЕМИ на фоне диагностированного выраженного стеноза

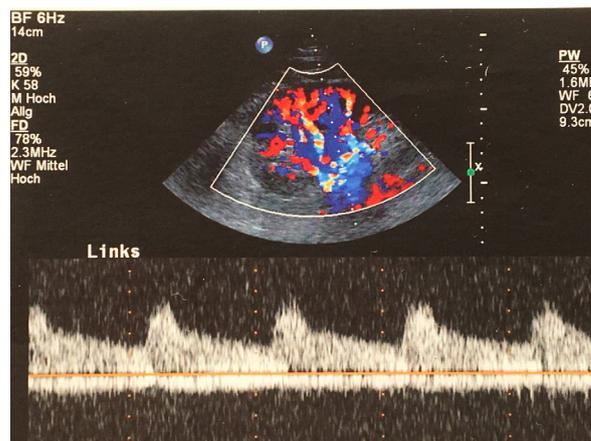


Рисунок 1 – Допплер левой почечной артерии

Ramus diagonalis 1 (рисунок 2). Было выполнено бифуркационное стентирование (рисунок 2b). Гиперлипидемия и гипергомоцистеинемия были исключены.

Диагностика. В возрасте 45 лет пациент был вновь госпитализирован с типичной стенокардией и меленой на фоне двойной антиагрегантной терапии. Показатель гемоглобина был 8,3 г/л (изначально > 15 г/л). Эндоскопическая диагностика не выявила источника кровотечения.

Далее сохранялась резистентная к терапии артериальная гипертензия (рисунок 3), суточный монитор артериального давления на фоне терапии семью препаратами. Эхокардиография выявила следующие изменения: выраженная (21 мм) концентрическая гипертрофия левого желудочка, фракция выброса по Симпсону 76 % (рисунок 4 а, б), отсутствие региональных нарушений сократимости, диастолическая дисфункция 2 степени, умеренно расширенное левое предсердие, легкая



Остиальный стеноз в Ramus diagonalis 1

Бифуркационное стентирование с киссинг-маневром

Конечный результат после стентирования

Рисунок 2 – Диагностированный выраженный стеноз Ramus diagonalis 1

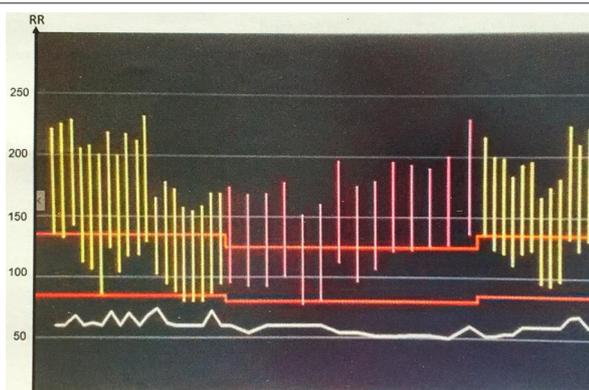


Рисунок 3 – 24-часовой монитор АД до заместительной терапии

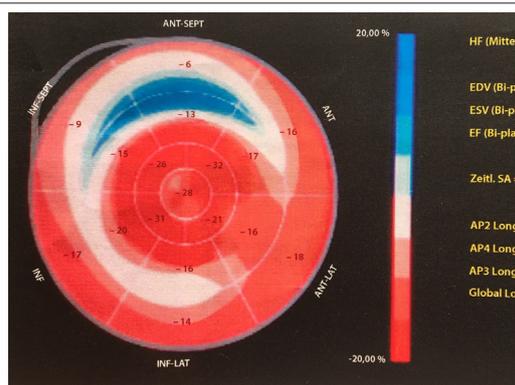


Рисунок 5 – Стрэйн-анализ

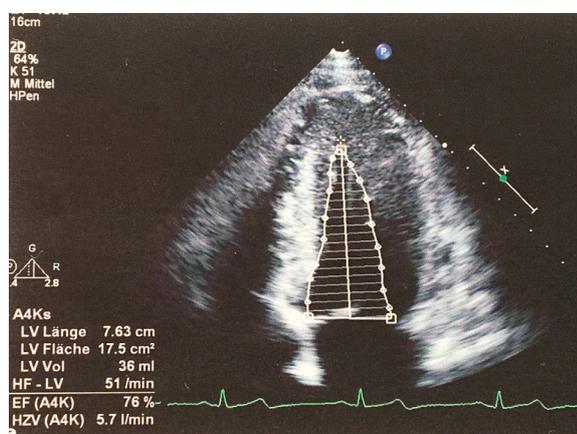


Рисунок 4 а – Фракция выброса по Симпсону

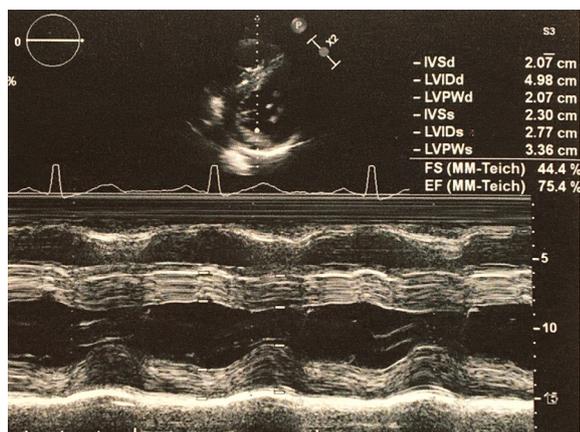


Рисунок 4b – Гипертрофия левого желудочка

митральная и минимальная аортальная недостаточности.

Такая комбинация кардиологических симптомов у 45-летнего пациента с ведущим симптомом

злокачественной артериальной гипертензии послужила поводом для проведения ре-эхокардиографии со стрэйн-анализом, который до этого был технически недоступен (фото 5, рисунок 5).

При этом были получены данные за накопительное заболевание миокарда (например, амилоидоз, лизосомальные заболевания, такие как болезнь Фабри, мукополисахаридоз, гемохроматоз, саркоидоз).

Дальнейшая диагностика и терапия. При подозрении на накопительное заболевание миокарда, с письменного согласия пациента, была проведена ферментная диагностика. Активность фермента идуронат-2-сульфотазы была определена на уровне 5,1 мкмоль/л/час (норма > 5,6 мкмоль/л/час). Показатель воспроизводим и интерпретирован лабораторией как патологически низкий. Активность всех остальных ферментов была в норме. Мутационный анализ показал до этого не описанную гетерозиготную мутацию в экзоне – 2 гена идуронат-2-сульфотазы: с.234С>G (р.А1а79Gly).

У пациента были найдены легкие изменения черт лица и телесного цвета липомоподобные изменения в области спины и правой подмышки (рисунок 6), которые встречаются при болезни Хантера.

Определение. Болезнь Хантера (мукополисахаридоз 2 типа) – это X-хромосомное рецессивное наследственное заболевание вследствие нарушения обмена гликозаминогликана, обусловленное дефицитом лизосомального фермента идуронат-2-сульфотазы. Дерматан- и гепаран-сульфат накапливаются в лизосомах и клетках и выявляются в моче. Заболеваемость оценивается на уровне 1,3:100 тыс. рожденных мальчиков, т. е. в Германии ежегодно рождается 3–4 мальчика с болезнью Хантера.

Болезнь Хантера не входит в целевой послеродовый скрининг в Германии. Клинически болезнь



Рисунок 6 – Липомоподобные кожные изменения в подмышечной области и на спине

при рождении не проявляется. Первые симптомы появляются в возрасте 2–4 лет. Первые признаки – обструкция верхних дыхательных путей за счет увеличения миндалин и полипообразования, увеличение языка, огрубление черт лица, гепатоспленомегалия, скованность суставов, изменения скелета, отставание в росте, кифоз, сколиоз, компрессионные синдромы спинного мозга и периферических нервов. В дальнейшем присоединяются патологические изменения со стороны глаз, слуха, сердца, кожи [1, 2]. Липомоподобные изменения кожи у нашего пациента считаются типичными для болезни Хантера. Примерно у 30 % пациентов развивается артериальная гипертензия [3].

В тяжелых случаях (минимальная остаточная активность фермента) поражается центральная нервная система с развитием когнитивного дефицита и в дальнейшем – умственной отсталости. При этих так называемых нейропатических формах пациенты умирают во второй декаде жизни, в то время как при легких формах могут достигать и пожилого возраста [1, 2].

Возраст при постановке диагноза в среднем достигает 4,1 года. Возраст 45 лет при постановке диагноза чрезвычайно редок. Согласно регистру HOS (HunterOutcomeSurvey), из 1025 пациентов с болезнью Хантера только у 11 пациентов болезнь была диагностирована в возрасте более 20 лет [2].

Диагноз: болезнь Хантера, мукополисахаридоз (МПС) 2 типа. В Hunter Outcome Survey было установлено, что 63 % пациентов выказывают клапанную дисфункцию, из них 67 % представляют аортальную недостаточность I степени и выше, и 29 % – митральную недостаточность II степени и выше [2]. 25 % пациентов младше 18 лет имели систолическое и диастолическое давление более 2 стандартных от-

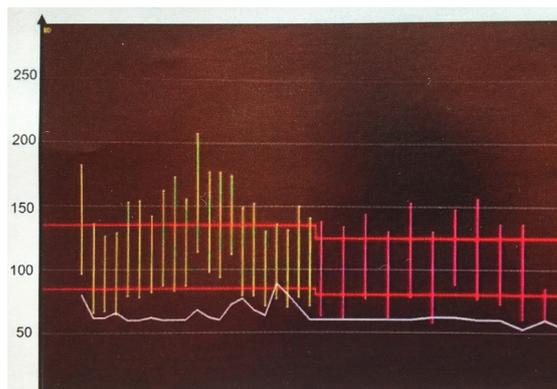


Рисунок 7 – 24-часовой монитор АД на фоне заместительной терапии

клонений от средних показателей, 48 % пациентов имели гипертрофию левого желудочка [1].

Терапия. Болезнь Хантера относится к лизосомальным накопительным заболеваниям и является, таким образом, системной. Начиная с 2007 г. в Германии разрешена терапия искусственно произведенным ферментным препаратом Idursulfase (Elaprase). Существует много публикаций на тему эффекта заместительной ферментной терапии на кардиальные симптомы болезни Хантера с небольшим числом пациентов и коротким периодом наблюдения [4, 5].

Заместительная ферментная терапия кажется эффективной в лечении и предупреждении прогрессирования гипертрофии миокарда. Эффект на клапанную дисфункцию кажется небольшим.

Мы приняли решение в пользу проведения заместительной ферментной терапии у нашего пациента. Переносимость терапии хорошая. На фоне первых инфузий заместительной терапии мы наблюдали неожиданную нормализацию артериального давления. Среднее АД достигало 140/80 мм рт. ст. СМАД показал также отчетливое улучшение показателей (рисунок 7).

Заключение. Представленные в динамике наблюдения редкого сочетания триады симптомов: гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка и клапанная недостаточность – проявление болезни Хантера. У пациента были найдены легкие изменения черт лица и телесного цвета липомоподобные изменения в области спины и правой подмышки, которые встречаются при болезни Хантера. Пациенту была проведена заместительная ферментная терапия, которая оказалась эффективной в лечении и предупреждении прогрессирования гипертрофии миокарда. Эффект на клапанную дисфункцию кажется неболь-

шим. На фоне первых инфузий заместительной терапии мы наблюдали неожиданную нормализацию артериального давления. Уместно употребить известную фразу: только после постановки правильного диагноза лечение может быть наиболее эффективным.

Литература

1. *Kampmann C.* Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome / C. Kampmann, M. Beck, J.P. Loehr // *J. Pediatr.* 2011. 159 (2). P. 327–331.
2. Initial report from the Hunter Outcome Survey / J.E. Wraith et al. // *Genet Med.* 2008. 10 (7). P. 508–516.
3. Retrospective analysis of the clinical manifestations and survival of Korean patients with mucopolysaccharidosis type II: Emphasis on the cardiovascular complication and mortality cases / Y.B. Sohn et al. // *Am. J. Med. Genet.* 2011. 158A(1). P. 90–96.
4. Mucopolysaccharidosis: Cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapie in 24 children with MPS I, II and VI / M. Brands, I. Frohn-Mulder et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013: 36. P. 227–234.
5. Cardiac structure and function an effects of enzyme replacement therapie in patients with MPS I, II, IVA and VI / H.Y. Lin, C.K. Chuang, M.R. Chena et al. // *Mol Genet Metab.* 2016. 117. P. 431–437.