

Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с болезнью Фабри

Нгуен Т.Л.¹, Котенко О.Н.^{2,3}, Виноградов В.Е.^{2,3}, Мясников Р.П.⁴, Артемов Д.В.⁵, Семьякина А.Н.⁶, Резник Е.В.^{6,7}

Цель. Ретроспективный анализ особенностей поражения сердечно-сосудистой системы у пациента с болезнью Фабри.

Материал и методы. Была проведена ретроспективная оценка 34 случаев болезни Фабри (64,7% мужчин). Медиана возраста больных Фабри составила 43,5 (32,8; 57) лет.

Результаты. Поражение сердца было выявлено у 70,6% пациентов. Острые цереброваскулярные события были отмечены у 23,5% пациентов в возрасте 32,5 (25,3; 51,5) лет. Поражение почек было выявлено у 82,4% пациентов, гемодиализ проводился у 14,7% пациентов.

Среди 24 больных болезнью Фабри с поражением сердца хроническая сердечная недостаточность была диагностирована у 37,5% пациентов. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (по Симпсону) составила 60 (52,6; 66,7)%. ФВ ЛЖ >50% выявлена у 83,3% пациентов, ФВ ЛЖ от 40% до 50% — у 16,7% пациентов. Утолщение стенки ЛЖ отмечено у 83,3% пациентов, из которых 58,3% имели толщину стенки ЛЖ ≥1,5 см. Небольшой перикардиальный выпот выявлен у 12,5% пациентов. Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 45,8% пациентов. Синусовая брадикардия выявлена у 41,7% пациентов. Укороченный интервал PQ выявлен у 25% пациентов, при этом у 8,3% был выявлен синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Заключение. Поражения сердца с развитием утолщения его стенок, синусовой брадикардии и нарушениями атриовентрикулярной проводимости являются частыми проявлениями у пациентов с болезнью Фабри. Раннее выявление поражения сердца и профилактика сердечных осложнений важны для обеспечения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: болезнь Фабри, инфильтративная кардиомиопатия, фенотип, мутация, инсульт.

Отношения и деятельность: нет.

¹108 центральный военный госпиталь, Ханой, Вьетнам; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ³ГБУЗ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия; ⁶ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ⁷ГБУЗ Городская клиническая больница

№ 31 им. акад. Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Нгуен Т.Л.* — к.м.н., ORCID: 0000-0002-8856-4542, Котенко О.Н. — д.м.н., руководитель Московского клинко-научного центра нефрологии и патологии трансплантированной почки, ORCID: 0000-0001-8264-7374, Виноградов В.Е. — врач-нефролог, Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки; зав. консультативно-диагностическим отделением нефрологии; специалист Организационно-методического отдела по нефрологии, ORCID: 0000-0002-0184-346X, Мясников Р.П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Артемов Д.В. — к.м.н., доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, ORCID: 0000-0002-0753-967X, Семьякина А.Н. — д.м.н., г.н.с. отдела клинической генетики, ORCID: 0000-0002-4026-3791, Резник Е.В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины; врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7479-418X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
truongthianh0302@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, лизо-Gb3 — глоботриаозилфингозин, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ФЗТ — ферментзаместительная терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, α-Gal A — α-галактозидаза A, Gb3 — глоботриаозилцерамид, GLA — название гена, кодирующего фермент альфа-галактозидазу A.

Рукопись получена 09.09.2024

Рецензия получена 09.10.2024

Принята к публикации 24.10.2024



Для цитирования: Нгуен Т.Л., Котенко О.Н., Виноградов В.Е., Мясников Р.П., Артемов Д.В., Семьякина А.Н., Резник Е.В. Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с болезнью Фабри. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6123. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6123. EDN: NEIVYF

Cardiovascular involvement in patients with Fabry disease

Nguyen T. L.¹, Kotenko O. N.^{2,3}, Vinogradov V. E.^{2,3}, Myasnikov R. P.⁴, Artemov D. V.⁵, Semyachkina A. N.⁶, Reznik E. V.^{6,7}

Aim. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in a patient with Fabry disease.

Material and methods. This retrospective assessment included 34 cases of Fabry disease (men, 64,7%). The median age of Fabry patients was 43,5 (32,8; 57) years.

Results. Cardiac involvement was detected in 70,6% of patients. Acute cerebrovascular events were noted in 23,5% of patients aged 32,5 (25,3; 51,5) years. Kidney damage was detected in 82,4% of patients, while hemodialysis was performed in 14,7% of patients. Among 24 patients with Fabry disease with cardiac damage, heart failure was diagnosed in 37,5% of patients. Simpson's left ventricular (LV) ejection fraction (EF) was 60 (52,6; 66,7)%. LVEF >50% was detected in 83,3% of patients, LVEF of 40-50% — in 16,7% of patients. LV wall thickening was noted in 83,3% of patients, of which 58,3% had LV wall thickness ≥1,5 cm. Small pericardial effusion was detected in 12,5% of patients. LV diastolic dysfunction was detected in 45,8% of patients. Sinus bradycardia was detected in 41,7% of patients. Short

PQ interval was detected in 25% of patients, while Wolff-Parkinson-White syndrome was detected in 8,3%.

Conclusion. Cardiac involvement with wall thickening, sinus bradycardia and atrio-ventricular conduction disorders are frequent manifestations in patients with Fabry disease. Early detection of cardiac involvement and prevention of cardiac events are important to ensure the effectiveness of treatment and improve the quality of life of patients.

Keywords: Fabry disease, infiltrative cardiomyopathy, phenotype, mutation, stroke.

Relationships and Activities: none.

¹108 Central Military Hospital, Hanoi, Vietnam; ²City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia; ³Research Institute for Healthcare and Medical Management, Moscow,

Russia; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia; ⁵Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia; ⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ⁷Savelyeva City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia.

*Corresponding author:
truongthianh0302@gmail.com

Received: 09.09.2024 Revision Received: 09.10.2024 Accepted: 24.10.2024

Nguyen T. L.* ORCID: 0000-0002-8856-4542, Kotenko O. N. ORCID: 0000-0001-8264-7374, Vinogradov V. E. ORCID: 0000-0002-0184-346X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Artemov D. V. ORCID: 0000-0002-0753-967X, Semyachkina A. N. ORCID: 0000-0002-4026-3791, Reznik E. V. ORCID: 0000-0001-7479-418X.

For citation: Nguyen T. L., Kotenko O. N., Vinogradov V. E., Myasnikov R. P., Artemov D. V., Semyachkina A. N., Reznik E. V. Cardiovascular involvement in patients with Fabry disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6123. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6123. EDN: NEIWF

Ключевые моменты

- Поражение сердца с утолщением его стенок, фибрилляцией предсердий, предсердной тахикардией, желудочковой тахикардией, нарушениями атриовентрикулярной проводимости и поражением мелких сосудов часто встречается у пациентов с болезнью Фабри, что может привести к опасным осложнениям, таким как сердечная недостаточность, внезапная смерть.
- Поражение сердца у пациентов с болезнью Фабри может легко привести к путанице с пациентами с гипертрофической кардиомиопатией и другими инфильтративными заболеваниями сердца.
- Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями неизвестной причины, такими как утолщение стенки левого желудочка и сохраненная фракция выброса левого желудочка, особенно при наличии почечных и/или неврологических повреждений до 50 лет, должны проходить скрининг на болезнь Фабри.
- Пациенты с доказанной болезнью Фабри требуют тщательного обследования сердечно-сосудистой системы для своевременной диагностики и профилактики осложнений.

Key messages

- Cardiac involvement with wall thickening, atrial fibrillation, atrial tachycardia, ventricular tachycardia, atrioventricular conduction abnormalities, and small vessel involvement are common in patients with Fabry disease, which can lead to dangerous complications such as heart failure, sudden death.
- Cardiac involvement in patients with Fabry disease can easily lead to confusion with patients with hypertrophic cardiomyopathy and other infiltrative cardiac diseases.
- Patients with cardiovascular disease of unknown cause, such as left ventricular wall thickening and preserved left ventricular ejection fraction, especially with renal and/or neurological damage before age 50, should be screened for Fabry disease.
- Patients with proven Fabry disease require a thorough cardiovascular evaluation for timely diagnosis and prevention of complications.

Болезнь Фабри — инфильтративное наследственное заболевание с X-сцепленным типом наследования с неполной пенетрантностью у женщин [1, 2]. Патогенезом болезни является дефицит фермента α -галактозидазы A (α -Gal A), что приводит к внутриклеточному накоплению гликофинголипидов в клеточных лизосомах различных органов и тканей, включая сердце [1, 3]. Инфильтративный процесс в сердце при болезни Фабри, признанный прогрессирующим мультисистемным заболеванием, вызывает многочисленные сердечно-сосудистые проявления, приводящие у многих больных к неблагоприятному прогнозу [1, 2, 4]. Накопление гликофинголипидов в ткани сердца начинается в раннем возрасте [5]. С детства на электрокардиографии (ЭКГ) могут наблюдаться изменения в виде укорочения интервала PQ, синусовой брадикардии [5].

Признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) могут быть выявлены при медицинском обследовании без каких-либо жалоб со стороны пациента [2, 5]. При отсутствии лечения инфильтративная кардиомиопатия может вызвать хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий (ФП), желудочковые аритмии и даже внезапную сердечную смерть [1, 6].

По данным нашего исследования, к ноябрю 2023г в Москве и Московской области выявлено 48 пациентов с болезнью Фабри, включая взрослых и детей. Таким образом, распространенность болезни Фабри в Москве и Московской области определена в размере 2 на миллион населения. Учитывая редкость заболевания в клинической практике, низкая осведомленность врачей о данной патологии приводит к поздней диагностике заболевания и несвоевременному назначению патогенетической терапии.

Целью исследования является ретроспективный анализ особенностей поражения сердечно-сосудистой системы у пациента с болезнью Фабри.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов мужского и женского пола с болезнью Фабри

Показатели	Пациенты с болезнью Фабри (n=34)	Мужчины (n=22, 64,7%)	Женщины (n=12, 35,3%)	P
Возраст, лет	43 (32; 56)	42 (26; 54)	50 (35,8; 69)	>0,05
Задержка диагностики (мес.)	89,5 (36; 246)	91 (43,5; 291)	88,5 (20; 160,8)	>0,05
Поражение сердца, n (%)	24 (70,6)	16 (72,7)	8 (66,7)	>0,05
Нефропатия, n (%)	28 (82,4)	18 (81,8)	10 (83,3)	>0,05
Гипертензия, n (%)	9 (26,5)	5 (22,7)	4 (33,3)	>0,05
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	0 (0)	0	0	>0,05
ТИА/инсульт, n (%)	8 (23,5)	3 (13,6)	5 (41,7)	>0,05
Инфаркт миокарда, n (%)	0 (0)	0	0	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67 (50,2; 84,5)	63,5 (29; 91)	68 (64; 85)	>0,05
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n/валидное число (%)	11/31 (35,5)	8/21 (38,1)	3/10 (30)	>0,05
Артериальная гипотензия, n (%)	1 (2,9)	0 (0)	1 (8,3)	>0,05
Протеинурия, г/л	0,17 (0; 0,96)	0,24 (0,07; 1,52)	0,07 (0; 0,6)	>0,05
Протеинурия >0,3, n/валидное число (%)	14/27 (51,9)	9/18 (50)	5/9 (55,6)	>0,05

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Материал и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование путем проспективного сбора данных из различных специализированных медицинских отделений города Москвы. Выявлено 34 случая болезни Фабри (64,7% мужчин) с 20 различными мутациями в гене *GLA*, кодирующем фермент альфа-галактозидазу А (см. Приложение). Были включены данные за период с 2012г по октябрь 2023г, включая пациентов в возрасте 16 лет и старше. 91,2% пациентов получили патогенетическую заместительную ферментную терапию: 55,9% пациентов получали агалсидазу альфа в дозе 0,2 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед., 35,3% пациентов получали агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед. Медиана (здесь и далее в скобках указаны 25-й и 75-й процентиля) длительности наблюдения составила 35 (13; 81,8) мес., max — 12 лет, 1 пациент умер от полиорганной недостаточности в возрасте 46 лет. Клинико-инструментальным критерием поражения сердца являлось наличие утолщения стенки ЛЖ ≥ 12 мм, наличие клапанных аномалий, нарушений ритма и/или проводимости без другой установленной этиологии. Медиана возраста пациентов с болезнью Фабри составила 43,5 (32,8; 57) года. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (№ 214 от 24 января 2022г). Измерение активности α -галактозидазы А определялось в смешанных лейкоцитах с использованием флуориметрического анализа с 4-метилумбеллиферил- α -D-галактопиранозидом в качестве субстрата [7]. Количественное определение общего плазменного глоботриаозилсфингозина (лиз-Gb3) и мочевого глоботриаозилцерамида (Gb3) проводилось с использованием метода быстрой жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией [8].

Для статистического анализа использовалась версия 26 IBM SPSS Statistics 2019. Из-за небольшого количества пациентов в нашей когорте в статистических расчетах использовались непараметрические критерии, данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха для непрерывных переменных и пропорций для категориальных переменных.

Результаты

При анализе медицинской документации больных с болезнью Фабри (n=34, 64,7% мужчины, таблица 1) поражение сердца выявлено у 24 (70,6%) пациентов, в т.ч. 6 пациентов мужского пола (27,3% от общего числа мужчин), у которых кардиальный фенотип был диагностирован после 40 лет.

У 9 (26,5%) больных в анамнезе была артериальная гипертензия: у 7 (20,6%) больных была 1 степень заболевания, у 2 (5,9%) — 2 степень. Острое нарушение мозгового кровообращения отмечено в анамнезе у 8 (23,5%) больных, при этом у 2 (5,9%) больных был повторный инсульт, у 2 (5,9%) инсульт возник после начала ферментзаместительной терапии (ФЗТ) с реплагальом. Медиана возраста на момент установления диагноза острого нарушения мозгового кровообращения составила 32,5 (25,3; 51,5) года, min — 19 лет, max — 68 лет.

У 1 (2,9%) пациента в анамнезе был острый коронарный синдром с псевдоинфарктной картиной ЭКГ, у которого по данным коронарографии не было выявлено значимого стеноза коронарных артерий.

Чрескожное стентирование коронарных артерий было выполнено 1 (2,9%) пациенту в связи с выраженным стенозом левой и правой коронарных артерий, выявленным при коронарографии до имплантации кардиостимулятора.

Ни у одного пациента с поражением сердца не было сахарного диабета. Поражение почек выявлено у 28 (82,4%)

Таблица 2

Сравнительная характеристика поражения сердца пациентов мужского и женского пола с болезнью Фабри

Показатели	Пациенты с поражением сердца (n=24)	Мужчины (67,7%) (n=16)	Женщины (33,3%) (n=8)	P
Обструкция выходного тракта ЛЖ, n (%)	2 (8,3)	2 (12,5)	0 (0)	>0,05
ХСН, n (%)	9 (37,5)	6 (37,5)	3 (37,5)	>0,05
ФВ ЛЖ, %	60 (52,8; 66,8)	60 (52,5; 65)	61 (46,9; 72)	>0,05
Толщина МЖП, мм	16 (12,1; 16)	16 (13,5; 20)	16 (10,6; 17)	>0,05
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	14 (12; 16)	14,5 (12; 16)	14 (9,3; 16)	>0,05
Толщина стенки правого желудочка, мм	4,6 (4; 7,3)	5 (4; 8)	4 (3,5; 4,5)	>0,05
Симметричное утолщение стенки ЛЖ, n (%)	13 (54,2)	10 (62,5)	3 (37,5)	>0,05
Переднее систолическое движение створок митрального клапана, n (%)	3 (12,5)	3 (18,8)	0 (0)	>0,05
Зернистость миокарда, n (%)	4 (16,7)	3 (18,8)	1 (12,5)	>0,05
Кальциноз, утолщение створок клапанов сердца, n (%)	14 (58,3)	11 (68,8)	3 (37,5)	>0,05
ФП, n (%)	7 (29,2)	3 (18,8)	4 (50)	>0,05
Нарушение проводимости, n (%)	13 (54,2)	10 (62,5)	3 (37,5)	>0,05
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, n (%)	10 (41,7)	8 (50)	2 (25)	>0,05
Укороченный интервал PQ, n (%)	6 (25)	4 (25)	2 (25)	>0,05
Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, n (%)	2 (8,3)	0 (0)	2 (25)	>0,05
Желудочковая тахикардия, n (%)	4 (16,7)	3 (18,8)	1 (12,5)	>0,05
Синусовая брадикардия, n (%)	10 (41,7)	6 (37,5)	4 (50)	>0,05
Гидроперикардит, n (%)	3 (12,5)	2 (12,5)	1 (12,5)	>0,05
Признаки легочной гипертензии, n (%)	7 (29,2)	5 (31,3)	2 (25)	>0,05

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.



Рис. 1. Частые жалобы пациентов с болезнью Фабри.

больных, гемодиализ проведен у 5 (14,7%) больных, аллотрансплантация почки выполнена у 2 (5,9%) больных.

Медиана времени от появления симптомов заболевания до постановки диагноза составила 7,5 (3,2; 18,5) года, тах — 53 года. Медиана времени от постановки диагноза до начала патогенетической терапии составила 3 (2; 4) мес.

При анализе жалоб пациентов одышка была отмечена у 9 (26,5%) больных, слабость и/или утомляемость — у 26 (76,5%), отеки — у 7 (20,6%), сердце-

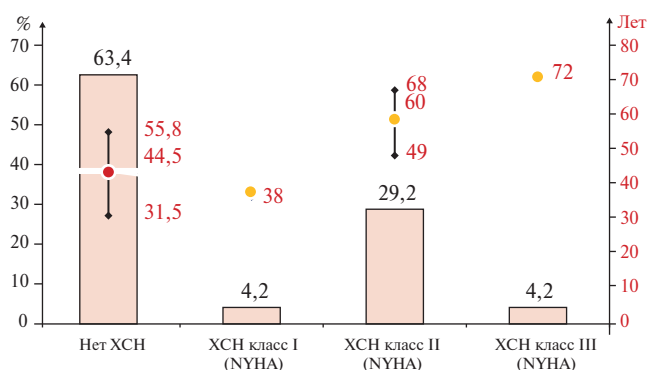


Рис. 2. Функциональный класс сердечной недостаточности (ХСН) и соответствующий возраст пациентов с поражением сердца при болезни Фабри.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

биение, перебои в работе сердца — у 11 (32,4%), невропатические боли — у 17 (50%), криз Фабри — у 14 (41,2%), пресинкопе/синкопе — у 3 (8,8%), хроническая диарея — у 4 (11,8%), повышение температуры тела — у 10 (29,4%), снижение потоотделения с плохой переносимостью жары — у 10 (29,4%) больных. При дальнейшем обследовании ангиокератома выявлена у 13 (38,2%) пациентов (рис. 1).

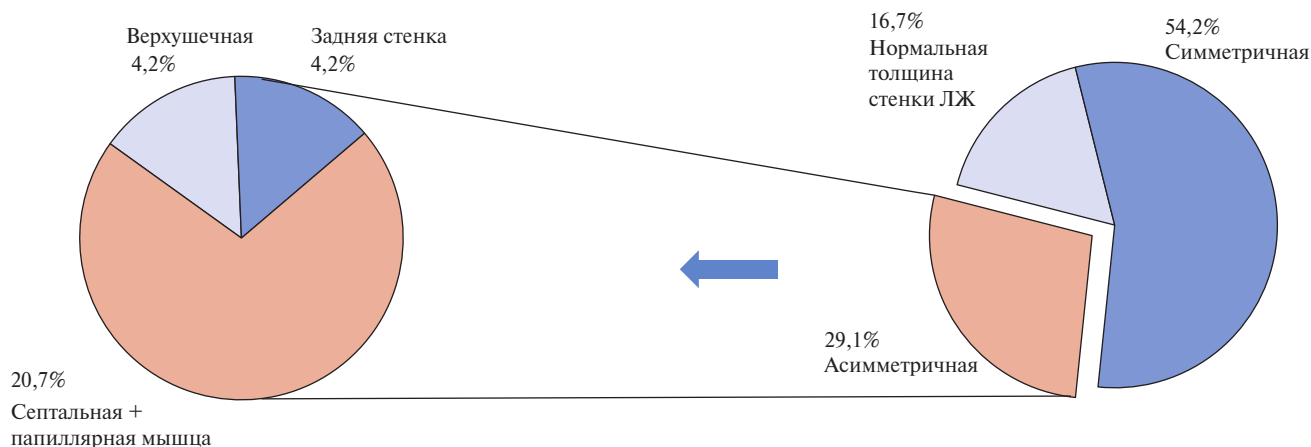


Рис. 3. Утолщение стенки ЛЖ у пациентов с болезнью Фабри и поражением сердца.
Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.



Рис. 4. Диастолическая функция у пациентов с болезнью Фабри и поражением сердца.

Среди 24 пациентов с поражением сердца вследствие болезни Фабри (табл. 2) ХСН была указана в диагнозе у 9 (37,5%) пациентов: ХСН I класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) — у 1 (4,2%), II класса — у 7 (29,2%), III класса — у 1 (4,2%) пациента (рис. 2). Медиана возраста больных с ХСН составила 60 (48; 70) лет, без СН — 44,5 (31,5; 55,8) лет ($p=0,037$).

По данным эхокардиографии у больных Фабри с поражением сердца фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону составила 60 (52,8; 66,8)%. ФВ ЛЖ $>50\%$ выявлена у 21 (87,5%) пациента, ФВ ЛЖ от 40% до 50% — у 4 (16,7%) больных. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) составила 16 (12,1; 19) мм, толщина задней стенки ЛЖ — 14 (12; 16) мм. Утолщение стенки ЛЖ отмечено у 20 (83,3%) больных, из них у 14 (58,3%) больных отмечено выраженное утолщение стенки ЛЖ ($\geq 1,5$ см).

У 13 (54,2%) пациентов утолщение стенки ЛЖ было симметричным, у 7 (29,1%) — асимметричным (у 5 (20,7%) — изолированное утолщение МЖП,

у 1 (4,2%) — изолированное утолщение вершины ЛЖ, у 1 (4,2%) — утолщение нижней и передней стенки ЛЖ (рис. 3)).

Утолщение папиллярных мышц ЛЖ было у 4 (16,7%) пациентов.

Обструкция выводного тракта ЛЖ при пробе Вальсальвы выявлена у 2 (8,3%) пациентов, переднее систолическое движение передней створки митрального клапана (МК) выявлено у 3 (12,5%) пациентов.

У 1 (4,2%) пациента резекция МЖП (миоэктомия) была выполнена в связи с обструкцией выводного тракта ЛЖ. У 5 (20,8%) пациентов отмечено утолщение стенки правого желудочка.

У 16 (66,7%) пациентов при эхокардиографии выявлены изменения клапанного аппарата. У 16 (66,7%) пациентов выявлена митральная регургитация, у 5 (20,8%) — аортальная регургитация, у 7 (29,2%) — легочная регургитация, у 16 (66,7%) — трикуспидальная регургитация. У 1 (4,2%) пациента выявлен митральный стеноз. У 1 (4,2%) пациента выявлен пролапс МК. Утолщение створок МК выявлено у 11 (45,8%) пациентов, утолщение створок аортального клапана — у 12 (50%) пациентов, утолщение створок трикуспидального клапана — у 2 (8,3%) пациентов.

У 3 (12,5%) пациентов наблюдались признаки зернистости миокарда утолщенной МЖП.

Диффузный гипокинез миокарда ЛЖ выявлен у 4 (16,7%) больных. Неинвазивные признаки легочной гипертензии выявлены у 7 (29,2%) больных, в т.ч. у 5 (20,8%) больных с систолическим давлением легочной артерии <50 мм рт.ст. и у 2 (8,3%) пациентов с систолическим давлением легочной артерии 50-80 мм рт.ст. Перикардиальный выпот выявлен у 3 (12,5%) больных.

Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 11 (45,8%) больных: у 10 (41,7%) — нарушение релаксации, у 1 (4,2%) — псевдонормализация. У 14 (58,3%)

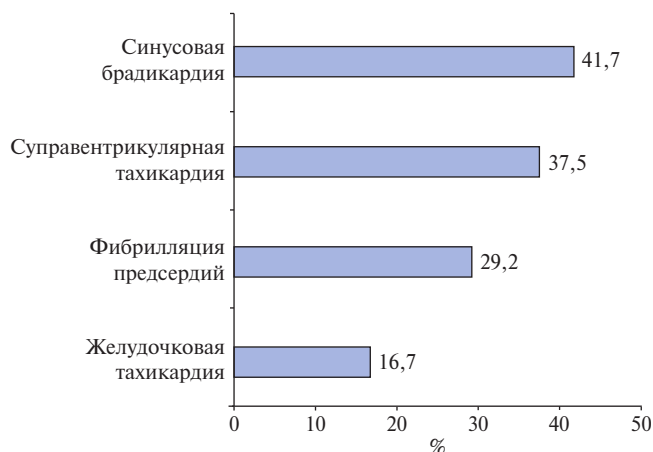


Рис. 5. Аритмии у пациентов с болезнью Фабри и поражением сердца.

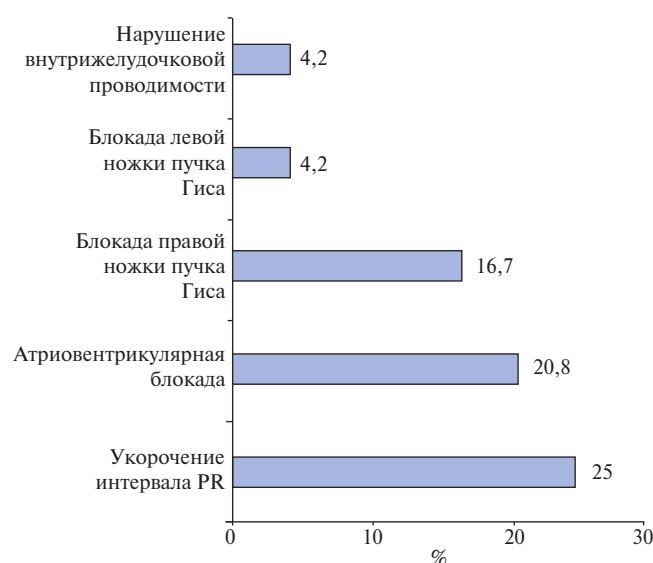


Рис. 6. Нарушения проводимости у пациентов с болезнью Фабри и поражением сердца.

пациентов диастолическая функция была нормальной (рис. 4).

При анализе имеющихся ЭКГ вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ выявлены у 10 (41,7%) пациентов, признаков низкого вольтажа комплексов QRS не было выявлено ни у одного пациента.

Псевдоинфарктные патологические зубцы Q выявлены у 3 (12,5%) больных: у 2 (8,3%) — в отведениях нижней стенки ЛЖ, у 1 (4,2%) — в отведениях передней перегородочной стенки ЛЖ, при этом ни у одного пациента не был подтвержден инфаркт миокарда (ИМ). У 7 (29,2%) больных выявлена ФП: у 3 (12,5%) — постоянная форма, у 4 (16,7%) — пароксизмальная. Синусовая брадикардия выявлена у 10 (41,7%) больных. Нестойкая пароксизмальная наджелудочковая тахикардия отмечалась у 9 (37,5%) больных, нестойкая пароксизмальная желудочковая тахикардия — у 4 (16,7%) больных (рис. 5). Синдром слабости синусового узла отмечен у 1 (4,2%) пациента.

Нарушения проводимости выявлены у 13 (54,2%) пациентов: атриовентрикулярная блокада — у 5 (20,8%), в т.ч. у 2 (8,3%) пациентов с атриовентрикулярной блокадой 3 степени, у 2 (8,3%) пациентов — 2 степени, у 1 (4,2%) пациента — 1 степени; блокада правой ножки пучка Гиса — у 4 (16,7%) пациентов; блокада левой ножки пучка Гиса — у 1 (4,2%) пациента; нарушение внутрижелудочковой проводимости — у 1 (4,2%) пациента. У 6 (25%) пациентов отмечено укорочение интервала PQ, при этом у 2 (8,3%) пациентов был синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. У 4 (16,7%) пациентов был имплантирован кардиостимулятор (рис. 6). Причиной имплантации кардиостимулятора стала атриовентрикулярная блокада III степени у 3 (12,5%) пациентов, брадисистолическая постоянная форма ФП у 1 (4,2%) пациента.

Депрессия сегмента ST при 24-ч холтеровском мониторингировании ЭКГ отмечена у 7 (29,2%) пациентов, при этом жалоб на боли за грудиной во время процедуры не было ни у одного пациента.

Обсуждение

Утолщение стенки ЛЖ является одним из наиболее частых и характерных признаков поражения сердца при болезни Фабри, здесь мы рекомендуем использовать термин "утолщение стенки ЛЖ" вместо "гипертрофия ЛЖ" в связи с его патологическим механизмом (инфильтрация глоботриаозилцерамида в кардиомиоциты как основная причина увеличения размеров клеток и стенки сердца). По данным Linhart A, et al., утолщение стенки ЛЖ было обнаружено у половины пациентов мужского пола и одной трети пациентов Фабри женского пола [9], а в нашей когорте оно составило 58,8% (мужчины — 68,2%, женщины — 41,7%). Утолщение стенки ЛЖ обычно бывает симметричным. В нашей когорте среди 20 пациентов с утолщением стенки ЛЖ у 65% наблюдалась симметричная форма.

Обструкция выходного тракта ЛЖ не является редким признаком при болезни Фабри, встречаясь у 28,6% пациентов с асимметричным утолщением стенки ЛЖ в нашей когорте, что затрудняет ее дифференцировку от гипертрофической кардиомиопатии. В случаях, когда заболевание прогрессирует медленно и проявляется в среднем возрасте с изолированными кардиальными симптомами, вероятность ошибочной диагностики как гипертрофической кардиомиопатии или вторичного поражения сердца вследствие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, которые встречаются гораздо чаще, является очень высокой.

Глубокие отрицательные зубцы Т в прекардиальных отведениях ЭКГ у пациентов с болезнью Фабри с утолщением стенки ЛЖ, особенно, в сочетании с атипичной болью в груди, анамнез артериальной гипертензии не редко интерпретируется как ИМ. С другой стороны, болезнь Фабри была предложена в качестве

фактора риска атеросклеротической ишемической болезни сердца как у мужчин, так и у женщин [2]. При болезни Фабри гипертрофия мелких сосудов и отложение Gb3 могут привести к микрососудистой ишемии. Кроме того, болезнь Фабри как сопутствующая патология также усугубляет уже имеющиеся у пациента сердечно-сосудистые риски, такие как гиперлипидемия, гипертония и курение. В нашей когорте среди 20 пациентов с доступными данными анализа липидов крови у 4 (20%) пациентов была гиперлипидемия; чрескожное стентирование коронарных артерий было выполнено у 1 (2,9%) пациента из-за тяжелого стеноза левой и правой коронарных артерий. Однако до сих пор мы не наблюдали ни одного случая ИМ у обследованных нами пациентов.

В связи с аритмиями и нарушениями проводимости больные Фабри могут жаловаться на сердцебиение и обмороки. Сердцебиение было зарегистрировано у 32,4% пациентов Фабри, а обмороки — у 8,8%. Результаты этого исследования подтверждают предыдущие сообщения о высокой частоте предсердных и желудочковых аритмий у пациентов с болезнью Фабри [2, 10].

В нашем исследовании у 25% пациентов имелся укороченный интервал PQ, в т.ч. у 8,3% пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. Основной причиной укорочения интервала PR у пациентов Фабри является усиление атриовентрикулярной проводимости, а не присутствие дополнительных путей [2, 11]. Результаты ряда исследований показали, что нормализация интервала PR у пациентов с болезнью Фабри была зафиксирована при использовании ФЗТ [12]. Но когда возникает синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, нельзя исключать существование дополнительных путей. Фактически, были клинические сообщения о существовании дополнительных путей у пациентов Фабри [13].

Инфильтрация сфинголипидов в сердце, приводящая к изменениям структурного, функционального и электрического субстрата, в т.ч. дилатации предсердий, повышению давления наполнения камер сердца, является причиной аритмий, как правило, ФП, частота которых колеблется от 3 до 31% [6, 11]. ФП наблюдалась у 29,2% наших пациентов. Следует отметить, что диастолическая дисфункция была обнаружена даже у пациентов без утолщения стенки ЛЖ, что позволяет предположить, что структурные и функциональные изменения левого предсердия у пациентов с болезнью Фабри могут быть обусловлены прямой инфильтрацией сфинголипидов в предсердиях [14]. ФП, хотя многое еще предстоит выяснить, является важной причиной инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА) при болезни Фабри.

Желудочковая тахикардия, как показали предыдущие исследования, является независимым фактором прогнозирования внезапной смерти у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Система-

тический обзор литературы показал, что 62% смертей пациентов с болезнью Фабри были вызваны внезапной сердечной смертью [15]. Частота желудочковой тахикардии у пациентов Фабри довольно высока и составляет от 13 до 18% в крупных исследованиях [6, 11]. В этом исследовании она была обнаружена у 16% пациентов. Желудочковые аритмии часто выявляют у взрослых пациентов, когда в стенке миокарда развился фиброз, который считается их зоной запуска и поддержания. Раннее выявление желудочковых аритмий и проведение мероприятий по профилактике внезапной смерти в группах риска является жизненной необходимостью для пациентов.

Брадиаритмия, вызванная патологией синусового и атриовентрикулярного узлов, часто встречается при болезни Фабри, ее частота оценивается в 10%, но в реальной практике может быть выше [16]. В исследовании 29 взрослых пациентов с болезнью Фабри частота брадикардии в покое составила 72% [17]. В нашей когорте частота брадикардии составила 41,7%, брадиаритмии, требующие имплантации постоянного кардиостимулятора, — 16,7%.

Факторы риска, связанные с брадиаритмией, включают пожилой возраст, дисфункцию левого предсердия, более низкую частоту сердечных сокращений в покое, удлинение интервала PR и интервала QRS, использование терапии бета-блокаторами [11].

Типичные проявления болезни Фабри также включают ишемический инсульт и ТИА, которые развиваются в молодом возрасте.

По данным 2446 пациентов в реестре Фабри, у 5,6% пациентов инсульт произошел до начала ФЗТ [18]. Среди 34 пациентов с этим заболеванием в нашем исследовании частота инсульта/ТИА, которые в большинстве случаев развивались в возрасте до 50 лет, составила 22,9% (медианная возрастная группа 32,5 года).

Признаки нефропатии, которая также является значимым признаком болезни Фабри, были выявлены у 80% пациентов, что привело к проведению гемодиализа у 14,3% и аллотрансплантации почки у 5,7% пациентов.

Все клинические проявления болезни Фабри неспецифичны, поэтому для подтверждения диагноза необходимы лабораторные и молекулярно-генетические исследования. Для этого заболевания характерны снижение активности α -галактозидазы А и повышение содержания лизо-Gb3 в сухих каплях крови или плазме и наличие патогенной мутации гена *GLA* [1, 3]. При интерпретации результатов лабораторных исследований следует учитывать, что резкое снижение или полное отсутствие активности α -галактозидазы А в сочетании со значительным (в десятки раз) повышением концентрации лизо-Gb3 наблюдается у мужчин с классическим вариантом заболевания, тогда как у женщин и пациентов с атипичной болезнью Фабри активность лизосомальных ферментов может быть в пределах нормы [19].

Наличие мутации гена *GLA* является обязательным критерием диагностики болезни Фабри как у пациентов мужского, так и женского пола [19].

Хотя предыдущие исследования показали, что клиническая картина у пациентов с болезнью Фабри различается в зависимости от пола с предпочтением неврологических и почечных фенотипов у молодых мужчин и позднего сердечно-сосудистого фенотипа у женщин [1].

Однако следует признать, что поражение сердца встречается у обоих полов, и есть случаи, когда у мужчин проявляется поздний сердечно-сосудистый фенотип [1, 20, 21].

Фактически, в нашем исследовании было 27,3% пациентов мужского пола с поздним началом сердечно-сосудистого заболевания после 40 лет. Поэтому при подходе к пациентам с болезнью Фабри обследование и оценка повреждения сердца должны проводиться на ранних стадиях и периодически как у мужчин, так и у женщин.

Поражение сердца при болезни Фабри часто имеет позднее проявление, без явных признаков, что приводит к тому, что значительная часть из них остается недиагностированной в течение длительного времени. В нашем исследовании медиана времени задержки от появления симптомов до постановки диагноза составила 7,5 лет, в частном случае — 53 года. Ошибочные диагнозы и несвоевременная диагностика приводят к прогрессированию необратимых изменений в тканях [2, 10].

Важно проводить скрининг среди пациентов из группы риска, а также важно знать характерные симптомы, тщательно собирать анамнез и информировать врачей о данном заболевании. Таким образом, у пациентов с утолщением стенки ЛЖ неизвестной этиологии целесообразно исключить болезнь Фабри [1, 4]. Семейный скрининг также важен. Подтверждение диагноза у одного нового пациента позволяет нам выявить в среднем 5 пациентов с болезнью Фабри в одной семье [22, 23].

Литература/References

1. Averbuch T, White JA, Fine NM. Anderson-Fabry disease cardiomyopathy: an update on epidemiology, diagnostic approach, management and monitoring strategies. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1152568. doi:10.3389/fcvm.2023.1152568.
2. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, et al. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4434. doi:10.3390/ijms22094434.
3. Tuttolomondo A, Simonetta I, Riolo R, et al. Pathogenesis and Molecular Mechanisms of Anderson-Fabry Disease and Possible New Molecular Addressed Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10088. doi:10.3390/ijms221810088.
4. Reznik EV, Nguyen TL, Ustyuzhanin DV, et al. "Red flags" of diagnostics of infiltrative diseases of the heart. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1S):5259. (In Russ.) Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В. и др. "Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1S):5259. doi:10.15829/1560-4071-2023-5259.
5. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):922-36. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.024.
6. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:7. doi:10.3389/fcvm.2016.00007.
7. Hasholt L, Ballegaard M, Bundgaard H, et al. The D313Y variant in the *GLA* gene — no evidence of a pathogenic role in Fabry disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017;77(8):617-21. doi:10.1080/00365513.2017.1390782.
8. Al-Dibashi OY, Jacob M, Al-Hassnan Z, et al. Diagnosis of methylmalonic acidemia from dried blood spots by HPLC and intramolecular-excimer fluorescence derivatization. *Clin Chem.* 2005;51(1):235-7. doi:10.1373/clinchem.2004.040022.
9. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1228-35. doi:10.1093/eurheartj/ehm153.
10. Ezgu F, Alpsoy E, Bicik Bahcebasi Z, et al. Expert opinion on the recognition, diagnosis and management of children and adults with Fabry disease: a multidisciplinary Turkey perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):90. doi:10.1186/s13023-022-02215-x.
11. Roy A, Cumberland MJ, O'Shea C, et al. Arrhythmogenesis in Fabry Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2024;26(6):545-60. doi:10.1007/s11886-024-02053-2.
12. Waldek Stephen. PR Interval and the Response to Enzyme-Replacement Therapy for Fabry's Disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1186-7. doi:10.1056/NEJM200303203481224.
13. Omar AR, Harris L, Cameron DA, et al. P3-110: Wpw and fabry's disease: Evidence for atrioventricular and atriohisian accessory pathway conduction. *Heart Rhythm.* 2006;3:S214. doi:10.1016/j.hrthm.2006.02.642.
14. Pichette M, Serri K, Pagé M, et al. Impaired Left Atrial Function in Fabry Disease: A Longitudinal Speckle-Tracking Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(2):170-79.e2. doi:10.1016/j.echo.2016.10.014.

Ограничения исследования. Ошибки измерения между центрами, где мы собирали данные, неизбежны. Одним из ограничений является вариабельность эхокардиографических измерений, выполненных в разных центрах, что, наряду с косвенными измерениями скорости клубочковой фильтрации, может влиять на результаты. Аналогичным образом, использование обычных измерений артериального давления могло неадекватно оценить влияние гипертонии на массу ЛЖ. Небольшой размер выборки исследования ограничивает оценку корреляции генотипа с повреждением сердца, мы соберем больше данных, чтобы иметь более конкретное представление в будущем.

Заключение

Поражение сердца с утолщением его стенок, ФП, предсердной тахикардией, желудочковой тахикардией, нарушениями атриовентрикулярной проводимости и поражением мелких сосудов часто встречается у пациентов с болезнью Фабри, что может привести к опасным осложнениям, таким как ХСН, внезапная смерть.

Поражение сердца у пациентов с болезнью Фабри может легко привести к путанице с пациентами с гипертрофической кардиомиопатией и другими инфильтративными заболеваниями сердца. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями неизвестной причины, такими как утолщение стенки ЛЖ и сохраненная ФВ ЛЖ, особенно, при наличии почечных и/или неврологических повреждений до 50 лет, должны проходить скрининг на болезнь Фабри. Пациенты с доказанной болезнью Фабри требуют тщательного обследования сердечно-сосудистой системы для своевременной диагностики и профилактики осложнений.

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

15. Baig S, Edward NC, Kotecha D, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. EP Eur. 2018;20(F12): f153-61. doi:10.1093/europace/eux261.
16. Vijapurapu R, Roy A, Demetriades P, et al. Systematic review of the incidence and clinical risk predictors of atrial fibrillation and permanent pacemaker implantation for bradycardia in Fabry disease. Open Heart. 2023;10(2): e002316. doi:10.1136/openhrt-2023-002316.
17. Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, et al. Cardiovascular testing in Fabry disease: exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. Intern Med J. 2008;38(6):407-14. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01669.x.
18. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. Stroke in Fabry Disease Frequently Occurs Before Diagnosis and in the Absence of Other Clinical Events. Stroke. 2009;40(3):788-94. doi:10.1161/STROKEAHA.108.526293.
19. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, et al. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:551-8. doi:10.2147/TCRM.S247814.
20. Pan X, Ouyang Y, Wang Z, et al. Genotype: A Crucial but Not Unique Factor Affecting the Clinical Phenotypes in Fabry Disease. PLoS ONE. 2016;11(8): e0161330. doi:10.1371/journal.pone.0161330.
21. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry Disease in Male Patients With Late Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2002;105(12):1407-11. doi:10.1161/01.CIR.0000012626.81324.38.
22. Adalsteinsdottir B, Palsson R, Desnick RJ, et al. Fabry Disease in Families With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(4): e001639. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001639.
23. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. Genet Med. 2015;17(5):323-30. doi:10.1038/gim.2014.120.

Приложение. Анализ генов пациентов с болезнью Фабри в нашем регистре. В ходе исследования мы выявили 20 различных мутаций в гене GLA у 34 пациентов с болезнью Фабри. Тестирование проводится разными генетическими диагностическими центрами, поэтому номенклатура мутаций GLA представлена по-разному (*)

Пациент	Пол	Мутация	Поражение сердца
Пациент 1	Мужской	GLA-c801G>A	+
Пациент 2	Мужской	GLA-c801G>A (p.Met267Ile)	+
Пациент 3	Женский	GLA-c781G>T	-
Пациент 4	Мужской	GLA-c758T>C	+
Пациент 5	Мужской	GLA-c782G>T	+
Пациент 6	Мужской	GLA-c644A>G	+
Пациент 7	Мужской	GLA-c617A>G	+
Пациент 8	Мужской	GLA-c128_132 de	+
Пациент 9	Мужской	GLA-c782G>T	-
Пациент 10	Женский	GLA-c188G>A	+
Пациент 11	Женский	GLA-c188G>A	-
Пациент 12	Мужской	GLA-c801G>A	-
Пациент 13	Мужской	GLA-c801G>A	-
Пациент 14	Мужской	GLA-c614C>G	-
Пациент 15	Мужской	GLA-c1287_1288dup	+
Пациент 16	Женский	GLA-c859T>C	+
Пациент 17	Мужской	GLA-c574G>A	+
Пациент 18	Мужской	GLA-c801G>A	-
Пациент 19	Мужской	GLA-c901C>T	+
Пациент 20	Мужской	GLA-c1134T>A	+
Пациент 21	Женский	GLA-c145C>G	+
Пациент 22	Мужской	GLA-c145C>G	+
Пациент 23	Мужской	GLA-c782G>T	+
Пациент 24	Мужской	GLA-c781G>T	+
Пациент 25	Женский	GLA-c237 de A	+
Пациент 26	Мужской	Asn34Ser*	+
Пациент 27	Мужской	Asn34Ser*	+
Пациент 28	Женский	GLA-c614C>G (pP205R)	+
Пациент 29	Мужской	GLA-pGlu283Lys	+
Пациент 30	Мужской	GLA-c614C>G	+
Пациент 31	Женский	GLA-c614C>G	-
Пациент 32	Мужской	GLA-c801G>T	-
Пациент 33	Мужской	GLA-c782G>T	+
Пациент 34	Женский	GLA-c679C>T (pArg227ter)	-