

Моисеев Алексей Сергеевич

Поражение сердца при болезни Фабри

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Научные руководитель:

Павликова Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Фомин Виктор Викторович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Жиров Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2024 года в 13:00 на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» ДЗМ).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «__» _____ 202__ года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Болезнь Фабри (БФ) – редкая наследственная лизосомная болезнь накопления, причиной этого заболевания является мутация гена галактозидазы альфа (GLA), в результате этого происходит снижение активности лизосомного фермента α -галактозидазы А и накоплению глоботриаозилцерамида и его деацетилированной формы лизо-глоботриаозилсфингозина (lyso-GI3) [Zarate Y.A., 2008]. Заболеваемость была от 1 на 476000, до 1 на 117000 населения [Meikle P.J., 2008]. У пациентов не начавших лечение БФ в раннем возрасте, возрастал риск смертности, у многих пациентов происходило развитие поражение внутренних органов (почек, сердца, головного мозга [Schiffmann R., 2009]. Поражение сердца является одним из ведущих факторов, определяющих выживаемость и прогноз. Накопление гликофинголипидов в миоцитах с раннего возраста и при отсутствие лечения может приводить к развитию поражения сердца. Таким образом своевременная диагностика, а также выявление факторов приводящих к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений приобретает серьезное значение.

Степень разработанности темы

Поражение сердца у пациентов с БФ изучалось за рубежом последние десятилетия такими учеными как J. Shah (2005), A. Linhart (2007), Kawano (2007), F. Warnock (2007), C. Kampmann (2008), F. Weidemann (2009), M. R. Toro (2009), D. Germain (2010), M. Patel (2011), R. Kozor (2016), C. O'Brien (2020), M. Pieroni (2021), G. Caredda (2021).

В Российской Федерации не изучались клинические особенности поражения сердца при болезни Фабри. Обнаружение классических симптомов поражения сердца при БФ, выделение атипичных вариантов, обнаружение групп больных с риском неблагоприятного прогноза среди российских пациентов с БФ могут способствовать более ранней диагностике, а также улучшению тактики ведения пациентов в нашей стране с данным орфанным заболеванием. Вышесказанное определило актуальность выполнения данного исследования.

Цель исследования

Охарактеризовать особенности клинического течения поражения сердца у пациентов с БФ в российской популяции и выявить наиболее значимые факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами заболевания.

Задачи исследования

1. Определить частоту гипертрофии и фиброза миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с БФ и ее зависимость от пола и возраста.

2. Изучить корреляцию выявленных изменений с данными ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ.
3. С помощью speckle-tracking эхокардиографии определить глобальную продольную деформацию (GLS, %) и показатели работы левого желудочка в зависимости от наличия гипертрофии миокарда.
4. Проанализировать клинические проявления и исходы поражения сердца при БФ.
5. Определить факторы, ассоциирующиеся с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Научная новизна

Впервые на крупном клиническом материале оценена частота поражения сердца и исходы у пациентов с болезнью Фабри, охарактеризованы особенности поражения сердца при данном заболевании. Доказана необходимость включения БФ в круг заболеваний для дифференциальной диагностики при наличии у молодых пациентов, в особенности у лиц мужского пола, гипертрофии миокарда. Впервые проводились исследования миокардиальной работы при помощи speckle-tracking эхокардиографии у пациентов с БФ. Впервые в российской популяции было применены высокоточные методы обследования у пациентов с БФ (магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца). Полученные данные свидетельствуют о существенном вкладе поражения сердца в общую тяжесть БФ, что определяет необходимость ранней диагностики заболевания, когда еще отсутствуют необратимые изменения внутренних органов.

Теоретическая и практическая значимость работы

У пациентов с БФ выявлена высокая частота поражения сердца, что требует выполнения эхокардиографии и МРТ с контрастированием для раннего выявления вовлечения сердца, а также выполнения стандартных методов обследования (электрокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ) для оценки тяжести болезни Фабри.

Выявление гипертрофии миокарда обосновывает пересмотр подходов к алгоритму обследования кардиологических пациентов, а именно, повышение осведомленности кардиологов и терапевтов о данном заболевании: включение в круг заболеваний для дифференциальной диагностики БФ при наличии у молодых пациентов, в особенности у лиц мужского пола, гипертрофии миокарда, нарушений ритма, сбор семейного анамнеза и проведение целенаправленного поиска специфичных для БФ симптомов, при наличии которых оправдано проведение молекулярно-генетических исследований. После установления диагноза БФ необходимо проведение семейного скрининга.

Выявление факторов, ассоциирующиеся с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений – мужской пол, тХПН, аритмии подлежащих тщательному

наблюдению, могут способствовать более раннему началу патогенетической терапии и улучшению прогноза заболевания у пациентов с БФ.

Методы и методология исследования

На первом этапе исследования проводились поиск и анализ данных литературы о поражении сердца у пациентов с БФ. Были выделены наиболее перспективные методы исследования для последующего изучения. На втором этапе исследования для подтверждения научной гипотезы были собраны клиничко-инструментальные данные, полученные в процессе обследования и лечения пациентов, в том числе ретроспективно, выполнена статистическая обработка материала.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение сердца при БФ характеризуется гипертрофией и фиброзом миокарда (по данным МРТ с контрастированием гадолинием), обычно развиваются после 30 лет и нарастает с возрастом. У мужчин встречаются чаще, чем у женщин.
2. Гипертрофия миокарда сопровождается увеличением частоты аритмий, прежде всего фибрилляции предсердий, и нарушений проводимости.
3. Нормальные значения фракции выброса левого желудочка у пациентов с БФ не исключают наличие систолической дисфункции, которая может быть выявлена при speckle-tracking эхокардиографии.
4. Смертность при болезни Фабри самая высокая среди мужчин, получающих заместительную почечную терапию, которые чаще всего умирают от сердечно-сосудистых причин.
5. Фактором риска смерти помимо мужского пола является диализ-зависимая хроническая почечная недостаточность.

Личный вклад

Соискатель участвовал в разработке идеи, постановке и реализации научных задач (набор пациентов, отбор биологических образцов, формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, обсуждение результатов, формулировка выводов и основных положений, выносимых на защиту). Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация, выполненная Моисеевым Алексеем Сергеевичем, соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни, а именно п.2: «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований».

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике отделений Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, отделений клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), основные положения диссертации включены в материалы лекций и практических занятий кафедры внутренних болезней Факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, включенных в работу, использовании современных методов исследования и статистической обработки. Апробация работы состоялась 18 октября 2022 года на заседании кафедры внутренних болезней Факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Материалы диссертации доложены на международных конгрессах Европейского общества кардиологов, Мюнхен, 25-29 августа 2018 г., и Париж, 31 августа-4 сентября 2019 г., на конгрессе с международным участием "Сердечная недостаточность", Москва, 6-7 декабря 2019 г., на IV Всероссийской конференции молодых терапевтов, Санкт-Петербург, 27-28 мая 2021 г., на первом Евразийском форуме "Содружество без границ" 27-28 октября 2022 г.

Публикации автора по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 4 – в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/Web of Sciences, 5 – в изданиях из перечня ВАК/РУДН.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 152 источника, из которых 21 отечественных и 131 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 31 рисунками, содержит 17 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включали всех взрослых пациентов (18 лет и старше) с установленным диагнозом БФ, которые прошли стационарное или амбулаторное обследование в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2014-2021 гг. Протокол исследования был утвержден на заседании ЛЭК Факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова от 24.01.2022. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз БФ во всех случаях устанавливали на основании следующих критериев :

1) патогенная мутация гена *GLA*;

2) наличие одного из следующих признаков:

а. по крайней мере одно типичное проявление БФ (нейропатическая боль, вихревидная кератопатия, ангиокератомы);

б. повышение содержания lyso-GL3 в сухих пятнах крови;

в. наличие у родственника определенного диагноза БФ и такой же мутации гена *GLA*.

3) снижение активности альфа-галактозидазы А в сухих пятнах крови у мужчин.

Молекулярно-генетическое исследование и определение содержания альфа-галактозидазы А и Lyso-GL3 проводились в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей.

Методы исследования сердца включали в себя ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию и МРТ сердца с контрастированием гадолинием. Кроме того, оценивали поражение других органов-мишеней, в том числе почек и центральной нервной системы.

Магнитно-резонансная томография сердца. МРТ сердца выполняли на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 Тл Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) и Оптима 450 (GE Healthcare, USA) с использованием поверхностных радиочастотных катушек (16-канальных) и синхронизацией с ЭКГ. Протокол исследования включал градиентные последовательности в аксиальной плоскости и серию сканирований в режиме кино-МРТ с использованием b-SSFP в 2- и 4-камерной проекциях по длинной оси и по короткой оси левого желудочка (ЛЖ) от основания до верхушки. Для выявления отсроченного контрастирования миокарда использовали контрастный гадолиний-содержащий препарат. Исследование проводилось в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М.В. Ломоносова (зав. отделением рентгенодиагностики, КТ и МРТ – к.м.н. Е.А. Мершина).

Критерием гипертрофии миокарда считали увеличение толщины стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки ≥ 12 мм. Выделяли легкую (12-13 мм), умеренную (14-15 мм) и выраженную (>15 мм) гипертрофию миокарда. При диагностике гипертрофии ЛЖ учитывали также индекс массы миокарда (верхняя граница нормы 85 г/м^2 у мужчин и 81 г/м^2 у женщин).

Эхокардиография. Эхокардиография выполнялась на экспертных аппаратах Vivid 7, Vivid E9 или E95 (GE Healthcare) с синхронизированной электрокардиографией от конечностей по стандартному протоколу (профессор А.Ф. Сафарова). Анализ изображений был выполнен при помощи программного обеспечения EchoPAC (GE Healthcare, США). Помимо стандартных показателей определяли глобальную продольную деформацию (GLS, %) с помощью speckle-tracking эхокардиографии. Показатели работы миокарда ЛЖ рассчитывали в автоматическом режиме: GWI (Global Work Index, мм рт. ст.%) – индекс глобальной работы, определяемый как объем миокардиальной работы, выполняемый ЛЖ в систолу и равный площади под кривой давление-деформация; GCW (Global Constructive Work, мм рт. ст. %) – глобальная конструктивная работа – обеспечивает насосную функцию сердца, является суммой положительной работы, выполняемой в систолу, и отрицательной работы в диастолу; GWW (Global Wasted Work, мм рт. ст.%) – показатель работы впустую, который представляет сумму отрицательной работы во время систолы и положительной работы в диастолу; GWE (Global Work Efficiency, %) – эффективность глобальной работы, определяемая по формуле $GCW/(GCW+GWW)$.

Клинические исходы. Клиническими исходами поражения сердца считали инфаркт миокарда, клинически значимые аритмии, хроническую сердечную недостаточность и смерть. Клинически значимыми аритмиями считали фибрилляцию предсердий, пароксизмальную наджелудочковую или желудочковую тахикардию, а также любые аритмии, потребовавшие инвазивного вмешательства (радиочастотная абляция, имплантация искусственного водителя ритма или кардиовертера/дефибриллятора).

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы EXCEL из пакета Microsoft Office 2019 г. и IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm m$). Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха (Me (IQR)). Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах (n , %). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или U-критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Для выявления взаимосвязи между

количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера и лог-рангового теста. Для выявления факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами, использовали логистическую регрессионную модель. Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости. Для коррекции при множественном попарном сравнении использовали поправку Бонферрони.

Результаты

Общая характеристика больных с болезнью Фабри

В ретроспективное исследование были включены 150 пациентов с установленным диагнозом БФ, в том числе 98 мужчин (65,2%) и 52 женщины (34,7%). Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 42,4 (33,0, 51,0) года. Клиническая характеристика пациентов приведена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, n (%)

Показатели	Все (n=150)	Мужчины (n=98)	Женщины (n=52)	p
Классический фенотип	131 (87,3)	86 (87,8)	45 (86,5)	0,15
Снижение α -галактозидазы А	108/129 (83,7)	86/89 (96,6)	22/40 (55,0)	<0,01
Повышение Lyso-GL3	150 (100)	98 (100)	52 (100)	-
Ранние симптомы БФ				
нейропатическая боль	111 (74,0)	76 (77,6)	35 (67,3)	0,12
ангиокератомы	59 (39,3)	50 (51,0)	9 (17,3)	<0,01
гипо-/ангидроз	81 (54,0)	63 (64,3)	18 (34,6)	<0,01
желудочно-кишечные нарушения	42 (28,0)	33 (33,7)	9 (17,3)	0,02
вихревидная кератопатия	80/126 (63,5)	45/76 (59,2)	35/50 (70)	0,15

Таблица 2 – Поражение органов-мишеней при БФ, n (%)

Показатели	Все (n=150)	Мужчины (n=98)	Женщины (n=52)	p
Умеренная альбуминурия (A2)	60 (40,0)	29 (29,6)	31 (59,6)	<0,01
Выраженная протеинурия (A3)	26 (17,3)	19 (19,4)	7 (13,5)	0,25
Протеинурия нефротического уровня	9 (6,0)	6 (6,1)	3 (5,8)	0,62
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	58 (38,7)	47 (47,9)	11 (21,2)	<0,01
Катаракта Фабри	26/126 (20,6)	25/76 (32,9)	1/50 (2,0)	<0,01
Нейросенсорная тугоухость	33 (22,0)	28 (28,6)	5 (6,1)	<0,01
Очаговые изменения белого вещества	76/138 (55,1)	52/89 (58,4)	24/49 (48,9)	0,19

У 60 (40 %) из 150 больных определялись признаки поражения почек (Таблица 2), которое обычно проявлялось умеренной альбуминурией/протеинурией, как правило, не достигавшей нефротического уровня, и/или прогрессирующим ухудшением функции почек. Частота поражения почек была высокой как у мужчин, так и женщин. Более чем у половины пациентов (55,1%) были выявлены очаговые изменения белого вещества головного мозга.

Клинические проявления поражения сердца при болезни Фабри

У 16 (10,6%) из 150 пациентов больных отмечались клинически значимые нарушения ритма, в том числе фибрилляция предсердий у 12 (8,0%) пациентов, частота которой была сопоставимой у мужчин и женщин. У 5 (3,3%) пациентов была выполнена радиочастотная катетерная абляция, а 5 (3,3%) больным был имплантирован водитель ритма. Развитие сердечной недостаточности наблюдалось у 3 (2,0%) больных.

У 16 (10,6%) больных, в том числе 4 мужчин и 12 женщин (медиана возраста – 58 лет), поражение сердца было ведущим в клинической картине заболевания (нарушение ритма и/или изменения на ЭКГ, боли в сердце), в связи с чем они обращались к кардиологу, а при обследовании была выявлена гипертрофия миокарда и обсуждался диагноз гипертрофической кардиомиопатии. У 5 из 16 пациентов отсутствовали типичные проявления БФ, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение. У 8 из 16 больных был заподозрен инфаркт, однако при коронарографии ни в одном случае не выявлено клинически значимого стеноза коронарных сосудов.

Результаты магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием гадолинием

МРТ сердца была выполнена 116 пациентам с болезнью Фабри, включая 67 мужчин и 49 женщин. Медиана возраста пациентов составила 34,5 (27,5; 45,0) лет. Гипертрофия ЛЖ была диагностирована у 58 (50,0%) из 116 пациентов, включая 67 мужчин и 49 женщин. Разница частоты гипертрофии миокарда между женщинами и мужчинами не достигла статистической значимости ($p=0,18$), однако кумулятивная частота гипертрофии левого желудочка в зависимости от возраста, рассчитанная с помощью метода Каплана-Мейера, у мужчин была достоверно выше, чем у женщин ($p<0,01$) (Рисунок 1). Кроме того, гипертрофия миокарда у мужчин развивалась примерно на 10 лет раньше, чем у женщин.

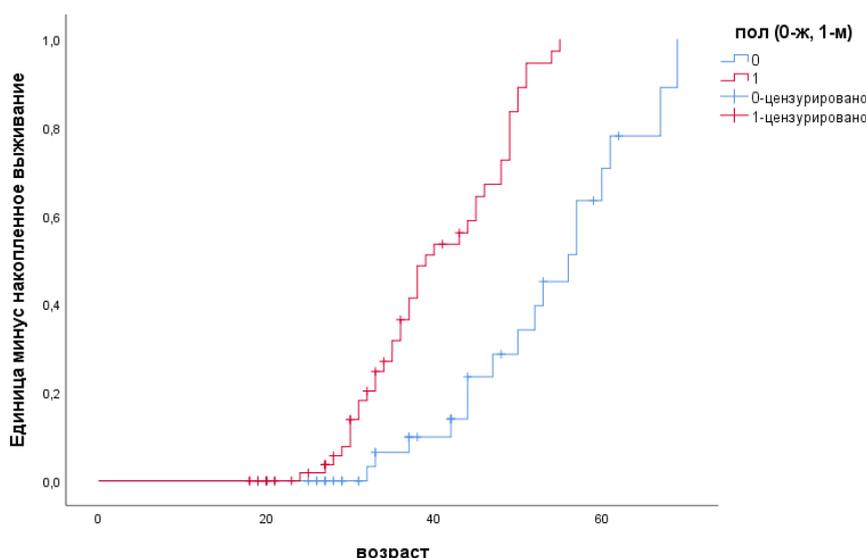


Рисунок 1 – Кумулятивная частота развития гипертрофии миокарда в зависимости от возраста у мужчин и женщин

Таблица 3 – Сравнение пациентов с гипертрофией левого желудочка и нормальной толщиной стенок миокарда

Показатели	Без гипертрофии миокарда (n=58)	Гипертрофия миокарда (n=58)	p
Мужчины, n (%)	26 (44,8)	41 (70,7)	<0,01
Медиана возраста, лет	28,0 (25,0;36,0)	43,5 (34,0;50,0)	<0,01
Индекс ММЛЖ, г/м ²	64 (57;71)	98 (77;130)	<0,01
Очаги фиброза, n (%)	3 (5,2)	22 (37,9)	<0,01
Вклад массы папиллярных мышц, %	9,8 (6,7;11,1)	6,35 (5,7;10,4)	0,09
Толщина стенки ЛЖ, мм	7 (6;8)	10 (9;13)	<0,01
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	9 (8;10)	14 (12;17)	<0,01
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,0 (4,6;5,3)	5,1 (4,8;5,6)	0,04
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,2 (2,9;3,5)	3,3 (3,0;3,8)	0,34
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м ²	74 (67,0;84,5)	74 (61,0;89,3)	0,09
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м ²	26,5 (20,0;32,0)	25,5 (17;34)	0,84
Фракция выброса ЛЖ, %	67 (62;71)	67 (61;72)	0,97
Конечный диастолический размер ПЖ, см	4 (3,5;4,5)	4 (3,7;4,5)	0,33
Конечный систолический размер ПЖ, см	3 (2,5;3,4)	3 (2,7;3,5)	0,99
Размер левого предсердия, см	3,7 (3,3;4,0)	4,0 (3,6;4,4)	<0,01

Легкая гипертрофия миокарда ЛЖ определялась у 18 (31,0%) из 58 пациентов, умеренная – у 18 (31,0%) и выраженная – у 22 (37,9%). Четырнадцать (63,6%) из 22 пациентов с выраженной гипертрофией миокарда страдали терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) и получали лечение гемодиализом. Пациенты, у которых была диагностирована гипертрофия миокарда, были старше больных с нормальной массой миокарда левого желудочка (43,5 и 28,0 лет, соответственно) (Таблица 3). Кроме того, в первой группе была значительно больше доля мужчин (70,7% и 44,8%, соответственно).

У больных с гипертрофией левого желудочка медиана индекса ММЛЖ составила 98 г/м^2 (77,0;130,0) и значительно превышала таковую у пациентов без гипертрофии миокарда – $64,0 \text{ г/м}^2$ (57,0;71,0; $p < 0,01$). Медиана толщины межжелудочковой перегородки и стенки ЛЖ у пациентов с гипертрофией миокарда составила 14,0 мм (12,0;17,0) и 10,0 мм (9,0;13,0), соответственно. Оба показателя были статистически значимо выше, чем у пациентов без гипертрофии левого желудочка.

У 26 (44,8%) из 58 больных была обнаружена симметричная гипертрофия ЛЖ, у остальных пациентов выявлено асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки. У 1 больного с выраженной асимметричной гипертрофией межжелудочковой стенки имелся градиент давления в выносящем тракте ЛЖ, что потребовало операции. У пациентов с гипертрофией ЛЖ отмечалось увеличение размера левого предсердия, в то время как размеры других камер сердца и фракция выброса ЛЖ достоверно не отличались между двумя группами. С возрастом у пациентов обоего пола индекс ММЛЖ достоверно увеличивался (Рисунок 2).

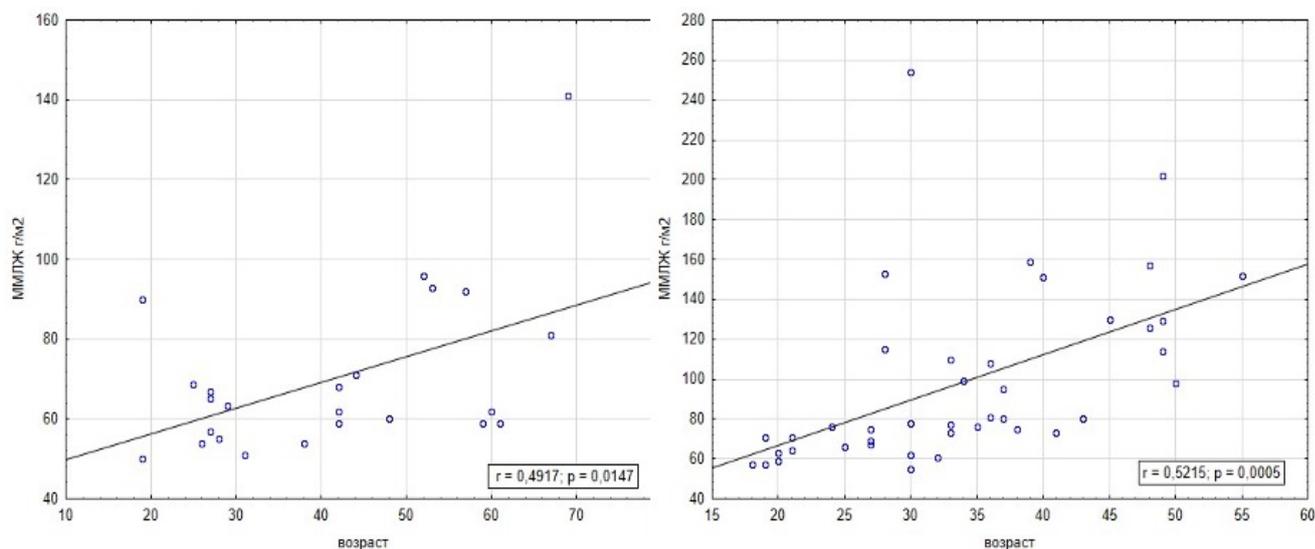


Рисунок 2 – Корреляция между индексом ММЛЖ (г/м^2) и возрастом (годы) у женщин (слева) и мужчин (справа)

Очаги фиброза при МРТ с контрастированием гадолинием были выявлены у 25 (21,5%) из 116 больных, в том числе у 22 (37,9%) из 58 пациентов с гипертрофией миокарда и у 3 (5,2%) из 58 пациентов без гипертрофии ЛЖ. Очаги фиброза у

большинства больных локализовались в базальных (80,0%) или средних (40,0%) частях левого желудочка и значительно реже в верхушечных (4%). Чаще всего очаги фиброза определялись в заднебоковых и переднебоковых сегментах базальной и средней части ЛЖ (Рисунок 3).

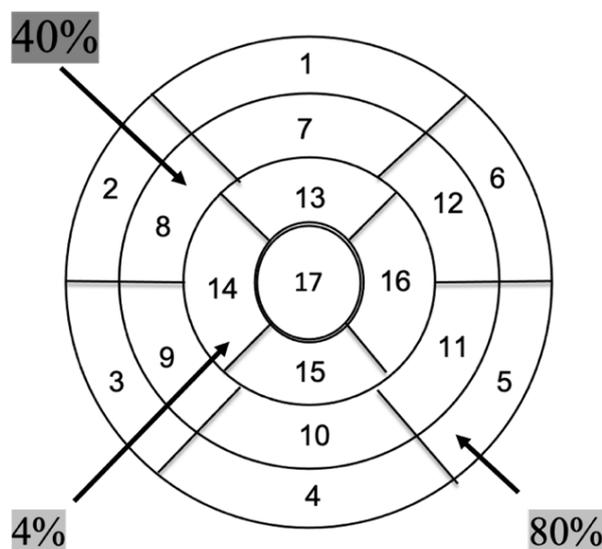


Рисунок 3 – Частота очагов фиброза в различных сегментах ЛЖ (рассчитывали по отношению к количеству больных, у которых определялись участки фиброза)

Примечание: 1-6 – базальные сегменты; 7-12 – средние сегменты, 13-17 – верхушечные сегменты.

Результаты ЭКГ и суточного холтеровского мониторинга ЭКГ

Результаты ЭКГ и холтеровского мониторинга анализировали у 116 пациентов (67 мужчин и 49 женщин, медиана возраста 34,5 лет), которым была выполнена МРТ сердца. При суточном мониторинге ЭКГ нарушения ритма определялись у 13 (11,2%) из 116 пациентов, в том числе у 7 (10,4%) из 67 мужчин и 6 (12,2%) женщин. Чаще всего встречалась пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, частота которой достоверно не отличалась у мужчин и женщин. У остальных пациентов была выявлена нечастая наджелудочковая экстрасистолия, которая не имела клинического значения.

Результаты speckle-tracking эхокардиографии

Эхокардиография с определением миокардиальной работы была выполнена у 35 взрослых пациентов с БФ, в том числе 20 мужчин и 15 женщин. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 35,5 (26,0; 48,0) года. У 18 (51,4%) из 35 пациентов имелась гипертрофия ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ у всех пациентов была нормальной.

У мужчин медиана GLS была меньше, чем у женщин (13,5% и 18,0%, соответственно ($p=0,02$). Кроме того, у мужчин эффективность глобальной работы (GWE) была ниже, чем у женщин, а показатель работы впустую (GWW) – наоборот, выше. В то же время индекс глобальной работы (GWI) и показатель глобальной конструктивной работы (GCW) достоверно не отличались между группами пациентов, выделенными в зависимости от пола (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели миокардиальной работы у пациентов с болезнью Фабри

Показатели	Все (n=35)	Мужчины (n=20)	Женщины (n=15)	p
GLS,%	15,0 (12,0;18,0)	13,5 (10,5;16,5)	18,0 (15,0;20,0)	0,02
GWE,%	91,0 (88,0;94,0)	89,0 (86,5;91,5)	94,0 (92,0;96,0)	0,01
GCW, мм рт. ст. %	1761 (1395;1968)	1746 (1386;1983)	1765 (1671;1968)	0,75
GWW, мм рт. ст. %	150,0 (81,0; 210,0)	168,5 (131,0;278,0)	87,0 (67,0;114,0)	0,01
GWI, мм рт. ст. %	1390,0 (1118,0;1614,0)	1342,0 (1066,5;1541,5)	1392,0 (1212,0;1654,0)	0,98
ИММЛЖ, г/м ²	97 (80;149)	115 (70;199)	86 (80;107)	0,19

Примечание: GLS – глобальная продольная деформация (global longitudinal strain), GWI – индекс глобальной работы (global work index); GCW – глобальная конструктивная работа (global constructive work), GWW – показатель работы впустую (global wasted work), GWE – эффективность глобальной работы (global work efficiency), ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

GLS и показатели миокардиальной работы были проанализированы в группах пациентов, у которых определялась (n=18) или отсутствовала (n=17) гипертрофия левого желудочка (Таблица 5).

Таблица 5 – GLS и показатели миокардиальной работы у пациентов с гипертрофией левого желудочка и нормальной массой миокарда

Показатели	Без гипертрофии миокарда (n=17)	Гипертрофия миокарда (n=18)	p
Мужчины, n (%)	8 (47,1)	12 (66,7)	0,2
Медиана возраста, лет	27 (20;31)	44 (36;50)	<0,01
Индекс ММЛЖ, г/м ²	74,9 (63,4;84,5)	116,0 (93,0;185,0)	<0,01
Фиброз, n (%)	0	6 (33,3)	0,01
GLS, %	18 (16;20)	13 (9;15)	<0,01
GCW, мм рт. ст. %	1865 (1757;2157)	1617,5 (1289;1763)	0,03
GWW, мм рт. ст. %	84 (63,5;156,0)	171 (100,0;285,0)	<0,01
GWI, мм рт. ст. %	1445 (1257;1634)	1342 (1011;1452)	0,27
GWE,%	94,0 (92,0;96,0)	88,5 (85,0;91,0)	<0,01

Доля мужчин в этих группах достоверно не отличалась (47,1% и 66,7%, соответственно; $p=0,2$), однако пациенты с гипертрофией левого желудочка были старше больных с нормальной массой миокарда (медианы возраста 44,0 и 27,0 лет, соответственно; $p<0,01$).

У пациентов с гипертрофией миокарда отмечалось снижение GLS, GCW и GWE и повышение GWW, в то время как GWI был сопоставимым у пациентов двух групп.

Исходы поражения сердца

Среди обследованных пациентов умерли 14 (9,3%) из 150 больных (медиана возраста составила 44,5 года), в том числе 11 – в возрасте от 30 до 50 лет. Тринадцать (92,9%) из 14 больных с БФ умерли от сердечно-сосудистых причин, в том числе 11 – внезапно и 2 – от повторного инсульта. Все умершие пациенты были мужчинами, а 12 из них находились на лечении гемодиализом. 11 из 12 больных, получавших почечную заместительную терапию, умерли внезапно, а 1 – от инфекции. Среди пациентов, получавших заместительную почечную терапию, смертность была значительно выше, чем во всей выборке, и достигла 27,3% (12/44). У всех этих пациентов определялась выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ. Помимо мужского пола факторами риска смерти была терминальная почечная недостаточность (отношение рисков; 4,49; 95% ДИ 1,14-17,7; $p=0,03$), в то время как неблагоприятное прогностическое значение гипертрофии миокарда, продемонстрированное при однофакторном анализе (отношение рисков; 8,18; 95% ДИ 1,07-62,25; $p=0,04$) не было подтверждено при многофакторном регрессионном анализе (Таблица 6).

Таблица 6 – Факторы риска смерти у пациентов с болезнью Фабри

Показатели	Однофакторный анализ ОР (95% ДИ)	Многофакторный анализ ОР (95% ДИ)
Терминальная ХПН	9,90 (3,25-30,03)	4,49 (1,14-17,70)
Гипертрофия миокарда ЛЖ	8,18 (1,07-62,25)	2,41 (0,27-21,56)
Фиброз миокарда	2,39 (0,53-10,71)	-

ВЫВОДЫ

1. По данным МРТ, симметричная или асимметричная гипертрофия миокарда наблюдалась у 58 (50,0%) из 116 взрослых пациентов с болезнью Фабри. У 22 (37,9%) из 58 пациентов она сопровождалась поздним накоплением гадолиния в заднебоковых и переднебоковых сегментах базальной и средней части ЛЖ, указывавшим на наличие фиброза миокарда.
2. У пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда была выше частота нарушений ритма и проводимости (43,1% и 8,6%, соответственно $p=0,02$), прежде всего фибрилляции предсердий у 8 (13,8%) из 58 пациентов, и нарушений внутрижелудочковой проводимости у 17 (29,3%) из 58 больных.
3. При speckle-tracking эхокардиографии у пациентов с гипертрофией миокарда по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда было выявлено снижение GLS (13,0% и 18,0%, соответственно; $p<0,01$) и ухудшение показателей миокардиальной работы, в том числе снижение глобальной конструктивной работы (1617,5 мм рт. ст.% и 1865,0 мм рт. ст.%, соответственно; $p=0,03$), эффективности глобальной работы (88,5% и 94,0%, соответственно; $p<0,01$) и повышение показателя работы впустую (171,0 мм рт. ст.% и 84,0 мм рт. ст.%, соответственно; $p<0,01$)
4. Смертность в исследованной когорте пациентов с болезнью Фабри составила 9,3%, в том числе 14,3% среди мужчин и 0% среди женщин; среди умерших пациентов большинство (85,7%) нуждались в заместительной почечной терапии и погибли внезапно от сердечно-сосудистых причин (78,6%)
5. Помимо мужского пола фактором риска смерти была диализзависимая хроническая почечная недостаточность (отношение рисков; 4,49; ДИ 1,14-17,7; $p=0,03$), в то время как неблагоприятное прогностическое значение гипертрофии миокарда, продемонстрированное при однофакторном анализе (отношение рисков; 8,18; ДИ 1,07-62,25; $p=0,04$), не было подтверждено в многофакторной регрессионной модели.

Практические рекомендации

1. БФ следует исключать у всех больных с гипертрофией миокарда неясного происхождения, особенно при наличии нейропатической боли, ангиокератом, сниженного потоотделения и/или вихревидной кератопатии, а также поражения почек и центральной нервной системы.
2. Для подтверждения диагноза необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций гена GLA, определить активность α -галактозидазы А и содержание Lyso-GL3 в высушенных каплях крови.
3. С целью диагностики поражения сердца у пациентов с БФ предпочтительно применение МРТ с контрастированием гадолинием, которая позволяет выявить гипертрофию миокарда и интрамиокардиальный фиброз, оценить необходимость в ФЗТ и контролировать ее эффективность.
4. Всем пациентам с БФ показано проведение суточного мониторирования ЭКГ, учитывая высокую вероятность наличия клинически значимых аритмий, особенно при наличии гипертрофии миокарда.
5. Для ранней диагностики БФ у родственников пробанда необходимо проведение семейного скрининга: учитывая X-сцепленный тип наследования, у мужчин целесообразно обследовать всех родственников по женской линии, у женщин – всех родственников как по женской, так и по мужской линии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Моисеев, А.С. Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри / **А.С. Моисеев**, Е.А. Тао, Н.М. Буланов, В.И. Шоломова, А.М. Кучиева, Е.А. Мершина, Е.П. Павликова, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2022. - № 1. - С. 32-38.
2. Моисеев, С.В. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов / С.В. Моисеев, Е.А. Тао, **А.С. Моисеев**, Н.М. Буланов, Е.А. Мершина, Д.М. Исмаилова, А.Ф. Сафарова, Н.Р. Носова, А.М. Кучиева, В.И. Шоломова, П.И. Новиков, Е.П. Павликова, В.В. Фомин // Клиническая фармакология и терапия. - 2021. - № 3. - С. 43-51.
3. Тао, Е.А. Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в российской популяции / Е.А. Тао, **А.С. Моисеев**, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, Н.Р. Носова, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2020. - № 2. - С. 34-39.
4. Тао, Е.А. Терминальная хроническая почечная недостаточность у пациентов с болезнью Фабри / Е.А. Тао, **А.С. Моисеев**, Н.М. Буланов, А.М. Кучиева, Е.А. Мершина, Е.П. Павликова, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2020. - № 4. - С. 36-43.
5. Moiseev, S. What rheumatologist should know about Fabry disease / S. Moiseev, E. Karovaikina, P. Novikov, N. Bulanov, D. Ismailova, **A. Moiseev** // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2020. - V. 79. - P. 71-75.
6. Тао, Е. Predictive value of cardiac MRI in patients with Fabry disease / E. Tao, I. Bobkova, S. Moiseev, **A. Moiseev**, E. Mershina // Radiology. - 2020. - V. 296. - P. E12-26.
7. Moiseev, S. Strategies of screening for Fabry disease in patients with unexplained left ventricular hypertrophy / S. Moiseev, E. Karovaikina, **A. Moiseev**, N. Bulanov, V. Fomin // Strategies of Screening for Mayo Clin Proc. - 2019. - № 8. - P. 1644-1646.
8. Каровайкина, Е.А. Скрининг, диагностика и лечение болезни Фабри / Е.А. Каровайкина, **А.С. Моисеев**, Н.М. Буланов, Н.Р. Носова, А.М. Кучиева, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2019. - Т. 28 - № 3. - С. 68-74.
9. Моисеев, С.В. Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек / С.В. Моисеев, Е.А. Каровайкина, Буланов Н.М., **Моисеев А.С.**, Фомин В.В. // Терапевтический архив. - 2019. - Т. 91. - С. 40-46.
10. Каровайкина, Е.А. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / Е.А. Каровайкина, С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, **А.С. Моисеев**, А.М. Кучиева, В.В. Фомин // Нефрология и диализ. - 2019. - Т. 21. - С. 72-77.
11. Моисеев, С.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражения сердца при болезни Фабри / С.В. Моисеев, Е.А. Мершина, В.Е. Сеницын, П.И. Новиков, **А.С. Моисеев**, Н.В. Никифорова, Н.Р. Носова, В.В. Фомин // Клиническая фармакология и терапия. - 2017. - Т. 26. - С. 13-20.

12. Моисеев, С.В. Болезнь Фабри у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом / С.В. Моисеев, Л.С. Намазова-Баранова, К.В. Савостьянов, **А.С. Моисеев**, В.В. Фомин // Нефрология и диализ. - 2017. - Т. 19. - С. 382-388.

Список сокращений

БФ – Болезнь Фабри

ДИ – доверительный интервал

ЛЖ – левый желудочек

МРТ – магнитно-резонансная
томография

ИММЛЖ – индекс массы миокарда
левого желудочка

ПЖ – правый желудочек

СКФ – скорость клубочковой
фильтрации

тХПН – терминальная хроническая
почечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

Lyso-G13 – лизо-

глоботриаозилсфингозин

GCW – глобальная конструктивная
работа

GLA – ген галактозидазы альфа

GLS – глобальную продольную
деформацию

GWE – эффективность глобальной
работы

GWl – индекс глобальной работы

GWW – показатель работы впустую

Моисеев Алексей Сергеевич (Российская Федерация)**Поражение сердца при болезни Фабри**

В работе изучено поражение сердца при болезни Фабри. В исследовании на большом материале оценены частота и особенности поражения сердца и исходы в российской популяции пациентов с БФ. Нами была показана необходимость исключения БФ у пациентов с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения. Для диагностики кардиомиопатии Фабри впервые в российской практике использованы МРТ с контрастированием гадолинием и speckle-tracking эхокардиография. Полученные данные свидетельствуют о существенном вкладе поражения сердца в общую тяжесть БФ, что определяет необходимость ранней диагностики заболевания, когда еще отсутствуют необратимые изменения внутренних органов.

Moiseev Alexey Sergeevich (Russian Federation)**Heart involvement in Fabry disease**

In this research we studied heart involvement in Fabry disease. In a study based on a large amount of material, the frequency and characteristics of heart damage and outcomes in the Russian population of patients with FD were evaluated. We demonstrated the need to exclude Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy of unclear origin. For the first time in Russian practice MRI with enhancement and speckle-tracking echocardiography were used to diagnose Fabry cardiomyopathy. Heart involvement is one of the most severe symptoms of Fabry disease, which determines the need for early diagnosis of the disease.