

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

*На правах рукописи*

Моисеев Алексей Сергеевич  
**Поражение сердца при болезни Фабри**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор Павликова Е.П.

**Научный консультант:**  
член-корр. РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор Фомин В.В.

Москва – 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	10
1.1. Определение болезни Фабри.....	10
1.2. Этиология и патогенез .....	10
1.3. Эпидемиология болезни Фабри .....	12
1.4. Клиническая картина болезни Фабри .....	14
1.5. Поражение сердца при болезни Фабри .....	25
1.6. Диагностика болезни Фабри .....	29
1.7. Лечение болезни Фабри .....	33
1.8. Заключение.....	36
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ</b> .....	38
2.1. Критерии диагностики БФ.....	38
2.2. Методы исследования .....	40
2.2. Статистический анализ .....	43
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	44
3.1. Клиническая характеристика больных.....	44
3.2. Результаты магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием гадолинием .....	57
3.3. Результаты ЭКГ и суточного холтеровского мониторирования ЭКГ ..	65
3.2. Результаты speckle-tracking эхокардиографии .....	71
3.3. Исходы поражения сердца.....	81
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	86
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	96

<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>97</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>99</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>100</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>101</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

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  $\alpha$ -галактозидазы А и накоплению глоботриаозилцерамида и его деацетилированной формы лизо-глоботриаозилсфингозина (lyso-Gl3) [152]. Заболеваемость была от 1 на 476000, до 1 на 117000 населения [85]. У пациентов не начавших лечение БФ в раннем возрасте, возрастал риск смертности, у многих пациентов происходило развитие поражение внутренних органов (почек, сердца, головного мозга) [125]. 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 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**

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.

### **Основные 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.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Апробация работы состоялась 18 октября 2022 года на заседании кафедры внутренних болезней Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Материалы диссертации доложены на международном конгрессе «ESC Congress 2018», Мюнхен, 25-29 августа 2018г., на международном конгрессе «ESC Congress 2019», Париж, 31 августа- 4 сентября 2019г., на конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность", Москва, 6-7 декабря 2019 г., на IV Всероссийской конференции молодых терапевтов, Санкт-Петербург, 27-28 мая 2021 г.

### **Личный вклад автора**

Соискатель участвовала в разработке идеи, постановке и реализации научных задач (отбор биологических образцов, набор пациентов, создание 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.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике отделений Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, отделений УКБ №3 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 Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности подготовки 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 2 паспорта специальности Внутренние болезни.

### **Публикации**

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

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 119 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.

### **База проведения исследования**

Исследование проведено на базе Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева (Университетская клиническая больница №3) Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и на кафедре внутренних болезней, кардиологии и клинической



фармакологии Российского университета дружбы народов. Общеклинические и специальные исследования проведены в подразделениях Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Определение болезни Фабри

Болезнь Фабри или болезнь Андерсона-Фабри – наследственное заболевание, которое входит в группу лизосомных болезней накопления. Оно обусловлено выраженным снижением активности или отсутствием фермента  $\alpha$ -галактозидазы А (a-GAL). Накопления глоботриаозилцерамида и родственных гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, почки, нервную систему и эндотелий сосудов происходит из-за дефицита фермента  $\alpha$ -галактозидазы А [41]. Заболевание было описано в конце XIX века Йоханнесом Фабри и Уильямом Андерсоном независимо друг от друга [18].

### 1.2. Этиология и патогенез

Мутации в гене GLA, который кодирует фермент a-GAL, приводит к развитию БФ. Ген находится на длинном плече X-хромосомы в локусе q22.1, состоит из 7 экзонов и имеет длину 12 кб. Структура a-GAL была определена при помощи рентгеновской кристаллографии с пределом разрешения 3,25 А. Было выявлено, что a-GAL является гомодимерным гликопротеином, каждый мономер которого, состоит из двух доменов, содержащих активный сайт и С-концевой домен. Сегодня описано более 1000 мутаций гена GLA [46]. Чаще всего встречаются миссенс и нонсенс-мутации.

Полное или частичное снижение активности a-GAL происходит из-за мутации гена GLA, таким образом не происходит разрушение гликофинголипидов и происходит накопление в лизосомах различных органов и тканях. У мужчин мутантный ген, расположенный на X-хромосоме, находится в гемизиготном состоянии, поэтому активность фермента у пациентов мужского пола с классическим вариантом болезни, практически всегда очень низкая или отсутствует. В то же время у женщин с гетерозиготной мутацией гена активность лизосомного фермента у 30% больных остается нормальной или снижается в незначительной степени [76]. При этом, это не исключает возможность развития клинических проявлений БФ у женщин, таким образом женщины не являются

«здоровыми» носительницами мутантного гена. Это происходит из-за инактивации X-хромосом в клетках. Одна из двух X-хромосом, инактивируется во время эмбрионального развития, что определяет мозаицизм. При «случайной» инактивации X-хромосом соотношение таких клеток составляет примерно 1:1, однако при смещенной инактивации доля клеток, экспрессирующих определенную X-хромосому, может увеличиваться до 75-80% и более [99]. Таким образом может увеличиваться доля клеток, экспрессирующих X-хромосому, на которой находится мутантный ген GLA. Из-за этого происходит раннее появление симптомов болезни Фабри, развитие более тяжелой формы БФ[140].

Снижение или отсутствие активности а-GAL приводит к накоплению в лизосомах клеток гликофинголипидов, в том числе глоботриазолцерамида (Gb3) и диацелированного глоботриазолцерамида (lyso-Gb3), что вызывает повреждения и тканевую реакцию (воспаление, ишемия, гипертрофия, фиброз, а в итоге – недостаточность органа). При болезни Фабри поражаются различные типы клеток: кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов и почек (тубулярные, гломерулярные, подоциты) и нервной системы. Также возможно поражение в микроциркуляторном русле. Происходит артериальное ремоделирование и утолщение слоя интима–медиа в сосудах среднего и крупного калибра[18].

Гликофинголипиды являются активными молекулами и запускают функциональные и биохимические нарушения в клетках [111]. В исследованиях *in vitro* было показано накопление Gb3 в лизосомах, что приводило к апоптозу, нарушением эндоцитоза, аутофагии и синтеза энергии в митохондриях [56]. Gb3 и лизо-Gb3 могут быть становиться антигенами, которые активируют киллерные клетки и вызывают аутоиммунные реакции и хроническое воспаление. Полагаю, что воспаление может играть ключевую роль в развитии поражения органов при болезни Фабри, особенно на более ранних стадиях патологического процесса [81; 119; 151]. Гликофинголипиды вызывают изменения, которые устраняются антителами к толл-подобному рецептору-4, что свидетельствует об участии этого

каскада, который начинает фиброз, опосредованный фактором роста опухоли- $\beta$ , и ремоделирование внеклеточного матрикса, [122], нарушение аутофагии приводит к усилению воспаления [119].

Приведенные данные позволяют рассматривать болезнь Фабри как аутовоспалительное заболевание. В конце XX века М. McDermott и соавт предложили термин «аутовоспаление». Они наблюдали пациентов с TRAPS-синдромом [82]. Важной причиной аутовоспалительных заболеваний является генетически детерминированные реакции иммунитета и воспаления, а не антиген-индуцированные синтез антител или активация Т-лимфоцитов, которые наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях [16]. Молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns – DAMP), могут быть индукторами воспалительного ответа при аутовоспалительных заболеваниях могут служить,), например эндогенные молекулы, которые высвобождаются поврежденными клетками и распознаются специфическими рецепторами иммунных клеток. Добавление Gb-3 к неизменным клеткам в экспериментах приводило к апоптозу и секрецию цитокинов [40]. Таким образом было высказано предположение, что гликофинголипиды, могут играть роль DAMP или начинать их образование в поврежденных клетках с последующим развитием воспалительного ответа [18; 119]. Повышение уровней цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), и молекул адгезии) и их снижение под действием ферментозаместительной терапии, вероятно, вероятно объясняет роль сфинголипидов [30].

### **1.3. Эпидемиология болезни Фабри**

БФ находится на втором месте после болезни Гоше по встречаемости среди всех лизосомных болезней накопления. В ряде эпидемиологических исследований распространенность болезни Фабри составляла от 1 на 476000 до 1 на 117000 населения [85; 113]. Важно сказать, что в этих исследованиях распространенность болезни Фабри рассчитывали как отношение количества зарегистрированных случаев к общей численности населения. С учетом особенностей заболевания

(поздняя диагностика в связи с низкой информированностью врачей о редких заболеваниях, возможность длительного бессимптомного течения, особенно у женщин) эти показатели существенно занижены. Полагают, что истинная распространенность болезни Фабри среди мужчин составляет 1: 50000.

В некоторых странах опубликованы результаты скрининга на болезнь Фабри среди новорожденных. Эти исследования позволяют оценить истинную частоту мутаций гена GLA, которые приводят к развитию заболевания. Однако при интерпретации полученных данных необходимо учитывать, что не все мутации вызывают БФ, а клиническое значение многих из них следует изучать в дальнейшем [36; 46; 130]. В Италии был проведен скрининг более 37000 новорожденных мальчиков, у которых определяли активность а-GAL [132]. Диагноз болезни Фабри на основании снижения активности фермента и наличия мутаций гена GLA был установлен у 12 (0,03%) детей. В другом исследовании, которое также проводилось в Италии, частота болезни Фабри среди более 170000 новорожденных составила 0,01% [49]. Такой же частота болезни Фабри оказалась среди около 200000 новорожденных, обследованных в США в штате Иллинойс [27]. По данным мета-анализа скрининговых исследований, проводившихся в разных странах, среди почти 400000 новорожденных частота мутаций гена GLA составила в среднем 0,04% (в отдельных исследованиях она варьировалась от 0 до 0,04% [135]. В некоторых странах Юго-Восточной Азии чаще всего определяются определенные мутации гена GLA, что позволяет снизить стоимость скрининга. Например, в Тайване среди всех мутаций этого гена, выявленных во время скрининга новорожденных, в 83% случаев определялся вариант IVS4 + 919G >A [18; 55].

В группах риска (больные с ХБП, получающих лечение диализом, пациенты с ГДЖ неясного происхождения или ОНМК, развившейся в молодом возрасте (до 60 лет)) частота болезни Фабри была значительно выше. Указанные состояния представляют собой типичные проявления болезни Фабри, поэтому вероятность ее наличия у таких пациентов выше. D. Doherty и соавт. был проведен мета-анализ 67

исследований, в которых был проведен скрининг среди 51363 пациентов диализных отделений, 3074 больных после пересадки почек, 5491 больных с ГЛЖ неясного генеза и 5978 больных с ОНМК, развившемся в раннем возрасте [35]. Частота патогенных мутаций гена GLA, была схожей в отделениях гемодиализа (0,21% мужчин и 0,15% женщин) и среди больных с инсультом в анамнезе (0,13% мужчин и 0,14% женщин) и несколько больше у больных с ГЛЖ (0,94% мужчин и 0,90% женщин). К.В. Савостьянов и др. выполняли молекулярно-генетическое исследование у 1009 пациентов с ГЛЖ неясного происхождения, в том числе 578 мужчин и 431 женщины (медиана возраста 50 лет)[123]. Частота патогенных и вероятно патогенных мутаций гена GLA и мутаций неясного значения составила 0,8%, т.е. примерно соответствовала таковой в зарубежных исследованиях. Необходимо учитывать, что повысить эффективность затрат на проведение любых скрининговых программ позволяет семейный скрининг (обследование родственников пациента, что позволяет выявить болезнь Фабри при отсутствии клинических симптомов, в том числе у детей [121]. По данным зарубежных исследований, на одного пробанда приходится в среднем 5 больных родственников [18; 65].

#### **1.4. Клиническая картина болезни Фабри**

В настоящее время выделяют две формы течения болезни Фабри – классический и/или поздний (атипичный). При классической форме активность  $\alpha$ -галактозидазы А будет снижена или ее не будет вообще. Первые симптомы (ангиокератомы, акропарестезии, гипогидроз/ангидроз, желудочно-кишечные нарушения) развиваются в детском или подростковом возрасте, а после 20 лет у пациентов возможно развитие поражения внутренних органов: сердца, почек и головного мозга (Таблица 1)[124]. При атипичной форме заболевания активность  $\alpha$ -галактозидазы А может быть нормальной, типичные проявления отсутствуют и как правило болезнь развивается в более позднем возрасте, обычно в 40-50 лет, чаще всего с изолированным поражением одного органа, например, почек или сердца. Определенные мутациями гена GLA, например, IVS4+919G>A могут

ассоциироваться с атипичным вариантом болезни Фабри, данная мутация часто встречается у жителей Тайваня [18; 53].

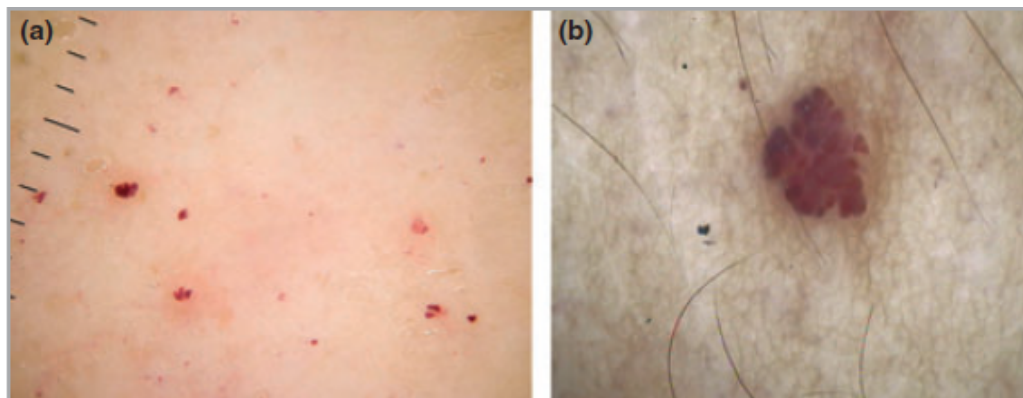
**Таблица 1 – Клинические проявления болезни Фабри [124]**

<b>Возраст ≤16 лет</b>
Нейропатическая боль
Ангиокератомы
Вихревидная кератопатия
Снижение слуха
Гипогидроз/ангидроз
Альбуминурия
Желудочно-кишечные нарушения
Утомляемость
<b>17-30 лет</b>
Распространение ангиокератом
Протеинурия
Лимфедема
Лихорадка
Плохая переносимость жары
Диарея, боль в животе
Гипертрофия левого желудочка, короткий интервал PR на ЭКГ,
Нарушения проводимости
<b>Старше 30 лет</b>
Нарастающая гипертрофия левого желудочка, фиброз миокарда,
Аритмии, сердечная недостаточность
Протеинурия, нарастающее ухудшение функции почек,
в том числе требующее почечной заместительной терапии
Инсульт или транзиторные ишемические атаки
Глухота
Катаракта

### **Ранние симптомы**

По результатам регистра пациентов с БФ [37], первыми клиническими проявлениями у мужчин были нейропатические боли (62%), ангиокератомы (31%), желудочно-кишечные нарушения (19%), при этом иногда выявлялись изменения почек или органа зрения. Самыми частыми симптомами у женщин были: акропарестезии (41%), желудочно-кишечные нарушения (13%), изменения со стороны глаз (12%) и кожи (12%).

*Ангиокератомы.* При болезни Фабри появляются ангиокератомы – поверхностные ангиомы (красные сине-черные ангиомы диаметром от 1 до 5 мм). Ангиокератомы обнаруживаются у 66% мужчин и 36% женщины с болезнью Фабри (Рисунок 1). При классическом течение у мужчин их можно обнаружить в раннем возрасте на руках, коленях, локтях и животе. Их число увеличивается в подростковом возрасте, они появляются на половых органах и пояснично-крестцовой области. С возрастом ангиокератомы могут появиться на губах, пупке. Чаще всего ангиокератомы наблюдаются у мужчин, у женщин можно увидеть на верхней части спины и редко на гениталиях. Механизм образования ангиокератом связан с аккумуляцией глоботриазилцерамида в эндотелиальном слое сосудов кожи. С возрастом отложение липидов в стенках сосудов приводит к увеличению количества ангиокератом[41]. При гистологическом исследовании ангиокератомы видны как пролиферация сосудов внутри папиллярной дермы, окружающей тонкостенные сосудистые каналы иногда заполненные эритроцитами. При электронной микроскопии кожной биопсии можно увидеть пластинчатые внутрицитоплазматические вакуолярные включения, называемые «зевровидные включения». Среди 714 пациентов с БФ, которые были включены в регистр Fabry Outcomes Survey, у 66% мужчин и 36% женщин были обнаружены ангиокератомы [100]. Телеангиоэктазии– второе наиболее распространенное проявление поражения кожи и чаще всего встречается на лице и шее, в том же исследовании они были выявлены у 23% мужчин и 9% женщин[18].



**Рисунок 1 – Ангиокератомы у пациента с болезнью Фабри**



*Нейропатическая боль (акропарестезии).* Боль в конечностях – это характерный симптом болезни Фабри, который наблюдается у 60-80% мужчин и 30-60% женщин [115]. Чаще всего у больных появляется жгучая боль в стопах и кистях, которая может усиливаться в жаркую погоду, при физической нагрузке, а также повышении температуры тела [9]. Кончики пальцев, ладони, пальцы ног и подошвы ног – это участки, обычно поражающиеся при болезни Фабри. Однако боль может развиваться в любой области тела, например, в суставах, зубах или плечах. Боли могут быть постоянными, иногда усиливаются под действием указанных выше факторов. Дети при жаркой погоде прячутся в тень, а чтобы уменьшить боль, опускают руки и/или стопы в холодную воду[4]. Пациенты также часто испытывают приступы мучительной боли, которые могут распространяться по всему телу (болевые кризы Фабри). Основным механизмом развития боли является отложения GL-3 в нейронах узла заднего корешка спинного мозга у пациентов с болезнью Фабри, что может вызывать жгучие боли. С возрастом акропарестезии иногда уменьшаются или полностью проходят. Основное причиной снижения качества жизни у пациентов с БФ является нейропатическая боль [32; 87]. Основной проблемой в диагностике нейропатической боли у детей и подростков, то что врачи нередко ошибочно трактуют как боль в суставах, чаще всего врачи ошибочно ставят диагноз различных ревматических заболеваний (ювенильного артрит, ревматоидного артрит, системной красной волчанки и т.п.) [41]. Причиной акропарестезий считают нейропатию с поражением мелких нервных волокон, которая характеризуется снижением плотности миелинизированных А  $\delta$  волокон и миелинизированных С-волокон [115]. Механизмы повреждения нервных волокон сложные и включают в себя метаболические нарушения, вызванные отложением гликофинголипидов, ишемию, окислительный стресс, нарушение функции ионных каналов, воспаление. Признаком нарушения проводимости мелких нервных волокон служит повышенное восприятие тепла и холода, что свидетельствует о повреждении нервных волокон типа А $\delta$  и С. Функция этих волокон может улучшиться под

действием ферментозаместительной терапии [50]. Уменьшение боли с возрастом может отражать гибель поврежденных нервных окончаний [18].

*Нарушение потоотделения.* Еще один характерный ранний симптом болезни Фабри – снижение (гипогидроз) или отсутствие (ангидроз) потоотделение, которые в регистре FOS встречались у 53% мужчин и 28% женщин [100]. Причиной нарушения потоотделения при болезни Фабри считают отложение гликофинголипидов в потовых железах, хотя нельзя исключить и роль нейрогенных механизмов. В одном исследовании случай-контроль было выявлено снижение иннервации потовых желез у женщин с ангидрозом, связанным с болезнью Фабри [63]. Наличие у пациента гипогидроза неясного происхождения является основанием для исключения болезни Фабри [88].

*Желудочно-кишечные нарушения.* Различные желудочно-кишечные нарушения часто наблюдаются у пациентов с болезнью Фабри и обычно появляются в детском возрасте [114]. По данным регистра FOS, в целом частота желудочно-кишечных симптомов у 342 пациентов с болезнью Фабри составила 52,0%, причем у женщин она была даже несколько выше, чем у мужчин (54,2% и 48,9%), а у детей выше, чем у взрослых (60,8% и 49,8%) [51]. Основными проявлениями поражения желудочно-кишечного тракта при этом заболевании являются боль в животе и диарея, реже отмечаются запоры, тошнота и рвота.

Пациенты обычно жалуются на жжение или коликообразную боль в середине или в нижней части живота, которая может усилиться в течение нескольких минут после еды. Связь между болями в животе и потреблением пищи может привести к нарушению питания и снижению массы тела. В регистре FOS боль в животе наблюдалась у 32,5% больных и с одинаковой частотой отмечалась у мужчин и женщин, а у детей встречалась чаще, чем у взрослых (49,3% и 28,0%) [51]. Это может свидетельствовать о том, что боль в животе, как и акропарестезии, с возрастом может прекратиться. Медиана возраста на момент появления боли в животе составила 14,0 лет, хотя она варьировалась в широких пределах [18].

Диарея наблюдалась у 20,5% пациентов, включенных в регистр FOS. У мужчин ее частота была выше, чем у женщин (25,9% и 16,7%, соответственно). Поносы обычно возникали в том же возрасте, что и боль в животе, а с возрастом их частота снижалась (с 25,4% у детей до 19,2% у взрослых).

Частота запоров в этом исследовании составила 13,5%. В отличие от других признаков поражения желудочно-кишечного тракта, их частота у женщин была почти в два раза выше, чем у мужчин (16,7% и 8,6%, соответственно), причем она существенно не отличалась у детей и взрослых.

Частота тошноты и рвоты была ниже (12,3% и 6,7%, соответственно) частоты других желудочно-кишечных нарушений. У детей оба симптома встречались значительно чаще, чем у взрослых.

В основе симптомов поражения желудочно-кишечного тракта при болезни Фабри лежат дисфункция вегетативной нервной системы, ответственной за моторику кишечника, поражение сосудов и воспаление тканей, связанные с накоплением гликофинголипидов. Последние вызывают повреждение кишечных нейронов, ответственных за контроль моторики кишечника, что может быть причиной боли в животе.

*Вихревидная кератопатия.* Поражение органа зрения при БФ проявляется в виде вихревидной кератопатии (*cornea verticillata*). У некоторых пациентов развивается извитость сосудов конъюнктивы, также у некоторых больных развивается катаракта Фабри [8; 131]. Вихревидная кератопатия это коричнево-золотистые отложения в виде изогнутых линий в роговице. Кератопатия самый частый признак поражения органа зрения при БФ, поражение глаз наблюдается примерно у половины пациентов с БФ. Применение таких препаратов как гидроксихлорохин и амиодарон вызывает схожие изменения [91]. Вихревидная кератопатия не оказывает воздействия на зрение, но ее наличие обладает важным диагностическим значением, так как является одним из типичных проявлений болезни Фабри, помимо ангиокератом или нейропатической боли [136]. По данным мета-анализа 21 когортных исследований в целом у 753 больных с болезнью Фабри,

частота вихревидной кератопатии составила 69% и значительно не отличалась у мужчин и женщин. В наиболее крупном исследовании вихревидная кератопатия была диагностирована примерно у половины из 1203 пациентов с болезнью Фабри [110]. У мужчин и женщин с нонсенс- и миссенс-мутациями ее частота ее была выше (64,5–79,2%).

*Лимфедема.* В одном из первых описаний болезни Фабри, лимфедема фигурировала как основной признак заболевания. Она также встречается при других лизосомальных нарушениях, таких как болезнь Канзаки (дефицит  $\alpha$ -N-ацетилгалактозаминидазы). Часта лимфедемы среди 714 пациентов с БФ составила 16% у мужчин и 6% у женщин [100]. У некоторых больных развивается выраженная лимфедема, которая существенно ухудшает их качество жизни (Рисунок 2). Причиной лимфедемы считают накопление гликолипидов в лимфатических сосудах, которое приводит к их структурным и функциональным нарушениям.



**Рисунок 2 – Лимфедема нижних конечностей у 48-летнего пациента с БФ**

## **Поражение почек и центральной нервной системы при болезни Фабри**

*Поражение почек.* Нефропатия при болезни Фабри характеризуется различными уровнями тяжести заболевания, как правило наблюдается быстрое прогрессирование хронической болезни почек. Пациенты, не получающие ферментозаместительную терапию (ФЗТ), обычно начинают получать лечение диализом в возрасте 50 лет. У мужчин, не получающих ФЗТ, поражение почек развивается в 3 этапа. Первый этап, когда поражение почек происходит в детском и подростковом возрасте, и наблюдается гиперфльтрация. Вторым этапом поражения, характеризуется наличием протеинурии, липидурии, микроальбуминурии. Третий этап представляет собой тяжелую почечную болезнь, поражены также сосуды, сердце и головной мозг. Терминальная стадия ХБП является типичным проявлением у гемизиготных мужчин в возрасте 30-50 лет. У некоторых пациентов появляется синдром Фанкони, вызванный отложением GL-3 в цитоплазме эпителиальных клеток проксимальных канальцев. Наличие отложений GL-3 в эпителиальных клетках и в вставочных темных клетках, вызывает хронический метаболический ацидоз, нарушает реабсорбцию калия и, в конечном счете, нефрогенный несахарный диабет [19]. Распространенность болезни Фабри среди диализных пациентов составила 0,0167% в Европе и 0,0188% в США. Однако исследования ферментативного скрининга предполагают, что истинная распространенность мужчин на диализе может быть в 10-100 раз выше [67]. В результате скрининга среди мужчин на диализе, было выявлено, несколько форм болезни Фабри, с различной степенью активности  $\alpha$ -Gal A. Существует вариант изолированного почечного поражения, когда у пациентов отсутствуют другие симптомы болезни. Возможной причиной этого является наличие миссенс или сплайсинг мутаций, которые кодируют мутантный ферментный белок [94], приводя к снижению концентрации фермента (1-12% от нормы) [117]. При световой микроскопии чаще всего выявляются повреждение клубочков [30] Гистологическое исследование биопсий почек показывает накопление липидов в подоцитах и в эпителиальных клетках дистальных канальцев. Вероятно, потому

что подоциты являются неделяющимися клетками, и таким образом время воздействия GL-3 на них было больше, чем на другие типы почечных клеток и так как трубчатые эпителиальные клетки отвечают за выведение GL-3 из клубочков. При микроскопии было обнаружено, что эпителиальные клетки клубочков увеличены и имеют множество вакуолей. Эпителиальные клетки капсулы Боумена также содержат множество вакуолей. Наблюдалось нарушение структуры тубул и кровеносных сосудов. Множество вакуолей было обнаружено в клетках дистальных канальцев, редко в клетках проксимальных канальцев [3; 18].

При болезни Фабри наблюдается поражение сосудистых миоцитов и мезангиальных клеток клубочков, эти клетки, находящиеся в мембранах, содержат избыток липидов, что вызывает их некроз. Некротические клетки видны с помощью оптического микроскопа в виде округлых фибриноидных отложений, и их количество увеличивается со временем. При прогрессировании заболевания, можно наблюдать слияние подоцитов, фокальный клубочковый трубчатый эпителиальный некроз, а также утолщение клубочковых и трубчатых мембран [7]. В конечном итоге эти изменения приводят к гломерулосклерозу, трубчатой атрофии и интерстициальному фиброзу [103].

Иммунофлуоресцентная микроскопия обычно отрицательна. С ее помощью в капиллярах стенок и мезангиальных клетках клубочках обнаруживается иммуноглобулин М и компоненты комплемента (С3 и С1q). Изучение ультраструктуры не является существенным методом диагностики болезни Фабри, но позволяет проанализировать распределение отложений GL-3 [128]. При помощи электронной микроскопии можно увидеть осмофильные внутриклеточные тельца. Эти включения в лизосомах называют «зевровидные включения» и миелиновые тельца (диаметром 1-5 мкм) [110]. Они могут быть найдены во всех клетках, в основном подоцитах и эндотелиальных клетках. Морфометрическое исследование показало, что в подоцитах объем, занимаемый избыточным отложением GL-3, постепенно увеличивается с возрастом [81].

Биопсия почек не является обязательным методом для диагностики при классическом варианте болезни Фабри. Поскольку это системное заболевание, существуют менее инвазивные методы диагностики, однако в некоторых случаях биопсия может подтвердить диагноз, позволяет оценить степень поражения почек и оценить эффективность фермент-заместительной терапии. У пациента со здоровыми родственниками или у пациента с непонятной почечной недостаточностью почечная биопсия может выявить болезнь Фабри [40]. Кроме того, биопсия почек показана, если есть протеинурия и сильное ухудшение функции почек. Изменения в почках при болезни Фабри схоже с поражениями при других болезнях накопления, например: мукополисахаридоз 2 типа, болезнь Гурлера или болезнь Ниманна-Пика. Некоторые лекарства могут вызывать такое же поражение почек (амиодарон, хлорохин или гидроксихлорохин) [84].

Исследование пациентов с болезнью Фабри выявило, что протеинурия является основным фактором риска прогрессирования заболевания почек. Wanner [et al.]. проанализировали данные из Fabry Registry у 462 взрослых пациентов (121 мужчин и 341 женщин), у которых было измерено СКФ в течение > 12 месяцев до начала ФЗТ. У пациентов с быстрым прогрессированием ХБП соотношение белка в моче и креатинина в моче, было значительно выше чем у пациентов с медленным прогрессированием (1,5 против 0,2 у мужчин, 1,4 против 0,5 у женщин,  $P < 0,01$ ). На скорость прогрессирования ХБП также влияет артериальная гипертензия, курение и гиперлипидемия [101], поэтому лечение этих факторов риска может замедлить прогрессирование ХБП. В частности, значительная часть пациентов с болезнью Фабри имеют гипертонию, связанную с поражением почек [57]. Кроме того, высокое артериальное давление (АД) коррелирует с более высокими уровнями протеинурии и приводит к быстрому прогрессированию ХБП. Быстрое прогрессирование ХБП было чаще у мужчин, чем у женщин. Таким образом, у большинства взрослых пациентов обнаруживались признаки поражения почек (микроальбуминурия/протеинурия и снижение расчетной СКФ). Поражение почек развивается раньше и прогрессирует быстрее у мужчин, чем у женщин [103].

Прогностически неблагоприятным фактором является протеинурия, особенно  $\geq 1$  г/сут, также она ассоциируется со значительным увеличением темпа снижения расчетной СКФ, хотя развитие ХБП 3-5 стадии может наблюдаться и при отсутствии протеинурии [18; 144].

*Поражение центральной нервной системы (ЦНС).* Поражение головного мозга при болезни Фабри часто может проявляться мелкоочаговыми изменениями в белом веществе головного мозга, их можно выявить только при МРТ и чаще всего они бессимптомные. Частота очаговых изменений головного мозга у 1276 пациентов с БФ в возрасте в среднем 39 лет составила 46%, по результатам мета-анализа 46 исследований. У мужчин и женщин частота и выраженность МР-изменений были сопоставимой, при этом мужчины на момент обследования были значительно моложе женщин. У 25% пациентов в течение 3 лет отмечалось усиление нарастание количества очагов в белом веществе. В отдельных исследованиях была выявлена связь между очаговыми изменениями в белом веществе головного мозга и развитием инсульта.

Инсульт (чаще всего ишемический) является одним из самых тяжелых проявление БФ. Частота ишемического инсульта, у 2446 пациентов с болезнью Фабри по данным Fabry Registry, составила 5,6%, в том числе 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин, а медиана возраста на момент первого инсульта – 49,0 и 45,7 лет, соответственно. Из них 87% инсультов были ишемическими, а геморрагических инсультов 13%. Заболеваемость инсультом увеличивается с возрастом у пациентов болезнью Фабри, анализ реестра показал, что заболеваемость инсультом среди пациентов с болезнью Фабри заметно выше, чем в целом у населения США во всех возрастных категориях [128]. Например, у мужчин с болезнью Фабри в возрасте от 35 до 45 лет риск развития инсульта выше в 12 раз по сравнению со здоровыми пациентами. Риск инсульта у женщин ниже, чем у мужчин, но выше у пациентов с Фабри по сравнению со здоровыми людьми. Риск развития инсульта самый высокий в возрасте от 35 до 45 лет. Большинство пациентов с БФ перенесли первый инсульт в возрасте от 20 до 50 лет, при этом 22% пациентов перенесли первый

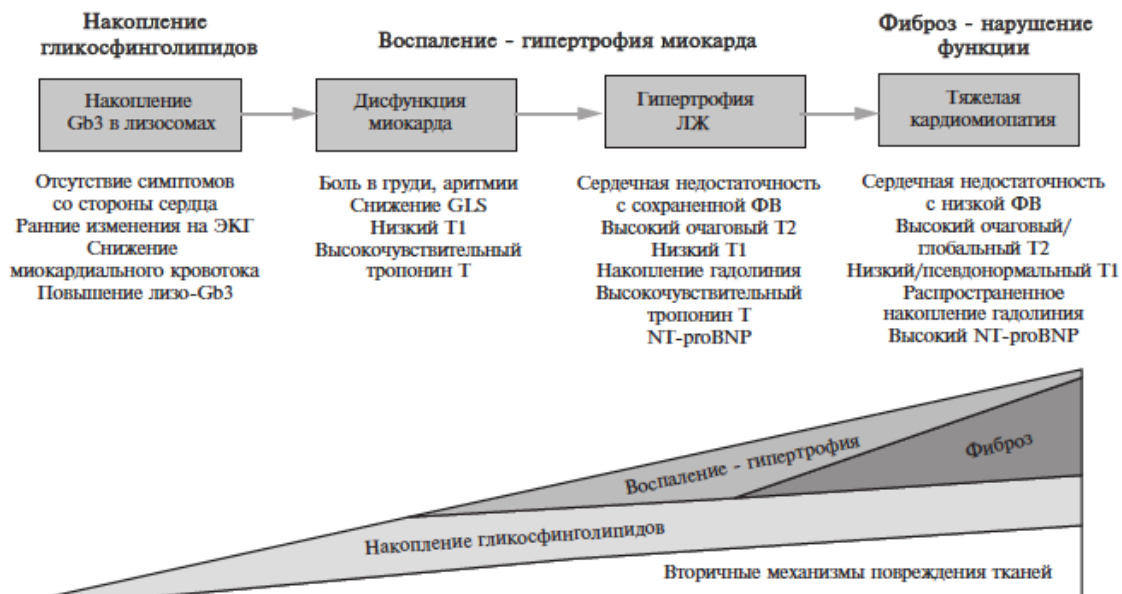


инсульт в возрасте <30 лет. У большинства пациентов (>70%), инсульт был первым серьезным осложнением болезни Фабри и у многих пациентов (50% мужчин и 38% женщин) на тот момент не была диагностирована болезнь Фабри

### **1.5. Поражение сердца при болезни Фабри**

У более 50% всех пациентов с болезнью Фабри имеется поражение сердца, чаще всего концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Внутриклеточное накопление G1-3 наблюдается в миоцитах, клапанах и сосудистом эндотелии сердца. Гистологически кардиомиопатия при болезни Фабри характеризуется гипертрофией и вакуолизацией миоцитов [89]. Прогрессирование гипертрофии и нарушение диастолической функции ЛЖ происходит из-за накопления гликосфинголипидов в кардиомиоцитах [74], отложение гликосфинголипидов в интрамуральных сосудах приводит к структурным и функциональным изменениям, что может сопровождаться ишемией миокарда [14; 62]. Вероятной причиной развития желудочковых аритмий и нарушений проводимости является гипертрофия миокарда, так и проводящая [10]. Утолщение стенки ЛЖ при БФ связано именно с гипертрофией миокарда, а не с отложением гликосфинголипидов, так как их доля составляет менее 3% от общей массы миокарда [109].

Предполагаемая схема эволюции поражения миокарда при БФ изображена на Рисунке 3 [109]. Необходимо подчеркнуть ключевую роль не только гипертрофии миокарда, но и его воспаления в патогенезе кардиомиопатии Фабри [94].



**Рисунок 3 – Эволюция поражения сердца при БФ**

В детском или подростковом возрасте у пациентов с классическим типом БФ могут быть выявлены изменения на ЭКГ: нарушения реполяризации, укорочение интервала PQ, что приводит к развитию ГЛЖ [7; 28]. Увеличение вольтажа комплексов QRS выявляется при прогрессировании кардиомиопатии, по мимо этого выявляются признаки перегрузки левого желудочка и инверсия зубца T в грудных отведениях, что типично для ГЛЖ. Инверсия зубца T и депрессия сегмента ST и в нижнебоковых отведениях наблюдается при наличии выраженной гипертрофии и фиброза миокарда [6; 109]. При помощи ЭХОКГ и МРТ можно выявить гипертрофию левого желудочка при БФ[2]. Частота ГЛЖ в когортных исследованиях составляла 51-55% у мужчин (медиана возраста 43-45 лет) и 33-38% женщин (медиана возраста 55 лет)[34; 57; 64; 73]. Масса миокарда левого желудочка у мужчин и женщин увеличивается с возрастом. Таким образом частота гипертрофии миокарда зависит от возраста обследованных пациентов [73]. Признаки ГЛЖ отсутствуют у детей и подростков с болезнью Фабри, как правило масса миокарда постепенно увеличивается после 20-30 лет. У большинства пациентов с БФ отмечается симметричное утолщение стенок левого желудочка, это отличает ее от гипертрофической кардиомиопатии, [121], хотя гипертрофия левого желудочка может быть и асимметричной [59].

Гипертрофия миокарда является основной причиной клинических проявлений поражения сердца при БФ [12; 20]. В исследовании было обследовано 714 пациентов с подтвержденным диагнозом БФ, примерно у 60% больных с гипертрофией была выявлена одышка или сердечная недостаточность, ангинозная боль или нарушения ритма и проводимости, те же симптомы были обнаружены и у 25% пациентов с нормальной массой миокарда ЛЖ [73]. Диастолическая дисфункция левого желудочка часто выявлялась у больных с гипертрофией и фиброзом миокарда [17; 21]. Эхокардиография играет огромно значение в диагностике поражения сердца. По результатам исследования [138], при отсутствии ГЛЖ чувствительность и специфичность снижения времени изоволюмического сокращения  $\leq 105$  мс составили 100% и 91%, соответственно, снижения скорости кровотока в начале диастолы ( $E_a$ )  $< 15,5$  см/с – 44% и 93% и увеличения времени изоволюмического расслабления  $> 60$  мс – 28% и 97% [138].

Гипертрофия миокарда является одной из главных причин развития диастолической дисфункции ЛЖ. При фиброзе особенно сильно наблюдается ухудшение сократимости миокарда [1]. Застойная сердечная недостаточность была диагностирована у 11% мужчин и 6% женщин среди 1448 пациентов с БФ, при этом средняя ФВ левого желудочка у них была в норме ( $63,1 \pm 9,1\%$ ) [15].

У пациентов с БФ часто развивается нарушение ритма и проводимости, причиной этого является отложение гликофинголипидов в миоцитах и фиброз миокарда. Другой причиной является дилатация предсердий и возможно ишемия миокарда на фоне гипертрофии левого желудочка [15]. Фибрилляция предсердий является главной причиной развития ОНМК и ТИА. Частота фибрилляции предсердий у 78 пациентов с БФ, составила 13%, а желудочковых тахикардий – 8%. При этом гипертрофия ЛЖ была выявлена у всех пациентов с желудочковой аритмией [126]. У 10% больных был установлен водитель ритма по поводу полной атрио-вентрикулярной блокады, а также брадикардии. В одном из наиболее крупных В более крупном исследовании частота имплантации постоянного водителя ритма составила 3% [73].

Повышается риск развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с БФ [118; 152]. При этом не было выявлено увеличения частоты инфаркта миокарда, а также частота коронарографий не возрастала. Инфаркт миокарда был диагностирован только у 14 (2%) из 714 больных пациентов с БФ [73].

Нельзя не отметить возможность поражение клапанов сердца из-за инфильтрации гликофинголипидами и вторичного фиброза и кальциноза при болезни Фабри. По данным F. Weidemann и соавт. [147] по эхокардиографии у 111 пациентов с БФ обнаружены изменения функции клапанов сердца в 73% случаев. При этом у большинства пациентов отмечалась только легкая регургитация, умеренная недостаточность или стеноз клапанов сердца определялось только в единичных случаях. По данным другого исследования частота пороков клапанов сердца составила 14,6% [73], но они не имели существенного гемодинамического значения [37].

Главным методом диагностики поражения сердца при БФ является МРТ с контрастированием гадолинием и T1-картированием [29; 38; 107; 112]. Этот метод позволяет оценить наличие и распределение гипертрофии миокарда, а также накопление контрастного агента, что отражает развитие заместительного фиброза миокарда. Фиброз миокарда имеет важное прогностическое значение, в том числе снижается эффективность ферментозаместительной терапии [26]. В исследовании D. Dea и соавт. обнаружили рубцовые изменения почти у половины из 39 больных с болезнью Фабри [34], а R. Kozog и соавт. – у трети из 50 больных [64]. Nordin и соавт. на основании МРТ, которую проводили в проспективном наблюдательном исследовании у 182 пациентов с БФ, выделили три стадии поражения сердца [94]. Первая - накопление гликофинголипидов, которое начинается в детском возрасте, при этом выявляется прогрессирующее снижение T1 без гипертрофии ЛЖ или позднего накопления гадолиния. При второй стадии происходит воспаление и/или гипертрофия миокарда, которая сопровождается снижением T1, а также начальной гипертрофией левого желудочка (чаще всего у мужчин). Третья стадия – фиброз и/или нарушение функции ЛЖ с увеличением параметров T1 и поздним

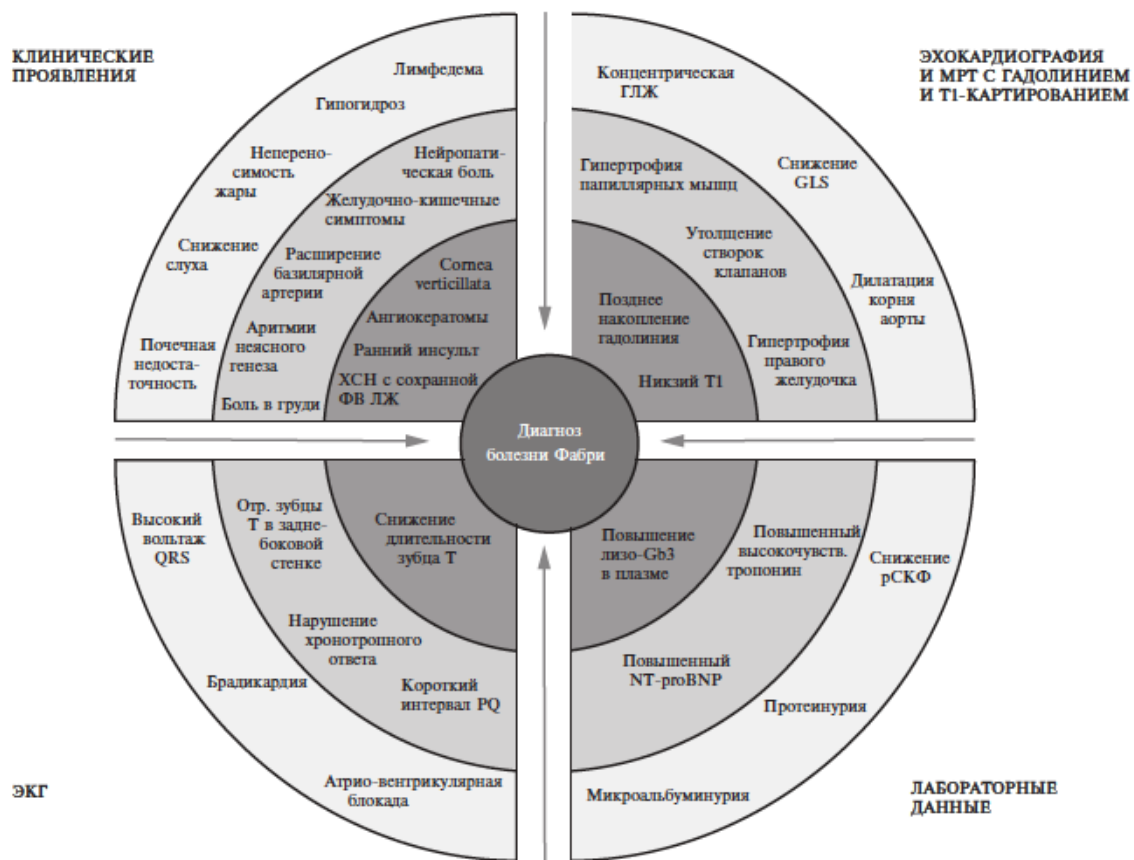
отложением гадолиния и истончением стенки в базальном нижнебоковом сегменте. может быть обусловлена преобладанием гипертрофии миокарда, а также нарастанием интерстициального и заместительного фиброза и воспаление миокарда, возможно обуславливает псевдонормализацию T1 на поздней стадии поражения сердца [109].

Поражение сердца это неблагоприятный прогностический фактор БФ. По данным M.Patel и соавт. [106] сердечно-сосудистые исходы (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и др.) были выявлены у 83 (5,8%) из 1424 мужчин и 54 (3,7%) из 1445 женщин, средний возраст составил 45 и 54 года, соответственно. Сердечная недостаточность была одним из первых сердечно-сосудистым событием, она была диагностирована у 3,5% мужчин и 2,3% женщин. Главными факторами риска сердечно-сосудистых исходов была гипертрофия ЛЖ и гипертоническая болезнь. По данным M.Patel и соавт. [106] к 2008 года умерло 87 пациентов, из них было 75 мужчин и 12 женщин. Сердечно-сосудистые осложнения были основными причинами смерти у этих пациентов. Больше половины умерших (57%) пациентов, получали лечение гемодиализом. По данным регистра FOS [84], основными причинами смерти пациентов с БФ были почечная недостаточность у мужчин (42%) и цереброваскулярные осложнения у женщин (25%), при этом в следующие 7 лет как мужчины, так и женщины чаще умирали от поражения сердца (34% и 57%, соответственно).

### **1.6. Диагностика болезни Фабри**

Хотя у большинства пациентов с классическим вариантом БФ наблюдаются типичные ранние проявления болезни, такие как акропарестезии, ангиокератомы или гипогидроз, тем не менее, диагноз обычно устанавливают с большой задержкой, что отражает плохую информированность врачей о редких заболеваниях, в том числе о БФ [86]. Срок установи диагноза болезни Фабри может достигать 20-30 лет и иногда больше. По данным регистра FOS в 2007-2013 гг., медиана срока до установления диагноза БФ в Европе составила 10,5 лет у взрослых и 4,0 года у детей, при этом эти показатели не изменились по сравнению

с предыдущим 5-летним периодом [116]. Классические симптомы расцениваются врачами часто ошибочно и часто служат причиной для диагностики ревматических диагнозов. Масками болезни Фабри могут быть гломерулонефрит или хронический пиелонефрит, гипертрофическая кардиомиопатия и др. Клинические проявления и результаты дополнительных методов исследования, которые могут указывать на БФ, приведены на Рисунке 4. [109].



**Рисунок 4 – Клинические проявления и результаты лабораторных и инструментальных исследований, которые могут указывать на БФ [109]**

В большинстве случаев диагноз БФ не трудно подтвердить. Мутации гена GLA играют наибольшее значение, однако сегодня известно уже более 1000 мутаций этого гена, и не всегда они являются патогенными [46]. Наибольшие сложности возникают при интерпретации впервые выявленных вариантов гена GLA, клиническое значение которых не установлено [129; 135]. В таких случаях необходимо ориентироваться на наличие классических клинических проявлений

болезни, семейный анамнез и лабораторные маркеры заболевания. Помимо ангиокератом и нейропатической боли важное диагностическое значение имеет наличие вихревидной кератопатии, которое характеризуется высокими чувствительностью и специфичностью [136].

Для подтверждения диагноза БФ измеряют активность  $\alpha$ -галактозидазы А в плазме или лейкоцитах крови. Во всех случаях у мужчин с типичным вариантом БФ отмечается снижение активности  $\alpha$ -галактозидазы А, у женщин нормальная активность  $\alpha$ -галактозидазы А не исключает диагноз БФ. Другим важным маркером является Lyso-GL3, особенно у женщин [24; 95]. В Китае было проведено исследование, в котором было показано, что чувствительность Lyso-Gb3 и активности  $\alpha$ -галактозидазы в диагностике болезни Фабри у женщин составила 82,4% и 23,5%, соответственно [104]. Важное значение содержания Lyso-Gb3 в плазме как скринингового маркера типичного и позднего вариантов болезни Фабри у женщин и мужчин было показано у 2360 больных, которые наблюдались в японских клиниках с симптомами, позволявшими предположить это заболевание [80].

Предполагаемым критерием диагностики БФ является отношение содержания  $\alpha$ -галактозидазы А/Lyso-GL3 [25]. В спорных случаях для подтверждения диагноза может быть необходимо выполнение биопсия почки или сердца [44].

Объективные трудности диагностики БФ могут быть связаны с отсутствием типичных ранних симптомов заболевания у некоторых пациентов, чаще всего женщин и больных с поздним фенотипом заболевания. В последнем случае наблюдается изолированное поражение сердца или реже других органов, первые симптомы которого появляются в возрасте 40-50 лет [23]. Атипичный вариант БФ ассоциируется с определенными мутациями гена GLA, в том числе p.F113L [97], p.N215S [42] и IVS4+919G>A [53]. В таких случаях единственным подходом к диагнозу БФ является скрининг. Чаще всего скрининговые исследования проводились у пациентов диализных отделений. Был выполнен мета-анализ 20

исследований, в 10 из них были обследованы мужчины и женщины [124]. По данным этого анализа данным у мужчин частота болезни Фабри составила 0,33%, а у женщин – 0,10% [18].

При молекулярно-генетическом P. Elliott и соавт. обнаружили патогенные мутации у 7 (0,5%) из 1386 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. В скрининговом исследовании в США болезнь Фабри была обнаружена у 2 (0,34%) из 585 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [79]. При обследовании родственников пробандов было выявлено еще 27 больных с БФ в двух семьях. Сходная частота БФ была выявлена в другом исследовании (0,42%) - у 1192 взрослых пациентов [90]. Мутации гена GLA были диагностированы у 0,21% и 0,15% мужчин и женщин, получавших лечение диализом, 0,94% и 0,90% – с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения и 0,13% и 0,14% – перенесших инсульт в раннем возрасте до 60 лет, по результатам мета-анализа более 60 исследований [35]. При скрининге БФ может быть выявлено примерно у каждого сотого взрослого пациента с гипертрофической кардиомиопатией.

Для улучшения диагностики БФ проводят семейный скрининг [11; 47]. По данным исследования БФ была выявлена в среднем у 5 членов семьи 74 пробандов с БФ [65], а в другом исследовании (31 родословная) на одного пробанда приходилось 15 больных родственников [120]. В Бразилии в одной семье было выявлено 18 пациентов с БФ [127]. По данным систематизированного обзора 89 публикаций, при семейном скрининге БФ была выявлена у 1744 членов семей пациентов (в среднем 4,8 на одного пробанда) [47]. Не смотря на то что, 65% пробандов были мужчины, почти две трети (65%) больных родственников были женщинами. Генетическое тестирование необходимо проводить всем родственникам пациента. Однако на данный момент существуют различные препятствия, которые осложняют семейный скрининг. В первую очередь это финансовые затраты, плохая осведомленность о необходимости скрининга, географическое разобщение семей, особенности инфраструктуры, а также низкое количество врачей-генетиков и др. [11]. В некоторых странах большее значение



имеют культурологические факторы [47]. Некоторые пациенты отказываются признавать что у них болезнь Фабри и предпочитают жить в надежде на то, что не страдают каким-либо заболеванием и проходят генетический анализ. [31].

### 1.7. Лечение болезни Фабри

Лечение взрослых пациентов с БФ направлено на уменьшение симптомов заболевания, прежде всего нейропатической боли, и профилактику развития и прогрессирования необратимого повреждения органов [72; 143]. Лечение включает в себя ферментозаместительную терапию (ФЗТ) и применение симптоматических средств [33]. В России доступно два препарата агалсидаза альфа (Реплагал) и агалсидазы бета (Фабразим). Агалсидаза альфа создается из клеток человека, а агалсидазу бета производят при помощи культуры клеток китайского хомячка. Агалсидаза альфа вводится в дозе 0,2 мг/кг внутривенно каждые две недели, а агалсидаза бета – в дозе 1,0 мг/кг каждые две недели. Ряд клинических исследований показало, что эти препараты улучшали клиническую симптоматику (уменьшение неропатической боли, уменьшение массы миокарда ЛЖ, нормализация функции почек, задержка сердечных исходов) [66; 102]. По результатам систематизированных обзоров литературы и мета-анализов, ФЗТ эффективна как у мужчин, так и женщин с БФ [44].

D.Hughes и соавт. [54] изучали эффект агалсидазы-альфа на содержание Gb3 в миокарде, а также ММЛЖ. У 15 мужчин с БФ была измерена масса миокарда при помощи МРТ. ГЛЖ была выявлена у 10 больных. В течение 6 месяцев в результате терапии fufkcbfprjq альфа ИММЛЖ снизился на 6,4 г/м<sup>2</sup>, а в группе плацебо увеличился на 12 г/м<sup>2</sup> (p=0,02). При повторных биопсиях миокарда диагностировано снижение содержания Gb3 в миокарде. Данный эффект сохранялся во время исследования. ФЗТ приводила к выраженному снижению ТЗС левого желудочка и МЖП, а также уровня Gb3 в крови.

C.Kampmann и соавт. [58] провели исследование по эффективности терапии агалсидазой альфа у мужчин и женщин с гипертрофией и без нее. Через 12 месяцев ИММЛЖ у 14 больных с гипертрофией снизился на 9,2±7,9 г/м<sup>2,7</sup> (p=0,008), а через

3 года – на  $5,1 \pm 7,5$  г/м<sup>2,7</sup> ( $p=0,037$ ). У 31 пациента через 12 месяцев без гипертрофии левого желудочка ИММЛЖ увеличился на  $3,6 \pm 5,7$  г/м<sup>2,7</sup> ( $p=0,002$ ), но его увеличение через 3 года по сравнению с исходным показателем было недостоверным ( $2,1 \pm 7,9$  г/м<sup>2,7</sup>), это указывает на стабилизацию состояния пациентов.

В своём исследовании С. Whybra и соавт. [149] оценили использование Реплагала у 36 женщин с болезнью Фабри. ИММЛЖ снижался у 25 пациенток с ГЛЖ через 12 месяцев. У 1 из 11 пациентов отмечалось развитие ГЛЖ, у которых исходно она отсутствовала.

А. Mehta и соавт [84] изучили длительный эффект терапии агалсидазой альфа у мужчин и женщин с болезнью Фабри. У 23 (72%) из 32 больных с гипертрофией левого желудочка индекса массы миокарда стабилизировался или уменьшался, также этот эффект был выявлен у 23 (92%) из 25 пациентов без гипертрофии миокарда.

Влияние эффекта агалсидазы бета на массу миокарда ЛЖ было изучено в 10 клинических исследованиях. Через 1-2 года после начала масса миокарда не изменялась после лечения, эти данные были получены в 3 исследованиях. При этом в других исследованиях было достоверно выявлено ее снижение во всей выборке или по крайней мере в одной из подгрупп [71]. Для диагностики фиброза миокарда М. Веер и соавт. [26] использовали МРТ с контрастированием гадолинием. В результате лечения агалсидазой бета В течение 1 года в результате лечения агалсидазой бета ММЛЖ существенно не отличалась у 8 больных с признаками фиброза миокарда и достоверно снижалась у 9 пациентов без фиброза со  $160 \pm 23$  до  $145 \pm 27$  г ( $p=0,008$ ). В своем исследовании F. Weidemann и соавт. [147] оценили эффект 3-летней терапии агалсидазой бета у пациентов без фиброза, с легким и тяжелым фиброзом миокарда. Во всех трех группах ММЛЖ достоверно снижалась, улучшение систолической функции задней стенки ЛЖ и увеличение толерантности к физической нагрузке было отмечено только у пациентов без признаков фиброза миокарда.

Результаты нескольких других исследований также говорят о более высокой эффективности ранней ФЗТ у пациентов с болезнью Фабри[43; 48]. У пациентов на поздних сроках изменений в сердце терапия менее эффективна, и эффективность на фиброз миокарда и гипертрофию ЛЖ у больных с далеко зашедшей кардиомиопатией не доказано.

Схожие результаты были получены при анализе почечных исходов в зависимости от сроков начала лечения у 151 пациента мужского пола с БФ, получавших лечение агалсидазой бета в течение 2 лет [145]. Протеинурия и длительный срок до начала лечения после появления первых симптомов были главными факторами, связанными с быстрым снижением СКФ[101]. Риск неблагоприятных исходов в первые 6 мес, так и в последующем был значительно выше у пациентов, получавших лечение в возрасте  $\geq 40$  лет, чем у пациентов, которые начинали лечение в возрасте  $< 40$  лет (отношение шансов 4,4 и 2,5, соответственно;  $p < 0,01$ ). На большую эффективность более ранней ФЗТ указывают и другие авторы [52; 139].

Эффективность ФЗТ зависит не только от сроков назначения лечения, но и может снижаться под влиянием нейтрализующих антител к рекомбинантным препаратам фермента [67; 68].

Для лечения БФ используется также мигаластат (в Российской Федерации не зарегистрирован), который представляет шаперон, он связывает с каталитическом доменом  $\alpha$ -Гал-А и улучшают его фолдинг (от англ. folding – сворачивание, укладка), а также поступление в лизосомы [146]. Важно отметить, что Мигаластат применяется у взрослых больных с определенными мутациями гена GLA, у которых остаточная активность  $\alpha$ -Гал-А составляет не менее 3% от нормальных значений и увеличивается не менее чем на 20% в присутствии Мигаластата. В других контролируемых и более долгих клинических исследований лечение Мигаластатом вызывало снижение ИММЛЖ [44;68]. Результаты этого исследования свидетельствуют о необходимости тщательного мониторинга клинического ответа на лечение в обычной практике.

В настоящее время разрабатываются новые препараты для лечения БФ, в частности субстрат-редуцирующие средства, которые уменьшают депозиты гликофинголипидов в тканях [105]. Для уменьшения гликофинголипидов применяют пероральные иминосахара. Эти препараты ингибируют синтез гликофинголипидов и уменьшают накопления Gb3 в клетках. На данный момент изучается применение люцерастата и венглустата. [108; 148].

Перспективным методом лечения БФ считают генную терапию. Отмечалось увеличение активности фермента и снижение содержания лизо-Gb3, с помощью аденовирусного вектора в доклинических исследованиях *in vivo* у knock-out мышей, которые не экспрессируют  $\alpha$ -Гал-А [109; 150].

Важное значение в лечении БФ имеют симптоматические средства. В первую очередь для лечения нейропатической боли убирают факторы, провоцирующие боли, например (стресс, повышение температуры тела, большие физические нагрузки). Возможно использование антиконвульсантов: карбамазепин, габапентин, прегабалин и фенитоин. Для уменьшения протеинурии возможно применение ингибиторов АПФ, которые обладают нефропротективными свойствами [133]. Антиагреганты (аспирин или клопидогрель) применяют для профилактики инсультов, важно отмечать наличие других факторах риска (ТИА, артериальная гипертензия, пожилой возраст, аритмии). Применение антикоагулянтов необходимо при фибрилляции предсердий. Для лечения атрио-вентрикулярной блокады имплантируют водитель ритма, а при наличии угрожающих жизни аритмий – кардиовертера-дефибриллятора [134; 141]. Применять амиодарон следует с осторожностью так как, так как он снижает активность фермента из-за влияние на метаболизм лизосом, вероятно его не следует применять на фоне ФЗТ [41].

## **1.8. Заключение**

Поражение сердца относится к ведущим проявлениям БФ, которое наблюдается примерно у половины взрослых пациентов и определяет прогноз заболевания. Кардиомиопатия при БФ характеризуется развитием гипертрофии

левого желудочка, которая обычно определяется после 30 лет. У мужчин она развивается раньше и прогрессирует быстрее, чем у женщин. Гипертрофия миокарда может сопровождаться нарушениями ритма и развитием хронической сердечной недостаточности с нормальной ФВ ЛЖ. Для диагностики гипертрофии миокарда применяют эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию. Последний метод позволяет оценить не только ММЛЖ, но и наличие фиброза и воспаления миокарда. БФ целесообразно исключать у всех взрослых пациентов с ГЛЖ неясного происхождения. Для установления диагноза БФ следует выполнять молекулярно-генетическое исследование и определять активность альфа-галактозидазы А и Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови. Эти методы используют также для семейного скрининга, т.е. обследования родственников пробанда. Важность своевременной диагностики БФ определяется возможностью эффективной ФЗТ, которая в клинических исследованиях предупреждала развитие гипертрофии миокарда или задерживала ее прогрессирование. Эффективность ФЗТ была выше, если ее начинали на более раннем этапе заболевания, т.е. до развития необратимого поражения сердца и других органов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены все взрослые пациенты (18 лет и старше, n=150) с установленным диагнозом БФ, которые прошли стационарное или амбулаторное лечение 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 от 24.01.2022. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

### 2.1. Критерии диагностики БФ

Диагноз болезни Фабри во всех ситуациях устанавливали на основании данных критериев [130]:

- 1) патогенная мутация гена *GLA*;
- 2) наличие одного из следующих признаков:
  - а. как минимумом одно типичное проявление БФ (нейропатическая боль, вихревидная кератопатия, ангиокератомы);
  - б. увеличение 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.

Диагноз БФ считали определенным у при наличии мутации гена *GLA* и уменьшение активности альфа-галактозидазы А (только у мужчин) в сочетании по крайней мере с одним дополнительным критерием (2а, 2б и/или 2в). Различие критериев диагностики БФ у мужчин и женщин определялось тем, что активность альфа-галактозидазы А снижается у всех мужчин с классическим вариантом БФ, в то время как по крайней мере у трети женщин она остается нормальной [75; 76]. В сомнительных случаях учитывали также результаты биопсии почек (если применимо) [5; 137]. Типичным признаком поражения почек при Фабри являются множественные осмиофильные включения («миелоидные» или «зевровидные»

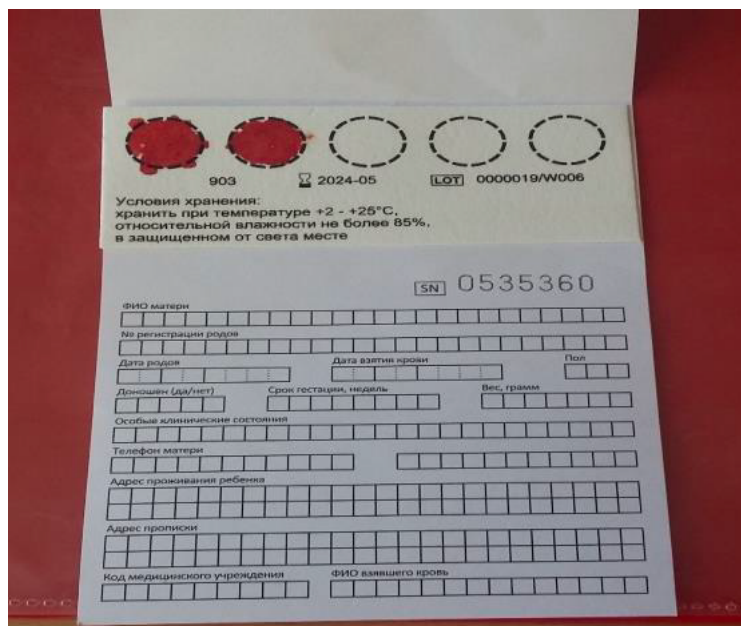
тельца) в цитоплазме подоцитов и других почечных клеток, которые выявляются при электронной микроскопии.

К нейропатической боли (акропарестезии) относили болевой синдром. Он как правило начинался в детском или подростковом возрасте.

Ангиокератомы это скопления мелких красных мягких узелков на теле (в околопупочной области, в паху, на ягодицах, верхних и нижних конечностях, губах).

Присутствие вихревидной кератопатии оценивал офтальмолог с помощью щелевой лампы (канд. мед. Наук Д.М. Исмаилова, ФГБНУ «НИИ Глазных болезней»). Вихревидная кератопатия это золотисто-коричневые отложения в роговице в виде волнообразных линий [131]. Схожие изменения в роговице могут наблюдаться при приеме лекарственными препаратами, таких как амиодарон или гидроксихлорохин, поэтому вихревидную кератопатию не учитывали как критерий диагноза у пациентов, которые принимали эти лекарства[18].

В лабораториях Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей выполняли молекулярно-генетическое исследование и определение содержания альфа-галактозидазы А и Lyso-GL3. Для получения образцов (высушенных пятен крови) использовали фильтровальную бумагу, которую пропитывали венозной кровью для получения пятна диаметром не менее 2 сантиметров (Рисунок 5). После этого образец сушили на воздухе 2 часов, избегая попадания прямых солнечных лучей на, влаги, контакта с поверхностями. Затем образец запечатывали в чистый бумажный конверт и отправляли в лабораторию Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей.



**Рисунок 5 – Высушенные пятна крови, которые использовали для молекулярного генетического исследования и определения содержания альфа-галактозидазы А и Lyso-GL-3**

Активность  $\alpha$ -галактозидазы А и Lyso-Gl3 в высушенных пятнах крови оценивали методом тандемной масс-спектрометрии. Нормальный уровень содержания Lyso-Gl3 составлял менее 2,0 нг/мл. При молекулярно-генетическом исследовании изучали все кодирующие экзоны (1-7) с прилегающими интронными областями гена *GLA*.

## 2.2. Методы исследования

Методы исследования состояния 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 при БФ, в том числе почек и центральной нервной системы.

*Магнитно-резонансная томография сердца.* МРТ сердца выполнялась на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 Тл Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) и Оптима 450 (GE Healthcare, USA) с использованием поверхностных радио- частотных 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 (поле – 20-30 см, толщина среза – 6-8 мм, расстояние между срезами – 0-2 мм, пространственное разрешение –  $1,3 \times 1,3$  мм, временное разрешение – 35-50 мс) в 2- и 4-камерной проекциях по длинной оси и по короткой оси левого желудочка (ЛЖ) от основания до верхушки (10-12 срезов). Для выявления отсроченного контрастирования миокарда использовали контрастный гадолиний-содержащий препарат, который вводили внутривенно в дозе 0,15 ммоль/кг. После его введения через 10 минут выполняли сканирование в режиме инверсии-восстановления. Время отклонения вектора намагниченности (время инверсии, TI) подбирали для каждого пациента; чаще всего, оно составляло 250–300 мс. Индексированные значения объемов ЛЖ (конечный диастолический и конечный систолический), а также массу миокарда ЛЖ определяли полуавтоматически с помощью программного обеспечения CMR 42 путем обработки срезов по короткой оси ЛЖ. Результаты МРТ оценивались опытными рентгенологами, которые не имели информации о пациентах, в частности результатах эхокардиографии. Исследование выполнялось в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М.В. Ломоносова (зав. отделением рентгенодиагностики, КТ и МРТ – канд. мед. наук Е.А. Мершина).

Для ГЛЖ критерием было увеличение толщины стенки ЛЖ и/или МЖП  $\geq 12$  мм. Выделяли легкую (12-13 мм), умеренную (14-15 мм) и выраженную ( $>15$  мм) гипертрофию миокарда. При диагностике гипертрофии левого желудочка учитывали также индекс массы миокарда (верхняя граница нормы 85 г/м<sup>2</sup> у мужчин и 81 г/м<sup>2</sup> у женщин) [60].

*Эхокардиография.* Эхокардиография проводилась на аппаратах Vivid 7, Vivid E9 или E95 (GE Healthcare) с синхронизированной электрокардиографией от конечностей по стандартному протоколу (профессор А.Ф. Сафарова – РУДН) [142]. Анализ данных выполнялся был выполнен при помощи программного обеспечения EchoPAC (GE Healthcare, США). Помимо стандартных показателей (толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, конечные диастолические и систолический размеры и объемы ЛЖ, размер левого предсердия, масса миокарда

ЛЖ, фракция выброса ЛЖ) определяли глобальную продольную деформацию (GLS, %) с помощью speckle-tracking эхокардиографии. Показатели работы рассчитывали в автоматическом режиме: 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; GWI (Global Work Index, мм рт.ст.%) – индекс глобальной работы, определяемый как объем миокардиальной работы, выполняемый левым желудочком в систолу и равный площади под кривой давление-деформация; GWE (Global Work Efficiency, %) – эффективность глобальной работы, определяемая по формуле  $GCW/(GCW+GWW)$  [78].

Для определения поражения почек определялась суточная альбуминурия турбидиметрическим методом, протеинурию определялась стандартным методом, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. На основании рекомендаций KDIGO определяли экскрецию альбумина/белка с мочой и функцию почек [70]. Выделяли умеренную альбуминурию (А2) – 30-299 мг/сут, очень высокую протеинурию (А3) – 300 мг/сут и более и нефротическую альбуминурию (А4) >2000 мг/сут (или нефротическую протеинурию более 3500мг/сут). Хроническую болезнь почек 3 стадии и выше устанавливали на по данным стойкого снижения расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в течение ≥3 месяцев. Стадию хронической болезни почек (ХБП) определяли на основании расчетной СКФ: 3А – 45-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, 3Б – 30-44 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, 4 – 15-29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и 5 -- <15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> или почечная заместительная терапия (гемодиализ/перитонеальный диализ или трансплантация почки). Очаговые изменения в ткани белого вещества головного мозга определяли с помощью МРТ.

МРТ головного мозга выполняли всем пациентам при отсутствии противопоказаний (Siemens Magnetom Skyra 3 Тесла). При МРТ оценивали наличие очагов в белом веществе и признаков перенесенного инсульта.

*Клинические исходы.* Клиническими исходами ассоциированными с поражением сердца, считали инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, клинически значимые аритмии и внезапную сердечную смерть (внезапная смерть, вероятно аритмогенная). Значимыми аритмиями были фибрилляция предсердий, пароксизмальная наджелудочковая или желудочковая тахикардия, а также любые аритмии, потребовавшие инвазивного вмешательства (имплантация искусственного водителя ритма, радиочастотная абляция, или кардиовертера/дефибриллятора)[18].

## **2.2. Статистический анализ**

Статистический анализ проводился при помощи 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.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клиническая характеристика больных

#### Демографические показатели

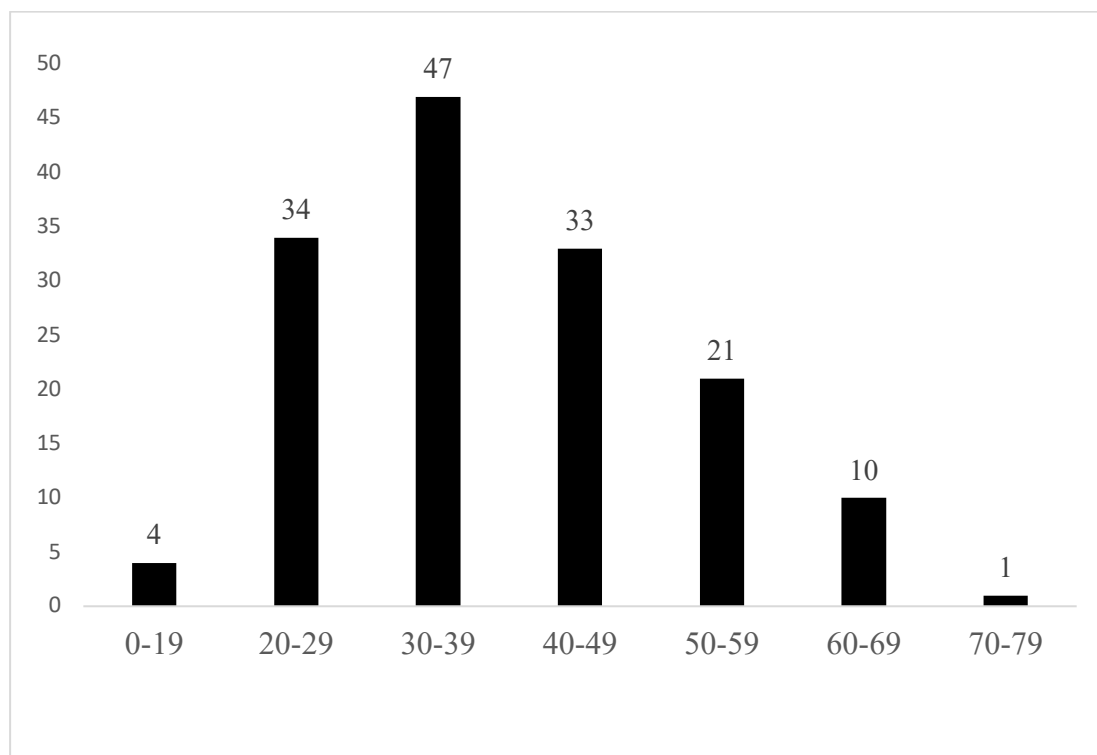
В ретроспективное исследование были включены 150 пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри, которые проходили обследование в клинике ревматологии, нефрологии и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева Первого Московского Государственного Медицинского университета имени И.М. Сеченова с 2014 по 2021 гг. Среди обследованных пациентов было 98 мужчин (65,2%) и 52 женщины (34,7 %).

Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 42,4 (33,0, 51,0) года. Мужчины были незначительно моложе женщин, однако разница медианы возраста у пациентов разного пола была статистически незначимой (Таблица 2). В большинстве случаев возраст на момент обследования совпадал с возрастом постановки диагноза.

**Таблица 2 – Медиана возраста пациентов с БФ и сроки установления диагноза**

Показатели	Все (n=150)	Мужчины (n=98)	Женщины (n=52)	p
Возраст, лет	42,4 (33,0; 51,0)	40,4 (3,0; 48,0)	45,3 (33,0; 58,5)	0,09
Возраст на момент установления диагноза, лет	37,4 (28,0; 48,0)	35,2 (28,0;44,0)	41,4 (28,0; 54,0)	0,03
Возраст на момент появления симптомов, лет	16,9 (7,0; 20,0)	14,8 (7,0; 17,0)	21,3 (7,0; 35,0)	0,03
Время от появления симптомов до диагноза	20,5 (1,0; 29,0)	20,6 (11,0; 29,0)	20,5 (8,0; 29,0)	0,56

Среди всех пациентов с БФ преобладала лица в возрасте 30-39 лет (31,3%). Более 90% обследованных пациентов были в возрасте 20-69 лет (Рисунок 6).



**Рисунок 6 – Распределение пациентов по возрасту**

#### **Критерии и путь к диагнозу**

Медиана возраста на момент появления первых симптомов БФ составила 16,9 лет (7,0; 20,0) лет. У женщин первые симптомы возникали примерно на 7 лет позднее, чем у мужчин ( $p=0,03$ ). Медиана возраста в общей группе на момент установления диагноза составила 37,4 (28,0;48,0) лет. У мужчин БФ диагностировали раньше, чем у женщин (медиана возраста 35,2 и 41,4 лет, соответственно;  $p=0,03$ ). Медиана срока до установления диагноза составила 20 лет и не отличалась у мужчин и женщин (Таблица. 2).

Среди обследованных пациентов было 78 (52,0%) пробандов, в остальных случаях диагноз болезни Фабри был установлен путем семейного скрининга, т.е. молекулярно-генетического тестирования родственников, являющихся потенциальными носителями мутантного гена с учетом X-сцепленного типа наследования. У половины пробандов (48,7%) БФ была диагностирована в процессе национального скрининга, проводившегося в российских диализных отделениях. В остальных случаях диагноз БФ был заподозрен на основании клинических проявлений, таких как ранние симптомы (нейропатическая боль,

ангиокератомы и т.п.), гипертрофии миокарда неясного генеза и/или инсульт, развившийся в молодом возрасте. Характеристика обследованных пациентов приведены в Таблице 3.

**Таблица 3 – Характеристика пациентов по частоте выявления основных клинико-лабораторных критериев БФ**

Показатели	Все (n=150)	Мужчины (n=98)	Женщины (n=52)	p
Классический фенотип, n (%)	131 (87,3)	86 (87,8)	45 (86,5)	0,15
Снижение а-галактозидазы А, n (%)	108/129 (83,7)	86/89 (96,6)	22/40 (55,0)	<0,01
Мутация гена GLA, n (%)	150 (100%)	98 (100%)	52 (100%)	
Типы мутаций гена GLA, n (%)				
миссенс	95 (63,3)	66 (67,3)	29 (55,7)	0,11
нонсенс	25 (16,7)	14 (14,3)	11 (21,2)	0,19
другие	30 (20,0)	19 (19,4)	11 (21,2)	0,48
Повышение Lyso-GL3, n (%)	150 (100)	98 (100)	52 (100)	-
Ранние симптомы БФ, n (%)				
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	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

Патогенные мутации гена GLA были обнаружены у всех пациентов были выявлены. Чаще всего определялись миссенс-мутации (примерно в 2/3 случаев), реже – нонсенс и другие мутации. Варианты мутаций приведены в Таблице 4. Только 7 (8,9%) выявленных мутаций определялись как минимум в двух семьях, не которые не имели родственных связей, в то время как все остальные мутации были «уникальными», т.е. определялись только в одной семье.

Таблица 4 – Варианты мутаций гена GLA у пробандов

Пробанд н°	Пол	Возраст диагноза	cDNA номенклатура	Патогенетический вариант		Тип мутации
1.	Жен.	26	c.679C>T	p.R227*	p.Arg227Ter	нонсенс
2.	Жен.	35	c.679C>T	p.R227*	p.Arg227Ter	нонсенс
3.	Жен.	41	c.680G>A	p.R227Q	p.Arg227Gln	миссенс
4.	Жен.	31	c.946delG	p.V316*	p.Val316Ter	делеция
5.	Жен.	58	c.101A>G	p.N34S	p.Asn34Ser	миссенс
6.	Жен.	28	c.658C>T	p.R220*	p.Arg220Ter	нонсенс
7.	Жен.	22	c.334C>T	p.R112C	p.Arg112Cys	миссенс
8.	Жен.	26	c.901C>T	p.R301*	p.Arg301Ter	нонсенс
9.	Жен.	67	c.1287_1288dup	p.Ter430fs	-	дупликация
10.	Жен.	64	c.375del	p.H125Qfs*5	p.His125Glnfs*5	делеция
11.	Жен.	66	c.1000-1G>A	-	-	сплайсинговая мутация
12.	Муж.	49	c.901C>T	p.R301*	p.Arg301Ter	нонсенс
13.	Муж.	44	c.337delA	-	-	делеция
14.	Муж.	49	c.161T>C	p.L54P	p.Leu54Pro	миссенс
15.	Муж.	30	c.723dupT	p.I242YfsTer8	p.Ile242TyrfsTer8	инсерция
16.	Муж.	33	c.658C>T	p.R220*	p.Arg220Ter	нонсенс
17.	Муж.	36	c.496C>G	p.L166V	p.Leu166Val	миссенс
18.	Муж.	44	c.612G>C	p.W204C	p.Trp204Cys	миссенс
19.	Муж.	42	c.644A>G	p.N215S	p.Asn215Ser	миссенс
20.	Муж.	45	c.19G>T	p.E7*	p.Glu7Ter	нонсенс
21.	Муж.	31	c.1166C>T	p.P389L	p.Pro389Leu	миссенс
22.	Муж.	49	c.982G>C	p.G328R	p.Gly328Arg	миссенс
23.	Муж.	52	c.166T>A	p.C56S	p.Cys56Ser	миссенс
24.	Муж.	23	c.36C>A	p.C12*	p.Cys12Ter	нонсенс
25.	Муж.	33	-	p.Y134R	p.Tyr134Arg	миссенс
26.	Муж.	42	c.508G>C	p.D170H (nucleophile)	p.Asp170His (nucleophile)	миссенс
27.	Муж.	49	c.547G>A	p.G183S	p.Gly183Ser	миссенс
28.	Муж.	37	c.717A>G	p.I239M	p.Ile239Met	нонсенс
29.	Муж.	18	c.128G>T	p.G43V	p.Gly43Val	миссенс
30.	Муж.	31	c.1156C>T	p.Q386*	p.Gln386Ter	нонсенс

31.	Муж.	31	c.127G>A	p.G43S	p.Gly43Ser	миссенс
32.	Муж.	29	c.818T>C	p.F273S	p.Phe273Ser	миссенс
33.	Муж.	30	c.370_377del	p.V124Qfs*14	p.Val124Glnfs*14	делеция
34.	Муж.	26	c.548-2A>G	-	-	Сплайсинговая мутация
35.	Муж.	16	c.1085_1098del14	p.P362Hfs*8	p.Pro362Hisfs*8	делеция
36.	Муж.	38	c.422C>T	p.T141I	p.Thr141Ile	миссенс
37.	Муж.	29	c.550T>G	p.Y184N	p.Tyr184Asp	миссенс
38.	Муж.	14	c.539_547+9del	p.L180_G183delinsC	p.Leu180_GlydelinsC	делеция
39.	Муж.	48	c.145C>G	p.R49G	p.Arg49Gly	миссенс
40.	Муж.	18	c.503A>G	p.K168R	p.Lys168Arg	миссенс
41.	Муж.	12	c.1163T>A	p.L388H	p.Leu388His	миссенс
42.	Муж.	30	c.902G>T	p.R301L	p.Arg301Leu	миссенс
43.	Муж.	48	c.493G>T	p.D165Y	p.Asp165Tyr	миссенс
44.	Муж.	52	c.203T>C	p.L68P	p.Leu68Pro	миссенс
45.	Муж.	53	c.334C>T	p.R112C	p.Arg112Cys	миссенс
46.	Муж.	7	c.782G>T	p.G261V	p.Gly261Val	миссенс
47.	Муж.	27	c.161T>C	p.L54P	p.Leu54Pro	миссенс
48.	Муж.	15	c.334C>T	p.R112C	p.Arg112Cys	миссенс
49.	Муж.	21	c.844A>C	p.T282P	p.Thr282Pro	миссенс
50.	Муж.	54	c.109G>A	p.A37T	p.Ala37Thr	миссенс
51.	Муж.	31	c.847C>T	p.Q283*	p.Gln283Ter	нонсенс
52.	Муж.	30	c.1277_1278delAA	p.K426RfsTer	p.Lys426ArgfsTer	делеция
53.	Муж.	42	c.679C>T	p.R227*	p.Arg227Ter	нонсенс
54.	Муж.	42	c.1197G>A	p.W399*	p.Trp399X	нонсенс
55.	Муж.	48	c.1021G>A	p.E341K	p.Glu341Lys	миссенс
56.	Муж.	30	c.444T>G	p.S148R	p.Ser148Arg	миссенс
57.	Муж.		c.572T>A	p.L191Q	p.Leu191Gln	миссенс
58.	Муж.	52	c.1072_1074delGAG	p.E358del	p.Glu358del	делеция
59.	Муж.	31	c.442_450delAGTTTTGGA	p.S148_G150del	p.Ser148_Gly150del	делеция
60.	Муж.	19	c.804A>C	-	-	-
61.	Муж.	51	c.717A>G	p.I239M	p.Ile239Met	нонсенс
62.	Муж.	50	c.758T>C	p.I253T	p.Ile253Thr	нонсенс
63.	Муж.	36	c.1133G>A	p.C378Y	p.Cys378Tyr	нонсенс
64.	Муж.	31	c.786delG	p.W262*	p.Trp262X	делеция
65.	Муж.	15	c.521G>A	p.C174Y	p.Cys174Tyr	нонсенс



66.	Муж.	32	c.227T>C	p.M76T	p.Met76Thr	нонсенс
67.	Муж.	41	c.1025G>A	p.R342Q	p.Arg342Gln	нонсенс
68.	Муж.	54	c.658C>T	p.R220*	p.Arg220Ter	нонсенс
69.	Муж.	20	c.949del	p.A350VfsX2-	p.Ala350ValfsX2	делеция
70.	Муж.	20	c.658C>T	p.R220*	p.Arg220Ter	нонсенс
71.	Муж.	43	c.901C>T	p.R301*	p.Arg301Ter	нонсенс
72.	Муж.	38	c.1049delC	p.A350Vds*2	p.Ala350Valds*2	делеция
73.	Муж.	24	c.1033_1034del	p.S345Rfs*29	p.Ser345Argfs*29	делеция
74.	Муж.	48	c.983G>C	p.G328A	p.Gly328Ala	нонсенс
75.	Муж.	46	c.644A>G	p.N215S	p.Asn215Ser	нонсенс
76.	Муж.	39	c.869T>C	p.M290T	p.Met290Thr	нонсенс
77.	Муж.	30	c.551A>G	p.Y184C	p.Tyr184Cys	нонсенс
78.	Муж.	28	c.614C>G	p.P205R	p.Pro205Arg	нонсенс
79.	Муж.	17	c.44C>A	p.A15E	p.Ala15Glu	нонсенс
80.	Муж.	57	c.269G>A	p.C90Y	p.Cys90Tyr	нонсенс
81.	Муж.	15	c.680G>A	p.R227Q	p.Arg227Gln	нонсенс
82.	Муж.	34	c.671A>G	p.N224S	p.Asn224Ser	нонсенс
83.	Муж.	25	c.269G>A	p.C90Y	p.Cys90Tyr	нонсенс

Для подтверждения диагноза БФ у 129 из 150 пациентов была определена активность альфа-галактозидазы А, которая была снижена в 108 (83,7%) случаев. У мужчин снижение активности фермента определялось значительно чаще, чем у женщин, у которых примерно в половине случаев она была нормальной. Нормальная активность альфа-галактозидазы А у женщин не исключает диагноз БФ. У всех обследованных пациентов диагноз БФ подтверждался также повышением содержания Lyso-GL3. Концентрация этого биомаркера у мужчин достоверно превышала таковую у женщин (медианы (84,9 и 7,4 нг/мл, соответственно).

Клиническими критериями диагноза БФ являются типичные ранние проявления, в том числе ангиокератомы, акропарестезии и вихревидная кератопатия. Среди указанных проявлений чаще всего встречалась нейропатическая боль (74,0%), достоверно не отличалась у мужчин и женщин. Нейропатические боли возникали в кистях и/или стопах. Они были чаще (60,0%) приступообразными и отмечались при физической нагрузке, в жаркую погоду, и/или повышении температуры тела. У части больных (40,0%) болевых боли были практически постоянными. Болевые приступы – кризы Фабри диагностированы у 6,7% пациентов. У мужчин интенсивность нейропатической боли была более значительной, чем у женщин.

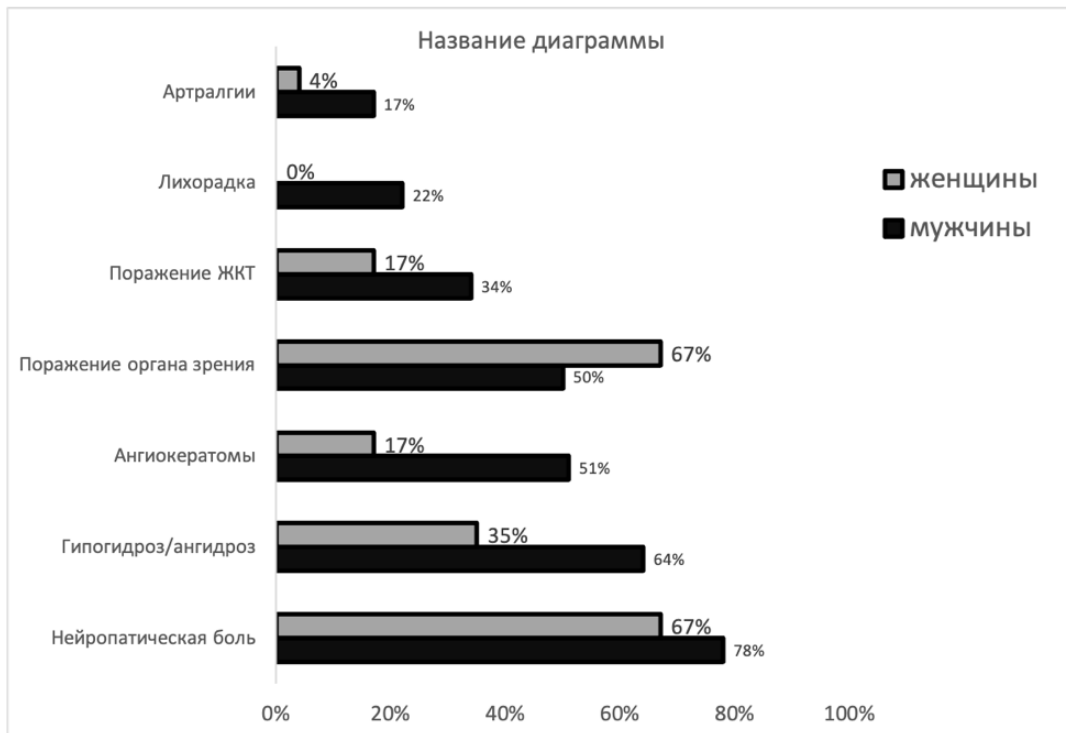
Ангиокератомы определялись у 39,3% больных (Рисунок 7). В большинстве случаев они были распространенными и локализовались на коже туловища, в паховой области, на конечностях, однако в редких случаях наблюдались единичные ангиокератомы, например, на слизистой оболочке рта или внутри пупка. Частота ангиокератом у мужчин была примерно в 3 раза выше, чем у женщин (51,0% и 17,3%, соответственно;  $p < 0,01$ ). Еще одним характерным проявлением БФ является вихревидная кератопатия, которая определялась у 80 (63,5%) из 126 больных, осмотренных офтальмологом, и примерно с одинаковой частотой встречалась у мужчин и женщин. Изменения со стороны органа зрения во всех случаях были выявлены при обследовании в клинике.



**Рисунок 7 – Многочисленные ангиокератомы на коже туловища у пациентки с БФ.**

### **Ранние проявления БФ**

У 131 (87,3%) обследованных больных наблюдались ранние проявления БФ, которые отмечались с детского или подросткового возраста (Рисунок 8). Помимо нейропатической боли и ангиокератом они включали в себя гипогидроз или ангидроз, желудочно-кишечные нарушения, артралгии и повышение температуры тела.



**Рисунок 8 – Частота ранних проявлений БФ среди и мужчин и женщин**

Нарушение потоотделения (гипогидроз, ангидроз) было выявлено у 54,0% больных и встречалось у мужчин почти в 2 раза чаще, чем у женщин. Как правило, эти пациенты отмечали также плохую переносимость жары, душных помещений и физической нагрузки, что способствовало развитию гипогидроза/ангидроза.

Желудочно-кишечные нарушения диагностированы у 28,0% пациентов (запоры, поносы, и/или боль в животе.) У мужчин их частота также достоверно превышала таковую у женщин (Таблица 3).

Более редкими начальными проявлениями БФ были артралгии и эпизоды субфебрилитета, который обычно сопровождался повышением С-реактивного белка и/или СОЭ.

### **Поражение органов-мишеней при БФ**

У 60 (40 %) из 150 пациентов были обнаружены признаки поражения почек (Таблица 5).

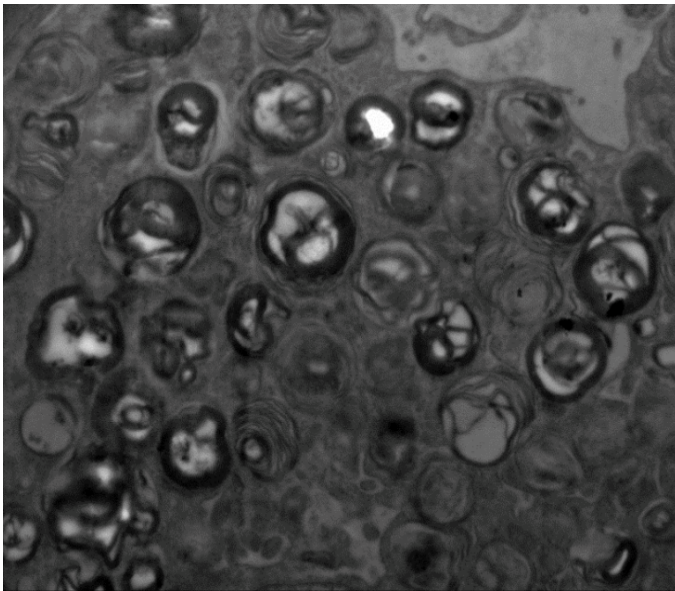
**Таблица 5 – Поражение органов-мишеней при БФ**

Показатели	Все (n=150)	Мужчины (n=98)	Женщины (n=52)	p
Высокая альбуминурия/ протеинурия (A2)	60 (40,0)	29 (29,6)	31 (59,6)	<0,01
Очень высокая альбуминурия (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 <sup>2</sup>	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 пациентов чаще всего обнаруживали умеренную альбуминурию/протеинурию, как правило, она не достигала нефротического

уровня, и/или прогрессирующим ухудшением функции почек. Частота поражения почек была высокой как у мужчин, так и женщин. Так, высокой или очень высокой альбуминурии (А2 и А3) у мужчин и женщин составила 49,0% и 72,1%, соответственно, а частота снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 47,9% и 21,2%. Более высокая частота ХБП 3 стадии у мужчин отражает более тяжелое течение нефропатии, учитывая сопоставимые медианы возраста обследованных мужчин и женщин с БФ.

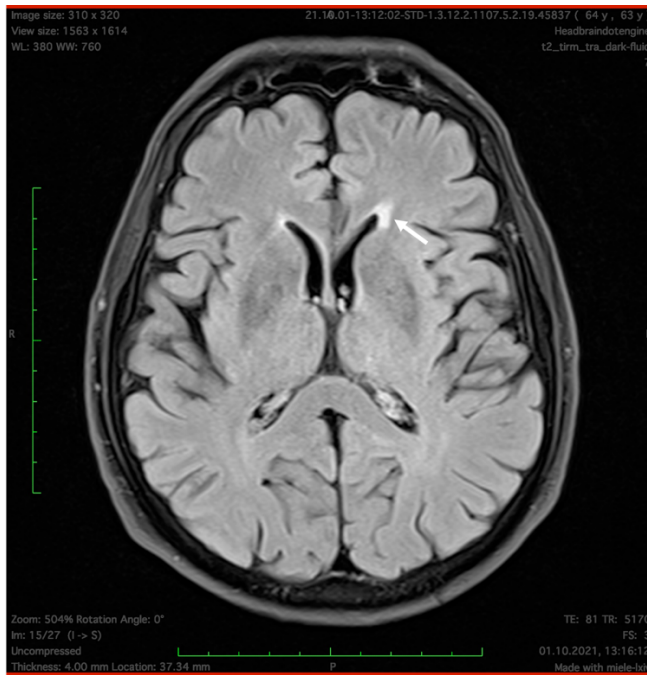
У 17 пациентов для уточнения характера поражения почек была выполнена нефробиопсия, электронная микроскопия исследование проводилось только у 10 пациентов. Во всех этих случаях были выявлены типичные «зебровидные» включения (Рисунок 9).



**Рисунок 9 – Электронная микроскопия нефробиоптата (x8000). “Зебровидные” включения в цитоплазме подоцита**

Кисты почек были диагностированы у 22% пациентов с БФ, в основном паренхиматозные, которые у мужчин встречались чаще, чем у женщин (26,5% против 15,4%,  $p < 0,01$ ).

Очаговые изменения в головном мозге, определяющиеся при МРТ, были выявлены у 55,1% пациентов (Рисунок 10). У мужчин она частота очаговых изменений была выше, чем у женщин, однако разница между пациентами разного пола не достигла статистической значимости.



**Рисунок 10 – Очаговые изменения на МРТ головного мозга у пациента с БФ**

У 22,0% больных наблюдалась нейросенсорная тугоухость, частота которой у мужчин была в 4 раза выше, чем у женщин (28,6% и 6,1%, соответственно;  $p < 0,01$ ).

Помимо вихревидной кератопатии, при офтальмологическом исследовании у 20,6% больных была выявлена катаракта. Она определялась примерно у каждого третьего мужчины с БФ (32,9%), в то время как у женщин была зарегистрирована только в одном случае (2,0%).

Примером типичных клинических проявлений БФ может служить следующее наблюдение.

*Пациент С. С 2005 года (7 лет) отмечает жжение в кистях и стопах и сниженное потоотделение. С 13 лет принимал НПВС для уменьшения болей, без эффекта. С детского возраста на губах, ладонях и в паховой области определялись единичные ангиокератомы в виде мягких темного-красных узелков. За медицинской помощью не обращался. В 2017 году у дяди по материнской линии, находящегося на лечении гемодиализом, при скрининге, проводившемся в диализных отделениях, была диагностирована БФ. В апреле 2018 г. (в 19 лет) у пациента при молекулярно-генетическом исследовании была выявлена та же мутация гена GLA с.1133G>A. Снижением активности альфа-галактозидазы (до 0,1 мкмоль/л/ч; в*

норме  $>1,2$ ) и увеличением содержания Lyso-GL3 до 113,5 нг/мл (в норме  $<2$  нг/мл) подтвердило диагноз. По поводу нейропатической боли принимал карбамазепин в дозе 200 мг/сут. В мае 2018 года обследован в клинике им. Е.М. Тареева. При осмотре определялись единичные ангиокератомы в паховой области, на губах и ладонях. При осмотре с помощью щелевой лампы выявлена начальная вихревидная кератопатия. Обращала на себя внимание протеинурия 1,12 г/сут в сочетании с клубочковой гиперfiltrацией (СКФ 157 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Учитывая многолетний прием нестероидных противовоспалительных препаратов, проводился дифференциальный диагноз между поражением почек в рамках БФ и тубулоинтерстициальным нефритом лекарственной этиологии.

Выполнена пункционная нефробиопсия: при электронной микроскопии определялись типичные «зевровидные включения» характерные для БФ.

При МРТ головного мозга обнаружены единичные очаги в головном мозге. По данным МРТ сердца признаков гипертрофии миокарда не обнаружено.

Диагноз: БФ с поражением периферической (нейропатическая боль) и центральной (очаги в белом веществе) нервной системы, кожи (ангиокератомы), почек (ХБП I стадии, А3) и сниженным потоотделением.

С ноября 2018 года начата ферментозаместительная терапия агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг. В результате лечения отметил уменьшение болей в кистях и стопах. При обследовании в клинике им. Е.М. Тареева в апреле 2022 года выявлено прогрессирование заболевания, проявляющееся, прежде всего, увеличением микроальбуминурии с 626 мг/сут до 866 мг/сут, сохранялось поражение периферической нервной системы, появление катаракты Фабри, а также левосторонней тугоухости, МРТ головы и сердца без отрицательной динамики. Рекомендовано продолжение терапии

В представленном наблюдении обращают на себя внимание типичные ранние симптомы БФ, в том числе акропарестезии, ангиокератомы и гипогидроз, которые появились в детском возрасте. Однако диагноз был установлен только через 10 лет после начала болезни, когда БФ была выявлена у дяди пациента, а ему

было проведено молекулярно-генетическое исследование в рамках семейного скрининга. Помимо мутации гена GLA (*c.1133G>A*) диагноз БФ подтверждался наличием вихревидной кератопатии, а также снижением активности альфа-галактозидазы А и повышением содержания Lyso-GL3. При обследовании определялись признаки поражения почек (протеинурия, типичные изменения в нефробиоптате) и головного мозга (немногочисленные очаговые изменения на МРТ).

### **Заключение**

В данное исследование были включены взрослые пациенты с БФ, выявленные в Российской Федерации за последние 8 лет. У большинства из них первые симптомы БФ, такие как гипогидроз/ангидроз, акропарестезии, ангиокератомы, желудочно-кишечные нарушения, появлялись в детстве или подростковом возрасте, однако диагноз чаще всего устанавливали с большим опозданием (медиана – 20 лет), преимущественно во время скрининга, проводившегося в диализных отделениях, и обследования родственников пробандов (семейного скрининга). Помимо патогенной мутаций гена GLA, определявшихся у всех пациентов, диагноз БФ подтверждался повышением содержания Lyso-GL3 и снижением активности альфа-галактозидазы А (прежде всего у мужчин). Несмотря на относительно молодой возраст обследованных пациентов (медиана около 40 лет) у большинства из них имелись признаки поражения органов-мишеней, в том числе почек, очаговые изменения белого вещества головного мозга, органа слуха и зрения.



### 3.2. Результаты магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием гадолинием

МРТ сердца проведено у 116 пациентам с БФ, включая 67 мужчин и 49 женщин. Медиана возраста пациентов была 34,5 (27,5; 45,0). В нашем исследовании мужчины были несколько моложе женщин, однако разница медианы возраста у пациентов разного пола была статистически незначимой (Таблица 6).

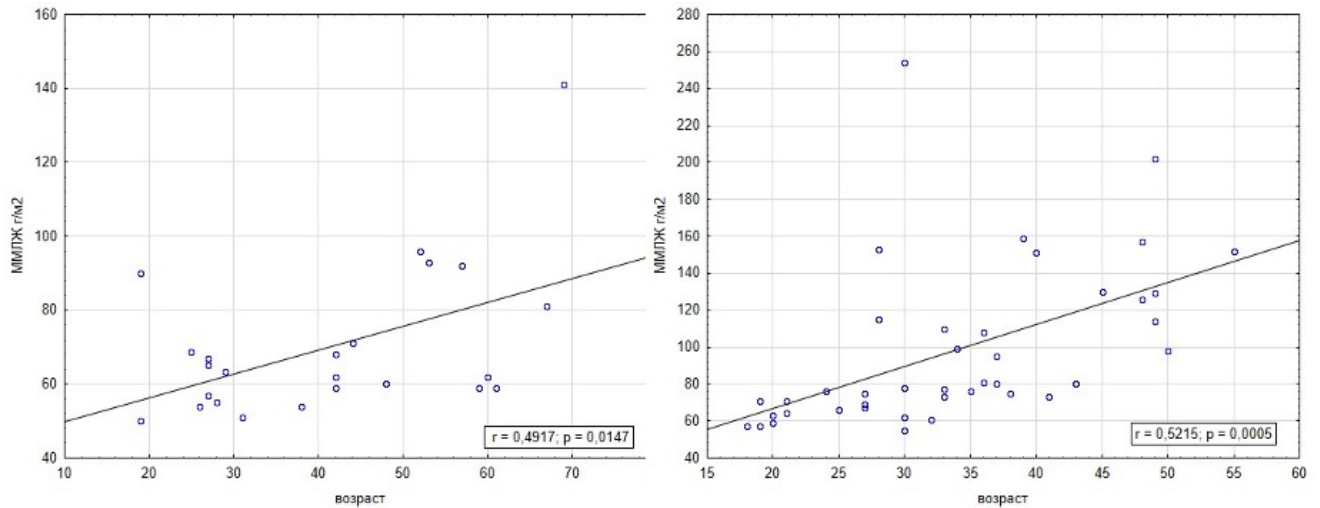
**Таблица 6 – Характеристика пациентов с БФ, у которых было выполнено МРТ сердца с контрастированием**

Показатели	Все (n=116)	Мужчины (n=67)	Женщины (n=49)	p
Возраст, лет	34,5 (27,5; 45,0)	33,0 (27,0; 44,0)	37,0 (29,0; 50,0)	0,06
Снижение а-галактозидазы А, n (%)	66/99 (66,7)	58/60 (96,7)	8/39 (20,5)	<0,01
Медиана Lyso-GL3,	11,7 (5,6; 80,4)	62,8 (21,8;105,0)	6,9 (4,6;9,8)	<0,01
Ранние симптомы БФ, n (%)				
нейропатическая боль	82 (70,7)	49 (73,1)	33 (67,3)	0,27
ангиокератомы	53 (45,7)	38 (56,7)	15 (30,6)	<0,01
вихревидная кератопатия	80 (68,9)	43 (64,2)	39(79,6)	0,07

#### Гипертрофия левого желудочка

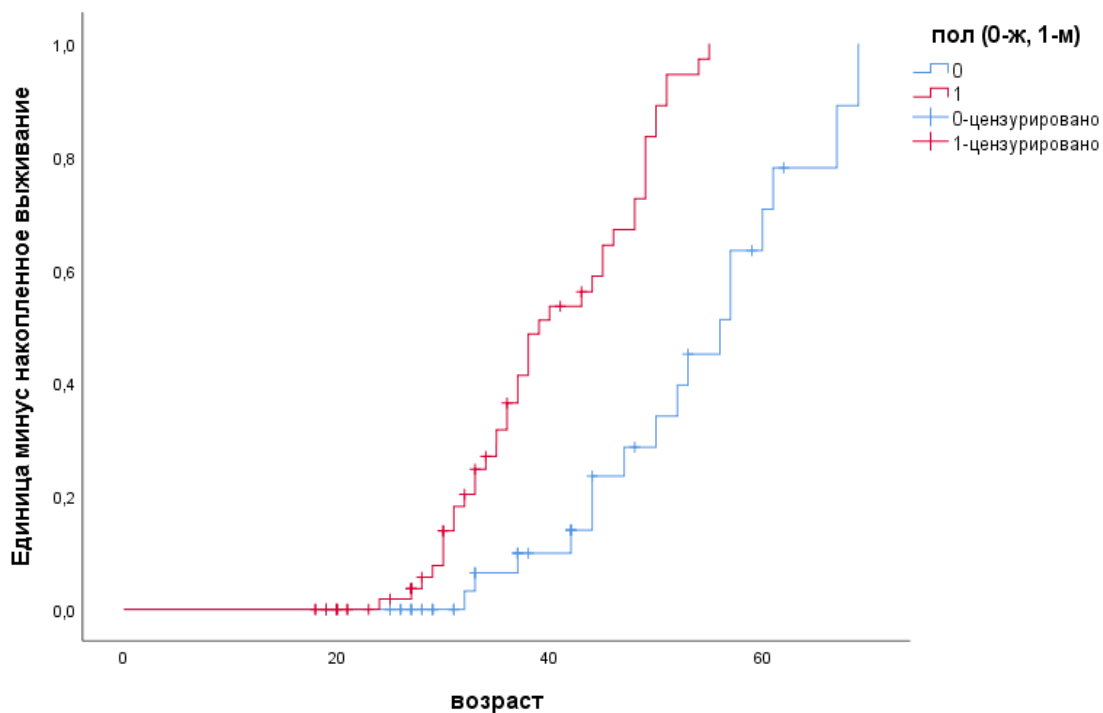
У мужчин медиана индекса ММЛЖ достоверно была выше, чем у женщин: 78,0 и 61,0 г/м<sup>2</sup>, соответственно (p<0,01). С возрастом у пациентов обоего пола индекс ММЛЖ достоверно увеличивался (Рисунок 11).

ГЛЖ была выявлена у 58 (50,0%) из 116 пациентов, в том числе у 41 (61,2%) из 67 мужчин и 17 (34,7%) из 49 женщин. Частота гипертрофии миокарда не отличалась между мужчинами и женщинами не (p=0,18).



**Рисунок 11 – Корреляция между индексом ММЛЖ (г/м<sup>2</sup>) и возрастом (годы) у женщин (слева) и мужчин (справа)**

У мужчин гипертрофия развивалась примерно на 10 лет раньше, чем у женщин, о чем свидетельствует более высокая кумулятивная частота гипертрофии левого желудочка у мужчин более молодого возраста по сравнению с женщинами (Рисунок 12).



**Рисунок 12 – Кумулятивная вероятность развития гипертрофии миокарда в зависимости от возраста у мужчин и женщин (log rank  $p < 0,01$ )**

Пациенты с гипертрофией были старше больных с нормальной ММЛЖ (43,5 и 28,0 лет, соответственно). Кроме того, в этой группе была значительно больше доля мужчин (70,7% и 44,8%, соответственно (Таблица 7).

**Таблица 7 – 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 <sup>2</sup>	64 (57;71)	98 (77;130)	<0,01
Очаги фиброза	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 <sup>2</sup>	74 (67,0;84,5)	74 (61,0;89,3)	0,09
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	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, мм	4 (3,5;4,5)	4 (3,7;4,5)	0,33
Конечный систолический размер ПЖ, мм	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

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие.

У больных с гипертрофией левого желудочка медиана индекса ММЛЖ составила 98 г/м<sup>2</sup> (77,0;130,0) и была значительно больше чем у пациентов без гипертрофии миокарда – 64,0 г/м<sup>2</sup> (57,0;71,0; p<0,01). Медиана толщины МЖП и

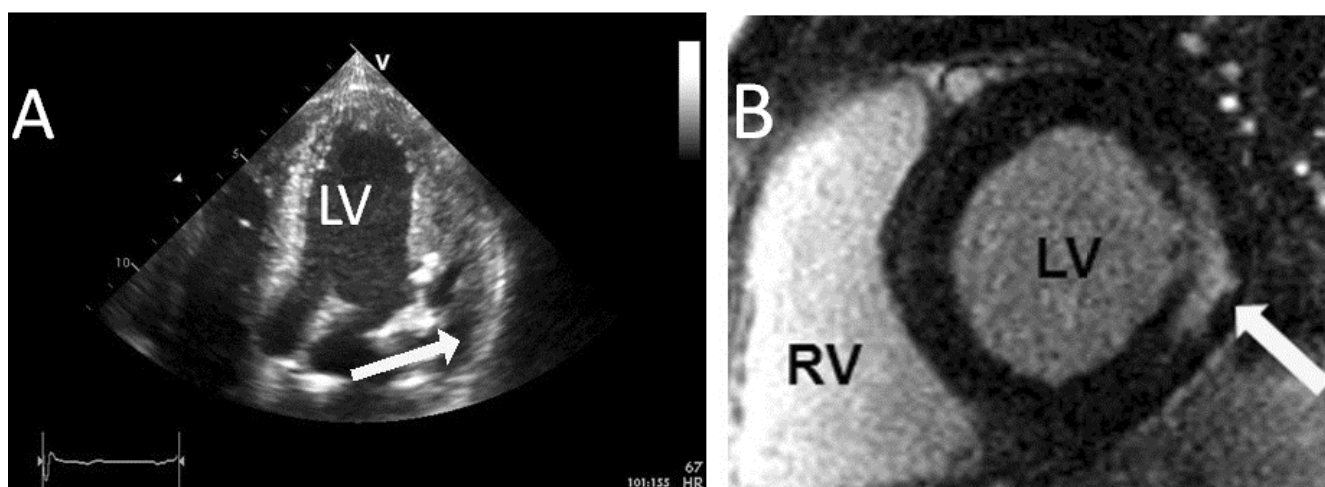
стенки ЛЖ у пациентов с гипертрофией миокарда составила 14,0 мм (12,0;17,0) и 10,0 мм (9,0;13,0), соответственно. Оба показателя были статистически значимо выше, чем у пациентов без гипертрофии левого желудочка.

Легкая гипертрофия миокарда ЛЖ диагностирована 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 получали лечение гемодиализом.

Симметричная гипертрофия ЛЖ была диагностирована у 26 (44,8%) из 58 больных выявлена, у остальных отмечалось асимметричное утолщение МЖП (отношение толщины межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка  $\geq 1,3$ ). Только у 1 больного была выраженная асимметричная гипертрофия, которая сопровождалась повышением градиента давления в выносящем тракте левого желудочка, что потребовало оперативного вмешательства.

*Пациент К., 48 лет. С 10 лет (1983 г.) повышенная потливость. С 26 лет (2000 г.) отметил появление одышки и болей за грудиной давящего характера при физической нагрузке, однако к врачам не обращался. В 44 года (апрель 2018 г.) при плановой диспансеризации на ЭКГ выявлены изменения миокарда, расцененные как острый инфаркт миокарда в передне-перегородочной области и в области верхушки. При эхокардиографии в больнице по месту жительства выявлена асимметричная гипертрофия левого желудочка (толщина МЖП 22 мм, задней стенки ЛЖ – 16 мм, отношение – 1,4). При коронарографии изменения коронарных артерий отсутствовали, в связи с чем диагноз инфаркта миокарда был исключен. Через год в июне 2019. Обследован в центре им. Е.Н. Мешалкина. При эхокардиографии отмечалось резкое утолщение межжелудочковой перегородки до 25 мм и менее выраженное утолщение задней стенки ЛЖ до 16 мм. Градиент давления в области выносящего тракта ЛЖ составлял 86 мм рт. ст. Фракция выброса ЛЖ составляла 65%. Диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия обструктивного типа. Выполнена миоэктомия межжелудочковой перегородки в области выносящего тракта ЛЖ (иссечен*

участок миокарда размером 2×1×3 см). С 43 лет (2017 г.) появление запоров каждые 2-3 дня. В 45 лет кардиолог заподозрил болезнь Фабри, наличие которой было подтверждено при молекулярно-генетическом исследовании (мутация гена *GLA* с.644A>G в гемизиготном состоянии). Кроме того, отмечалось небольшое повышение содержания *Lyso-Gb3* в плазме до 6,62 нг/мл (0,05 - 3,0) и снижение активности альфа-галактозидазы до 0,39 мкмоль/л/ч (0,8-15,0). Госпитализирован в Клинику впервые в возрасте 46 лет (март 2020 года). При МРТ сердца с контрастированием выявлены очаги заместительного интрамиокардиального фиброза (в базальном нижнем, базальном и среднем нижнеперегородочных сегментах), камеры сердца в размерах не увеличены (индекс КДО ЛЖ - 66 мл/м<sup>2</sup>, масса миокарда ЛЖ существенно увеличена (индексированная масса миокарда ЛЖ - 152 мг/м<sup>2</sup>), выраженная симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ: наиболее утолщены базальные и средние нижнеперегородочные (до 20мм) и переднеперегородочные (18мм и 23мм) сегменты; а также базальный нижний сегмент (16мм). Кроме того, отмечается гипертрофия папиллярных мышц: толщина передней составляет 11мм, задняя состоит из 2х головок. Камеры сердца не расширены, систолическая функция ЛЖ не снижена (Рисунок 13). С января 2021 года начато лечение альфа-галактозидазой-бета.



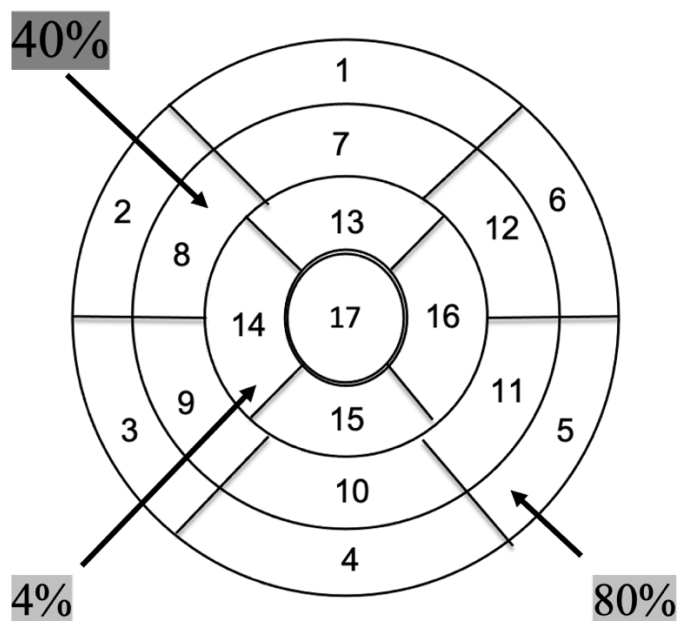
**Рисунок 13 – МРТ сердца пациента К.**

Медиана размера ЛПП у пациентов с гипертрофией миокарда была больше чем у пациентов без гипертрофии. Однако гипертрофия ЛЖ у обследованных

пациентов не сопровождалось изменением систолического или диастолического размеров ЛЖ. Медианы размеров ЛЖ были схожи в двух группах (Таблица 2). Снижение фракции выброса ЛЖ меньше 50% было выявлено только у 1 больного с гипертрофией миокарда. Толщина стенки и размеры правого желудочка у пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ также не изменялись.

### Фиброз миокарда

При МРТ с контрастированием гадолинием очаги фиброза 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. Среди 25 больных с фиброзом было 17 (68,0%) мужчин и 8 (32,0%) женщины. При этом частота позднего накопления гадолиния у мужчин и женщин составила 21,4% и 16,3%, достоверно не отличалась.



**Рисунок 14 – Частота выявления очагов фиброза в различных сегментах ЛЖ (рассчитывали по отношению к количеству больных, у которых определялись участки фиброза). 1-6 – базальные сегменты; 7-12 – средние сегменты, 13-17 – верхушечные сегменты.**

Очаги фиброза у большинства пациентов находились в базальных (80,0%) или средних (40,0%) частях левого желудочка и значительно реже в верхушечных

(4%) (Рисунок 14). Чаще всего очаги фиброза были в переднебоковых и заднебоковых сегментах базальной и средней части ЛЖ.

Медиана ИММЛЖ у пациентов с фиброзом миокарда достоверно превышала таковую у больных без фиброза (120,0 и 71 г/м<sup>2</sup>, соответственно) (Таблица 8). В то же время развитие интрамиокардиального фиброза не сопровождалось изменениями размеров ЛЖ и ЛП и фракции выброса ЛЖ.

**Таблица 8 – Характеристика параметров, оцененных с помощью МРТ сердца, у пациентов с фиброзом и без фиброза миокарда**

Показатели	С фиброзом (n=25)	Без фиброза (n=91)	p
Мужчины, n (%)	17 (68,0)	50 (54,9)	0,17
Медиана возраста, лет	48 (37;53)	32 (27;42)	<0,01
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	120 (92,5;146,5)	71 (61,0;81,0)	<0,01
Вклад массы папиллярных мышц,%	6,1 (5,7;7,6)	9,6 (6,2;12,1)	0,89
Толщина стенки ЛЖ, мм	11 (9;13)	8 (7;10)	<0,01
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	15 (12;18)	10 (9;13)	<0,01
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,1 (5;5,6)	5,1 (4,6;5,4)	0,17
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,4 (2,9;3,8)	3,2 (2,9;3,6)	0,54
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	73 (60,5;92,0)	75 (63,9;85)	0,93
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	22,0 (17,0;29,0)	26,4 (20,0;32,0)	0,27
Фракция выброса ЛЖ, %	67 (63;72)	67 (62;71)	0,74
Конечный диастолический размер ПЖ, мм	4,2 (3,7;4,8)	3,0 (2,6;3,4)	0,35
Конечный систолический размер ПЖ, мм	3,2 (2,6;3,5)	3,0 (2,6;3,4)	0,49

### **Поражение клапанов сердца**

У 30 (25,9%) из 116 больных была диагностирована недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. У 24 больных была диагностирована митральная регургитация I-II степени, аортального (у 6) и/или трикуспидального (12) клапанов. У 27 (90,0%) из 30 пациентов определялась недостаточность 1-2 степени и только у 3 пациентов – 3 степени. Поражения клапанов легочной артерии выявлено не было.

### **Заключение**

При МРТ гипертрофия миокарда ЛЖ была диагностирована у 50% взрослых пациентов с БФ. Частота ее зависела от возраста. У мужчин гипертрофия миокарда встречалась чаще и развивалась примерно на 10 лет раньше, чем у женщин. У 2/3 больных наблюдалась легкая или умеренная гипертрофия ЛЖ, в то время как тяжелая гипертрофия миокарда в основном отмечалась у пациентов с терминальной стадией ХБП, нуждавшихся в почечной заместительной терапии. У трети пациентов с гипертрофией миокарда были выявлены признаки интрамиокардиального фиброза. При БФ возможно развитие как симметричной, так и асимметричной гипертрофии ЛЖ.



### 3.3. Результаты ЭКГ и суточного холтеровского мониторирования ЭКГ

Результаты ЭКГ и холтеровского мониторирования анализировали у 116 больных (67 мужчин и 49 женщин, медиана возраста 34,5 лет), которым была выполнена МРТ сердца.

При суточном мониторировании ЭКГ нарушения ритма определялись у 13 (11,2%) из 116 больных, в том числе у 7 (10,4%) из 67 мужчин и 6 (12,2%) женщин (Таблица 9).

**Таблица 9 – Результаты ЭКГ и холтеровского монитоирования у 116 пациентов с БФ**

Показатели	Все (n=116)	Мужчины (n=67)	Женщины (n=49)	p
PQ, мс	130 (110;140)	122 (110;140)	130 (120;150)	0,23
PQ <120 мс, n (%)	44 (37,9)	25 (37,3)	19 (38,8)	0,54
QRS, мс	92 (84;100)	98 (90;104)	88 (84;96)	<0,01
QT, мс	400 (378;428)	396 (368;428)	412 (384;428)	0,12
QTс, мс	410 (401;430)	413 (402;433)	409 (401;426)	0,4
PR, мс	140 (120;156)	134 (112;152)	144 (128;164)	0,08
Индекс Соколова-Лайона, мВ	35 (27;44)	39 (32;57)	28 (24;36)	<0,01
Нарушения ритма и проводимости, n (%)				
Фибрилляция предсердий	9 (7,8)	5 (7,5)	4 (8,1)	0,58
Наджелудочковая экстрасистолия	4 (3,4)	2 (2,9)	2 (4,1)	0,57
Блокада левой ножки пучка Гиса	5 (4,3)	3 (4,5)	2 (4,1)	0,64
Блокада правой ножки пучка Гиса	10 (8,6)	5 (7,5)	5 (10,2)	0,43
Предсердно-желудочковая блокада	2 (1,7)	0	2 (4,1)	0,18

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.

У 15 (12,9%) на ЭКГ в покое были зарегистрированы различные нарушения проводимости в виде частичной или полной блокады левого или правой ножек пучка Гиса или предсердно-желудочковой-блокады 1 и 2 степени. Частота этих изменений также была сопоставимой у мужчин и женщин.

Медиана длительности интервала PQ достоверно не отличалась у мужчин и женщин, в то время как медиана длительности интервала QRS у мужчин достоверно превышала таковую у женщин ( $p < 0,01$ ). Медиана индекса Соколова-Лайона также была выше у мужчин.

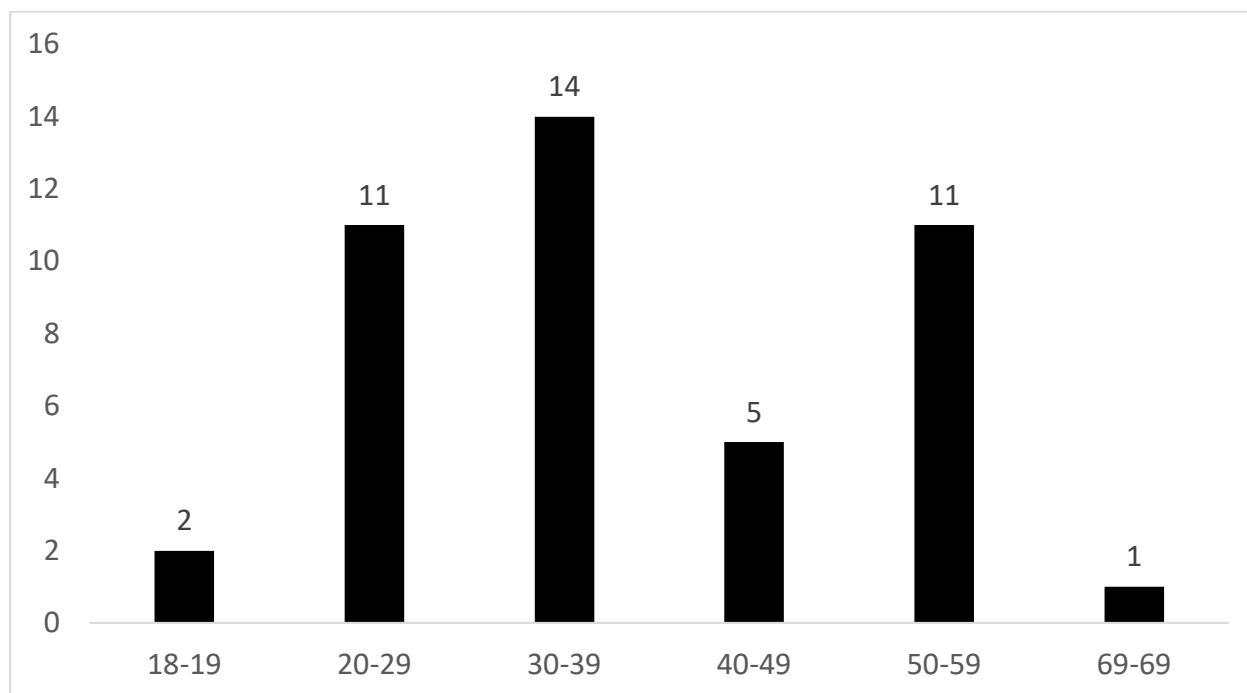
Мы сопоставили результаты ЭКГ и холтеровского мониторирования у пациентов, у которых определялась и не определялась гипертрофия левого желудочка при МРТ сердца. Гипертрофия миокарда сопровождалась достоверным увеличением медианы длительности интервалов QRS и QTc и индекса Соколова-Лайона (Таблица 10). Кроме того, у пациентов с гипертрофией левого желудочка достоверно чаще встречалась фибрилляция предсердий и частичная или полная блокада ножек Пучка Гиса.

**Таблица 10 – Сравнение результатов ЭКГ и холтеровского мониторирования у пациентов с гипертрофией левого желудочка и нормальной толщиной стенок миокарда**

Показатели	Без гипертрофии (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)	<0,02
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	64 (57;71)	98 (77;130)	<0,01
Фиброз по МРТ, n (%)	3 (5,2)	22 (37,9)	<0,01

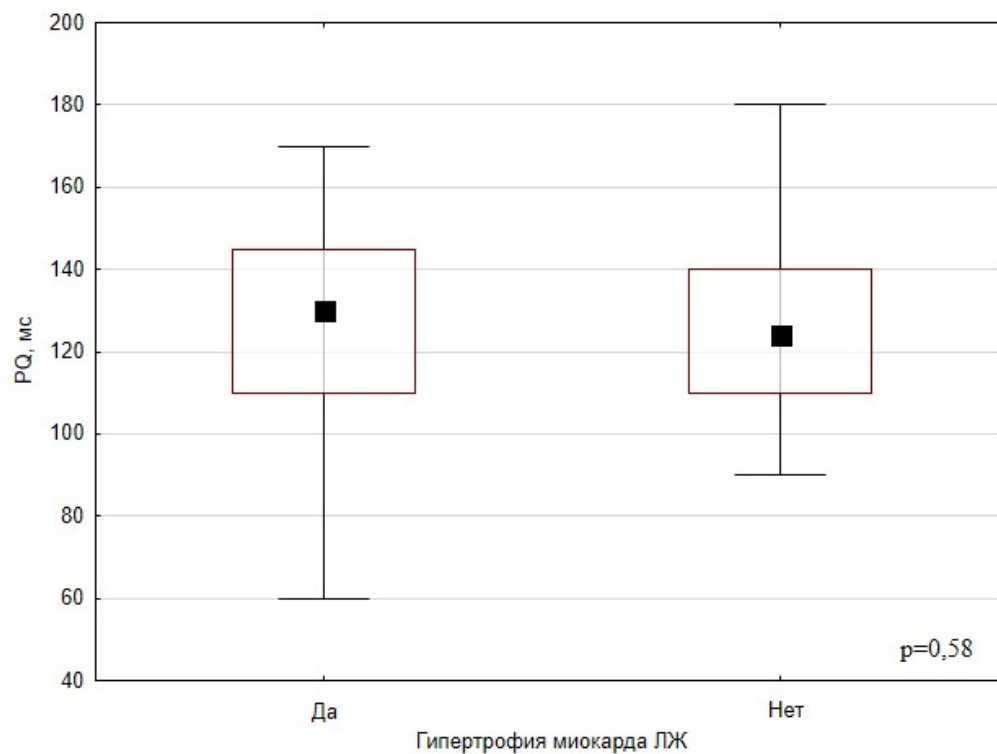
PQ, мс	124 (101;140)	130 (110;145)	0,95
PQ <120 мс, n (%)	22 (37,9)	22 (37,9)	0,58
QRS, мс	88 (84;96)	98 (88;108)	<0,01
QT, мс	396 (378;424)	408 (376;436)	0,59
QTс, мс	406 (399;418)	416 (406;435)	<0,01
PR, мс	140 (120;156)	140 (120;156)	0,84
Индекс Соколова-Лайона, мВ	28 (24;35)	43 (33;57)	<0,01
Нарушения ритма и проводимости, n (%)			
Фибрилляция предсердий	1 (1,7)	8 (13,8)	0,02
Наджелудочковая экстрасистолия	0	4 (6,9)	0,06
Блокада левой ножки пучка Гиса	0	5 (8,6)	0,03
Блокада правой ножки пучка Гиса	2 (3,4)	8 (13,8)	0,05
Предсердно-желудочковая блокада	2 (3,4)	0	0,25

Кроме того, мы изучили клиническое значение укорочения интервала PQ, которое считают ранним признаком поражения миокарда у пациентов с БФ. Снижение длительности интервала PQ<120 мс было выявлено в целом у 37,9% больных, а именно у 37,3% мужчин и 38,8% женщин (разница не достигала статистической значимости). Частота укорочения интервала PQ у пациентов с гипертрофией миокарда и нормальной толщиной стенок ЛЖ также не отличалась (37,9% и 37,9%, соответственно). Основную долю пациентов (60%) с укороченным интервалом PQ составили лица в возрасте от 20 до 40 лет (Рисунок 15).



**Рисунок 15 – Число пациентов с укороченным интервалом PQ в различных возрастных группах**

Медиана длительности интервала PQ не зависела от пола и наличия гипертрофии левого желудочка (Рисунок 16).



**Рисунок 16 – Медианы длительности интервала PQ у пациентов с гипертрофией левого желудочка и нормальной толщиной стенок миокарда**

Группы пациентов с укороченным и нормальным интервалом PQ не отличались по демографическим и электрокардиографическим показателям (Таблица 11). Частота нарушений ритма и проводимости также была сопоставимой в этих группах, за исключением наджелудочковой экстрасистолии, которая чаще встречалась в группе пациентов с укороченным интервалом PQ.

**Таблица 11 – Сравнение пациентов с укороченным интервалом PQ и его нормальными значениями**

Показатели	Укороченный интервал PQ (n=44)	Нормальные интервал PQ (n=72)	p
Мужчины, n (%)	25 (56,8)	42 (58,3)	0,51
Медиана возраста, лет	37 (29;50)	33 (26;55)	0,28
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	93 (69,9;107,0)	68 (59,0;110,))	0,78
Фиброз по МРТ, n (%)	10 (22,7)	15 (20,8)	0,49
QRS, мс	95 (88;102)	92 (84;100)	0,32
QT, мс	402 (380;428)	400 (376;424)	1,00
QTC, мс	413 (399;437)	400 (376;424)	0,66
Индекс Соколова-Лайона, мВ	38 (28;49)	33 (27;39)	0,07
Нарушения ритма и проводимости, n (%)			
Фибрилляция предсердий	3 (6,8)	6 (8,3)	0,53
Наджелудочковая экстрасистолия	4 (9,1)	0	0,02
Блокада левой ножки пучка Гиса	2 (4,5)	3 (4,2)	0,63
Блокада правой ножки пучка Гиса	4 (9,1)	6 (8,3)	0,57
Предсердно-желудочковая блокада	0	2 (2,8)	0,38

### **Заключение**

Наиболее значимым нарушением ритма у обследованных пациентов с БФ была фибрилляция предсердий, которая была выявлена в 7,8% случаев и с одинаковой частотой встречалась у женщин и мужчин. Кроме того, нередко наблюдались наджелудочковая экстрасистолия и нарушения проводимости,

однако они не имели клинического значения. Гипертрофия миокарда ассоциировалась с увеличением частоты нарушений ритма и проводимости. Результаты исследования не подтверждают клиническое значение укорочения интервала PQ, которое некоторые авторы считают ранним признаком поражения миокарда при БФ.

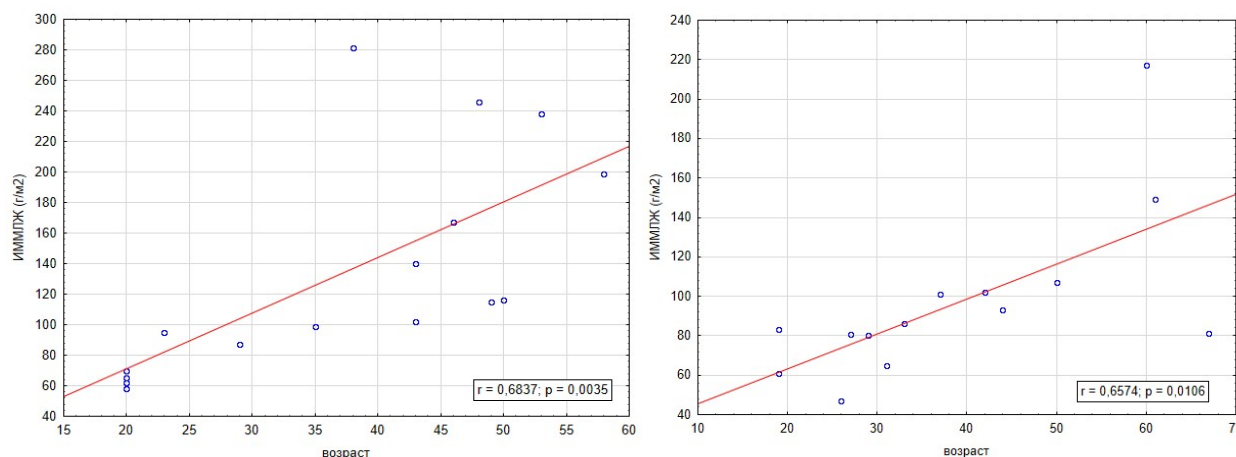
### 3.2. Результаты speckle-tracking эхокардиографии

Эхокардиография с определением миокардиальной работы была выполнена у 35 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 (Таблица 12). Примерно у 50% имелась гипертрофия ЛЖ, а у части пациентов при МРТ были выявлены очаги фиброза миокарда. Фракция выброса ЛЖ у всех пациентов была сохранной.

**Таблица 12 – Характеристика больных, которым проводили speckle-tracking эхокардиографию**

Показатели	Все (n=35)	Мужчины (n=20)	Женщины (n=15)	p
Возраст, лет	35,5 (26,0; 48,0)	35,5 (23,5; 47)	35,0 (27,0; 50)	0,1
Снижение а-галактозидазы А, n (%)	25/30 (83,3)	19 (95,0)	6/10 (60,0)	0,03
Медиана Lyso-GL3, нг/мл	26,8 (5,9;85,1)	83,6 (29,9;118)	7,7 (4,6;8,8)	<0,01
Ранние симптомы БФ, n (%)				
нейропатическая боль	23 (65,7)	12 (60,0)	11 (73,3)	0,32
ангиокератомы	11 (31,4)	10 (50,0)	1 (6,7)	0,01
вихревидная кератопатия	25 (71,4)	13 (43,3)	12 (48,0)	0,5
Поражение внутренних органов				
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	18 (51,4)	12 (60,0)	6 (40,0)	0,2
Очаги фиброза в ЛЖ (МРТ), n (%)	6/34 (17,6)	5 (20)	1/14 (7,1)	0,17
Инсульт, n (%)	6 (17,1)	4 (20,0)	2 (13,3)	0,48
ХБП 5Д, n (%)	4 (11,4)	4 (20,0)	0	0,09

Медиана ИММЛЖ, рассчитанного при эхокардиографии, у мужчин была выше, чем у женщин, при этом разница не достигла статистической значимости (115,0 и 86,0 г/м<sup>2</sup>, соответственно; p=0,19). С возрастом у мужчин и женщин ИММЛЖ увеличивался (Рисунок 17).



**Рисунок 17 – Корреляция между ИММЛЖ (г/м<sup>2</sup>) и возрастом (годы) у мужчин (слева) и женщин (справа)**

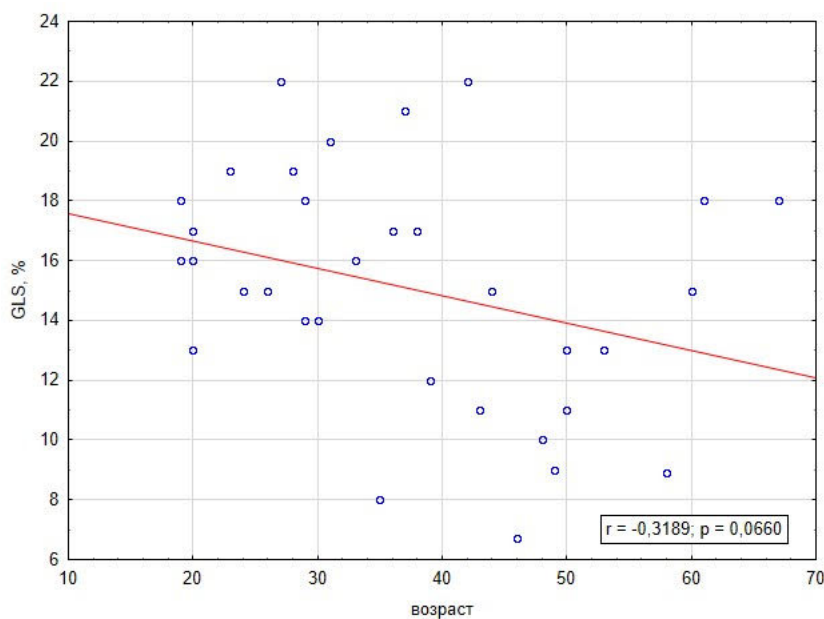
У мужчин медиана GLS была меньше, чем у женщин (13,5% и 18,0%, соответственно ( $p=0,02$ )). Кроме того, у мужчин эффективность глобальной работы (GWE) была ниже, чем у женщин, а показатель работы впустую (GWW) – наоборот, выше. В то же время индекс глобальной работы (GWI) и показатель глобальной конструктивной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

**Таблица 13 – Показатели миокардиальной работы у пациентов с болезнью Фабри**

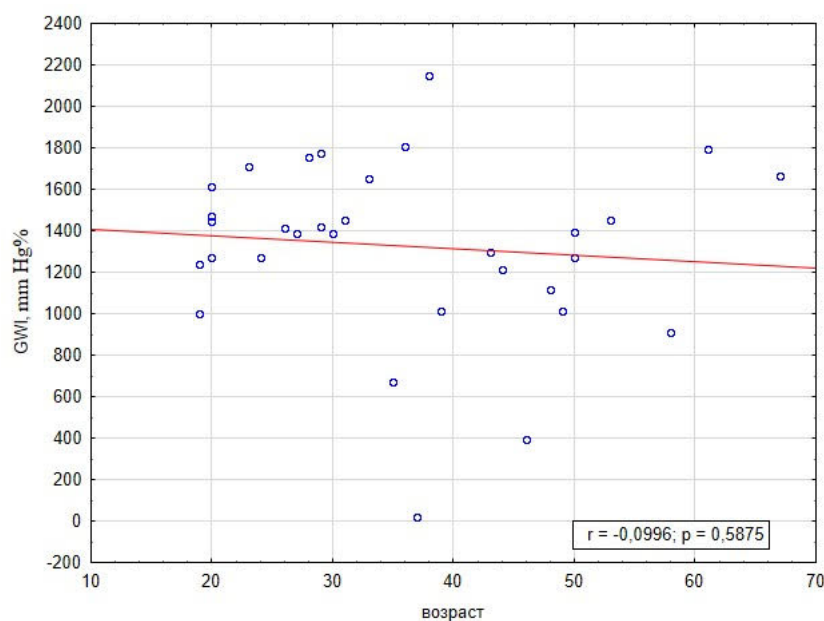
Показатели	Все (n=35)	Мужчины (n=20)	Женщины (n=15)	p
GLS, %	15,0 (12,0;18,0)	13,5 (10,5;16,5)	18,0 (15,0;20,0)	0,02
GWE, %	91 (88,0;94,0)	89 (86,5;91,5)	94 (92,0;96,0)	0,01
GCW, мм рт.ст.%	1761 (1395;1968)	1746 (1386;1983)	1765 (1671;1968)	0,75
GWW, мм рт.ст.%	150,0 (81,0; 210,0)	168,5 (131,0;278,0)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

GLS и GWE снижались с возрастом, в то время как другие показатели миокардиальной работы не зависели от возраста (Рисунки 18-22).

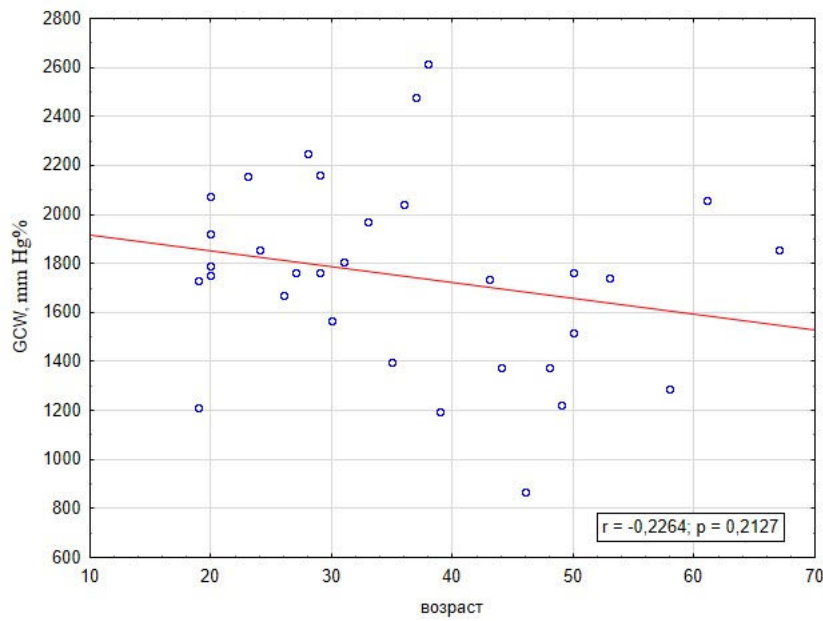




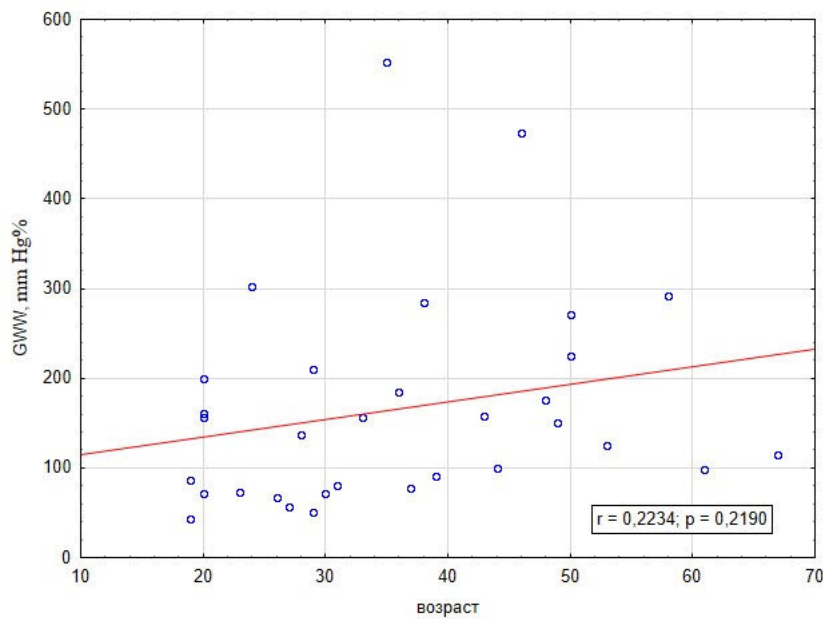
**Рисунок 18 – Корреляция между GLS (глобальная продольная деформация) и возрастом (годы)**



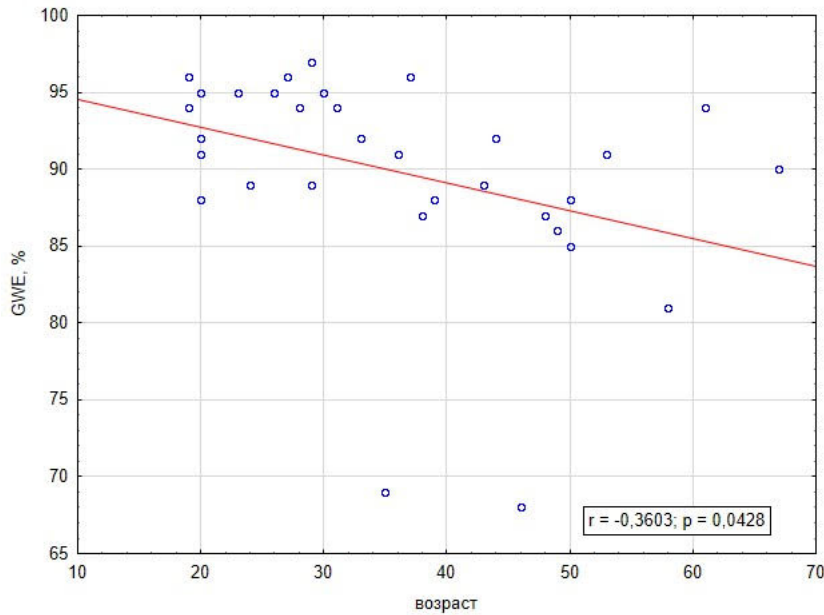
**Рисунок 19 – Корреляция между GWI (индекс глобальной работы) и возрастом (годы)**



**Рисунок 20 – Корреляция между GCW (глобальной конструктивной работой) и возрастом (годы)**

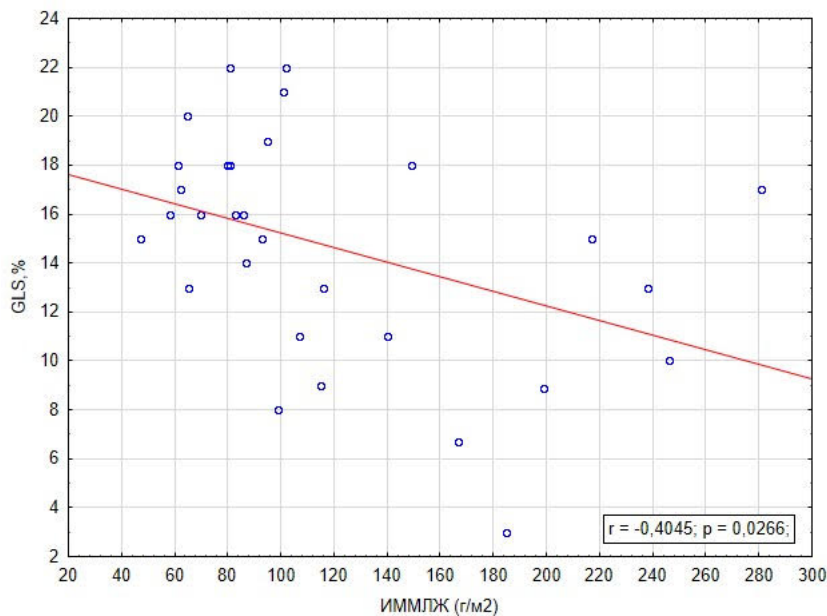


**Рисунок 21 – Корреляция между GWW (показатель работы впусую) и возрастом (годы)**

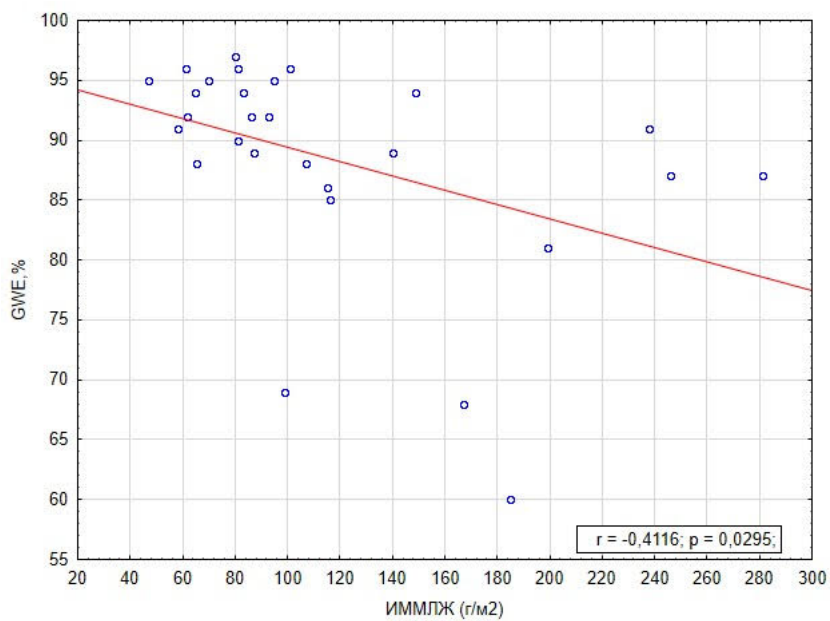


**Рисунок 22 – Корреляция между GWE (эффективность глобальной работы) и возрастом (годы)**

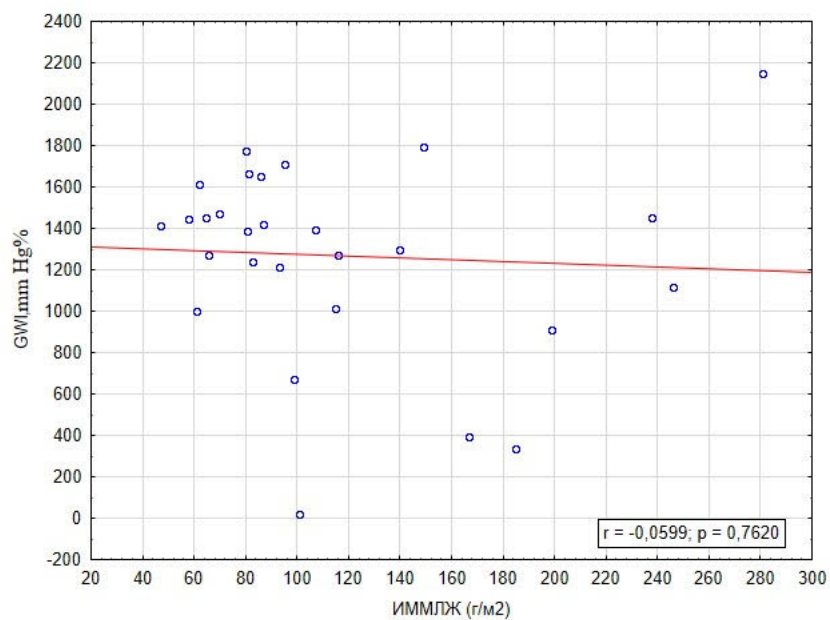
Наращение массы миокарда сопровождалось достоверным снижением GLS и GWE и увеличением GWW, в то время как корреляция между массой миокарда и GCW и GWI отсутствовала (Рисунки 23-27)



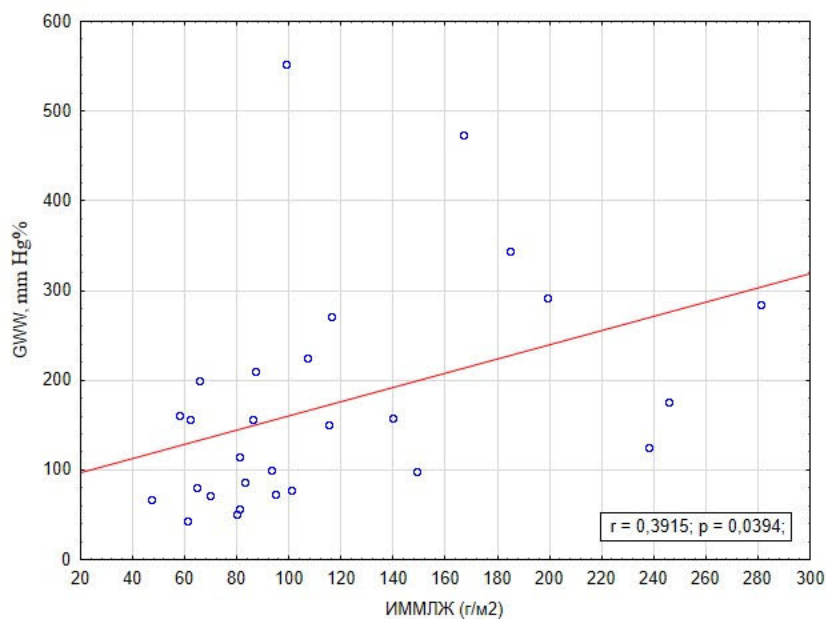
**Рисунок 23 – Корреляция между GLS (глобальная продольная деформация) и ИММЛЖ**



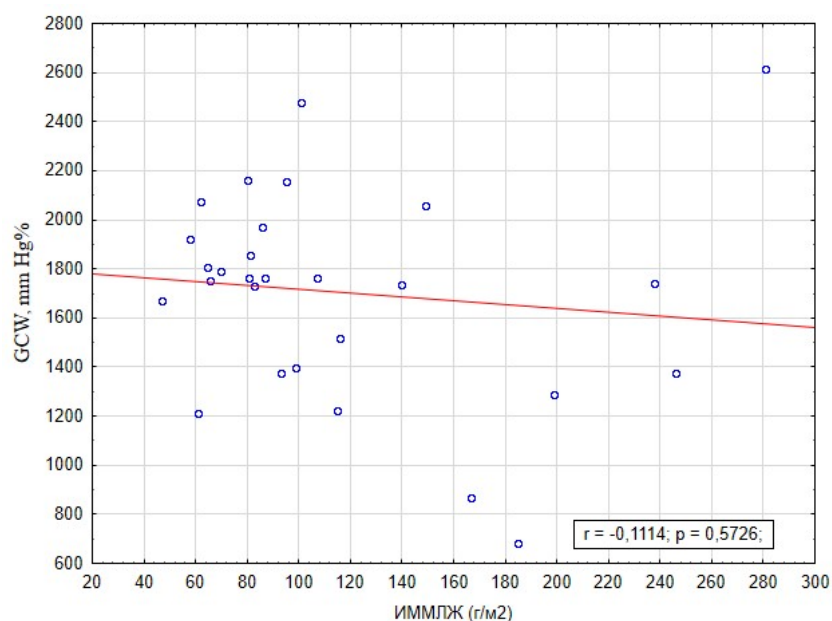
**Рисунок 24 – Корреляция между GWE (эффективность глобальной работы) и ИММЛЖ**



**Рисунок 25 – Корреляция между GWI (индекс глобальной работы) и ИММЛЖ**



**Рисунок 26 – Корреляция между GWW (показатель работы впустую) и ИММЛЖ**



**Рисунок 27 – Корреляция между GCW (глобальной конструктивной работе) и ИММЛЖ**

GLS и показатели миокардиальной работы были проанализированы в группах пациентов, у которых определялась ( $n=18$ ) или отсутствовала ( $n=17$ ) гипертрофия левого желудочка (Таблица 15). 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 трети больных с гипертрофией левого желудочка при МРТ сердца определялись признаки заместительного фиброза миокарда.

**Таблица 14 – 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 <sup>2</sup>	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

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

В качестве примера на Рисунке 28 приведены показатели миокардиальной работы у 48-летнего пациента с классическим вариантом БФ, у которого определялись выраженные гипертрофия миокарда (толщина ЗС левого желудочка – 19 мм, МЖП – 20 мм). В представленном наблюдении обращают на себя внимание снижение GLS, GCW, GWE и повышение GWW. При МРТ определялся интрамиокардиальный фиброз в базальном нижнебоковом сегменте левого желудочка. В этом же сегменте выявлено наиболее значимое снижение миокардиальной работы.

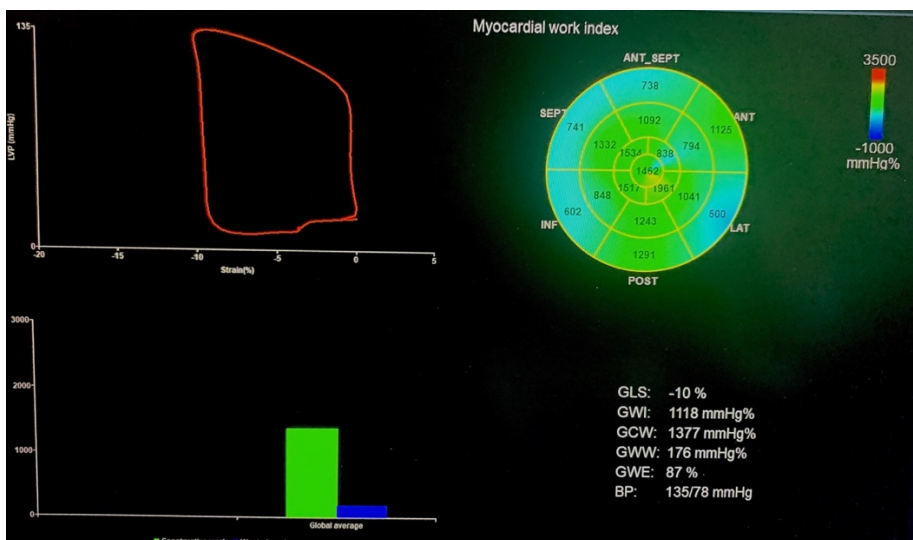
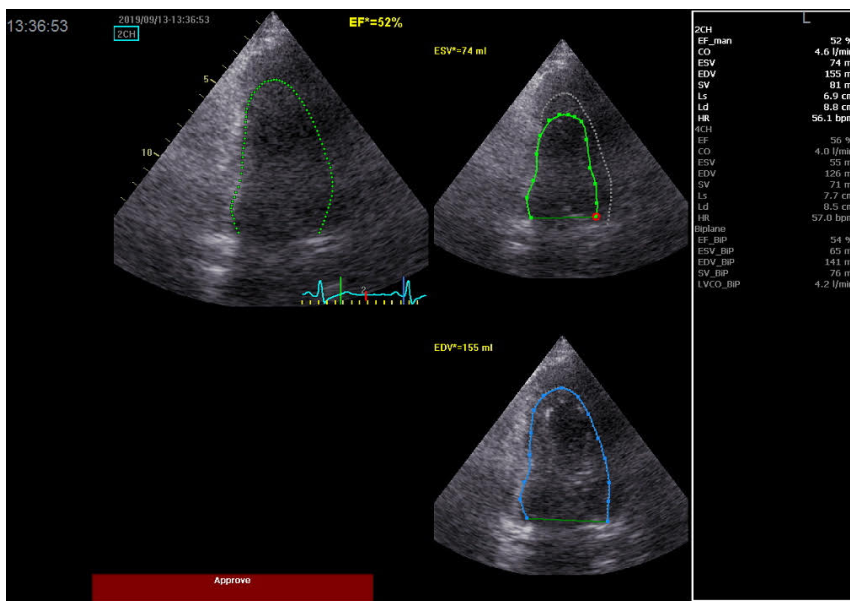
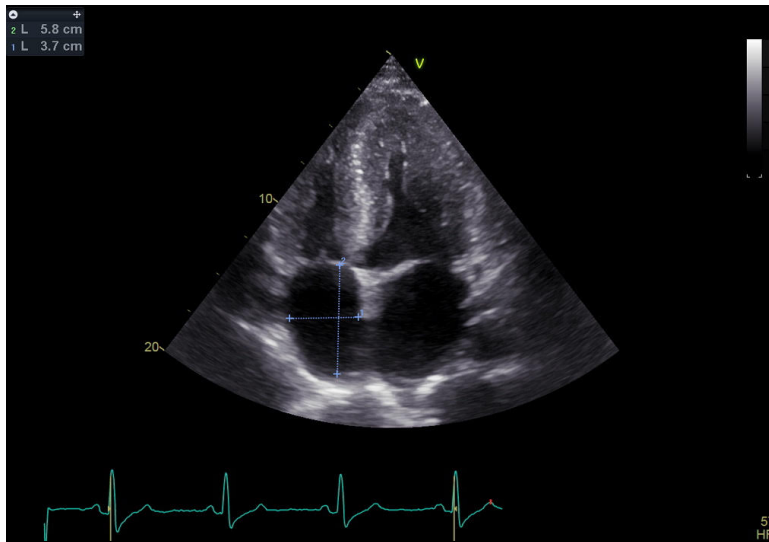


Рисунок 28 – GLS и показателей миокардиальной работы у 48-летнего пациента с БФ с поражением сердца

## **Заключение**

Результаты speckle-tracking эхокардиографии свидетельствуют о том, что у пациентов с БФ, сопровождающейся гипертрофией левого желудочка, при отсутствии явной систолической дисфункции (т.е. снижения фракции выброса) наблюдаются снижение GLS и ухудшение показателей миокардиальной работы, в том числе снижение глобальной конструктивной работы, эффективности глобальной работы и повышение показателя работы впустую.



### 3.3. Исходы поражения сердца

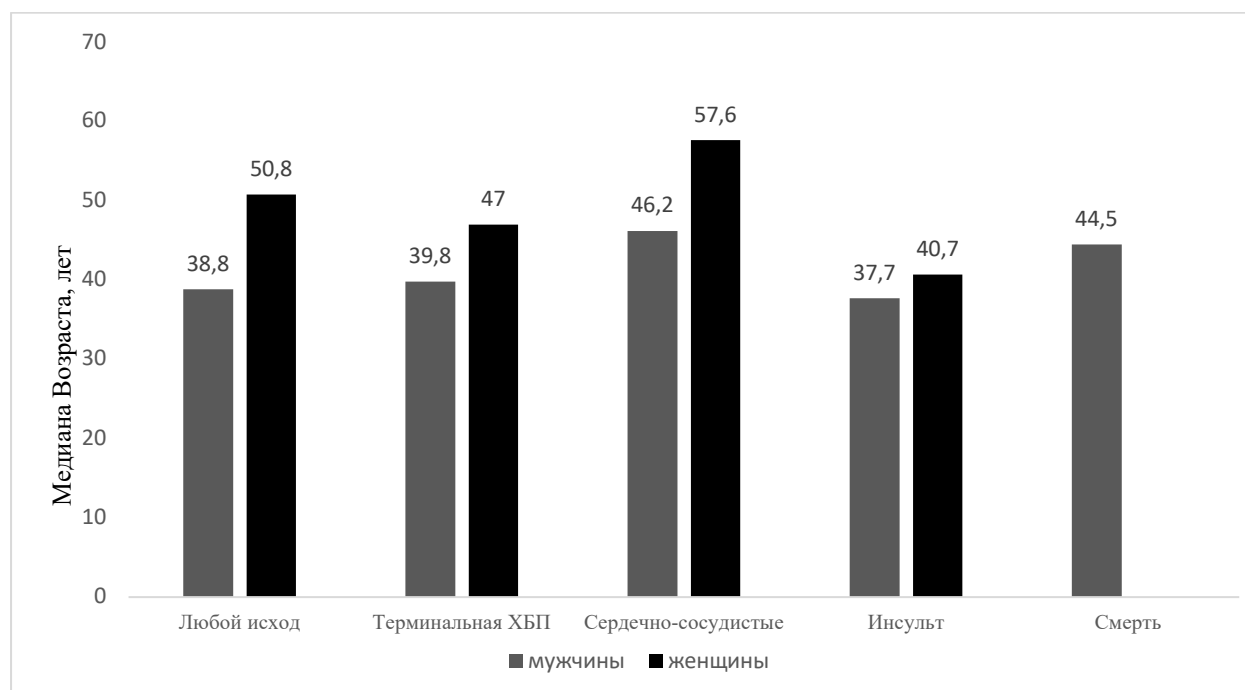
Неблагоприятные исходы БФ, в том числе ХБП, требовавшая гемодиализа, сердечно-сосудистые осложнения (ХСН или клинически значимые аритмии), инсульт или смерть, были выявлены примерно у половины пациентов (47,7%) (Таблица 15).

**Таблица 15 – Клинические исходы болезни Фабри и медианы возраста на момент наступления неблагоприятного события**

Исходы	Все (n=150)	Мужчины (n=98)	Женщины (n=52)	p
Любой исход, n (%)	70 (47,7)	57 (58,2)	13 (25)	<0,01
Медиана возраста, лет	41,0 (34,0;49,0)	38,8 (34,0;45,0)	50,8 (48,0;62,0)	<0,01
Терминальная ХПН, n (%)	44 (29,3)	42 (42,9)	2 (3,8)	<0,01
Медиана возраста, лет	40,1 (33,5;47,0)	39,8 (34,0;47,0)	47,0 (32,0;62,0)	0,69
Сердечно-сосудистые исходы, n (%)				
Клинически значимые аритмии, n (%)	16 (10,6)	11 (11,2)	5 (9,6)	0,49
Фибрилляция предсердий	12 (8,0)	9 (9,2)	3 (5,8)	0,35
Пароксизмальная желудочковая тахикардия	2 (1,3)	1 (1,0)	1 (1,9)	0,34
Слабость синусового узла	1 (0,6)	1 (1,0)	0	0,65
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	1 (0,6)	0	1 (1,9)	0,35
Радиочастотная катетерная абляция	5 (3,3)	2 (2,0)	3 (5,7)	0,23
Имплантация водителя ритма,	5 (3,3)	2 (2,0)	3 (5,8)	0,23
Имплантация кардиовертера	1 (0,7)	0	1 (1,9)	0,35
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	3 (2,0)	2 (2,0)	1 (1,9)	0,42
Медиана возраста, лет	50,6 (43,0;58,0)	46,2 (43,0;52,0)	57,6 (49,0;63,0)	<0,01
Инсульт, n (%)	28 (18,7)	23 (23,5)	5 (6,1)	0,03

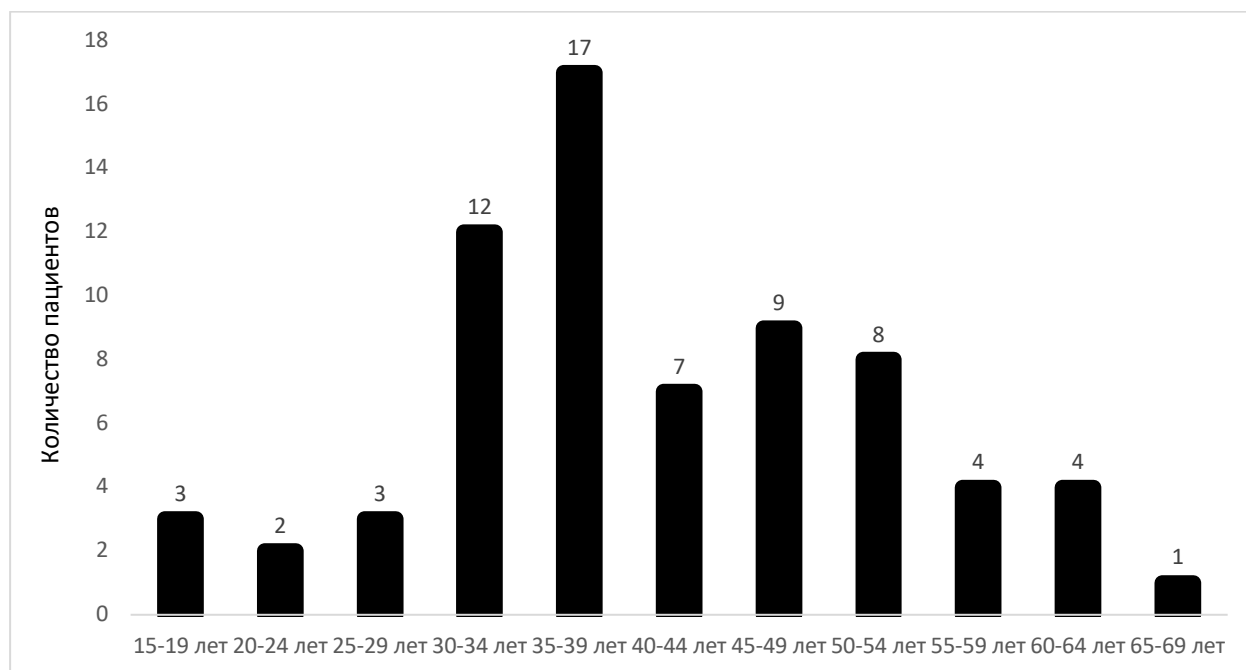
Медиана возраста, лет	38,3 (32,0;39,0)	37,7 (32,0;49,0)	40,7 (23,0;51,0)	0,59
Смерть, n (%)	14 (9,3)	14 (14,3)	0	<0,01
Внезапная	11 (7,3)	11 (11,2)	0	-
Инсульт	2 (1,3)	2 (2,0)	0	-
Другие причины	1 (0,6)	1 (1,0)	0	-
Медиана возраста, лет	44,4 (39,5;46,6)	44,4 (39,5;46,6)	0	-

Частота у мужчин была выше в два раза, чем у женщин (58,2% и 25,0%, соответственно;  $p < 0,01$ ). На момент наступления первого исхода во всей выборке медиана возраста составила 41,0 год, и у мужчин была достоверно ниже, чем у женщин (38,8 и 50,8 лет, соответственно) (Рисунок 29).



**Рисунок 29 – Медиана возраста мужчин и женщин на момент развития неблагоприятных исходов**

Большинство неблагоприятных исходов происходили в возрасте старше 30 лет, только у 6 больных они были обнаружены в более молодом возрасте (хроническая болезнь почек, требовавшая гемодиализа, у 3 больных и инсульт у 3 пациентов) (Рисунок 30).



**Рисунок 30 – Распределение пациентов по возрасту на момент развития первого исхода**

В нашем исследовании неблагоприятный прогноз в основном определялся поражением почек, в частности развитие терминальной стадии ХБП наблюдалось почти в трети случаев (29,3%). Частота ее у мужчин была сильно выше, чем у женщин (42,9% и 3,8%, соответственно;  $p < 0,01$ ), хотя разница медианы возраста на момент начала лечения гемодиализом у пациентов разного пола не достигла статистической значимости (39,8 и 47,0 лет, соответственно). Инсульт был вторым по частоте неблагоприятным исходом и наблюдался у 18,7% пациентов. Он также встречался чаще у мужчин, чем у женщин (23,5% и 6,1%, соответственно;  $p = 0,03$ ). Возраст на момент развития острого нарушения мозгового кровообращения была одинаковой (медиана около 40 лет) у мужчин и женщин.

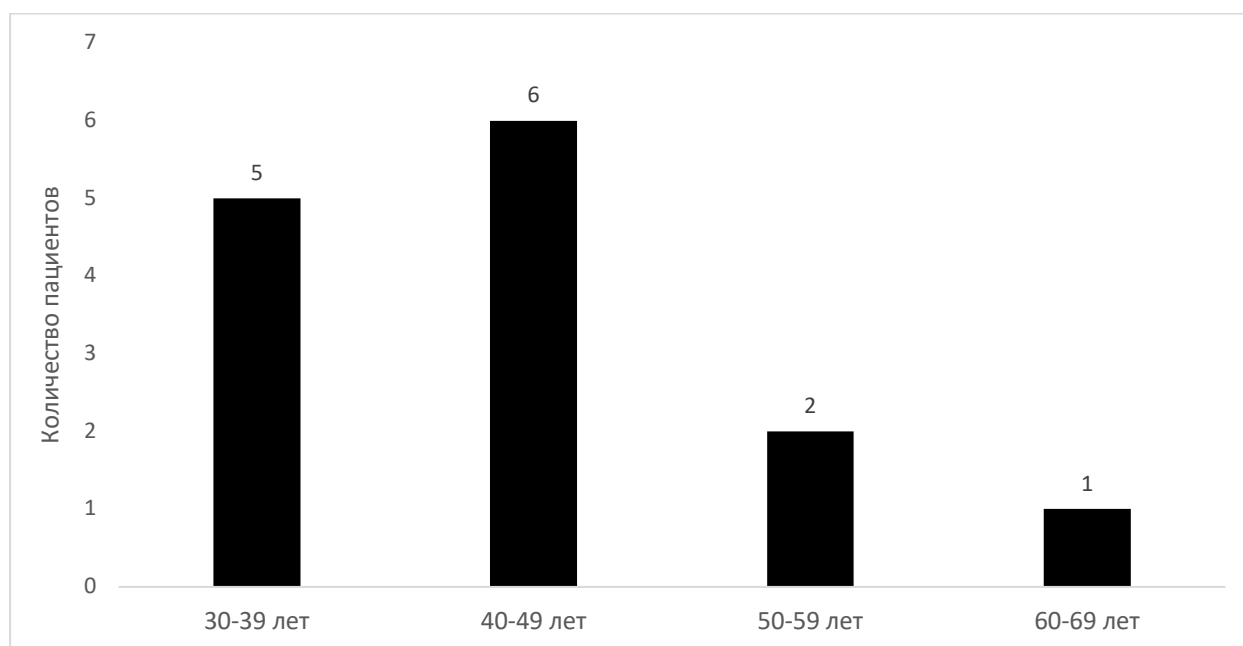
Сердечная недостаточность и клинически значимые аритмии были обнаружены у 10,6% больных. Чаще всего это была фибрилляция предсердий (в 12 из 16 случаев). Частота сердечно-сосудистых осложнений была схожей у мужчин и женщин, но у мужчин они развивались в более молодом возрасте (медиана 46,2 и 57,6 лет, соответственно;  $p < 0,01$ ).

Среди обследованных пациентов умерло 14 (9,3%) из 150 больных (медиана возраста составила 44,5 года) (Таблица 16), в том числе 11 – в возрасте от 30 до 50

лет (Рисунок 31). Тринадцать (92,9%) из 14 больных с БФ умерли от сердечно-сосудистых причин, в том числе 11 – внезапно и 2 – от повторного инсульта.

**Таблица 16 – Сравнение умерших и выживших пациентов с БФ**

Исходы	Умершие (n=14)	Выжившие (n=136)	p
Медиана возраста, лет	44,5 (39,0;47,0)	41,0 (34,0;52,0)	0,41
Мужчины, n (%)	14 (100,0)	84 (61,8)	<0,01
Терминальная ХПН, n (%)	12 (85,7)	32 (23,5)	<0,01
Гипертрофия миокарда ЛЖ, n (%)	11 (78,6)	83 (61,0)	0,16
Инсульт, n (%)	5 (35,7)	23 (16,9)	0,09
Клинически значимые аритмии, n (%)	3 (21,4)	13 (9,6)	0,17



**Рисунок 31 – Распределение пациентов по возрасту на момент смерти**

Все пациенты, которые умерли в нашем исследовании были мужчинами, 12 больных проходили лечение гемодиализом. 11 из 12 пациентов, получавших почечную заместительную терапию, умерли внезапно, а 1 – от инфекционных осложнений. Смертность была значительно выше среди пациентов, получавших лечение гемодиализом, 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 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 многофакторной регрессионной модели (Таблица 17).

**Таблица 17 – Факторы риска смерти у пациентов с болезнью Фабри**

Показатели	Однофакторный анализ ОР (95% ДИ)	Многофакторный анализ ОР (95% ДИ)
Пол (мужской)	н/п	н/п
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	2,39 (0,53-10,71)	-

### **Заключение**

Примерно у половины обследованных с БФ были выявлены неблагоприятные исходы заболевания, в том числе терминальная хроническая болезнь почек, инсульт, клинически значимые аритмии, ХСН и смерть, которые развивались в молодом возрасте (медиана 42 года). Смертность в целом составила 9,3%, в том числе 14,3% среди мужчин и 0% среди женщин. Большинство умерших пациентов (85,7%) страдали терминальной стадией хронической почечной недостаточности и погибли от сердечно-сосудистых причин. Помимо мужского пола факторами риска смерти была терминальная почечная недостаточность (отношение рисков; 4,49; ДИ 1,14-17,7;  $p=0,03$ ), в то время неблагоприятное прогностическое значение гипертрофии миокарда, продемонстрированное при однофакторном анализе (отношение рисков; 8,18; ДИ 1,07-62,25;  $p=0,04$ ) не было подтверждено при многофакторной регрессионной модели

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании частота гипертрофии левого желудочка по данным МРТ среди 116 больных с БФ составила 50%. У мужчин ее частота была почти в два раза выше, чем у женщин (61,2% и 34,7%, соответственно), однако разница не достигла статистической значимости. Похожие данные были получены в зарубежных исследованиях, в которых гипертрофию миокарда наблюдали примерно у половины мужчин и трети женщин, страдающих этим заболеванием [57; 73]. Похожими были и результаты исследований, в которых для диагностики поражения сердца при БФ использовали не эхокардиографию, а МРТ [34; 64]. Этот метод считается более надежным методом выявления гипертрофии левого желудочка при этом заболевании [96]. У мужчин и женщин с болезнью Фабри ИММЛЖ увеличивается с возрастом, поэтому частота гипертрофии миокарда в когорте таких больных зависит от их среднего возраста (или медианы). В нашем исследовании пациенты с гипертрофией миокарда были значительно старше больных, у которых утолщение стенок ЛЖ отсутствовало (43,5 и 28,0 лет, соответственно). Кроме того, как у мужчин, так и женщин индекс ММЛЖ коррелировал с возрастом ( $r=0,4917$ ;  $p=0,0147$ ; и  $r=0,5216$ ;  $p=0,0005$ , соответственно). У детей и подростков с БФ не встречается гипертрофия ЛЖ, а ММЛЖ может постепенно увеличиваться после 20-30 лет. Таким образом, развитие тяжелого поражения сердца в детском или подростковом возрасте требует исключения не болезни Фабри, а других редких наследственных заболеваний, которые могут сопровождаться гипертрофией ЛЖ, например болезнь Данона [39]. Возраст самого молодого пациента, у которого выявлено утолщение стенок ЛЖ, составил 24 года.

По данным метода Каплана-Мейера, у женщин гипертрофия левого желудочка развивается примерно на 10 лет позже, чем у мужчин. Это отражает тип наследования БФ. У женщин мутантный ген находится в гетерозиготном состоянии, поэтому заболевание в целом характеризуется более легким течением и более поздним поражением органов-мишеней. Однако, наши данные

подтверждают, что женщин не следует считать «здоровыми» носительницами мутантного гена, учитывая высокую частоту гипертрофии ЛЖ среди пациенток молодого возраста (медиана 37,0 лет).

В нашем исследовании у 2/3 пациентов с БФ определялась легкая или умеренная гипертрофия ЛЖ, т.е. толщина задней стенки или межжелудочковой перегородки не превышала 15 мм. Максимальная их толщина составила 16 и 24, соответственно. При этом выраженная гипертрофия ЛЖ в большинстве случаев отмечалась у пациентов с терминальной стадией ХБП, которые получали заместительную почечную терапию. Гипертрофия ЛЖ наблюдается практически у всех пациентов, находящихся на программном гемодиализе, и обусловлена различными факторами, включая перегрузку давлением и объемом, анемию, артериальную гипертензию, активацию нейрогуморальных систем и др. [83]. В связи с этим наличие более выраженной гипертрофии миокарда у пациентов с БФ и терминальной ХБП было ожидаемым результатом исследования. У трети больных с выраженной гипертрофией ЛЖ отсутствовало значительное снижение функции почек.

Некоторые авторы указывают, что типичным признаком поражения сердца при БФ, отличающим его от некоторых других заболеваний, сопровождающихся утолщением стенок сердца, является увеличение вклада массы папиллярных мышц в общую массу ЛЖ до 20% (в норме около 8%) [64; 93]. Однако мы не подтвердили эту гипотезу. У обследованных нами пациентов с БФ и гипертрофией миокарда медиана вклада массы папиллярных мышц составляла 6,4% и была даже недостоверно меньше, чем у пациентов без гипертрофии ЛЖ. По нашему мнению, придавать большое значение преимущественной гипертрофии папиллярных мышц при проведении дифференциального диагноза между БФ и другими заболеваниями, сопровождающимися гипертрофией ЛЖ, в частности гипертрофической кардиомиопатией, вряд ли, следует.

Типичным признаком поражения сердца при БФ считают концентрическую гипертрофию ЛЖ [107], что отличает это заболевание от гипертрофической

кардиомиопатии, при которой обычно отмечается асимметричное утолщение МЖП, приводящее к появлению градиента давления в области выносящего тракта ЛЖ [98]. Для устранения выраженной обструкции ЛЖ может потребоваться оперативное вмешательство. Однако наши данные не подтверждают тот факт, что для БФ характерна именно симметричная гипертрофия ЛЖ. В нашей когорте более чем у половины пациентов с гипертрофией миокарда выявлено асимметричное утолщение МЖП, а отношение ее толщины и толщины стенки левого желудочка составляло 1,3 или более. Более того, у 1 пациента выраженная асимметричная гипертрофия сопровождалась обструкцией выносящего тракта ЛЖ, в связи с чем ему было проведено иссечение части миокарда. Полученные данные свидетельствуют о том, что неравномерное распределение гипертрофии миокарда, которое считают характерным для гипертрофической кардиомиопатии, не исключает диагноз БФ. Обструкцию выносящего тракта левого желудочка также является обязательным признаком гипертрофической кардиомиопатии.

Гипертрофия миокарда, в том числе выраженная, чаще всего не сопровождалась изменениями объемов ЛЖ, в том числе дилатацией левого предсердия. Хотя медиана размера левого предсердия у пациентов с гипертрофией левого желудочка превышала таковую у больных без гипертрофии миокарда (4,0 и 3,7 мм, соответственно), тем не менее, выраженная дилатация этой камеры сердца обычно отсутствовало. Медиана фракции выброса ЛЖ у пациентов с гипертрофией миокарда и без гипертрофии была одинаковой. Снижение этого показателя отмечалось в единичных случаях. Несмотря на отсутствие признаков систолической дисфункции ЛЖ (т.е. снижения фракции выброса), при speckle-tracking ЭХОКГ у пациентов с болезнью Фабри, сопровождающейся гипертрофией ЛЖ, было обнаружено снижение глобальной продольной деформации и ухудшение показателей миокардиальной работы, в том числе снижение глобальной конструктивной работы (GCW), эффективности глобальной работы (GWE) и повышение показателя работы впустую (GWW). Dai-Yin Lu и соавт. также выявили снижение GLS на фоне развития гипертрофии левого желудочка у пациентов с БФ



[77], причем у мужчин этот показатель был ниже, чем у женщин, независимо от наличия гипертрофии миокарда. Это позволило авторам предположить, что снижение GLS в базальной части ЛЖ может быть ранним признаком поражения сердца при болезни Фабри, предшествующим развитию гипертрофии миокарда. В нашем исследовании медиана GLS также была меньше, чем у женщин (13,5% и 18,0%, соответственно ( $p=0,02$ )). У мужчин эффективность глобальной работы (GWE) была ниже, чем у женщин, а показатель работы впустую (GWW) – наоборот, выше.

Как указано выше, к числу ранних признаков поражения сердца при болезни Фабри относят укорочение интервала PQ на ЭКГ. Antezana-Chavez и соавт. [22] сопоставили изменения на ЭКГ у 26 пациентов с БФ и 33 больных гипертрофической кардиомиопатией. Частота блокады правой ножки пучка Гиса у пациентов с БФ была достоверно выше, чем в контрольной группе (27% и 6%, соответственно;  $p=0,03$ ), а медиана длительности интервала PQ – короче (140 против 160 мс;  $p=0,004$ ). По данным многофакторного анализа, укорочение интервала PQ и блокада правой ножки пучка Гиса достоверно ассоциировались с БФ. По мнению авторов, эти показатели могут иметь определенное диагностическое значение. В нашем исследовании укорочение интервала PQ менее 120 мс было выявлено у 37,9% пациентов, в том числе у 37,3% мужчин и 38,8% женщин. Частота укорочения интервала PQ достоверно не отличалась у пациентов с гипертрофией миокарда и нормальной толщиной стенок ЛЖ. Частота частичной или полной блокады левой или правой ножек пучка Гиса у пациентов с гипертрофией ЛЖ была достоверно выше, чем у пациентов без гипертрофии миокарда, однако эти изменения встречались реже, чем в описанном выше исследовании. По нашему мнению, укорочения интервала PQ и нарушения внутрижелудочковой проводимости, вряд ли, имеют существенное значение в диагностике или дифференциальной диагностике поражения сердца при БФ.

Поражению клапанов сердца происходит из-за инфильтрации гликофинголипидами и вторичного фиброза и кальциноза створок. По данным

ЭХОКГ у 111 пациентов с болезнью Фабри изменения функции клапанов сердца выявлялись в 73% случаев, при этом в большинстве случаев только незначительная регургитация [147]. Умеренная недостаточность или стеноз клапанов сердца определялись в единичных случаях. В нашем исследовании недостаточность митрального, аортального и/или трикуспидального клапанов определялась при МРТ у каждого четвертого пациента с БФ. Практически во всех случаях определялась регургитация I-II степени. Недостаточность клапанов нередко наблюдается и у «здоровых» людей, поэтому нельзя исключить, что выявленные небольшие нарушения функции клапанов во многих случаях и не были связаны с БФ. Например, в корейском исследовании среди 23254 пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет, у которых отсутствовали какие-либо признаки поражения сердца, недостаточность различных клапанов сердца при эхокардиографии была выявлена в 9,4% случаев [61]. В большинстве случаев она была легкой или умеренной, а выраженная регургитация определялась только в 0,9% случаев. Частота нарушений функции клапанов была выше у пациентов в возрасте 75 лет и старше. В нашем исследовании принимали участие пациенты более молодого возраста, а частота нарушений функции клапанов у них была выше, чем в корейском исследовании. Изменения выявленные во всех случаях не имели клинического значения. Отсутствие тяжелого поражения клапанов сердца отличает болезнь Фабри от некоторых других лизосомных болезней накопления [13].

Основным достоинством МРТ является возможность оценки фиброза миокарда. Фиброз миокарда обладает важным прогностическим значением и ассоциируется со снижением эффективности фермент-заместительной терапии [26]. По данным D. Dea и соавт. рубцовые изменения выявлялись почти у половины из 39 пациентов с болезнью Фабри [34], а по данным R. Kozog и соавт. – примерно у трети из 50 больных [64]. Очаги фиброза могут выявляться и при отсутствии гипертрофии левого желудочка. Была предложена гипотеза, что женщины склонны к более раннему развитию фиброза, чем мужчины [92]. В нашем исследовании очаги были выявлены у 21,5% из 116 больных с болезнью Фабри, в

том числе у 37,9% пациентов с гипертрофией миокарда и у 5,2% больных без гипертрофии левого желудочка. Среди пациентов с очагами фиброза около 2/3 составляли мужчины, что, вероятно, отражало более высокую частоту гипертрофии миокарда у пациентов мужского пола. При этом частота позднего фиброза миокарда достоверно не отличалась у женщин и мужчин. Очаги фиброза у большинства больных локализовались в базальных (80,0%) или средних (40,0%) частях левого желудочка, преимущественно переднебоковых и заднебоковых сегментах. Медиана ИММЛЖ у пациентов с фиброзом превышала таковую у больных без фиброза (120 и 71 г/м<sup>2</sup>, соответственно). Схожие результаты были получены при сравнении толщины стенки ЛЖ и МЖП. Развитие фиброза не сопровождалось изменениями размеров ЛЖ и ЛП и фракции выброса ЛЖ. Пациенты с фиброзом миокарда были старше больных, у которых фиброз не определялся. В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что развитие фиброза миокарда чаще всего отражает естественную эволюцию поражения сердца.

У большинства обследованных нами пациентов с БФ гипертрофия левого желудочка не сопровождалась какими-либо клиническими симптомами. Нарушения ритма были главными проявлениями поражения сердца при болезни Фабри, в особенности фибрилляция предсердий, в то время как хроническая сердечная недостаточность встречалась редко. В целом клинически значимые нарушения наблюдались у 10,6% пациентов, а их частота существенно не отличалась у мужчин и женщин. Фибрилляция предсердий была зарегистрирована в 8,0% случаев. Частота ее была несколько выше у мужчин, однако разница между пациентами разного пола не достигла статистической значимости.

По нашим данным не наблюдалось случаев инфаркта миокарда у обследованных пациентов. У некоторых пациентов боли в сердце и выраженные изменения на ЭКГ, ошибочно расценивались как инфаркт миокарда. В регистре FOS частота инфаркта миокарда среди 704 пациентов с БФ составила всего 1,8%, а частота вмешательств на коронарных артериях – 0,7% [73]. Эти данные

свидетельствуют о том, что боль в сердце при болезни Фабри чаще связана с увеличением потребности миокарда в кислороде на фоне гипертрофии левого желудочка, а не с поражением коронарных артерий.

По нашим данным информированность врачей о болезни Фабри сохраняется низкой, при этом за последние годы количество больных с диагнозом болезни Фабри в Российской Федерации значительно увеличилось. Тем не менее, только у четверти пациентов диагноз был заподозрен врачом на основании клинических проявлений, в остальных случаях болезнь была диагностирована в результате общенационального скрининга, проводившегося в российских отделениях гемодиализа, или семейного скрининга. Медиана срока от появления симптомов до установления диагноза составила около 20 лет, несмотря на то что у большинства больных наблюдались типичные клинические симптомы БФ, такие как акропарестезии, ангиокератомы и/или гипонидроз/ангидроз. Поздняя диагностика болезни Фабри отмечается и в других странах. По данным регистра FOS, в 2007-2013 гг. медиана срока до установления диагноза БФ в Европе и других странах мира составила 10,5 лет у взрослых и 4,0 года у детей, причем эти показатели достоверно не изменились по сравнению с предыдущим 5-летним сроком [116].

Предполагать диагноз БФ у пациентов с гипертрофией миокарда неясного генеза целесообразно в следующих случаях:

- Наличие ранних симптомов БФ (акропарестезии, сниженное потоотделение, ангиокератомы) с детского или подросткового возраста.
- Развитие поражения сердца в молодом возрасте (после 20 лет).
- Системность заболевания: поражение почек (протеинурия, снижение расчетной СКФ), кожи, центральной (очаги в белом веществе, ОНМК или ТИА в молодом возрасте) и периферической (акропарестезии) нервной системы, органа зрения (вихревидная кератопатия, катаракта Фабри).
- Наличие заболевания у родственников пациента.

Часто классические симптомы БФ могут трактоваться неправильно, например, акропарестезии у подростка иногда расценивались как боли в суставах,

которые в сочетании с повышением температуры тела, СОЭ и СРБ были основанием для различных ревматологических диагнозов. Хронический пиелонефрит или гломерулонефрит у взрослых пациентов могут быть “масками” БФ. При сборе семейного анамнеза необходимо помнить, что фенотипы БФ в одной семье могут отличаться, поэтому следует обращать внимание не только на наличие поражения сердца, развившегося в молодом возрасте, но и поражение почек или центральной нервной системы.

В ряде случаев гипертрофия миокарда бывает единственным клиническим проявлением БФ, прежде всего у пациентов с атипичным вариантом заболевания. В таких случаях скрининг единственный путь к диагнозу у всех пациентов с гипертрофией миокарда неясного происхождения. По данным мета-анализа, частота патогенных мутаций гена GLA среди больных с гипертрофией левого желудочка неясного генеза составляет около 1% [35]. В нашей выборке на одного пробанда с БФ приходилось как правило еще два члена семьи, у которых имелось это заболевание.

Для подтверждения диагноза БФ необходимо во всех случаях проводить молекулярно-генетическое исследование, которое позволяет выявить мутацию гена GLA. Патогенность выявленных мутаций оценивают с помощью баз данных, в которые внесены все известные мутации этого гена (например, <https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>). Количество описанных мутаций постоянно увеличивается, поэтому не все они содержатся в базах данных. В таких случаях важное значение имеет анализ клинических проявлений и лабораторных показателей. У мужчин с типичным вариантом болезни Фабри всегда отмечается снижение активности а-галактозидазы А, при этом у женщин нормальная активность этого фермента не исключает диагноз болезни. В нашем исследовании она была высокой примерно у половины пациенток. Достаточно чувствительным и специфическим биомаркером БФ, особенно у женщин, считают повышение содержания Lyso-GL3 [24], которое в нашей когорте отмечалось у всех обследованных пациентов, в том числе у женщин с нормальной активностью а-

галактозидазы А. При диагностике БФ у пробанда следует учитывать не только лабораторные показатели, но и наличие классических симптомов заболевания, прежде всего ангиокератом, типичной нейропатической боли и вихревидной кератопатии. Надежным методом диагностики БФ является также биопсия почки или миокарда, которая позволяет выявить характерные включения («зебровидные тельца») в клетках пораженного органа (при электронной микроскопии). Гистологическое исследование обосновано не только для диагностики БФ в сомнительных случаях, но и дифференциальной диагностики выявленных изменений.

Результаты нашего исследования говорят о том, что болезнь Фабри характеризуется неблагоприятным прогнозом. По данным нашего у половины обследованных нами пациентов были выявлены различные неблагоприятные исходы заболевания, такие как терминальная ХБП, клинически значимые аритмии (фибрилляция предсердий), инсульт, хроническая сердечная недостаточность или смерть. Они развивались значительно чаще у мужчин, чем у женщин (58,2% и 25,0%, соответственно;  $p < 0,01$ ) и раньше (медиана возраста на момент наступления первого исхода составила 38,8 и 50,8 лет, соответственно ( $p < 0,01$ )). Сердечно-сосудистые осложнения развивались обычно позднее (медиана возраста 46,2 и 57,6 лет у мужчин и женщин, соответственно), чем другие последствия БФ. В нашем исследовании умерло 14 (9,3%) из 150 больных (медиана возраста 44,4 года) в том числе 11 – в возрасте от 30 до 50 лет. Мы не зарегистрировали ни одного случая смерти среди женщин с БФ, в то время как среди мужчин смертность достигла 14,3%.

Тяжесть прогноза в нашей когорте пациентов определялась поражением почек, потребовавшей лечения гемодиализом или трансплантации почки, оно наблюдалось у трети больных, преимущественно у мужчин. Риска смерти возрастил при заместительной почечной терапии. У пациентов, получавших лечение диализом или перенесших трансплантацию почки, смертность составила 27,2%, а среди пациентов, не нуждавшихся в заместительной почечной терапии, –

всего 1,9%. Необходимо отметить, что 11 пациентов, на гемодиализе, умерли внезапно, т.е. скорее всего от фибрилляции желудочков.

Инсульт является грозным осложнением болезни Фабри. ОНМК развился у 23,5% мужчин и 6,1% женщин, а у 2 мужчин стал причиной смерти.

Необходимость своевременной диагностики БФ определяется возможностью эффективного патогенетического лечения. В нашей стране для лечения этого заболевания применяют  $\alpha$ -галактозидазы А – агалсидазу альфа (0,2 мг/кг) и агалсидазу бета (1 мг/кг), их вводят внутривенно каждые 2 недели. В соответствии с рекомендациями, одобренными Минздравом РФ в 2019 г., у мужчин с классическим вариантом болезни Фабри ФЗТ необходимо начинать сразу после установления диагноза, в то время как у женщин ее применяют при наличии клинических симптомов, ухудшающих качество жизни или признаков поражения почек, сердца и/или головного мозга. В нашем исследовании ФЗТ была начата у 116 больных, в том числе агалсидазой альфа – у 59 и агалсидазой бета – у 57. Мы не оценивали результаты ФЗТ, учитывая ее относительно небольшую продолжительность, а также тот факт, что многие пациенты еще не были обследованы повторно на фоне лечения. Тем не менее, эффективность ФЗТ установлена в многочисленных клинических исследованиях, в том числе двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых. Lee и соавт. [66] недавно провели мета-анализ клинических исследований, в которых изучалось влияние ФЗТ на индекс ММЛЖ у пациентов с БФ. В этот анализ были включены 5 когортных исследований и 2 рандомизированных контролируемых исследования в целом у 552 пациентов, 267 из которых получали ФЗТ. Разница индекса ММЛЖ между группами сравнения составила -0,149 (95% ДИ -0,431, 0,132) в пользу пациентов, получавших ФЗТ ( $p=0,034$ ). При наличии показаний начинать ФЗТ следует как можно раньше, пока у пациентов отсутствуют необратимое поражение органов-мишеней. ФЗТ дает и другие благоприятные эффекты, в частности уменьшает нейропатическую боль, улучшает качество жизни больных и задерживает развитие и прогрессирование поражения почек.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Фабри это редкое редкая наследственная лизосомная болезнь накопления. В наше исследование было включено 150 взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри. Целью исследования было охарактеризовать течения поражения сердца у пациентов с БФ. Первой задачей было поставлено выявить частоту гипертрофии и фиброза миокарда с помощью МРТ у пациентов с БФ. По нашим данным гипертрофия миокарда выявлялась у 50,0% взрослых пациентов с болезнью Фабри, при этом у 19 (38,0%) из 50 пациентов сопровождалась фиброзом миокарда. Второй важной целью исследования было выявить связь между гипертрофией миокарда и фиброзом с данными ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ. По результатам исследования у пациентов с гипертрофией миокарда была выше частота нарушений ритма и проводимости, в особенности фибрилляция предсердий и нарушений внутрижелудочковой проводимости. Для более точной оценки работы левого желудочка было проведено speckle-tracking эхокардиография. По нашим данным снижение GLS было выявлено у больных с гипертрофией миокарда по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда, также у этих пациентов отмечалось снижение показателей миокардиальной работы. Также было проанализированы клинические проявления и исходы поражения сердца при БФ. Смертность в нашем исследовании составила 9,3%, среди умерших пациентов большинство нуждались в заместительной почечной терапии и умерли от сердечно-сосудистых причин. Учитывая высокую смертность среди пациентов с БФ были проанализированы факторы риска, ассоциирующиеся с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений. В результате проведенного исследования было выявлено, что в многофакторном анализе. 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.



## ВЫВОДЫ

1. По данным МРТ, как симметричная или асимметричная гипертрофия миокарда наблюдалась у 50,0% взрослых пациентов с болезнью Фабри, в том числе у мужчин и женщин и у 19 (38,0%) из 50 пациентов 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 (13,8%), и нарушений внутрижелудочковой проводимости (29,3%).
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 умерли от сердечно-сосудистых причин (78,6%).
5. 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 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 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 провести молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций гена GLA, определить активность а-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 ферментозаместительной терапии 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 СОКРАЩЕНИЙ

БФ - Болезнь Фабри	ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки
ГЛЖ- гипертрофия левого желудочка	ЭКГ – электрокардиография
ДИ – доверительный интервал	ФЗТ - ферментозаместительная терапия
ЛП – левое предсердие	ФНО-фактор некроза опухоли
ЛЖ – левый желудочек	ИЛ-интерлейкин
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ХБП-хроническая болезнь почек
ММЛЖ –массы миокарда левого желудочка	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
МЖП - межжелудочковая перегородка	ЭХОКГ - эхокардиография
МРТ - магнитно-резонансная томография	FOS - Fabry Outcome Survey
ОНМК- острое нарушение мозгового кровотока	Lyso-GI3 – лизоглоботриаозилсфингозин
ПЖ – правый желудочек	GCW - глобальная конструктивная работа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	GLA - ген галактозидазы альфа
тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность	GLS - глобальную продольную деформацию
ТИА – Транзиторная ишемическая атака	GWE- эффективность глобальной работы
	GWl - индекс глобальной работы
	GWw - показатель работы впустую

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков, Ю.Н. Гипертрофическая кардиомиопатия: формы и варианты течения, подходы к медикаментозной терапии / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова и др. // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 12. – С. 1061-1069.
2. Богатырева, Ф.М. Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии / Ф.М. Богатырева, В.Ю. Каплунова, М.В. Кожевникова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 28-35. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3140.
3. Вишневский, К.А. Скрининг-диагностика болезни Фабри среди пациентов с хронической болезнью почек в Северо-Западном регионе России / К.А. Вишневский, Е.В. Фролова, О.М. Домашенко и др. // Нефрология. – 2019. – Т. 23. – № 1. – С. 51-59.
4. Войтенков, В.Б. Болевой синдром при болезни Фабри: семиотика, диагностика и лечение / Войтенков В.Б., Е.В. Екушева // РМЖ. – 2019. – Т. 27. – № 9. – С. 50-54.
5. Глыбочко, П.В. Морфологическая верификация почечного поражения как обязательный этап диагностики болезни Фабри / П.В. Глыбочко, Н.А. Мухин, А.А. Свистунов и др. // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 12-2. – С. 31-34.
6. Драгунова, М.А.. Клинический случай диагностики болезни Фабри в аритмологической практике / М.А. Драгунова, И.В. Кистенева, Е.Н. Павлюкова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 7. – С. 177-182. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5080.
7. Злобина, П.Д. Укороченный интервал PQ в дифференциальной диагностике болезни Андерсона-Фабри / П.Д. Злобина, А.А. Калемберг, Р.П. Мясников и др. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 7. – С. 171-176. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5123.
8. Исмаилова, Д.С. Конфокальная микроскопия роговицы у пациентов с

вихревидной кератопатией при болезни Фабри / Д.С. Исмаилова, Т.С. Митичкина, Е.А. Тао, А.С. Моисеев // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137. – № 4. – С. 51-57.

9. Кимельфельд, Е.И.. Поражение нервной системы при болезни Фабри / Е.И. Кимельфельд, Е.А. Кольцова, В.В. Гудкова, Л.В. Стаховская // Нервные болезни. – 2020. – № 2. – С. 12-22. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12175.

10. Кореннова, О.Ю. Поражение сердца при болезни Фабри / О.Ю. Кореннова, Н.А. Пасечная, С.Н. Старинская и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27. – № 3. – С. 67-71.

11. Куцев, С.И. Семейный генетический скрининг при редких наследственных заболеваниях (на примере болезни Фабри) / С.И. Куцев, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – Т. 30. – № 4. – С. 6-12.

12. Малюгина, Л.Н. Клинический случай поздней диагностики болезни Фабри на стадии поражения сердца в практике кардиолога / Л.Н. Малюгина, В.К. Лебедева, Е.А. Осипова и др. // Вестник аритмологии. – 2021. – Т. 28. – № 1. – С. 64-67. DOI: 10.35336/VA-2021-1-64-67.

13. Моисеев, С.В. Мукополисахаридоз VI типа у взрослых. / С.В. Моисеев, П.И. Новиков, А.Д. Мешков, В.В. Фомин // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 1. – С. 72-79.

14. Моисеев, С.В. Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии. / С.В. Моисеев, Е.В. Привалова, В.В. Рамеев и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28. – № 2. – С. 77-83.

15. Мухин, Н.А. Диагностика и лечение болезни Фабри / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, С.В. Моисеев и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22. – № 2. – С. 11-20.

16. Рамеев, В.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению / В.В. Рамеев, Л.В. Козловская // Нефрология. – 2012. – Т. 16. – № 2. – С. 49-63.

17. Сеницын, В.Е. Возможности магнитно-резонансной томографии в

диагностике кардиомиопатии / В.Е. Сеницын, Е.А. Мершина, О.М. Ларина // *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* – 2014. – № 1. – С. 54-63.

18. Тао, Е.А. Особенности клинического течения и прогностические факторы поражения почек при болезни Фабри: дис. канд. мед. наук:14.01.04 / Е.А. Тао. – Москва : Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 2020. – 129 с.

19. Фомин, В.В. Нефропатия при болезни Фабри: возможности радикального улучшения прогноза при орфанных заболеваниях / В.В. Фомин, А.А. Пулин, Н.А. Мухин // *Терапевтический архив.* – 2013. – Т. 85. – № 6. – С. 4-9.

20. Харлап, М.С.. Кардиологический фенотип болезни Фабри / М.С.. Харлап, Р.П.. Мясников, Т.О.. Павлунина и др. // *Российский кардиологический журнал.* – 2018. – Т. 23. – № 7. – С. 80-83. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-80-83.

21. Хидирова, Л.Д. Болезнь Фабри в кардиологическом аспекте / Л.Д. Хидирова, А.Х. Магомедова, А.А. Василенко, В.С. Дульченко // *Медицинский алфавит.* – 2020. – Т. 23. – № 7. – С. 22-27. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-7-22-27.

22. Antezana-Chavez, E. Value of Electrocardiography to Distinguish Fabry Disease from Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy / E. Antezana-Chavez, T.F. Cianciulli, C.L. Hadid et al. // *The American journal of cardiology.* – 2022. – Vol. 178. – P. 131-136. DOI: 10.1016/J.AMJCARD.2022.05.021.

23. Azevedo, O. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review / O. Azevedo, F. Cordeiro, M.F. Gago et al. // *International journal of molecular sciences.* – 2021. – Vol. 22. – № 9. DOI: 10.3390/IJMS22094434.

24. Balendran, S. Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease / S. Balendran, P. Oliva, S. Sansen et al. // *Clinical genetics.* – 2020. – Vol. 97. – № 4. – P. 655-660. DOI: 10.1111/CGE.13694.

25. Baydakova, G. V.  $\alpha$ -Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females / G. V. Baydakova, A.A. Ilyushkina, S. Moiseev et al. // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* – 2020. – Vol. 501. – P. 27-32.

DOI: 10.1016/J.CCA.2019.10.031.

26. Beer, M. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy / M. Beer, F. Weidemann, F. Breunig et al. // *The American journal of cardiology*. – 2006. – Vol. 97. – № 10. – P. 1515-1518. DOI: 10.1016/J.AMJCARD.2005.11.087.

27. Burton, B.K. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience / B.K. Burton, J. Charrow, G.E. Hoganson et al. // *The Journal of pediatrics*. – 2017. – Vol. 190. – P. 130-135. DOI: 10.1016/J.JPEDS.2017.06.048.

28. Camporeale, A. Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease / A. Camporeale, M. Pieroni, F. Pieruzzi et al. // *Circulation. Cardiovascular imaging*. – 2019. – Vol. 12. – № 4. – P. e008424. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008424.

29. Caredda, G. Anderson-fabry disease: role of traditional and new cardiac MRI techniques / G. Caredda, P.P. Bassareo, M.V. Cherchi et al. // *The British journal of radiology*. – 2021. – Vol. 94. – № 1124. DOI: 10.1259/BJR.20210020.

30. Chen, K.H. Evaluation of Proinflammatory Prognostic Biomarkers for Fabry Cardiomyopathy With Enzyme Replacement Therapy / K.H. Chen, Y. Chien, K.L. Wang et al. // *The Canadian journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 32. – № 10. – P. 1221.e1-1221.e9. DOI: 10.1016/J.CJCA.2015.10.033.

31. Choi, J.H. Clinical characteristics and mutation spectrum of GLA in Korean patients with Fabry disease by a nationwide survey: Underdiagnosis of late-onset phenotype / J.H. Choi, B.H. Lee, S.H. Heo et al. // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96. – № 29. DOI: 10.1097/MD.0000000000007387.

32. Cole, A.L. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem / A.L. Cole, P.J. Lee, D.A. Hughes et al. // *Journal of inherited metabolic disease*. – 2007. – Vol. 30. – № 6. – P. 943-951. DOI: 10.1007/S10545-007-0708-6.

33. Desnick, R.J. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy / R.J.



- Desnick, R. Brady, J. Barranger et al. // *Annals of internal medicine*. – 2003. – Vol. 138. – № 4. – P. 338-346. DOI: 10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014.
34. Deva, D.P. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease / D.P. Deva, K. Hanneman, Q. Li et al. // *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2016. – Vol. 18. – № 1. DOI: 10.1186/S12968-016-0233-6.
35. Doheny, D. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017 / D. Doheny, R. Srinivasan, S. Pagant et al. // *Journal of medical genetics*. – 2018. – Vol. 55. – № 4. – P. 261-268. DOI: 10.1136/JMEDGENET-2017-105080.
36. Duro, G. Mutations in the GLA Gene and LysoGb3: Is It Really Anderson-Fabry Disease? / G. Duro, C. Zizzo, G. Cammarata et al. // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19. – № 12. DOI: 10.3390/IJMS19123726.
37. Eng, C.M. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry / C.M. Eng, J. Fletcher, W.R. Wilcox et al. // *Journal of inherited metabolic disease*. – 2007. – Vol. 30. – № 2. – P. 184-192. DOI: 10.1007/S10545-007-0521-2.
38. Esposito, R. Cardiac Imaging in Anderson-Fabry Disease: Past, Present and Future / R. Esposito, C. Santoro, G.E. Mandoli et al. // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 9. DOI: 10.3390/JCM10091994.
39. Fadl, S.A. Cardiac MRI of Hereditary Cardiomyopathy / S.A. Fadl, J. Revels, L.R. Gharai et al. // *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* – 2022. – Vol. 42. – № 3. – P. 625-643. DOI: 10.1148/RG.210147.
40. Francesco, P.N. De. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide / P.N. De Francesco, J.M. Mucci, R. Ceci et al. // *Molecular genetics and metabolism*. – 2013. – Vol. 109. – № 1. – P. 93-99. DOI: 10.1016/J.YMGME.2013.02.003.
41. Germain, D.P. Fabry disease / D.P. Germain // *Orphanet journal of rare diseases*. –

2010. – Vol. 5. – № 1. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30.

42. Germain, D.P. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study / D.P. Germain, E. Brand, A. Burlina et al. // *Molecular genetics & genomic medicine*. – 2018. – Vol. 6. – № 4. – P. 492-503. DOI: 10.1002/MGG3.389.

43. Germain, D.P. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease / D.P. Germain, J. Charrow, R.J. Desnick et al. // *Journal of medical genetics*. – 2015. – Vol. 52. – № 5. – P. 353-358. DOI: 10.1136/JMEDGENET-2014-102797.

44. Germain, D.P. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts / D.P. Germain, P.M. Elliott, B. Falissard et al. // *Molecular genetics and metabolism reports*. – 2019. – Vol. 19. DOI: 10.1016/J.YMGMR.2019.100454.

45. Germain, D.P. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat / D.P. Germain, D.A. Hughes, K. Nicholls et al. // *The New England journal of medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 6. – P. 545-555. DOI: 10.1056/NEJMOA1510198.

46. Germain, D.P. Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: Lessons from Fabry disease / D.P. Germain, T. Levade, E. Hachulla et al. // *Clinical genetics*. – 2022. – Vol. 101. – № 4. – P. 390-402. DOI: 10.1111/CGE.14102.

47. Germain, D.P. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease / D.P. Germain, S. Moiseev, F. Suárez-Obando et al. // *Molecular genetics & genomic medicine*. – 2021. – Vol. 9. – № 5. DOI: 10.1002/MGG3.1666.

48. Germain, D.P. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- $\beta$ : data from the Fabry Registry / D.P. Germain, F. Weidemann, A. Abiose et al. // *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. – 2013. – Vol. 15. – № 12. – P. 958-965. DOI: 10.1038/GIM.2013.53.

49. Gragnaniello, V. Newborn Screening for Fabry Disease in Northeastern Italy: Results of Five Years of Experience / V. Gragnaniello, A.P. Burlina, G. Polo et al. //

Biomolecules. – 2021. – Vol. 11. – № 7. DOI: 10.3390/BIOM11070951.

50. Hilz, M.J. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy / M.J. Hilz, M. Brys, H. Marthol et al. // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – № 7. – P. 1066-1072. DOI: 10.1212/01.WNL.0000118207.84514.40.

51. Hoffmann, B. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy / B. Hoffmann, M. Schwarz, A. Mehta, S. Keshav // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2007. – Vol. 5. – № 12. – P. 1447-1453. DOI: 10.1016/J.CGH.2007.08.012.

52. Hopkin, R.J. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry / R.J. Hopkin, G. Cabrera, J. Charrow et al. // *Molecular genetics and metabolism*. – 2016. – Vol. 119. – № 1-2. – P. 151-159. DOI: 10.1016/J.YMGME.2016.06.007.

53. Hsu, T.R. Later Onset Fabry Disease, Cardiac Damage Progress in Silence: Experience With a Highly Prevalent Mutation / T.R. Hsu, S.C. Hung, F.P. Chang et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68. – № 23. – P. 2554-2563. DOI: 10.1016/J.JACC.2016.09.943.

54. Hughes, D.A. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa / D.A. Hughes, P.M. Elliott, J. Shah et al. // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2008. – Vol. 94. – № 2. – P. 153-158. DOI: 10.1136/HRT.2006.104026.

55. Hwu, W.L. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A) / W.L. Hwu, Y.H. Chien, N.C. Lee et al. // *Human mutation*. – 2009. – Vol. 30. – № 10. – P. 1397-1405. DOI: 10.1002/HUMU.21074.

56. Ivanova, M. Altered Sphingolipids Metabolism Damaged Mitochondrial Functions: Lessons Learned From Gaucher and Fabry Diseases / M. Ivanova // *Journal of*

- clinical medicine. – 2020. – Vol. 9. – № 4. DOI: 10.3390/JCM9041116.
57. Kampmann, C. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy / C. Kampmann, A. Linhart, F. Baehner et al. // International journal of cardiology. – 2008. – Vol. 130. – № 3. – P. 367-373. DOI: 10.1016/J.IJCARD.2008.03.007.
58. Kampmann, C. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis / C. Kampmann, A. Linhart, R.B. Devereux, R. Schiffmann // Clinical therapeutics. – 2009. – Vol. 31. – № 9. – P. 1966-1976. DOI: 10.1016/J.CLINTHERA.2009.09.008.
59. Kawano, M. Significance of asymmetric basal posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's disease / M. Kawano, T. Takenaka, Y. Otsuji et al. // The American journal of cardiology. – 2007. – Vol. 99. – № 2. – P. 261-263. DOI: 10.1016/J.AMJCARD.2006.07.088.
60. Kawel-Boehm, N. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children / N. Kawel-Boehm, A. Maceira, E.R. Valsangiacomo-Buechel et al. // Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2015. – Vol. 17. – № 1. DOI: 10.1186/S12968-015-0111-7.
61. Kim, M.S. Frequency and Clinical Associating Factors of Valvular Heart Disease in Asymptomatic Korean Adults / M.S. Kim, S.J. Cho, S.J. Park et al. // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9. – № 1. DOI: 10.1038/S41598-019-53277-0.
62. Knott, K.D. Quantitative Myocardial Perfusion in Fabry Disease / K.D. Knott, J.B. Augusto, S. Nordin et al. // Circulation. Cardiovascular imaging. – 2019. – Vol. 12. – № 7. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.008872.
63. Kokotis, P. Quantification of sweat gland innervation in patients with Fabry disease: A case-control study / P. Kokotis, N. Üçeyler, C. Werner et al. // Journal of the neurological sciences. – 2018. – Vol. 390. – P. 135-138. DOI: 10.1016/J.JNS.2018.04.035.

64. Kozor, R. Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR / R. Kozor, S.M. Grieve, M.C. Tchan et al. // Heart (British Cardiac Society). – 2016. – Vol. 102. – № 4. – P. 298-302. DOI: 10.1136/HEARTJNL-2015-308494.
65. Laney, D.A. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history / D.A. Laney, P.M. Fernhoff // Journal of genetic counseling. – 2008. – Vol. 17. – № 1. – P. 79-83. DOI: 10.1007/S10897-007-9128-X.
66. Lee, C.L. Fabry Disease and the Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Left Ventricular Hypertrophy (LVH) Improvement: A Review and Meta-Analysis / C.L. Lee, S.P. Lin, D.M. Niu, H.Y. Lin // International journal of medical sciences. – 2022. – Vol. 19. – № 1. – P. 126-131. DOI: 10.7150/IJMS.66448.
67. Lenders, M. Mechanisms of Neutralizing Anti-drug Antibody Formation and Clinical Relevance on Therapeutic Efficacy of Enzyme Replacement Therapies in Fabry Disease / M. Lenders, E. Brand // Drugs. – 2021. – Vol. 81. – № 17. – P. 1969-1981. DOI: 10.1007/S40265-021-01621-Y.
68. Lenders, M. Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease / M. Lenders, L.P. Neußer, M. Rudnicki et al. // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2018. – Vol. 29. – № 12. – P. 2879-2889. DOI: 10.1681/ASN.2018070740.
69. Lenders, M. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS) / M. Lenders, P. Nordbeck, C. Kurschat et al. // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2020. – Vol. 108. – № 2. – P. 326-337. DOI: 10.1002/CPT.1832.
70. Levey, A.S. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference / A.S. Levey, K.U. Eckardt, N.M. Dorman et al. // Kidney international. – 2020. – Vol. 97. – № 6. – P. 1117-1129. DOI: 10.1016/J.KINT.2020.02.010.
71. Lidove, O. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a

comprehensive review of the medical literature / O. Lidove, M.L. West, G. Pintos-Morell et al. // *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. – 2010. – Vol. 12. – № 11. – P. 668-679. DOI: 10.1097/GIM.0B013E3181F13B75.

72. Linhart, A. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease / A. Linhart, D.P. Germain, I. Olivotto et al. // *European journal of heart failure*. – 2020. – Vol. 22. – № 7. – P. 1076-1096. DOI: 10.1002/EJHF.1960.

73. Linhart, A. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey / A. Linhart, C. Kampmann, J.L. Zamorano et al. // *European heart journal*. – 2007. – Vol. 28. – № 10. – P. 1228-1235. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHM153.

74. Linhart, A. Cardiac manifestations in Fabry disease / A. Linhart, J.C. Lubanda, T. Palecek et al. // *Journal of inherited metabolic disease*. – 2001. – Vol. 24 Suppl 2. – № SUPPL. 2. – P. 75-83. DOI: 10.1023/A:1012428009627.

75. Linthorst, G.E. Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results / G.E. Linthorst, B.J.H.M. Poorthuis, C.E.M. Hollak // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51. – № 21. – P. 2082. DOI: 10.1016/J.JACC.2008.02.050.

76. Linthorst, G.E. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers / G.E. Linthorst, A.C. Vedder, J.M.F.G. Aerts, C.E.M. Hollak // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 2005. – Vol. 353. – № 1-2. – P. 201-203. DOI: 10.1016/J.CCCN.2004.10.019.

77. Lu, D.Y. Reduced global longitudinal strain as a marker for early detection of Fabry cardiomyopathy / D.Y. Lu, W.M. Huang, W.T. Wang et al. // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 23. – № 4. – P. 487-495. DOI: 10.1093/EHJCI/JEAB214.

78. Manganaro, R. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study / R. Manganaro, S.

- Marchetta, R. Dulgheru et al. // *European heart journal. Cardiovascular Imaging.* – 2019. – Vol. 20. – № 5. – P. 582-590. DOI: 10.1093/EHJCI/JEY188.
79. Maron, M.S. Identification of Fabry Disease in a Tertiary Referral Cohort of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy / M.S. Maron, W. Xin, K.B. Sims et al. // *The American journal of medicine.* – 2018. – Vol. 131. – № 2. – P. 200.e1-200.e8. DOI: 10.1016/J.AMJMED.2017.09.010.
80. Maruyama, H. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis / H. Maruyama, K. Miyata, M. Mikame et al. // *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 44-52. DOI: 10.1038/GIM.2018.31.
81. Mauhin, W. Innate and Adaptive Immune Response in Fabry Disease / W. Mauhin, O. Lidove, E. Masat et al. // *JIMD reports.* – 2015. – Vol. 22. – P. 1-10. DOI: 10.1007/8904\_2014\_371.
82. McDermott, M.F. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes / M.F. McDermott, I. Aksentijevich, J. Galon et al. // *Cell.* – 1999. – Vol. 97. – № 1. – P. 133-144. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7.
83. Meeus, F. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients / F. Meeus, O. Kourilsky, A.P. Guerin et al. // *Kidney international. Supplement.* – 2000. – Vol. 76. – № 76. DOI: 10.1046/J.1523-1755.2000.07618.X.
84. Mehta, A. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data / A. Mehta, M. Beck, P. Elliott et al. // *Lancet (London, England).* – 2009. – Vol. 374. – № 9706. – P. 1986-1996. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61493-8.
85. Meikle, P.J. Prevalence of lysosomal storage disorders / P.J. Meikle, J.J. Hopwood, A.E. Clague, W.F. Carey // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – № 3. – P. 249-254. DOI: 10.1001/JAMA.281.3.249.
86. Michaud, M. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice / M.

- Michaud, W. Mauhin, N. Belmatoug et al. // The American journal of the medical sciences. – 2020. – Vol. 360. – № 6. – P. 641-649. DOI: 10.1016/J.AMJMS.2020.07.011.
87. Miners, A.H. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention / A.H. Miners, A. Holmes, L. Sherr et al. // Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. – 2002. – Vol. 11. – № 2. – P. 127-133. DOI: 10.1023/A:1015009210639.
88. Nagai-Sangawa, M. Beneficial screening of Fabry disease in patients with hypohidrosis / M. Nagai-Sangawa, A. Fukunaga, C. Takeuchi et al. // The Journal of dermatology. – 2022. – Vol. 49. – № 2. – P. 308-312. DOI: 10.1111/1346-8138.16237.
89. Nair, V. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review / V. Nair, E.C. Belanger, J.P. Veinot // Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology. – 2019. – Vol. 39. – P. 12-24. DOI: 10.1016/J.CARPATH.2018.11.002.
90. Newman, D.B. Cost Efficacy of  $\alpha$ -Galactosidase A Enzyme Screening for Fabry Disease / D.B. Newman, W.R. Miranda, D. Matern et al. // Mayo Clinic proceedings. – 2019. – Vol. 94. – № 1. – P. 84-88. DOI: 10.1016/J.MAYOCP.2018.08.009.
91. NIELSEN, C.E. Amiodarone induced cornea verticillata / C.E. NIELSEN, F. ANDREASEN, P. BJERREGAARD // Acta ophthalmologica. – 1983. – Vol. 61. – № 3. – P. 474-480. DOI: 10.1111/J.1755-3768.1983.TB01447.X.
92. Niemann, M. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment / M. Niemann, S. Herrmann, K. Hu et al. // JACC. Cardiovascular imaging. – 2011. – Vol. 4. – № 6. – P. 592-601. DOI: 10.1016/J.JCMG.2011.01.020.
93. Niemann, M. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? / M. Niemann, D. Liu, K. Hu et al. // Ultrasound in medicine & biology. – 2011. – Vol. 37. – № 1. – P. 37-43. DOI: 10.1016/J.ULTRASMEDBIO.2010.10.017.
94. Nordin, S. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease / S. Nordin, R. Kozor, K. Medina-Menacho et al. // JACC. Cardiovascular



- imaging. – 2019. – Vol. 12. – № 8 Pt 2. – P. 1673-1683. DOI: 10.1016/J.JCMG.2018.03.020.
95. Nowak, A. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes / A. Nowak, T.P. Mechtler, R.J. Desnick, D.C. Kasper // Molecular genetics and metabolism. – 2017. – Vol. 120. – № 1-2. – P. 57-61. DOI: 10.1016/J.YMGME.2016.10.006.
96. O'brien, C. Left Ventricular Mass and Wall Thickness Measurements Using Echocardiography and Cardiac MRI in Patients with Fabry Disease: Clinical Significance of Discrepant Findings / C. O'brien, I. Britton, G.R. Karur et al. // Radiology. Cardiothoracic imaging. – 2020. – Vol. 2. – № 3. DOI: 10.1148/RYCT.2020190149.
97. Oliveira, J.P. Fabry disease caused by the GLA p.Phe113Leu (p.F113L) variant: Natural history in males / J.P. Oliveira, A. Nowak, F. Barbey et al. // European journal of medical genetics. – 2020. – Vol. 63. – № 2. DOI: 10.1016/J.EJMG.2019.103703.
98. Ommen, S.R. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. / S.R. Ommen, S. Mital, M.A. Burke et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 76. – № 25. – P. 3022-3055. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.044.
99. Ørstavik, K.H. X chromosome inactivation in clinical practice / K.H. Ørstavik // Human genetics. – 2009. – Vol. 126. – № 3. – P. 363-373. DOI: 10.1007/S00439-009-0670-5.
100. Orteu, C.H. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey / C.H. Orteu, T. Jansen, O. Lidove et al. // The British journal of dermatology. – 2007. – Vol. 157. – № 2. – P. 331-337. DOI: 10.1111/J.1365-2133.2007.08002.X.
101. Ortiz, A. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase  $\beta$ : Data from the Fabry Registry / A. Ortiz, A. Abiose, D.G. Bichet et al. // Journal of Medical Genetics. – 2016. – Vol. 53. – № 7. – P. 495-502. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103486.

102. Ortiz, A. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients / A. Ortiz, D.P. Germain, R.J. Desnick et al. // *Molecular genetics and metabolism*. – 2018. – Vol. 123. – № 4. – P. 416-427. DOI: 10.1016/J.YMGME.2018.02.014.
103. Ortiz, A. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy / A. Ortiz, J.P. Oliveira, S. Waldek et al. // *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. – 2008. – Vol. 23. – № 5. – P. 1600-1607. DOI: 10.1093/NDT/GFM848.
104. Ouyang, Y. Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in Chinese patients with Fabry disease / Y. Ouyang, B. Chen, X. Pan et al. // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2018. – Vol. 15. – № 4. – P. 3733-3742. DOI: 10.3892/ETM.2018.5889.
105. Palaiodimou, L. Fabry Disease: current & novel therapeutic strategies. A narrative review / L. Palaiodimou, P. Kokotis, C. Zompola et al. // *Current neuropharmacology*. – 2022. – Vol. 20. DOI: 10.2174/1570159X20666220601124117.
106. Patel, M.R. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry / M.R. Patel, F. Cecchi, M. Cizmarik et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57. – № 9. – P. 1093-1099. DOI: 10.1016/J.JACC.2010.11.018.
107. Perry, R. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease / R. Perry, R. Shah, M. Saiedi et al. // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2019. – Vol. 12. – № 7 Pt 1. – P. 1230-1242. DOI: 10.1016/J.JCMG.2018.11.039.
108. Peterschmitt, M.J. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Oral Venglustat in Healthy Volunteers / M.J. Peterschmitt, N.P.S. Crawford, S.J.M. Gaemers et al. // *Clinical pharmacology in drug development*. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 86-98. DOI: 10.1002/CPDD.865.
109. Pieroni, M. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the

- Week / M. Pieroni, J.C. Moon, E. Arbustini et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77. – № 7. – P. 922-936. DOI: 10.1016/J.JACC.2020.12.024.
110. Pitz, S. Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease / S. Pitz, G. Kalkum, L. Arash et al. // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10. – № 3. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0120814.
111. Platt, F.M. Lysosomal storage diseases / F.M. Platt, A. d’Azzo, B.L. Davidson et al. // *Nature reviews. Disease primers*. – 2018. – Vol. 4. – № 1. DOI: 10.1038/S41572-018-0025-4.
112. Ponsiglione, A. Cardiovascular magnetic resonance native T1 mapping in Anderson-Fabry disease: a systematic review and meta-analysis / A. Ponsiglione, M. Gambardella, R. Green et al. // *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2022. – Vol. 24. – № 1. DOI: 10.1186/S12968-022-00859-Z.
113. Poorthuis, B.J.H.M. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands / B.J.H.M. Poorthuis, R.A. Wevers, W.J. Kleijer et al. // *Human genetics*. – 1999. – Vol. 105. – № 1-2. – P. 151-156. DOI: 10.1007/S004399900075.
114. Radulescu, D. Gastrointestinal Manifestations and Treatment Options in Fabry Disease Patients. A Systematic Review / D. Radulescu, D. Crisan, V. Militaru et al. // *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. – 2022. – Vol. 31. – № 1. – P. 98-106. DOI: 10.15403/JGLD-3855.
115. Rajan, J.N. Review of Mechanisms, Pharmacological Management, Psychosocial Implications, and Holistic Treatment of Pain in Fabry Disease / J.N. Rajan, K. Ireland, R. Johnson, K.M. Stepien // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 18. DOI: 10.3390/JCM10184168.
116. Reisin, R. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease / R. Reisin, A. Perrin, P. García-Pavía // *International journal of clinical practice*. – 2017. – Vol. 71. – № 1. DOI: 10.1111/IJCP.12914.
117. Riccio, E. Glomerular Hyperfiltration: An Early Marker of Nephropathy in Fabry Disease / E. Riccio, M. Sabbatini, D. Bruzzese et al. // *Nephron*. – 2019. – Vol. 141. –

№ 1. – P. 10-17. DOI: 10.1159/000493469.

118. Roy, A. Atherosclerosis in Fabry Disease-A Contemporary Review / A. Roy, H. Umar, A. Ochoa-Ferraro et al. // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 19. DOI: 10.3390/JCM10194422.

119. Rozenfeld, P. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis / P. Rozenfeld, S. Feriozzi // *Molecular genetics and metabolism*. – 2017. – Vol. 122. – № 3. – P. 19-27. DOI: 10.1016/J.YMGME.2017.09.004.

120. Rozenfeld, P.A. Fabry pedigree analysis: A successful program for targeted genetic approach / P.A. Rozenfeld, F.M. Masllorens, N. Roa et al. // *Molecular genetics & genomic medicine*. – 2019. – Vol. 7. – № 7. DOI: 10.1002/MGG3.794.

121. Rubino, M. Diagnosis and Management of Cardiovascular Involvement in Fabry Disease / M. Rubino, E. Monda, M. Lioncino et al. // *Heart failure clinics*. – 2022. – Vol. 18. – № 1. – P. 39-49. DOI: 10.1016/J.HFC.2021.07.005.

122. Sanchez-Niño, M.D. Lyso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes / M.D. Sanchez-Niño, D. Carpio, A.B. Sanz et al. // *Human molecular genetics*. – 2015. – Vol. 24. – № 20. – P. 5720-5732. DOI: 10.1093/HMG/DDV291.

123. Savostyanov, K. The prevalence of Fabry disease among 1009 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy: a Russian nationwide screening program using NGS technology / K. Savostyanov, A. Pushkov, I. Zhanin et al. // *Orphanet journal of rare diseases*. – 2022. – Vol. 17. – № 1. DOI: 10.1186/S13023-022-02319-4.

124. Schiffmann, R. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference / R. Schiffmann, D.A. Hughes, G.E. Linthorst et al. // *Kidney international*. – 2017. – Vol. 91. – № 2. – P. 284-293. DOI: 10.1016/J.KINT.2016.10.004.

125. Schiffmann, R. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy / R. Schiffmann, D.G. Warnock, M. Banikazemi et al. // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. – 2009. – Vol. 24. – № 7. – P. 2102-2111. DOI: 10.1093/NDT/GFP031.

126. Shah, J.S. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease / J.S. Shah, D.A. Hughes, B. Sachdev et al. // *The American journal of cardiology*. – 2005. – Vol. 96. – № 6. – P. 842-846. DOI: 10.1016/J.AMJCARD.2005.05.033.
127. Silva, C.A.B. Targeted Screening of Fabry Disease in Male Hemodialysis Patients in Brazil Highlights Importance of Family Screening / C.A.B. Silva, F.C. Barreto, M.A. Dos Reis et al. // *Nephron*. – 2016. – Vol. 134. – № 4. – P. 221-230. DOI: 10.1159/000448740.
128. Sims, K. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry / K. Sims, J. Politei, M. Banikazemi, P. Lee // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – № 3. – P. 788-794. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.526293.
129. Smid, B.E. Diagnostic dilemmas in Fabry disease: a case series study on GLA mutations of unknown clinical significance / B.E. Smid, C.E.M. Hollak, B.J.H.M. Poorthuis et al. // *Clinical genetics*. – 2015. – Vol. 88. – № 2. – P. 161-166. DOI: 10.1111/CGE.12449.
130. Smid, B.E. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance / B.E. Smid, L. Van Der Tol, F. Cecchi et al. // *International journal of cardiology*. – 2014. – Vol. 177. – № 2. – P. 400-408. DOI: 10.1016/J.IJCARD.2014.09.001.
131. Sodi, A. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey / A. Sodi, A.S. Ioannidis, A. Mehta et al. // *The British journal of ophthalmology*. – 2007. – Vol. 91. – № 2. – P. 210-214. DOI: 10.1136/BJO.2006.100602.
132. Spada, M. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening / M. Spada, S. Pagliardini, M. Yasuda et al. // *American journal of human genetics*. – 2006. – Vol. 79. – № 1. – P. 31-40. DOI: 10.1086/504601.
133. Tahir, H. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta / H.

- Tahir, L.L. Jackson, D.G. Warnock // *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* – 2007. – Vol. 18. – № 9. – P. 2609-2617. DOI: 10.1681/ASN.2006121400.
134. Tasseti, L. Prevalence and predictors of bradyarrhythmias requiring permanent pacing in patients with Anderson-Fabry disease / L. Tasseti, C. Fumagalli, A. Argirò et al. // *Journal of cardiovascular electrophysiology.* – 2022. – Vol. 33. – № 5. – P. 1072-1078. DOI: 10.1111/JCE.15409.
135. Tol, L. Van Der. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance / L. Van Der Tol, B.E. Smid, B.J.H.M. Poorthuis et al. // *Journal of medical genetics.* – 2014. – Vol. 51. – № 1. – P. 1-9. DOI: 10.1136/JMEDGENET-2013-101857.
136. Tol, L. Van Der. Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review / L. Van Der Tol, M.L. Sminia, C.E.M. Hollak, M. Biegstraaten // *The British journal of ophthalmology.* – 2016. – Vol. 100. – № 1. – P. 3-8. DOI: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2014-306433.
137. Tol, L. van der. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis / L. van der Tol, E. Svarstad, A. Ortiz et al. // *Molecular genetics and metabolism.* – 2015. – Vol. 114. – № 2. – P. 242-247. DOI: 10.1016/J.YMGME.2014.08.007.
138. Toro, R. Clinical usefulness of tissue Doppler imaging in predicting preclinical Fabry cardiomyopathy / R. Toro, L. Perez-Isla, G. Doxastaquis et al. // *International journal of cardiology.* – 2009. – Vol. 132. – № 1. – P. 38-44. DOI: 10.1016/J.IJCARD.2008.04.075.
139. Veen, S.J. van der. Early start of enzyme replacement therapy in pediatric male patients with classical Fabry disease is associated with attenuated disease progression / S.J. van der Veen, S. Körver, A. Hirsch et al. // *Molecular genetics and metabolism.* – 2022. – Vol. 135. – № 2. – P. 163-169. DOI: 10.1016/J.YMGME.2021.12.004.
140. Viggiano, E. X Chromosome Inactivation in Carriers of Fabry Disease: Review and Meta-Analysis / E. Viggiano, L. Politano // *International journal of molecular*

sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 14. DOI: 10.3390/IJMS22147663.

141. Vijapurapu, R. Cardiac device implantation and device usage in Fabry and hypertrophic cardiomyopathy / R. Vijapurapu, W. Bradlow, F. Leyva et al. // Orphanet journal of rare diseases. – 2022. – Vol. 17. – № 1. DOI: 10.1186/S13023-021-02133-4.

142. Voigt, J.U. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J.U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky et al. // Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28. – № 2. – P. 183-193. DOI: 10.1016/J.ECHO.2014.11.003.

143. Wanner, C. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease / C. Wanner, M. Arad, R. Baron et al. // Molecular genetics and metabolism. – 2018. – Vol. 124. – № 3. – P. 189-203. DOI: 10.1016/J.YMGME.2018.06.004.

144. Wanner, C. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry / C. Wanner, J.P. Oliveira, A. Ortiz et al. // Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. – 2010. – Vol. 5. – № 12. – P. 2220-2228. DOI: 10.2215/CJN.04340510.

145. Warnock, D.G. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation / D.G. Warnock, A. Ortiz, M. Mauer et al. // Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. – 2012. – Vol. 27. – № 3. – P. 1042-1049. DOI: 10.1093/NDT/GFR420.

146. Weidemann, F. Chaperone Therapy in Fabry Disease / F. Weidemann, A. Jovanovic, K. Herrmann, I. Vardarli // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 3. DOI: 10.3390/IJMS23031887.

147. Weidemann, F. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy / F. Weidemann, J.M. Strotmann, M. Niemann et al. // Ultrasound in medicine & biology. – 2009. – Vol. 35. – № 5. – P. 730-735. DOI: 10.1016/J.ULTRASMEDBIO.2008.10.010.

148. Welford, R.W.D. Glucosylceramide synthase inhibition with lucerastat lowers

globotriaosylceramide and lysosome staining in cultured fibroblasts from Fabry patients with different mutation types / R.W.D. Welford, A. Mühlemann, M. Garzotti et al. // Human molecular genetics. – 2018. – Vol. 27. – № 19. – P. 3392-3403. DOI: 10.1093/HMG/DDY248.

149. Whybra, C. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease / C. Whybra, E. Miebach, E. Mengel et al. // Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. – 2009. – Vol. 11. – № 6. – P. 441-449. DOI: 10.1097/GIM.0B013E3181A23BEC.

150. Yasuda, M. AAV2/6 Gene Therapy in a Murine Model of Fabry Disease Results in Supraphysiological Enzyme Activity and Effective Substrate Reduction / M. Yasuda, M.W. Huston, S. Pagant et al. // Molecular therapy. Methods & clinical development. – 2020. – Vol. 18. – P. 607-619. DOI: 10.1016/J.OMTM.2020.07.002.

151. Yogasundaram, H. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients With Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / H. Yogasundaram, A. Nikhanj, B.N. Putko et al. // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7. – № 21. DOI: 10.1161/JAHA.118.009098.

152. Zarate, Y.A. Fabry's disease / Y.A. Zarate, R.J. Hopkin // Lancet (London, England). – 2008. – Vol. 372. – № 9647. – P. 1427-1435. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5.