

Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии

С.В. Моисеев^{1,2}, Е.А. Тао¹, А.С. Моисеев^{1,2}, Е.А. Мершина²,
В.И. Шоломова¹, Н.М. Буланов¹, Е.П. Павликова², В.В. Фомин¹

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, ²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com.

Цель. Изучение частоты “кардиального” фенотипа болезни Фабри (БФ), имитировавшего гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), у взрослых пациентов.

Материал и методы. В исследование включали пациентов (18 лет и старше) с БФ, подтвержденной при молекулярно-генетическом исследовании. Из исследованной выборки отбирали пациентов с кардиальным фенотипом БФ, у которых кардиологом был первоначально установлен диагноз ГКМП или гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) неясного происхождения. У этих пациентов оценивали частоту типичных (ранних) проявлений БФ, поражения других органов (почек и центральной нервной системы), клинические проявления поражения сердца и особенности гипертрофии ЛЖ. Для оценки гипертрофии и фиброза ЛЖ проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием гадолиний-содержащим препаратом.

Результаты. ГКМП (гипертрофия ЛЖ неясного происхождения) была диагностирована у 16 (8,6%) из 187 взрослых пациентов с БФ, в том числе у 5 (4,3%) из 115 мужчин и 11 (15,3%) из 72 женщин. Причиной обращения к кардиологу были кардиалгии, одышка, аритмии, прежде всего фибрилляция предсердий, и/или признаки гипертрофии левого желудочка на ЭКГ. У 2 пациентов с выраженной гипертрофией миокарда и признаками обструкции выносящего тракта ЛЖ была проведена миоэктомия. У пациентов с “кардиальным” фенотипом БФ медиана индекса массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) составила 127,0 г/м². У мужчин она была достоверно выше, чем у женщин (179,0 и 115,5 г/м², соответственно). У 10 (62,5%) больных выявлено асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки. Фракция выброса ЛЖ была снижена до <50% только у 2 (12,5%) пациентов. Очаги фиброза миокарда в виде позднего накопления гадолиния определялись у 6 (50,0%) из 12 пациентов. У 8 (50,0%) пациентов с детского или подросткового возраста отмечались типичные проявления БФ, такие как нейропатическая боль,

ангиокератомы и/или сниженное потоотделение, а у 15 (93,8%) имелись признаки поражения почек (альбуминурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации) и/или головного мозга (очаговые изменения на МРТ, инсульт в анамнезе).

Заключение. Заподозрить БФ у пациентов с гипертрофией ЛЖ неясного происхождения позволяют типичные ранние проявления, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы и сниженное потоотделение, однако они могут отсутствовать, поэтому это заболевание необходимо исключать у всех взрослых (особенно старшего возраста) пациентов с ГКМП путем молекулярно-генетического исследования и определения содержания глоботриазилсфингозина (Lyso-GL3) в высушенных пятнах крови.

Ключевые слова. Гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка неясного происхождения, скрининг, болезнь Фабри.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это наследственное заболевание, которое передается по аутосомно-доминантному типу. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2014 г. и Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2020 г., ГКМП может быть диагностирована при наличии гипертрофии миокарда ≥ 15 мм по крайней мере в одном сегменте левого желудочка (ЛЖ), которую нельзя объяснить другими причинами, а у родственников пациента с установленным диагнозом – при наличии гипертрофии миокарда ≥ 13 мм [1,2]. По данным популяционного исследования, в США частота диагностированной ГКМП составила около 1 на 3000 взрослого населения, хотя истинная распространенность этого заболевания значительно выше, учитывая возможность его бессимптомного течения [3]. Причиной ГКМП являются мутации генов, кодирующих саркомерные белки. Среди них чаще

Для цитирования:
Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии. *Клин фармакол и тер* 2023; 32(1):36-41 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Phar macol Ther* 2023;32(1):36-41 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-36-41.

всего (в 70% случаев) встречаются мутации генов тяжелой цепи бета-миозина (MYH7) и миозин-связывающего белка С3 (MYBPC3), значительно реже – мутации других генов (TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1) [2]. Однако патогенные или вероятно патогенные мутации генов саркомерных белков определяются только примерно у 30% и 60% пациентов со спорадической и семейной формами заболевания, соответственно, и, следовательно, отсутствуют у значительной части пациентов с гипертрофией ЛЖ неясного происхождения [2]. Результаты многоцентрового регистра свидетельствуют о том, что наличие патогенных мутаций, а также установление диагноза в более молодом возрасте сопровождаются увеличением риска неблагоприятных исходов ГКМП, таких как смерть, сердечная недостаточность, желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий [4].

У пациентов с гипертрофией ЛЖ в первую очередь необходимо исключать распространенные причины перегрузки сердца давлением или объемом, такие как артериальную гипертензию, аортальные и другие пороки сердца и интенсивные физические нагрузки (“сердце спортсмена”). Хотя ГКМП является основной причиной гипертрофии ЛЖ неясного происхождения, у 5-10% больных последняя обусловлена другими наследственными заболеваниями, включая РАСопатии (мутации нескольких генов, кодирующих компоненты и регуляторы сигнальной системы RAS/MAPK), митохондриальные миопатии, лизосомные болезни накопления (болезни Фабри, Помпе, Данона), нейромышечные заболевания (атаксия Фридрейха) [5]. Имитировать гипертрофию ЛЖ может также утолщение стенки сердца при AL-амилоидозе и наследственном и ненаследственном ATTR-амилоидозе [6]. Своевременная диагностика перечисленных заболеваний имеет важное практическое значение, учитывая возможность эффективного патогенетического лечения некоторых из них (ферментозаместительная терапия при болезнях Фабри [БФ] и Помпе, комбинированная химиотерапия при AL-амилоидозе, тафамидис при ATTR-амилоидозе).

Гипертрофия ЛЖ развивается у большинства взрослых пациентов с БФ – редкой лизосомной болезнью накопления, связанной с мутациями гена GLA на X-хромосоме и характеризующейся поражением различных органов и тканей, в том числе почек, центральной и периферической нервной системы, кожи, органа зрения и др. Целью исследования было изучение частоты “кардиального” фенотипа заболевания, имитировавшего ГКМП, у взрослых пациентов с БФ.

Материал и методы

В исследование включали пациентов (18 лет и старше) с БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Диагноз БФ устанавливали на основании наличия патогенной мутации гена GLA в сочетании со снижением активности альфа-галактозидазы А (у мужчин), повышением содержания глобтриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в высушенных пятнах крови и/или по крайней мере одним типичным проявлением заболевания (нейропатическая боль, ангиокерато-

мы и вихревидная кератопатия) [7]. У родственников проба БФ диагностировали на основании наличия той же патогенной мутации гена GLA.

Молекулярно-генетическое исследование и определение содержания α -галактозидазы А и Lyso-GL3 проводили в лабораториях Centogene AG (Посток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей. Активность α -галактозидазы А и уровень Lyso-GL3 в высушенных каплях крови измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Нормальным считали содержание Lyso-GL3 менее 2,0 нг/мл.

Из исследованной выборки отбирали пациентов с кардиальным фенотипом БФ, у которых кардиологом был первоначально установлен диагноз ГКМП или гипертрофии ЛЖ неясного происхождения. У этих пациентов оценивали частоту типичных (ранних) проявлений БФ, поражения других органов (почек и центральной нервной системы), клинические проявления поражения сердца и особенности гипертрофии ЛЖ (выраженность, симметричность, наличие очагов фиброза миокарда, снижение сократительной функции левого желудочка). Для оценки гипертрофии и фиброза ЛЖ проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца на магнитно-резонансных томографах Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) и Оптима 450 (GE Healthcare, USA). Для выявления отсроченного контрастирования миокарда использовали контрастный гадолиний-содержащий препарат, который вводили внутривенно в дозе 0,15 ммоль/кг. Индексированные значения конечных систолического и диастолического объемов левого желудочка (ЛЖ), а также массу миокарда (ММ) ЛЖ определяли полуавтоматически с помощью программного обеспечения CMR 42 путем обработки срезов по короткой оси ЛЖ.

У всех больных определяли суточную альбуминурию турбидиметрическим методом, протеинурию стандартным методом, сывороточный уровень креатинина и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Экскрецию альбумина/белка с мочой и функцию почек оценивали на основании рекомендаций KDIGO [8]. Очаговые изменения в белом веществе головного мозга и признаки перенесенного инсульта определяли при МРТ головного мозга (Siemens Magnetom Skyra 3 Тесла).

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме (IQR)). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, а качественные показатели – с помощью точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов. ГКМП (гипертрофия ЛЖ неясного происхождения) была диагностирована у 16 (8,6%) из 187 взрослых пациентов с БФ, в том числе у 5 (4,3%) из 115 мужчин и 11 (15,3%) из 72 женщин. Медиана возраста установления диагноза ГКМП составила 54,0 (48,0;62,0) года, а медиана срока до установления диагноза БФ после диагноза ГКМП – 23 (12,0;56,0) месяца (табл. 1). У всех пациентов имелись

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с БФ, у которых диагностировали ГКМП или гипертрофию ЛЖ неясного происхождения

Показатели	Все (n=16)	Мужчины (n=5)	Женщины (n=11)	p
Возраст на момент обследования, лет	60,5 (51,5;67,0)	48,0 (47,0;54,0)	64,0 (54,0;68,0)	0,05
Возраст на момент установки диагноза ГКМП, лет	54,0 (48,0;62,0)	46,0 (44,0;56,5)	60,0 (49,0;62,0)	0,12
Мутации гена GLA, n (%)	16 (100)	5 (100)	11 (100)	-
Снижение активности α -галактозидазы А, n (%)	8/13 (61,5)	4/4 (100,0)	4/9 (44,4)	0,09
Lyso-GL3, нг/л	11,8 (6,6; 26,8)	97,3 (49,2;109,9)	10,9 (4,6;15,0)	0,08
Ранние симптомы БФ, n (%)				
Любые	12 (75,0)	3 (60,0)	9 (81,8)	0,37
Нейропатическая боль	8 (50,0)	2 (40,0)	6 (54,5)	0,50
Ангиоцератомы	4 (25,0)	2 (40,0)	2 (18,2)	0,37
Вихревидная кератопатия	11 (68,8)	2 (40,0)	9 (81,8)	0,14
Снижение потоотделения	9 (56,3)	3 (60,0)	6 (54,5)	0,63
Симптомы поражения сердца, n (%)				
Кардиалгии	9 (56,3)	4 (80,0)	5 (45,5)	0,23
Одышка	9 (56,3)	2 (40,0)	7 (63,6)	0,37
Фибрилляция предсердий	5 (31,3)	1 (20,0)	4 (36,4)	0,48
Перебои в работе сердца	9 (56,3)	3 (60,0)	6 (54,5)	0,63
Инвазивные вмешательства, n (%)				
Электрокардиостимулятор	6 (37,5)	2 (40,0)	4 (36,4)	0,65
Радиочастотная катетерная абляция	4 (25,0)	1 (20,0)	3 (27,3)	0,63
Кардиовертер-дефибриллятор	1 (6,3)	0	1 (9,1)	0,69
Миоэктомия	2 (12,5)	2 (40,0)	0	0,08

патогенные мутации гена GLA. Активность α -галактозидазы А в высушенных пятнах крови была снижена у всех обследованных мужчин и 40% женщин, во время как содержание Lyso-GL3 было повышено во всех случаях. 10 (62,5%) из 16 пациентов были пробандами, в то время как у остальных 6 (37,5%) пациентов БФ была диагностирована в результате семейного скрининга.

Причиной обращения к кардиологу были симптомы поражения сердца, в том числе кардиалгии, одышка, перебои в работе сердца и/или признаки гипертрофии левого желудочка на ЭКГ. У 5 пациентов, преимущественно женщин, наблюдалась фибрилляция предсердий, в связи с чем 3 из них проводилась радиочастотная катетерная абляция. У одной пациентки на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий отмечалась хроническая сердечная недостаточность. Молекулярно-генетическое исследование для подтверждения наличия мутаций генов, кодирующих саркомерные белки, не проводилось. У 8 пациентов была выполнена коронарография, при которой признаков клинически значимого стеноза коронарных артерий выявлено не было. У 2 пациентов с выраженной гипертрофией миокарда и

признаками обструкции выносящего тракта ЛЖ была проведена миоэктомия.

Характеристика гипертрофии ЛЖ. Медиана индекса ММЛЖ составила 127,0 г/м². У мужчин она была достоверно выше, чем у женщин (179,0 и 115,5 г/м², соответственно). У 12 пациентов (3 мужчин и 9 женщин) толщина миокарда по крайней мере в одном сегменте ЛЖ составляла ≥ 15 мм, а у остальных – 13-14 мм. У 10 больных (4 мужчин и 6 женщин) выявлено асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки (отношение толщины межжелудочковой перегородки и стенки ЛЖ $> 1,3$). Фракция выброса ЛЖ была снижена до $< 50\%$ только у 2 (12,5%) пациентов. Очаги фиброза миокарда в виде позднего накопления гадолиния определялись у 6 из 12 (50,0%) пациентов, в том числе у 2 мужчин и 4 женщин.

Другие проявления БФ. У 12 (75,0%) больных, в том числе у 3 мужчин и 9 женщин, отмечались типичные проявления БФ, такие как нейропатическая боль, ангиоцератомы, сниженное потоотделение и вихревидная кератопатия. Среди них чаще всего встречалась бессимптомная вихревидная кератопатия, которая была

ТАБЛИЦА 2. Результаты МРТ сердца/эхокардиографии

Показатели	Все (n=16)	Мужчины (n=5)	Женщины (n=11)	p
Толщина стенки и/или межжелудочковой перегородки ≥ 15 мм, n (%)	12 (75,0)	3 (60,0)	9 (81,8)	0,37
Толщина стенки ЛЖ, мм	11,0 (9,0;13,5)	10,0 (9,0;12,0)	12,0 (9,0;16,0)	0,77
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	17,5 (15,0;20,0)	16,0 (14,0;20,0)	18,0 (16,0;20,0)	0,87
Отношение толщины межжелудочковой перегородки/задней стенки ЛЖ $> 1,3$, n (%)	10 (62,5)	4 (80,0)	6 (54,5)	0,35
Индекс ММЛЖ, г/м ²	127,0 (106,0;152,0)	179,0 (137,0;222,0)	115,5 (96,0;141,0)	0,04
Очаги фиброза в миокарде	6/12 (50,0)	2/3 (66,7)	4/9 (44,4)	0,24
Фракция выброса ЛЖ, %	63,0 (59,0;73,0)	58,0 (47,5;61,0)	68,0 (60,0;82,0)	0,05
Фракция выброса ЛЖ $< 50\%$, n (%)	2 (12,6)	1 (20,0)	1 (9,1%)	0,54
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	52,0 (47,5;54,5)	54,0 (52,0;56,0)	49,0 (46,0;53,5)	0,10
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	29,5 (27,0;34,0)	35,0 (34,0;40,5)	27,5 (25,5; 29,5)	0,01
Размер левого предсердия, мм	46,6 (41,5;50,5)	41,0 (40,0;43,0)	48,0 (46,0;54,0)	0,02

впервые выявлена при обследовании в клинике им. Е.М. Тареева, т.е. уже после того, как всем пациентам был установлен диагноз БФ. Тем не менее, у 8 (50,0%) больных, в том числе у 3 мужчин и 5 женщин, с детского или подросткового возраста отмечались ранние симптомы БФ, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение.

При обследовании в клинике у 14 (87,5%) больных были выявлены признаки поражения почек (альбуминурия и/или снижение СКФ), у 12 из 14 (85,7%) — очаговые изменения на МРТ головного мозга, а 4 (25,0%) пациентов перенесли инсульт.

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что примерно у 9% взрослых пациентов с БФ наблюдается кардиальный фенотип заболевания, имитирующий ГКМП. Основными причинами обращения к кардиологу были одышка, боли в сердце и/или нарушения ритма сердца, прежде всего фибрилляция предсердий. У половины обследованных нами пациентов, у которых кардиологи диагностировали ГКМП или гипертрофию ЛЖ неясного происхождения, с детского или подросткового возраста отмечались типичные симптомы БФ, в том числе нейропатическая боль (эпизоды жгучей боли в кистях и стопах, возникающей при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды), ангиокератомы (поверхностные ангиомы на передней брюшной стенке, особенно внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах), снижение или отсутствие потоотделения. Эти симптомы считают “красными флажками”, позволяющими заподозрить БФ, однако кардиологи не придавали им значения. На возможное наличие этого заболевания могут указывать и другие экстракардиальные проявления, в том числе поражение почек (протеинурия и/или снижение СКФ) и головного мозга (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, мелкоочаговые изменения в белом веществе при МРТ), вихревидная кератопатия, лимфедема, тугоухость [9]. Следует учитывать, что хотя вихревидная кератопатия рассматривается как один из ключевых критериев диагностики БФ, она не сопровождается снижением остроты зрения обычно определяется только при целенаправленном офтальмологическом исследовании.

У 25% больных классические симптомы БФ, включая вихревидную кератопатию, отсутствовали. Учитывая возможность “изолированного” поражения сердца, БФ следует исключать у всех пациентов с гипертрофией ЛЖ неясного происхождения. По данным мета-анализа нескольких скрининговых исследований более чем у 5400 пациентов с необъяснимой гипертрофией миокарда, частота патогенных мутаций гена GLA среди мужчин и женщин составила 0,93% и 0,90%, соответственно, т.е. БФ диагностировали примерно у каждого сотого пациента с диагнозом ГКМП [10]. Необходимо учитывать, что сегодня известно более

1000 мутаций гена GLA, а часть из них являются непатогенными или вариантами неизвестного значения. Помимо молекулярно-генетического исследования, для диагностики БФ определяют активность α -галактозидазы А — лизосомного фермента, который кодируется геном GLA. Содержание фермента в высушенных каплях крови резко снижено или не определяется у мужчин с классическим вариантом БФ, но остается нормальным у двух третей женщин с этим заболеванием. Более информативным биомаркером считают содержание глоботриазилсфингозина (Lyso-GL3), которое повышается как у мужчин, так и женщин с БФ (у последних — в меньшей степени). Если у пациента с гипертрофией ЛЖ диагностирована БФ, необходимо проводить семейный генетический скрининг, т.е. обследовать всех его родственников с учетом X-сцепленного типа наследования [11]. Семейный скрининг, как правило, позволяет выявить еще несколько случаев заболевания, в том числе протекающего бессимптомно, у членов семьи пробанда. В российской популяции БФ была диагностирована у 165 из 331 родственника 83 пробандов, т.е. в среднем у 2 членов семьи индексного пациента [12].

При обсуждении возможных причин гипертрофии ЛЖ неясного происхождения необходимо учитывать возраст пациента на момент начала заболевания. ГКМП обычно развивается в молодом возрасте, хотя сегодня ее все чаще диагностируют у пожилых людей [13]. Например, в европейском многоцентровом исследовании средний возраст 4893 пациентов с ГКМП (64% мужчин), которых направляли в специализированные центры, составил $49,2 \pm 16,4$ года [14]. В то же время некоторые другие наследственные заболевания, сопровождающиеся гипертрофией ЛЖ, в том числе РАСопатии, митохондриальные миопатии, болезнь Данона, атаксия Фридрейха, как правило, проявляются в детском или подростковом возрасте [15]. При БФ накопление гликофинголипидов в тканях различных органов происходит постепенно, а частота и тяжесть гипертрофии ЛЖ увеличиваются с возрастом. Гипертрофия миокарда отсутствует у детей и подростков с БФ, но определяется примерно у половины пациентов старшего возраста [16]. У многих из них отмечается небольшое утолщение стенки ЛЖ, которое не сопровождается какими-либо симптомами, однако гипертрофия миокарда постепенно прогрессирует (у мужчин значительно быстрее, чем у женщин, так как мутантный ген, расположенный на X-хромосоме, находится в гемизиготном состоянии). В настоящем исследовании медиана возраста пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, которым диагностировали ГКМП, составила 46 лет у мужчин и 60 лет у женщин. Обращало на себя внимание и преобладание женщин среди таких пациентов (68,8%). Приведенные данные свидетельствуют о том, что вероятность выявления БФ среди больных с гипертрофией ЛЖ неясного происхождения выше, если скрининг проводится среди пациентов старшего возраста. Это подтверждают результаты зарубежных исследований [17]. С. Chimenti и соавт.

выявили БФ, подтвержденную при биопсии миокарда и молекулярно-генетическом исследовании, у 12% из 34 женщин, у которых ГКМП была диагностирована в возрасте $50 \pm 13,6$ лет [18]. Этот показатель значительно превышает частоту выявления БФ (около 1%) в более крупных исследованиях, в которые включали мужчин и женщин различного возраста.

Более чем у половины пациентов с БФ и выраженной гипертрофией миокарда наблюдалось асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки. Соответственно, это заболевание необходимо исключать при наличии как симметричной, так и асимметричной гипертрофии ЛЖ неясного происхождения. Характерный признак ГКМП – наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ, которая наблюдается примерно у 70% пациентов и сопровождается наличием градиента давления в покое или при физической нагрузке [19]. Причиной обструкции могут быть значительное утолщение базальной части межжелудочковой перегородки и/или изменения митрального клапана, в частности смещение его передней створки в сторону перегородки в систолу. Наши данные подтверждают, что обструкцию выносящего тракта ЛЖ не следует считать патогномичным признаком ГКМП. Наличие высокого градиента давления в области выносящего тракта ЛЖ отмечалось у 2 из 16 пациентов, причем обоим больным была выполнена миэктомия (удаление взбухающей части межжелудочковой перегородки). У половины больных с БФ, сопровождавшейся выраженной гипертрофией ЛЖ, при МРТ были выявлены очаги фиброза в миокарде. Они нередко определяются при этом заболевании, но не имеют существенного значения для дифференциальной диагностики, так как очаги фиброза могут быть выявлены и при других заболеваниях, приводящих к развитию гипертрофии миокарда, в том числе ГКМП.

У взрослых пациентов, чаще старшего возраста, причиной утолщения миокарда может быть не только гипертрофия, но и инфильтрация амилоидом. Тяжелое поражение сердца характерно для AL-амилоидоза и наследственного и ненаследственного ATTR-амилоидоза (транстиретинового), но не встречается при AA-амилоидозе (вторичном) [6]. Заподозрить амилоидоз сердца обычно позволяют быстрое развитие тяжелой сердечной недостаточности, которая плохо поддается симптоматической терапии, эхокардиографические признаки рестриктивного поражения сердца (увеличение левого предсердия при отсутствии дилатации левого желудочка и снижения фракции выброса), симметричное утолщение межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка без обструкции выносящего тракта, снижение вольтажа зубцов комплекса QRS на ЭКГ (или несоответствие амплитуды зубцов степени “гипертрофии” ЛЖ) [5]. При системном амилоидозе нередко наблюдается поражение не только сердца, но и других органов, в частности почек и периферической нервной системы. Для подтверждения амилоидоза необходимо проводить биопсию миокарда или других тканей (подкожной

жировой клетчатки, слизистой оболочки прямой кишки, почки). Причиной амилоидоза сердца чаще всего является AL-амилоидоз, развивающийся в результате моноклональной секреции легких цепей иммуноглобулинов, которые определяют с помощью метода Freelite.

В соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и лечению БФ, одобренными Минздравом России, поражение сердца как у мужчин, так и женщин является показанием для назначения ферментозаместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А – агалсидазой альфа или агалсидазой бета, эффективность и безопасность которых установлены как в рандомизированных контролируемых, так и наблюдательных исследованиях [20,21]. В рандомизированном контролируемом исследовании лечение агалсидазой бета (Фабразим) в дозе 1 мг/кг каждые две недели вызывало уменьшение депозитов глоботриаозилцерамида в эндотелии сосудов миокарда [22], а в наблюдательных исследованиях длительностью до 10 лет лечение тем же препаратом приводило к уменьшению или стабилизации индекса ММЛЖ [23]. В нашем исследовании у 29 пациентов с БФ, получавших оригинальные препараты α -галактозидазы А в течение длительного времени (медиана 5 лет), было отмечено достоверное уменьшение индекса ММЛЖ, причем у пациентов с гипертрофией миокарда медиана этого показателя снизилась со 140 до 106 г/м². Длительная ФЗТ оказывала благоприятное влияние и на другие проявления БФ, в том числе вызывала уменьшение нейропатической боли, улучшение потоотделения, стабилизацию функции почек [24].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. У 4 пациентов не удалось провести МРТ сердца в связи с наличием электрокардиостимулятора, поэтому в этих случаях для оценки гипертрофии ЛЖ использовали данные эхокардиографии. У 4 пациентов максимальная толщина стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки составляла 13-14 мм, т.е. не соответствовала современным критериям диагностики ГКМП. Тем не менее, все они обращались к кардиологам, а генез гипертрофии миокарда, выявленной при эхокардиографии, был неясным.

Заключение

Примерно у 9% взрослых пациентов с БФ наблюдалась выраженная симметричная или асимметричная гипертрофия ЛЖ (иногда сопровождающаяся обструкцией выносящего тракта), которая была первоначально расценена кардиологами как ГКМП. Основными клиническими проявлениями поражения сердца были кардиалгии, одышка, изменения на ЭКГ и нарушения ритма сердца, прежде всего фибрилляция предсердий, развивавшиеся в старшем возрасте (медиана 54 года). У большинства пациентов отмечались другие проявления БФ, в том числе типичные (нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение), однако врачи не обращали на них внимание. Полученные дан-

ные подтверждают необходимость исключения БФ у всех взрослых пациентов с ГКМП (гипертрофией ЛЖ неясного происхождения) путем молекулярно-генетического исследования и определения содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови.

Конфликт интересов: А.С. Моисеев, Е.А. Тао, Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях при поддержке компании Takeda, С.В. Моисеев — при поддержке компаний Sanofi и Takeda.

1. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Europ Heart J* 2014;35:2733–79.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142(25):e558–631.
3. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, et al. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol* 2016;117(10):1651–4.
4. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiac Myopathy Registry (SHARe). *Circulation* 2018;138:1387–98.
5. Моисеев С.В., Привалова Е.В., Рамеев В.В. и др. Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии. *Клин фармакол тер* 2019;28(2):77–83. Moiseev SV, Privalova EV, Rameev VV, et al. Unexplained left ventricular hypertrophy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):77–83 (In Russ.).
6. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):13–24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(1):13–24 (In Russ.).
7. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol* 2014;177:400–8.
8. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int* 2020;97(6):1117–29.
9. Pieronі М. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):6–16 [Pieronі M. Cardiomyopathy in Fabry disease: insights in the pathogenesis and new treatment options. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):6–16 (In Russ.).
10. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet* 2018;55:261–8.
11. Куцев С.И., Моисеев С.В. Семейный генетический скрининг при редких наследственных заболеваниях (на примере болезни Фабри). *Клин фармакол тер* 2021;30(4):6–12 [Kutsev S, Moiseev S. Family genetic screening in rare hereditary diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):6–12 (In Russ.).
12. Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. The benefits of family screening in rare diseases: genetic testing reveals 165 new cases of Fabry disease among at-risk family members of 83 index patients. *Genes (Basel)* 2022;13(9):1619.
13. Husser D, Ueberham L, Jacob J, et al. Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany—An analysis of over 5 million patients. *PLoS One* 2018;13(5):e0196612.
14. Lorenzini M, Anastasiou Z, O'Mahony C, et al; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population. *JAMA Cardiol* 2020;5(1):73–80.
15. Norrish G, Field E, Mcleod K, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J* 2019;40(12):986–93.
16. Моисеев А.С., Мершина Е.А., Сафарова А.Ф. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. *Клин фармакол тер* 2022;31(3):22–9 [Moiseev A, Mershina E, Safarova A, et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(3):22–29 (In Russ.).
17. Sachdev V, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105(12):1407–11.
18. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110(9):1047–53.
19. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232–9.
20. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. 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. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100454.
21. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* 2019;126:224–35.
 22. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345(1):9–16.
 23. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al.. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52(5):353–8.
 24. Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(4):28–34 [Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alpha or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):28–34 (In Russ.).

Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy

S. Moiseev^{1,2}, E. Tao¹, A. Moiseev^{1,2}, E. Mershina², V. Sholomova¹, N. Bulanov¹, E. Pavlikova², V. Fomin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the occurrence of cardiac phenotype imitating hypertrophic cardiomyopathy (HCMP) in adult patients with Fabry disease.

Material and methods. We selected patients who were diagnosed with HCMP or left ventricular hypertrophy (LVH) of unknown origin among adult patients with Fabry disease and evaluated the rate of early alerting signs and symptoms and clinical and MR features of heart disease in this group.

Results. HCMP or LVH of unknown origin were diagnosed in 16 (8.6%) of 187 patients with Fabry disease, including 5 (4.3%) of 115 males and 11 (5.3%) of 72 females. Two patients with severe LVH and left ventricular outflow tract obstruction underwent septal myectomy. In patients with cardiac phenotype, median left ventricular myocardium mass index was 127.0 g/m², and it was higher in males than in females. Cardiac MR imaging showed asymmetric septal hypertrophy in 10 (62.5%) of 16 patients and late gadolinium enhancement in 6 (50.0%) of 12 patients. Eight (50.0%) patients presented with typical signs and symptoms of Fabry disease (neuropathic pain, angiokeratoma and/or hypohidrosis) from childhood or adolescence, while 15 (93.8%) patients had signs of kidney or CNS involvement.

Conclusion. All patients with HCMP should be tested for Fabry disease even in the absence of early alerting signs and symptoms.

Key words. *Hypertrophic cardiomyopathy, Fabry disease.*

Conflict of interest: A.M., E.T. and N.B. received lecture fees from Takeda. S.M. received lecture fees from Sanofi and Takeda. Other authors declared no conflict of interest.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):36–41 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-36-41.