

# Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии

А.С. Моисеев<sup>1,2</sup>, Е.А. Мершина<sup>2</sup>, А.Ф. Сафарова<sup>3</sup>,  
Е.А. Тао<sup>1</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, В.И. Шоломова<sup>1</sup>, Ж.Д. Кобалава<sup>3</sup>,  
Е.П. Павликова<sup>2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>, В.В. Фомин<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
<sup>2</sup>Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, <sup>3</sup>Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН, <sup>4</sup>Кафедра факультетской терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

**Для корреспонденции:**  
А.С. Моисеев. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. moiseev7alexey@gmail.com.

**Для цитирования:**  
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):22-29 [Moiseev A, Merschina 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.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-22-29.

**Цель.** Изучение частоты и течения поражения сердца при болезни Фабри (БФ) и диагностического значения магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием гадолинием и speckle-tracking эхокардиографии.

**Материал и методы.** В исследование были включены 186 взрослых пациентов с БФ, в том числе 114 мужчин (медиана возраста — 38,0 лет). 116 больным была проведена МРТ сердца с контрастированием гадолинием на томографах Магнетом Аванто (Siemens Healthcare) или Оптима 450 (GE Healthcare), а 35 — speckle-tracking эхокардиография на аппаратах Vivid 7, Vivid E9 или E95 (GE Healthcare). Критерием гипертрофии миокарда было увеличение толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) и/или межжелудочковой перегородки  $\geq 12$  мм.

**Результаты.** При МРТ сердца асимметричная или симметричная гипертрофия ЛЖ была выявлена у 58 (50,0%) из 116 пациентов. У мужчин она развивалась чаще и примерно на 10 лет раньше, чем у женщин. У 22 (37,9%) из 58 пациентов с гипертрофией миокарда определялись очаги фиброза. 14 (63,6%) из 22 больных с выраженной гипертрофией ЛЖ находились на лечении гемодиализом. При speckle-tracking эхокардиографии у пациентов с гипертрофией миокарда выявлено снижение глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) и ухудшение показателей его работы несмотря на отсутствие снижения фракции выброса ЛЖ. Основным проявлением гипертрофии ЛЖ при БФ были аритмии, прежде всего фибрилляция предсердий (8,7% и 5,6% у мужчин и женщин, соответственно). У 16 (8,7%) из 186 больных поражение сердца было ведущим в клинической картине заболевания (боли в сердце, нарушение ритма и/или

изменения на ЭКГ), в связи с чем они обращались к кардиологу, а при обследовании обсуждался диагноз гипертрофической кардиомиопатии. Умерли 18 (9,7%) из 186 больных (медиана возраста на момент смерти — 44,5 лет), в том числе 17 — от сердечно-сосудистых причин (преимущественно внезапно). Все умершие пациенты были мужчинами, а 14 из них находились на лечении гемодиализом.

**Заключение.** Поражение сердца наблюдалось примерно у половины взрослых пациентов с БФ и характеризовалось развитием симметричной или асимметричной гипертрофии ЛЖ, часто сочетавшейся с фиброзом миокарда. Две трети больных с выраженной гипертрофией ЛЖ нуждались в заместительной почечной терапии, которая сопровождалась также значительным увеличением смертности от сердечных причин.

**Ключевые слова.** *Болезнь Фабри, гипертрофия левого желудочка, магнитно-резонансная томография, speckle-tracking эхокардиография, смертность.*

**Б**олезнь Фабри (БФ) — это редкое наследственное заболевание, которое относится к лизосомным болезням накопления и развивается в результате мутаций гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме и кодирующего лизосомный фермент  $\alpha$ -галактозидазу А [1,2]. Дефицит этого фермента, разрушающего гликофинголипиды в лизосомах, приводит к их накоплению в клетках и прогрессирующей дисфункции внутренних органов. Гликофинголипиды откладываются во всех клетках сердца, в том числе кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, клетках эндокарда и проводящей ткани, фибробластах клапанов [3]. Накопление гликофинго-

липидов в кардиомиоцитах вызывает прогрессирующую гипертрофию левого желудочка, которая является истинной, так как доля гликофинголипидов составляет менее 3% от массы миокарда [4]. Важную роль в патогенезе кардиомиопатии при БФ, особенно на более ранних этапах, играет воспаление, развивающееся под действием гликофинголипидов, которые выступают в роли аутоантигенов и индуцируют различные биохимические и функциональные изменения в клетках [5]. Гипертрофия миокарда при БФ часто сопровождается аритмиями и в конечном итоге приводит к развитию хронической сердечной недостаточности на фоне прогрессирующего фиброза миокарда [6].

При классическом варианте БФ первые симптомы, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение, желудочно-кишечные нарушения, появляются в детском или подростковом возрасте, однако поражение сердца и других органов, прежде всего почек и головного мозга, формируется в возрасте 20-30 лет и старше [7]. Выделяют также поздний вариант заболевания, при котором ранние симптомы отсутствуют и отмечается позднее начало, обычно в возрасте 40-50 лет, с изолированным или преимущественным поражением одного органа, прежде всего сердца. Поздний вариант болезни Фабри ассоциируется с определенными мутациями гена *GLA*, например, *IVS4+919G>A*, которая часто встречается у жителей Тайваня [8]. В наших предыдущих публикациях были рассмотрены различные проявления и исходы БФ [9-12].

Целью настоящего исследования было изучение частоты и особенностей течения поражения сердца при БФ и диагностического значения магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием гадолинием и speckle-tracking эхокардиографии.

### Материал и методы

В исследование включали взрослых пациентов (18 лет и старше) с БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Критериями диагноза БФ служили наличие патогенной мутации гена *GLA* в сочетании со снижением активности галактозидазы А (у мужчин), повышением содержания глобтриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в высушенных пятнах крови и/или по крайней мере одним типичным проявлением заболевания (нейропатическая боль, ангиокератомы и вихревидная кератопатия) [13]. У родственников пробанда диагноз устанавливали на основании наличия той же патогенной мутации гена *GLA*.

Молекулярно-генетическое исследование и определение содержания  $\alpha$ -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  $\alpha$ -галактозидазы А и уровень Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Нормальным считали содержание Lyso-GL3 менее 2,0 нг/мл. При молекулярно-генетическом исследовании изучали все кодирующие экзоны (1-7) с прилегающими интронными областями гена *GLA*. Минорные варианты

гена с частотой встречаемости менее 0,5% в соответствии с информационной базой gnomAD19, в том числе нуклеотидные варианты, не описанные ранее, подвергались биоинформатическому анализу в программе Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция) и валидировались при помощи секвенирования по Сэнгеру. Последовательности нуклеотидов сравнивали с референсной базой данных GenBank Accession20 с использованием программы Geneious, версия R10 (Biomatters, Новая Зеландия).

У всех больных определяли суточную альбуминурию турбидиметрическим методом, протеинурию стандартным методом, сывороточный уровень креатинина и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI. Экскрецию альбумина/белка с мочой и функцию почек оценивали на основании рекомендаций KDIGO [14]. Очаговые изменения в белом веществе головного мозга и признаки перенесенного инсульта определяли при МРТ головного мозга (Siemens Magnetom Skyra 3 Тесла).

МРТ сердца выполняли на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 Тл Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) или Оптима 450 (GE Healthcare, USA). Для выявления отсроченного контрастирования миокарда использовали контрастные гадолинийсодержащий 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. Критерием гипертрофии миокарда было увеличение толщины стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки  $\geq 12$  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) [15].

Эхокардиографию проводили на экспертных аппаратах Vivid 7, Vivid E9 или E95 (GE Healthcare) по стандартному протоколу с анализом изображений при помощи программного обеспечения EchoPAC (GE Healthcare, США). Помимо стандартных показателей с помощью speckle-tracking эхокардиографии определяли глобальную продольную деформацию ЛЖ (GLS, %) и рассчитывали показатели его работы в автоматическом режиме: GWI (Global Work Index, мм рт. ст. %) – индекс глобальной работы, определяемый как объем миокардиальной работы, выполняемой левым желудочком в систолу и равный площади под кривой деформации, GCW (Global Constructive Work, мм рт. ст. %) – глобальная конструктивная работа, обеспечивающая насосную функцию сердца и представляющая собой сумму положительной работы в систолу и отрицательной работы в диастолу, GWW (Global Wasted Work, мм рт. ст. %) – показатель работы впустую, который рассчитывается как сумма отрицательной работы во время систолы и положительной работы в диастолу, GWE (Global Work Efficiency, %) – эффективность глобальной работы, определяемая по формуле  $GCW/(GCW+GWW)$ .

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 (Me (IQR)). 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), а качественные показатели – с помощью

**ТАБЛИЦА 1. Клиническая и демографическая характеристика больных с БФ**

Показатели	Все (n=186)	Мужчины (n=114)	Женщины (n=72)	p
Возраст на момент обследования, лет	38,0 (29,0;49,0)	36,0 (29,0;46,0)	42,5 (30,0;56,5)	<0,01
Снижение активности $\alpha$ -галактозидазы А, n (%)	120/153 (78,4)	96/103 (93,2)	24/50 (48,0)	<0,01
Типы мутаций гена GLA, n (%)				
миссенс	112 (60,2)	71 (62,3)	41 (56,9)	0,28
нонсенс	31 (16,7)	15 (13,2)	16 (22,2)	0,79
другие	43 (23,1)	28 (24,6)	15 (20,8)	0,34
Медиана содержания Lyso-GL3, нг/мл	15,2 (6,8;80,5)	70,38 (25,5;98,0)	7,41 (4,1;10,9)	<0,01
Ранние симптомы БФ, n (%)				
нейропатическая боль	131 (70,4)	88 (77,2)	43 (59,7)	0,01
ангиокератомы	66 (35,5)	57 (50,0)	9 (12,5)	<0,01
гипо-/ангидроз	99 (53,2)	75 (65,8)	24 (33,3)	<0,01
желудочно-кишечные нарушения	52 (27,9)	39 (34,2)	13 (18,1)	0,01
вихревидная кератопатия	108/162 (66,7)	56/92 (60,9)	52/70 (74,3)	0,05
Поражение внутренних органов, n (%)				
альбуминурия/протеинурия	135 (72,6)	78 (68,4)	57 (79,2)	0,08
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	69 (37,1)	57 (50,0)	12 (16,7)	<0,01
заместительная почечная терапия	49 (26,3)	48 (42,1)	1 (5,0)	<0,01
очаговые изменения на МРТ головного мозга	90/174 (51,7)	58/105 (55,2)	32/69 (46,4)	0,16
инсульт в анамнезе	36 (19,4)	27 (23,7)	9 (12,5)	0,04
катаракта Фабри	31 (16,7)	29/92 (31,5)	2/70 (2,9)	<0,01
нейросенсорная тугоухость	34 (18,3)	29 (25,4)	5 (6,9)	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами. Альбуминурия – экскреция альбумина с мочой >30 мкг/сут

точного критерия Фишера. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Мейера. Различия считали достоверными при величине  $p < 0,05$ . Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

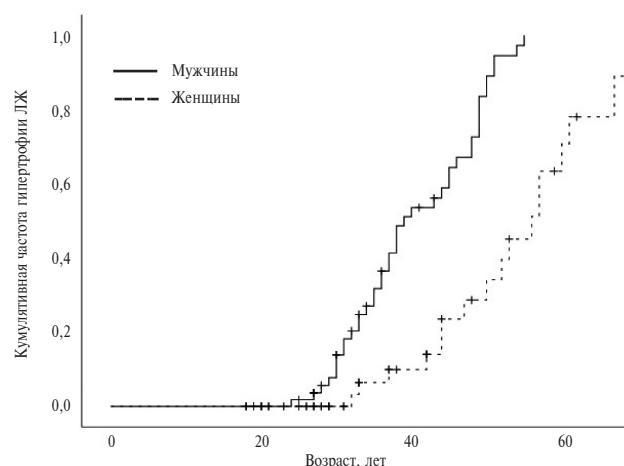
## Результаты

**Характеристика пациентов.** В исследование были включены 186 взрослых пациентов с БФ, в том числе 114 мужчин и 72 женщины (табл. 1). Медиана возраста составила 38,0 лет (29,0;49,0). Среди обследованных был 101 (54,3%) пробанд, в то время как в остальных случаях диагноз был установлен в процессе семейного скрининга, т.е. обследования родственников индексных пациентов. У всех больных были выявлены патогенные мутации гена *GLA*, в основном миссенс мутации. У большинства пациентов наблюдался классический вариант БФ, характеризующийся появлением типичных симптомов, таких как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение, в детском или подростковом возрасте. У 159 (85,5%) больных наблюдалось поражение почек, проявлявшееся альбуминурией/протеинурией и/или снижением расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а у 100 (53,8%) – поражение головного мозга в виде бессимптомных очаговых изменений белого вещества головного мозга, определявшихся при МРТ, или инсульта, в том числе повторного. 49 (26,3%) больных получали заместительную почечную терапию (программный гемодиализ у 45 пациентов, трансплантация почки была выполнена 4 больным).

**Результаты МРТ.** МРТ сердца была проведена 116 пациентам с болезнью Фабри, включая 67 мужчин и 49 женщин. Медиана возраста пациентов составила 34,5 лет (27,5;45,0). Мужчины были несколько моложе женщин, однако разница медианы возраста у пациентов разного пола была статистически незначимой: 34,5 (27,5;45,0) и 37,0 (29,0;50,0) лет, соответственно

( $p=0,06$ ). Медиана индекса ММЛЖ у мужчин достоверно превышала таковую у женщин: 78,0 и 61,0 г/м, соответственно ( $p < 0,01$ ). Как у мужчин, так и женщин выявлена прямая корреляция между индексом ММЛЖ и возрастом ( $r=0,492$ ,  $p=0,015$  и  $r=0,522$ ,  $p=0,001$ , соответственно).

Гипертрофия левого желудочка была диагностирована у 58 (50,0%) из 116 пациентов, в том числе у 41 (61,2%) из 67 мужчин и 17 (34,7%) из 49 женщин. Разница частоты гипертрофии миокарда между мужчинами и женщинами не достигла статистической значимости ( $p=0,18$ ), однако кумулятивная частота гипертрофии левого желудочка в зависимости от возраста, рассчитанная с помощью метода Каплана-Мейера, у мужчин была достоверно выше, чем у женщин ( $p < 0,01$ ) (рис. 1). Кроме того, гипертрофия миокарда у мужчин развивалась примерно на 10 лет



**Рис. 1. Кумулятивная частота гипертрофии ЛЖ у мужчин и женщин с БФ в зависимости от возраста**

**ТАБЛИЦА 2. Сравнение пациентов с гипертрофией ЛЖ/фиброзом миокарда и нормальной толщиной стенок миокарда/без фиброза**

Показатели	Гипертрофия ЛЖ			Фиброз миокарда		
	Есть (n=58)	Нет (n=58)	p	Есть (n=25)	Нет (n=91)	p
Мужчины, n (%)	41 (70,7)	26 (44,8)	<0,01	17 (68,0)	50 (54,9)	0,17
Медиана возраста, лет	43,5 (34,0;50,0)	28,0 (25,0;36,0)	<0,01	48,0 (37,0;53,0)	32,0 (27,0;42,0)	<0,01
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	98 (77,0;130,0)	64,0 (57,0;71,0)	<0,01	120,0 (92,5;146,5)	71 (61,0;81,0)	<0,01
Очаги фиброза	22 (37,9)	3 (5,2)	<0,01	-	-	-
Вклад массы папиллярных мышц, %	6,4 (5,7;10,4)	9,8 (6,7;11,1)	0,09	6,1 (5,7;7,6)	9,6 (6,2;12,1)	0,89
Толщина стенки ЛЖ, мм	10,0 (9,0;13,0)	7,0 (6,0;8,0)	<0,01	11,0 (9,0;13,0)	8,0 (7,0;10,0)	<0,01
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	14,0 (12,0;17,0)	9,0 (8,0;10,0)	<0,01	15,0 (12,0;18,0)	10,0 (9,0;13,0)	<0,01
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,1 (4,8;5,6)	5,0 (4,6;5,3)	0,04	5,1 (5,0;5,6)	5,1 (4,6;5,4)	0,17
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,3 (3,0;3,8)	3,2 (2,9;3,5)	0,34	3,4 (2,9;3,8)	3,2 (2,9;3,6)	0,54
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	74,0 (61,0;89,3)	74,0 (67,0;84,5)	0,09	73,0 (60,5;92,0)	75,0 (63,9;85,0)	0,93
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	25,5 (17,0;34,0)	26,5 (20,0;32,0)	0,84	22,0 (17,0;29,0)	26,4 (20,0;32,0)	0,27
Фракция выброса ЛЖ, %	67,0 (61,0;72,0)	67,0 (62,0;71,0)	0,97	67,0 (63,0;72,0)	67,0 (62,0;71,0)	0,74
Конечный диастолический размер ПЖ, см	4,0 (3,7;4,5)	4,0 (3,5;4,5)	0,33	4,2 (3,7;4,8)	4,0 (3,6;4,4)	0,35
Конечный систолический размер ПЖ, см	3,0 (2,7;3,5)	3,0 (2,5;3,4)	0,99	3,2 (2,6;3,5)	3,0 (2,6;3,4)	0,49
Размер левого предсердия, см	4,0 (3,6;4,4)	3,7 (3,3;4,0)	<0,01	4,0 (3,7;4,3)	3,8 (3,3;4,1)	0,06

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие. Приведены медианы и интерквартильный размах, если не указано иное

раньше, чем у женщин.

Пациенты, у которых была выявлена гипертрофия миокарда, были старше больных с нормальной ММЛЖ (43,5 и 28,0 лет, соответственно) (табл. 2). Кроме того, в первой группе была значительно больше доля мужчин (70,7% и 44,8%, соответственно). Легкая гипертрофия миокарда ЛЖ определялась у 18 (31,0%) из 58 пациентов, умеренная – у 18 (31,0%) и выраженная – у 22 (37,9%). Четырнадцать (63,6%) из 22 пациентов с выраженной гипертрофией миокарда страдали терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) и получали лечение гемодиализом.

У 26 (44,8%) из 58 больных диагностирована симметричная гипертрофия ЛЖ, у остальных больных отмечалось асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки (отношение толщины межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка  $\geq 1,3$ ). У 1 больного с выраженной асимметричной гипертрофией межжелудочковой перегородки имелся градиент давления в выносящем тракте ЛЖ, что потребовало оперативного вмешательства. Гипертрофия ЛЖ сопровождалась увеличением размера левого предсердия, в то время как размеры других камер сердца и фракция выброса ЛЖ достоверно не отличались между двумя группами. Снижение фракции выброса ЛЖ менее 50% было выявлено только у 2 пациентов.

Очаги фиброза при МРТ с контрастированием гадолинием определялись 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 пациентов с фиброзом преобладали мужчины (68,0%), хотя частота позднего накопления гадолиния достоверно не отличалась у мужчин и женщин (21,4% и 16,3%, соответственно). Чаще всего очаги фиброза определялись в заднебоковых и переднебоковых сегментах базальной и средней части ЛЖ. Медиана индекса ММЛЖ у пациентов с участками интрамиокардиального фиброза достоверно превышала таковую у больных без фиброза (120,0 и 71 г/м<sup>2</sup>, соответственно;

$p < 0,01$ ) (табл. 2). Сходные результаты были получены при сравнении толщины стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки. В то же время развитие интрамиокардиального фиброза не сопровождалось изменениями размеров ЛЖ и левого предсердия и фракции выброса ЛЖ.

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

**Speckle-tracking эхокардиография.** 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. У 18 (51,4%) из них определялась гипертрофия ЛЖ, у 6 (17,1%) из 34 пациентов были выявлены очаги заместительного фиброза миокарда при МРТ сердца. Фракция выброса ЛЖ у всех пациентов была нормальной.

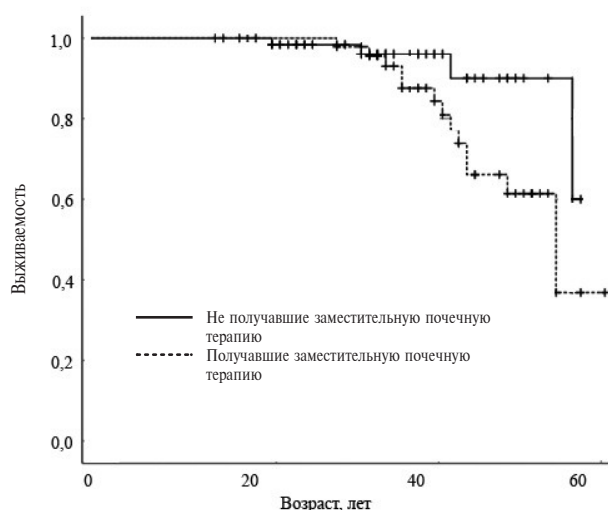
У мужчин медиана GLS была меньше, чем у женщин (13,5% и 18,0%, соответственно,  $p = 0,02$ ). Кроме того, у мужчин эффективность глобальной работы (GWE) была ниже, чем у женщин, а показатель работы впустую (GWW) – наоборот, выше. В то же время индекс глобальной работы (GWI) и показатель глобальной конструктивной работы (GCW) достоверно не отличались между группами пациентов, выделенными в зависимости от пола. У пациентов с гипертрофией миокарда отмечалось снижение GLS, GCW и GWE и повышение GWW по сравнению с таковыми у больных без гипертрофии ЛЖ, в то время как GWI был сопоставимым у пациентов двух групп (табл. 3).

**Клинические проявления поражения сердца и смертность.** Хотя МРТ была выполнена только в части случаев, эхокардиографию проводили всем больным, включенным в исследование. Гипертрофия ЛЖ была выявлена при эхокардиографии и/или МРТ у 115

**ТАБЛИЦА 3. GLS и показатели миокардиальной работы у пациентов с гипертрофией левого желудочка и нормальной массой миокарда**

Показатели	Гипертрофия ЛЖ (n=18)	Без гипертрофии (n=17)	p
Мужчины, n (%)	12 (66,7)	8 (47,1)	0,2
Медиана возраста, лет	44,0 (36,0;50,0)	27,0 (20,0;31,0)	<0,01
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	116,0 (93,0;185,0)	74,9 (63,4;84,5)	<0,01
Фиброз, n (%)	6 (33,3)	0	0,01
GLS, %	13,0 (9,0;15,0)	18,0 (16,0;20,0)	<0,01
GCW, мм рт. ст. %	1617,5 (1289,0;1763,0)	1865,0 (1757,0;2118,0)	0,03
GWW, мм рт. ст. %	171,0 (100,0;285,0)	84,0 (63,5;156,0)	<0,01
GWI, мм рт. ст. %	1342,0 (1011,0;1452,0)	1445,0 (1257,0;1634,0)	0,27
GWE, %	88,5 (85,0;91,0)	94,0 (92,0;96,0)	<0,01

Примечание: GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ, GWI – индекс глобальной работы, GCW – глобальная конструктивная работа, GWW – показатель работы впусую, GWE – эффективность глобальной работы. Приведены медианы и межквартильный размах, если не указано иное

**Рис. 2. Выживаемость пациентов с БФ, получавших и не получавших заместительную почечную терапию**

(61,8%) из 186 больных, включенных в исследование. У 83 (72,2%) больных она не сопровождалась какими-либо симптомами. У 20 больных отмечались клинически значимые нарушения ритма, в том числе фибрилляция предсердий (у 14). Частота фибрилляции предсердий была сопоставимой у мужчин и женщин (8,7% и 5,6% соответственно,  $p=0,3$ ). Развитие сердечной недостаточности наблюдалось у 3 (1,6%) больных (у 1 пациента имелась фибрилляция предсердий).

У 16 пациентов, в том числе 4 мужчин и 12 женщин (медиана возраста – 58 лет [51,5;66,0]) поражение сердца было ведущим в клинической картине заболевания (боли в сердце, нарушение ритма и/или изменения на ЭКГ), в связи с чем они обращались к кардиологу, а при обследовании определялась гипертрофия миокарда и обсуждался диагноз гипертрофической кардиомиопатии. Медиана индекса ММЛЖ в этой группе составила 120,5 г/м<sup>2</sup> (96,0;150,0), толщины зад-

ней стенки ЛЖ – 10,0 мм (9,0;13,5), межжелудочковой перегородки – 16,5 мм (13,5;19,0). У 8 (50,0%) больных была выполнена коронарография, при которой ни в одном случае не выявлено патологии коронарных сосудов. результаты. У 5 (31,3%) из 16 пациентов отсутствовали типичные проявления БФ (нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение).

Среди обследованных 186 пациентов умерли 18 (9,7%) больных (медиана возраста на момент смерти составила 44,5 [37,0;47,0] лет), в том числе 14 пациентов – в возрасте от 30 до 50 лет. Семнадцать (94,4%) из 18 больных с БФ умерли от сердечно-сосудистых причин, в том числе 15 – внезапно и 2 – от повторного инсульта. Все умершие пациенты были мужчинами, а 14 из них находились на лечении гемодиализом. 13 из 14 больных, получавших почечную заместительную терапию, умерли внезапно, а 1 – от инфекции. Среди пациентов, получавших заместительную почечную терапию, смертность была значительно выше, чем во всей выборке, и достигла 28,5% (14/49) (рис. 2). У всех этих пациентов определялась выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ.

### Обсуждение

В нашем исследовании гипертрофия левого желудочка при МРТ была выявлена у 50% взрослых пациентов с БФ. У мужчин ее частота была почти в два раза выше, чем у женщин (61% и 35%, соответственно), хотя разница не достигла статистической значимости. По данным метода Каплана-Мейера, вероятность наличия гипертрофии миокарда увеличивалась с возрастом, а у мужчин она развивалась примерно на 10 лет раньше, чем у женщин. Похожие результаты были получены в зарубежных исследованиях [16,17], в том числе с применением МРТ [18,19], которую считают более надежным методом оценки гипертрофии ЛЖ при этом заболевании [20]. У 55% больных отмечалось асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки, которое в одном случае сопровождалось обструкцией выносящего тракта левого желудочка, потребовавшей оперативного вмешательства. Выраженное утолщение миокарда, характеризовавшееся увеличением толщины межжелудочковой перегородки и/или задней стенки ЛЖ более 15 мм, определялось у 38% больных с гипертрофией ЛЖ и нередко сопровождалось развитием интрамиокардиального фиброза.

Основным проявлением поражения сердца при БФ в нашей когорте были аритмии, прежде всего фибрилляция предсердий, которая с одинаковой частотой встречалась у мужчин и женщин (8,7% и 5,6% соответственно,  $p=0,3$ ). Развитие застойной сердечной недостаточности мы наблюдали у нескольких пациентов. Случаев достоверного инфаркта миокарда мы не зарегистрировали, хотя у некоторых больных боли в сердце и выраженные изменения на ЭКГ, связанные с гипертрофией миокарда, ошибочно трактовались врачами как проявления некроза сердечной мышцы. В регистре Fabry Outcomes Survey (FOS) частота инфаркта миокар-

да среди 704 пациентов с БФ составила всего 1,8%, а частота вмешательств на коронарных артериях – 0,7% [17].

У 16 (8,6%) из 186 больных поражение сердца (кардиалгии, аритмия и/или изменения на ЭКГ) было ведущим в картине заболевания, в связи с чем они обращались к кардиологу. У всех этих пациентов при эхокардиографии была выявлена гипертрофия миокарда, которая обычно трактовалась как гипертрофическая кардиомиопатия. Заподозрить диагноз БФ в таких случаях позволяют “классические” симптомы, такие как нейропатическая боль, сниженное потоотделение, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, системность заболевания, в том числе поражение почек (протеинурия, обычно не достигающая нефротического уровня, снижение расчетной СКФ) и головного мозга (очаги в белом веществе головного мозга на МРТ и/или инсульт), и/или наличие заболевания у родственников пациента. При анализе семейного анамнеза необходимо учитывать, что фенотипы БФ в одной семье могут отличаться, поэтому следует обращать внимание не только на наличие поражения сердца, развившегося в молодом возрасте, но и другие возможные проявления БФ, например, лечение гемодиализом или инсульт.

Гипертрофия миокарда может быть единственным клиническим проявлением БФ, прежде всего у пациентов с поздним, или атипичным, вариантом заболевания. В таких случаях установить диагноз можно только путем скрининга, который оправдан у всех пациентов с гипертрофией миокарда неясного происхождения. По данным мета-анализа скрининговых исследований, частота выявления патогенных мутаций гена *GLA* среди больных с гипертрофией левого желудочка неясного генеза составляет около 1% [21]. В российской выборке БФ была выявлена у 0,4% из 1009 взрослых пациентов в возрасте  $59 \pm 13$  лет с гипертрофией ЛЖ неясного генеза [22]. Таким образом, БФ может быть диагностирована примерно у каждого сотого пациента с гипертрофической кардиомиопатией, а последующее обследование родственников пациента позволяет установить диагноз БФ еще у нескольких членов семьи, что повышает экономическую целесообразность скрининга. В российской выборке на одного пробанда с БФ приходилось в среднем еще два члена семьи, у которых также имелось это заболевание [23].

При обсуждении возможных причин гипертрофии левого желудочка неясного генеза необходимо учитывать, что тяжелое поражение сердца, развившееся в детском или подростковом возрасте, нехарактерно для БФ, но может наблюдаться при некоторых других редких наследственных заболеваниях, таких как болезнь Данона [24]. В нашем исследовании медиана возраста пациентов с “кардиальным” фенотипом БФ, у которых обсуждался диагноз гипертрофической кардиомиопатии, составила 58 лет, т.е. была выше, чем в выборке в целом. Следует отметить и большую долю женщин среди этих пациентов (75,0%). Сходные данные приводят и зарубежные авторы, которые указывают на более

высокую частоту диагностики БФ среди пациентов с гипертрофией ЛЖ неясного генеза, развившейся в зрелом возрасте, особенно среди женщин. В. Sachdev и соавт. диагностировали БФ у 5 (6,3%) из 79 мужчин с гипертрофической кардиомиопатией, диагностированной в возрасте  $\geq 40$  лет (средний возраст  $52,9 \pm 7,7$  лет), и только у 1 (1,4%) из 74 мужчин, у которых гипертрофия миокарда неясного генеза была выявлена в возрасте  $< 40$  лет (средний возраст  $25,9 \pm 9,2$  лет) [25]. В другом исследовании среди 34 женщин, у которых гипертрофическая кардиомиопатия была диагностирована в возрасте  $50 \pm 13,6$  лет, частота БФ, подтвержденной при биопсии миокарда и молекулярно-генетическом исследовании, достигла 12% [26].

Одним из факторов, способствующих прогрессированию гипертрофии ЛЖ у пациентов с БФ, является ХБП. Уремическая кардиомиопатия наблюдается более чем у 75% пациентов с ХБП и характеризуется гипертрофией и фиброзом миокарда, которые нарастают по мере ухудшения функции почек и сопровождаются увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин, в том числе внезапной. Причины гипертрофии ЛЖ при ХБП включают в себя артериальную гипертонию, анемию, увеличение активности нейрогуморальных систем, накопление уремических токсинов и другие факторы [27]. В исследованной нами когорте у 2/3 больных с выраженной гипертрофией ЛЖ имелась терминальная стадия ХБП. При этом 14 (77,8%) из 18 умерших пациентов с БФ получали заместительную почечную терапию, а 13 из них умерли внезапно. Среди пациентов с терминальной стадией ХБП смертность достигла 28,5% и значительно превышала таковую среди пациентов, у которых нарушение функции почек отсутствовало или было менее тяжелым (2,9%).

Гипертрофия ЛЖ, в том числе сочетавшаяся с фиброзом миокарда, у большинства обследованных нами пациентов с БФ не сопровождалась снижением фракции выброса ЛЖ. Тем не менее, при speckle-tracking эхокардиографии у пациентов с гипертрофией миокарда мы выявили снижение глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ, показателя глобальной конструктивной работы (GCW), эффективности глобальной работы (GWE) и повышение показателя работы впустую (GWW). Сходные данные приводят и зарубежные авторы. L. Spinelli и соавт. в ретроспективном исследовании у 96 взрослых пациентов с БФ (средний возраст около 42 лет) показали, что GLS и показатели работы миокарда являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов, включая смерть от сердечных причин, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий и тяжелую сердечную недостаточность, в течение 2-летнего наблюдения [28]. Изучение особенностей и локализации миокардиальной дисфункции с помощью speckle-tracking эхокардиографии может иметь и определенное диагностическое значение при оценке возможных причин утолщения стенки ЛЖ [29].

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  $\alpha$ -галактозидазы А – агалсидазой альфа или агалсидазой бета, эффективность и безопасность которых установлены как в рандомизированных контролируемых, так и наблюдательных исследованиях [30,31]. В одном из первых рандомизированных контролируемых исследований с помощью повторных биопсий сердца было показано, что лечение агалсидазой бета (Фабразим) в дозе 1 мг/кг каждые две недели вызывает уменьшение депозитов глобултриаозилцерамида в эндотелии сосудов миокарда [32]. В наблюдательных исследованиях длительностью до 10 лет лечение тем же препаратом вызывало уменьшение или стабилизацию индекса ММЛЖ, причем эффективность терапии была выше, если ее начинали в более молодом возрасте, когда у пациентов с БФ еще отсутствуют необратимые изменения сердца и других органов-мишеней [33]. Необходимо отметить, что ФЗТ оказывает благоприятное влияние и на другие проявления БФ, в том числе вызывает уменьшение нейропатической боли, улучшение потоотделения, стабилизацию функции почек, улучшение качества жизни.

Наше исследование имеет ограничения. МРТ сердца по разным причинам была выполнена не всем пациентам, включенным в исследование, поэтому при оценке исходов поражения сердца мы учитывали данные не только МРТ, но и эхокардиографии, которая остается основным методом диагностики гипертрофии ЛЖ в клинической практике. Количество пациентов, которым была проведена speckle-tracking эхокардиография, было относительно небольшим. Кроме того, мы не изучали влияние ФЗТ на течение поражения сердца, так как срок наблюдения у многих пациентов, начавших лечение, был недостаточным для адекватной оценки его результатов. Тем не менее, в наше исследование было включено большинство взрослых российских пациентов с БФ, что позволило изучить особенности поражения сердца при этом заболевании в российской популяции.

### Заключение

Поражение сердца наблюдалось примерно у половины обследованных взрослых пациентов с БФ и характеризовалось развитием симметричной или асимметричной гипертрофии ЛЖ, часто сочетавшейся с фиброзом миокарда, который может быть выявлен при МРТ с контрастированием гадолинием. Несмотря на сохранную фракцию выброса ЛЖ, гипертрофия миокарда при БФ сопровождалась снижением GLS и ухудшением показателей работы миокарда. У части больных поражение сердца было ведущим в клинической картине заболевания и в некоторых случаях не сопровождалось клиническими симптомами, которые обычно позволяют заподозрить диагноз БФ, такими как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение. В связи с этим БФ необходимо исключать у всех взрос-

лых пациентов с диагнозом гипертрофической кардиомиопатии или гипертрофии ЛЖ неясного генеза. С этой целью следует проводить молекулярно-генетическое исследование и определять активность  $\alpha$ -галактозидазы А (у мужчин) и содержание Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови. Существенный вклад в прогрессирование гипертрофии ЛЖ у пациентов с БФ вносит ХБП, а необходимость в заместительной почечной терапии сопровождается значительным увеличением смертности от сердечных причин.

**Конфликт интересов:** С.В. Моисеев принимал участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лектора при поддержке компаний Sanofi и Takeda. Е.А. Тао и Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании Takeda. Остальные авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

- Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008;372:1427–35.
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
- Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol* 2019;39:12–24.
- Linhart A, Paleček T. Narrative review on Morbus Fabry: diagnosis and management of cardiac manifestations. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11(2):650–660.
- Pieroni M. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):6–16 [Pieroni 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.)].
- Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1673–83.
- Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(2):284–293.
- Hsu TR, Hung SC, Chang FP, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2554–63.
- Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. *Клин фармакол тер* 2017;26(2):27–33 [Moiseev SV, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2017;26(2):27–33 (In Russ.)].
- Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М. и др. Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2019;91(6):40–6 [Moiseev SV, Karovaykina EA, Bulanov NM, et al. Predictors of clinical events in patients with Fabry disease: the role of chronic kidney disease. *Terapevticheskiy arkhiv* 2019;91(6):40–6 (In Russ.)].
- Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):43–51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):43–51 (In Russ.)].
- Моисеев А.С., Тао Е.А., Буланов Н.М. и др. Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(1):32–8 [Moiseev A, Tao E, Bulanov N, et al. Central nervous system involvement in Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(1):32–8 (In Russ.)].
- 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.
- 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.
- Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:29.
- Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130:367–73.
- Linhart A, Kampmann C, Zamorano J, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28:1228–35.
- Deva DP, Hanneman K, Li Q, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magnetic Resonance* 2016; 18:14.
- Kozor R, Grieve SM, Tchan MC, et al. Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. *Heart* 2016;102(4):298–302.
- O'Brien C, Britton I, Karur GR, et al. Left ventricular mass and wall thickness

- measurements using echocardiography and cardiac MRI in patients with Fabry disease: clinical significance of discrepant findings. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(3):e190149.
21. 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(4):261-8.
  22. Savostyanov K, Pushkov A, Zhanin I, et al. The prevalence of Fabry disease among 1009 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy: a Russian nationwide screening program using NGS technology. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):199.
  23. Тао Е.А., Моисеев А.С., Новиков П.И. и др. Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в Российской популяции. *Клин фармакол тер* 2020;29(2):34-39 [Tao E, Moiseev A, Novikov P, et al. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. *Clin Pharmacol Ther* = *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2020;29(2):34-39 (In Russ.)].
  24. 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.)].
  25. 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.
  26. 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.
  27. Patel N, Yaqoob MM, Aksentijevic D. Cardiac metabolic remodelling in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2022;18(8):524-37.
  28. Spinelli L, Giugliano G, Pisani A, et al. Does left ventricular function predict cardiac outcome in Anderson-Fabry disease? *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37(4):1225-8.
  29. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echo - cardiogr* 2021;19(2):71-9.
  30. 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.
  31. 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(3):224-235.
  32. 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.
  33. 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.

### Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography

A. Moiseev<sup>1,2</sup>, E. Mershina<sup>2</sup>, A. Safarova<sup>2</sup>,  
E. Tao<sup>1</sup>, N. Bulanov<sup>1</sup>, V. Sholomova<sup>1</sup>, Zh. Kobalava<sup>2</sup>,  
E. Pavlikova<sup>2</sup>, S. Moiseev<sup>1,2</sup>, V. Fomir

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, <sup>2</sup>Moscow State University, <sup>3</sup>Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the frequency and clinical features of heart

involvement in Fabry disease (FD) and diagnostic value of cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography.

**Material and methods.** We enrolled 186 consecutive adult patients with FD (114 males, median age 38.0 years). One hundred sixteen patients underwent cardiac MRI with late gadolinium enhancement (LGE), and 35 patients underwent speckle-tracking echocardiography. We diagnosed left ventricular hypertrophy (LVH) when LV wall and/or interventricular septum thickness was  $\geq 12$  mm.

**Results.** Cardiac MRI showed LVH in 58 (50.0%) of 116 patients with FD. In males, it was more frequent and developed earlier than in females. LGE indicating myocardial fibrosis was found in 37.9% of patients with LVH. 14 (63.6%) of 22 patients with severe LVH had end-stage renal disease. Speckle-tracking echocardiography in patients with LVH revealed changes in LV global longitudinal strain and myocardial work despite normal ejection fraction. Atrial fibrillation was the most common manifestation of heart disease both in males and females (8.7% and 5.6% in the total cohort, respectively). Among 186 patients with FD, hypertrophic cardiomyopathy was the first diagnosis in 16 (8.7%) patients who were referred to cardiologist with unexplained LVH manifested by cardiac pain, arrhythmias and/or ECG changes. Eighteen patients (9.7%) died at the median age of 44.5 years mostly suddenly. All deceased patients were males, and 14 of them were treated with hemodialysis.

**Conclusion.** Symmetric or asymmetric LVH was found in half of patients with FD and was frequently associated with myocardial fibrosis. Two thirds of patients with severe LVH were treated with renal replacement therapy, which was also associated with a significant increase in cardiovascular mortality.

**Key words.** *Fabry disease, left ventricular hypertrophy, cardiac MRI, speckle-tracking echocardiography, mortality.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** A. Moiseev. Rossolimo 11/5, Moscow 119435, Russia. moiseev7alexey@gmail.com.

**To cite:** Moiseev A, Mershina E, Safarova A, et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2022;31(3):22-29 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-22-29.