

Болезнь Фабри в кардиологическом аспекте

Л. Д. Хидирова, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

А. Х. Магомедова, студентка VI курса лечебного факультета

А. А. Василенко, студентка VI курса лечебного факультета

В. С. Дульченко, студентка VI курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Fabry's disease in cardiological aspect

L. D. Khidirova, A. Kh. Magomedova, A. A. Vasilenko, V. S. Dudchenko

Novosibirsk State Medical University, Russia

Резюме

Наследственное генетическое X-сцепленное заболевание «болезнь Фабри» относится к группе лизосомальных болезней накопления и обусловлено мутациями в гене *GLA* и характеризуется снижением функциональной активности или полным отсутствием фермента α -галактозидазы А. Данная патология относится к группе орфанных заболеваний. Мутация гена *GLA* приводит к образованию дефектных форм фермента α -галактозидазы А, что способствует нарушению катаболизма гликофинголипидов, их дальнейшему накоплению в лизосомах различных клеточных культур и развитию лизосомально-клеточной дисфункции. Распространенность болезни Фабри составляет около одного случая на 117 тысяч живорожденных мальчиков. По данным скрининговых исследований, у новорожденных этот показатель может составлять порядка одного случая на 3100 и поражает в одинаковой степени представителей всех этнических групп. Болезнь Фабри стала активно изучаться в России, но более 5 тысяч человек (по расчетным данным) остаются не диагностированными. На первом месте среди причин смерти при болезни Фабри стоит поражение сердца, в частности гипертрофия левого желудочка, с развитием в последующем диастолической дисфункции и сердечной недостаточности. Нередко наблюдаются нарушения ритма сердца. Ранняя диагностика болезни Фабри приведет к назначению генотип-специфической фермент-заместительной терапии и снизит риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: болезнь Фабри, сердечная недостаточность, фермент-заместительная терапия.

Summary

Hereditary genetic X-linked disease Fabry's disease belongs to the group of lysosomal accumulation diseases and is caused by mutations in the *GLA* gene and is characterized by a decrease in functional activity or complete absence of the enzyme α -galactosidase A. This pathology belongs to the group of orphan diseases. Mutation of the *GLA* gene leads to the formation of defective forms of the enzyme α -galactosidase A, which contributes to the violation of the catabolism of glycosphingolipids, their further accumulation in the lysosomes of various cell cultures, and the development of lysosomal cell dysfunction. The prevalence of Fabry disease is about 1 in 117,000 live-born boys. According to screening studies in newborns, this figure can be about 1 in 3,100 and affects to the same extent representatives of all ethnic groups. Fabry's disease has become actively studied in Russia, but more than 5,000 people (according to estimates) remain undiagnosed. In the first place among the causes of death in Fabry's disease is heart disease, in particular left ventricular hypertrophy with the subsequent development of diastolic dysfunction and heart failure. Heart rhythm disorders are often observed. Early diagnosis of Fabry disease will lead to the appointment of genotype-specific enzyme replacement therapy and reduce the risk of cardiovascular complications.

Key words: Fabry's disease, heart failure, enzyme replacement therapy.

Введение

В настоящий момент описано около 900 вариантов различных мутаций гена *GLA* [1]. В свою очередь, не все из них являются клинически значимыми.

α -Gal A представляет собой гомодимерный гликопротеин, кодируемый геном *GLA*, который расположен на длинном плече X-хромосомы. Дефицит фермента или снижение его функциональной активности приводит к прогрессивному накоплению гликофинголипидов, прежде всего глоботриазилцерамида (GL-3, Gb₃) и его деацелированной формы, глоботриаозилсфингозина (лизо-GL-3) в плазме и в клетках, главным образом в эндотелиальных клетках сосудов, подоцитах, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках артерий [2].

Мутации в гене α -галактозидазы А (*GLA*) могут приводить к классическому или неклассическому варианту течения БФ, но также они могут быть непатогенными.

Классическая форма легко распознается по характерным клиническим признакам, таким как невропатическая боль, ангиокератома и воронковидная кератопатия. При болезни Фабри также встречается неклассический фенотип, часто называемый почечным, сердечным, атипичным или поздним вариантом. Пациенты с неклассическим фенотипом БФ не имеют характерных признаков БФ, но у них часто возникают поздние осложнения, такие как острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек, инсульты или кардиомиопатия.

Болезнь Фабри первоначально была описана у пациентов мужского пола с тяжелым клиническим фенотипом, известным в настоящий момент как классическая болезнь Фабри. Эти пациенты характеризуются отсутствием или значительным снижением (менее 1 % от средней нормы) активности α -Gal A, выраженным накоплением GL-3 в эндотелиальных клетках сосудов, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и подоцитах, а также появлением симптомов в детском или подростковом возрасте и прогрессирующей полиорганной недостаточностью [2]. Однако большая группа пациентов имеют более поздние фенотипы с различными уровнями остаточной активности α -Gal A, возрастом начала заболевания и клиническими проявлениями.

Скрининг новорожденных выявил частоту встречаемости классических и поздних фенотипов до одного случая на 22570 мужчин и одного на 1390 мужчин соответственно [3]. Спектр тяжести заболевания у гетерозиготных женщин варьирует от бессимптомного до тяжелого фенотипа и частично зависит от мутации и вида инактивации X-хромосомы [4]. Тяжелые клинические проявления были зарегистрированы по крайней мере у 43 % женщин-носительниц мутантного гена [5].

В настоящий момент открыта новая мутация гена *GLA* – p.Ile239Met, ассоциированная с кардиологическим фенотипом заболевания, характеризующаяся наличием у пациента гипертрофической кардиомиопатии, гипертрофии левого желудочка и повышением в крови уровня lyso-Gb3 [6].

Клинические проявления болезни Фабри

Первые симптомы болезни Фабри могут проявиться в любом возрасте, но главным образом они манифестируют в детстве и характеризуются различной степенью выраженности и полиморфизмом клинических проявлений.

При классической форме болезни Фабри первые клинические симптомы, включающие хроническую нейропатическую боль и эпизодические болевые кризы, возникают чаще всего в детстве. Такие симптомы, как гипогидроз, ангиокератомы, желудочно-кишечные расстройства (вздутие живота, диарея, боль в животе) и характерная бессимптомная воронковидная кератопатия, являются дополнительными ранними проявлениями БФ.

В молодом возрасте могут возникнуть острое почечное повреждение, альбуминурия (значимый критерий хронической болезни почек) и гломерулосклероз [10]. Симптоматические органные осложнения, включающие прогрессирование ХБП до ОПП и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), связанную с фиброзом миокарда и аритмией, потерю слуха, транзиторные ишемические атаки (ТИА), инсульты и в конечном итоге преждевременную смерть, встречаются главным образом у взрослых в молодом возрасте [11, 12]. Накопление GL-3

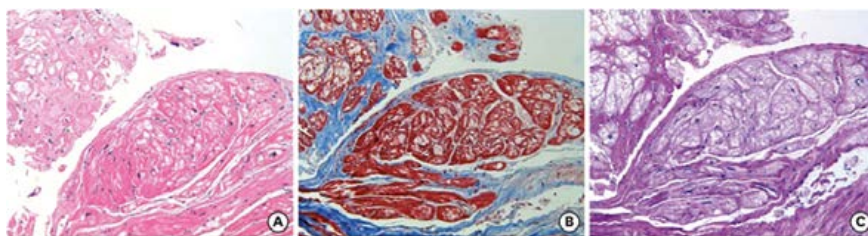


Рисунок 1. Гистологическое исследование эндокарда и миокарда после проведенной биопсии: А) окрашивание гематоксилином и эозином; В) трихромное окрашивание по Массону при фиброзе миокарда; С) PAS-окрашивание для выявления гликогена. Перинуклеолярная вакуолизация и гипертрофия кардиомиоцитов с интерстициальным фиброзом. Окрашивание PAS выявило накопление гликолипидов в кардиомиоцитах.

в тканях сердца, а также воспалительные и нейрогормональные механизмы, приводящие к кардиомиоцитарной и сосудистой дисфункции, способствуют манифестации клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы [11]. Сообщается о клинических проявлениях со стороны дыхательной системы (например, одышка, сухой кашель) [13]. У пациентов с более поздним фенотипом БФ типичные сердечные симптомы (например, ГЛЖ, аритмия) и, в исключительных случаях, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), возникающие на 4–7-м десятилетиях жизни, отражают отсроченное начало и более медленное прогрессирование заболевания [14, 15]. Спектр заболеваний у гетерозиготных пациентов варьирует от бессимптомного или с легкими фенотипами с поздним началом, при которых обычно поражаются несколько или один орган, до тяжелого фенотипа (как это наблюдается у пациентов мужского пола с классическим фенотипом болезни) [2, 4, 16].

Данные исследований свидетельствуют о том, что кардиомиопатия и инсульт распространены у пациентов женского пола практически в том же соотношении, что и у мужчин. У пациентов женского пола осложнения заболевания развиваются в более старшем возрасте, чем у мужчин [4, 17].

Сердечно-сосудистое поражение характеризуется прогрессирующим накоплением гликофинголипидов, воспалением, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), фиброзом, аритмией, стенокардией, застойной сердечной недостаточностью и внезапной смертью [21]. Такие патологические состояния встречаются у 40–60 %

пациентов с болезнью Фабри [18]. Нарушения сердечного ритма возникают из-за вовлечения в патологический процесс синусового узла, проводящей системы сердца, а также вследствие дисбаланса между симпатической и парасимпатической нервной регуляцией сердечного ритма. Диастолическая дисфункция и концентрическая гипертрофия левого желудочка, которые, как правило, не бывают обструктивными, являются важными клиническими проявлениями болезни Фабри, при этом у мужчин сердечно-сосудистая патология протекает тяжелее, чем у женщин. Ишемия и инфаркт миокарда могут возникать в результате нарушения функции коронарного сосудистого русла. С возрастом прогрессирующий фиброз миокарда развивается как при интерстициальном, так и замещающем фиброзе. Замещающий фиброз почти всегда начинается в задней боковой стенке миокарда (рис. 1). У пациентов с терминальной стадией трансмуральный фиброз постепенно снижает сердечную функцию до стадии застойной сердечной недостаточности [19].

Злокачественные аритмии являются причиной большого количества летальных исходов у пациентов, страдающих БФ [19]. Частота предсердной аритмии может достигать 13 % [22]. Тем не менее частота встречаемости желудочковой аритмии варьирует в широких пределах (от 5 до 30 %) [22]. Известно, что прогрессирующее заболевание сердца, характеризующееся обширной ГЛЖ, желудочковой дисфункцией и фиброзом, связано с увеличением риска развития аритмии, требующей вмешательства. Особенно это актуально при возникновении брадиаритмии,



Рисунок 2. Эхокардиография: длинная парастернальная ось с диффузной гипертрофией левого желудочка с увеличенной толщиной перегородки.

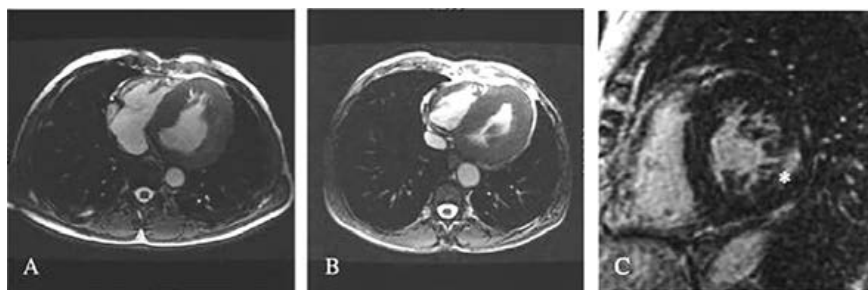


Рисунок 3. МРТ сердца для оценки гипертрофии и фиброза левого желудочка: А) гипертрофия левого желудочка у 51-летнего мужчины с цереброваскулярным поражением и терминальной стадией почечной недостаточности (диализ); В) гипертрофическая кардиомиопатия у 56-летнего мужчины с аритмией, лейкоареозом и трансплантацией почки; С) позднее улучшение у 63-летней пациентки с терминальной стадией почечной недостаточности (диализ).

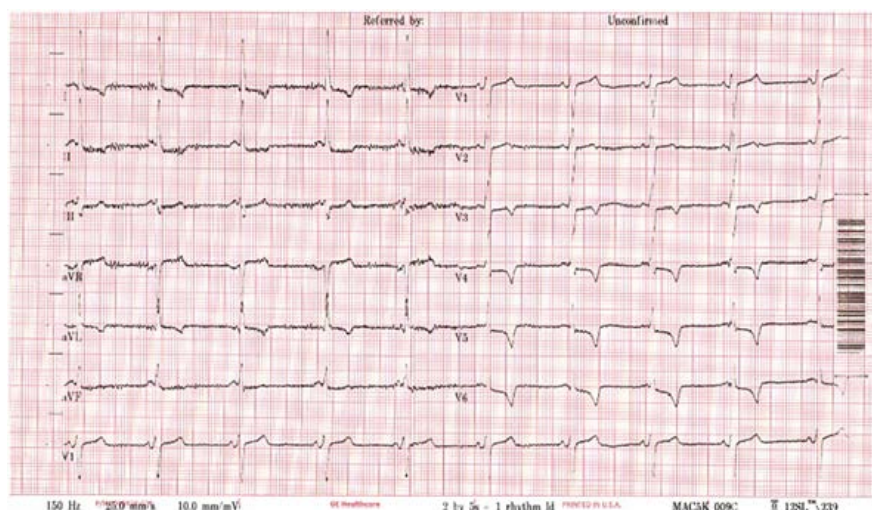


Рисунок 4. ЭКГ с гипертрофией левого желудочка с инвертированными зубцами Т в боковых отведениях и коротким интервалом PR.



Рисунок 5. Расширение корня аорты: диаметр корня аорты 47 мм.

требующей установки постоянного кардиостимулятора, желудочковой аритмии, требующей имплантируемого дефибриллятора сердца и мерцательной аритмии, требующей постоянного приема антикоагулянтов. Данные исследований утверждают, что ГЛЖ, наличие позднего наполнения гадолиния в левом предсердии (МРТ), длительность QRS более 120

мс и высокая оценка тяжести клинического состояния по шкале Майнца могут выступать в качестве потенциальных факторов риска развития аритмии. Частота установки кардиостимулятора при болезни Фабри в 25 раз выше, чем в общей популяции [20]. Литературные данные указывают на то, что за 7-летний период заболеваемость аритмией у пациентов с БФ при стандартном наблюдении в специализированном центре (с ежегодной регистрацией ЭКГ и исследованием на основе клинических симптомов) составляет: мерцательная аритмия – 6%; брадиаритмия, требующая имплантации кардиостимулятора – 6%; смерть, связанная с сердечной недостаточностью – 3% [15].

Структурные аномалии левого желудочка часто встречаются у пациентов с БФ и могут быть продемонстрированы с помощью эхокардиографии (рис. 3) или МРТ сердца (рис. 4). Особенно важно измерять толщину перегородки, так как задняя

стенка может истончаться с возрастом из-за замещающего фиброза. Однако, несмотря на эти структурные изменения, систолическая функция остается сохраненной в значительной степени.

Кардиомиопатия при БФ характеризуется уменьшением сократительной способности сердца, иногда обнаруживаемой до развития гипертрофии левого желудочка. При БФ чаще всего возникает неструктурная концентрическая кардиомиопатия, чаще связанная с гипертрофией правого желудочка [24]. Тканевая доплерография может подтвердить доклинический диагноз кардиомиопатии Фабри, а функцию миокарда можно количественно определить с помощью Эхо-КГ и МРТ (рис. 2, 3).

Гипертрофия правого желудочка с нормальным размером камеры и сохраненной систолической, но нарушенной диастолической функцией, представляет типичное структурное изменение правого желудочка при болезни Фабри. В конечном итоге при БФ возникает тяжелая диастолическая дисфункция ПЖ. Эти данные могут объяснить, почему у пациентов с сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ) могут развиваться такие клинические симптомы, как снижение толерантности к физической нагрузке, органоmegалия и лимфатический отек.

Электрокардиографические изменения у пациентов с БФ встречаются часто и включают в себя изменение реполяризации желудочков, связанное с ГЛЖ и (или) ремоделированием, депрессию сегмента ST и инверсию зубца Т. Другие аномалии включают короткий интервал PR (менее 0,12 мс) вследствие короткой волны Р, расширенного комплекса QRS и удлинённых

интервалов QT, прерывистую суправентрикулярную тахикардию, блокаду AV-узла (рис. 4).

Было обнаружено, что у пациентов с БФ значительно снижается перфузия миокарда. У пациентов возникает нарушение коронарного микрососудистого кровоснабжения миокарда. БФ ассоциирована с повышенным риском развития дилатации корня аорты у пациентов мужского пола [23] (рис. 5).

В патологический процесс также вовлекаются клапаны сердца. Типичное утолщение клапанов аорты и митрального клапана может присутствовать как у детей (20%), так и у взрослых: у 57% пациентов с БФ наблюдается нарушение работы митрального клапана, а у 47% – изменение аортального клапана с более легким пролапсом митрального клапана [25].

Диагностика болезни Фабри

В настоящий момент диагностика болезни Фабри представляется весьма затруднительной. Отчасти это связано со схожими с другими патологиями клиническими проявлениями, в связи с этим выявляется трудность при формулировке дифференциального диагноза. Недавние скрининговые исследования показывают, что распространенность БФ у мужчин может достигать 1 : 8500 [26].

Болезнь Фабри подозревается на основании клинических и анамнестических данных, подтверждается генетическими и ферментативными анализами, включающими обнаружение специфической генетической мутации и оценку активности Gal A. Кроме того, определение субстрата фермента, Gb3 и его производного глоботриазилсфингозина (LysoGb3) обеспечивает верификацию БФ [27].

Тестирование активности α -Gal A является диагностически важным для пациентов мужского пола; подтверждение мутации *GLA*, вызывающей заболевание, необходимо для того, чтобы помочь установить фенотип заболевания, исключить доброкачественные полиморфизмы, которые вызывают снижение уровня активности Gal A [28]. У пациентов женского пола требуется определение наличия мутации в гене *GLA*, вызывающей БФ, поскольку активность фермента плазмы часто находится в пределах референсных значений, хотя активность

лейкоцитов α -Gal A может быть низкой [4]. Ферментативная активность обычно измеряется в плазме и лейкоцитах. Для пациентов с *GLA* VUS (VUS, варианты неясного значения) клинические, биохимические или гистопатологические доказательства болезни Фабри необходимы для определения патогенной природы мутации. Кроме того, семейный анамнез может предсказать патогенность для *GLA* VUS. «Золотым стандартом» для выявления того, является ли новая мутация патогенной или доброкачественной, становятся анализы экспрессии мутации *GLA in vitro* (доступны только в специализированных исследовательских лабораториях) [3]. Также следует оценить характерные клинические особенности болезни Фабри (нейропатическая боль, кардиомиопатия, почечная недостаточность). Обнаружение повышенного уровня GL-3 в плазме и (или) моче или лизо-GL-3 в плазме и его аналогов при оценке пациентов с VUS и нормальной (у женщин) или пониженной активностью Gal A обеспечивает дополнительную диагностическую информацию, но роль биомаркеров у таких пациентов все еще требует проверки [29]. Пациенты мужского пола с VUS и нормальной активностью α -Gal A не имеют болезни Фабри.

Иногда для подтверждения мутации в гене *GLA* и дальнейшей верификации диагноза необходимо провести биопсию почек или сердца [30], особенно когда клинические признаки неспецифичны, или в случаях, когда существует неопределенность относительно того, следует ли начинать заместительную ферментативную терапию.

Болезнь Фабри может быть подтверждена при наличии невропатии мелких волокон, характеризующейся болью в руках и ногах, усиливающейся при жаре и лихорадке, ангиокератомы соответствующей локализации, воронковидной кератопатии. Следует отметить, что воронковидная кератопатия наблюдается у большинства пациентов мужского и женского пола с классическим течением болезни Фабри [31].

Лечение взрослых пациентов с болезнью Фабри

Становится более очевидным, что комплексное и своевременное лечение взрослых пациентов с болезнью

Фабри должно быть направлено на предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания до необратимого повреждения тканей и полиорганной недостаточности. Лечение должно включать ферментативную заместительную терапию (ФЗТ) и симптоматическую терапию.

В настоящее время ФЗТ доступна в форме агалсидазы-альфа (Replagal®, Shire HGT, США) и агалсидазы-бета (Fabrazyme®, Sanofi Genzyme, США). Агалсидаза-альфа вводится в дозе 0,2 мг на 1 кг массы тела каждую 2-ю неделю внутривенно. Агалсидаза-бета вводится в дозе 1,0 мг на 1 кг массы тела раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии.

Уровни эффективности альфа-агалсидазы и бета-агалсидазы в лечении болезни Фабри, включая данные основных исследований и связанных с ними открытых расширенных исследований [32], были задокументированы в клинической литературе. Тем не менее одной из важнейших задач является определение момента начала ФЗТ. Важность раннего начала ФЗТ была подчеркнута в руководствах по лечению педиатрических пациентов с болезнью Фабри (разработанных группой экспертов Fabry в США [33]). В соответствии с рекомендациями относительно начала и прекращения ФЗТ, разработанными европейской рабочей группой Fabry [34], применение ФЗТ следует рассматривать у мужчин с бессимптомным течением классического варианта БФ до достижения совершеннолетия (до 18 лет).

Уменьшение массы левого желудочка было выражено значительно у мужчин, начавших лечение ФЗТ бета-агалсидазой в возрасте до 40 лет, чем у тех, кто начал лечение в более старшем возрасте. Улучшения были очевидны после года лечения у пациентов с индексом массы левого желудочка (ИМЛЖ) выше 50 г/м до начала лечения ФЗТ [35].

Недавнее обсервационное исследование показало, что увеличение времени приема бета-агальсидазы до 5 лет ассоциировано с уменьшением частоты тяжелых осложнений БФ [36]. Это снижение частоты наблюдалось как у пациентов с высоким риском (то есть у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями до ФЗТ, у пациентов

старше 40 лет и у мужчин), так и у групп с более низким риском (то есть у пациентов без серьезных клинических проявлений до ФЗТ, у пациентов до 40 лет и пациентов женского пола).

Что касается биохимических реакций, улучшение результатов было достигнуто у пациентов мужского пола с классической болезнью Фабри, которые начинали ФЗТ в возрасте до 25 лет, по сравнению с теми, кто начал лечение в более старшем возрасте.

Рекомендации для начала ФЗТ у пациентов, которые обращаются к врачу во взрослом возрасте или были диагностированы поздно, представлены в табл. Начало ФЗТ требует полностью подтвержденного диагноза болезни Фабри.

Следует подчеркнуть, что неуместно проводить терапию БФ только с использованием симптоматических методов (уменьшение болевого синдрома и др.), так как они не нацелены на основной патогенез заболевания. Профилактические меры (например, профилактика инсульта с помощью антитромботических средств) и модификация образа жизни (например, избегание экстремальных температур) также являются важными аспектами ухода за пациентом [37] и должны рассматриваться в дополнение к симптоматическому лечению.

Заключение

Современные исследования показывают успешное лечение болезни Фабри с помощью заместительной ферментной терапии. Главная проблема заболевания – сложность диагностики и дороговизна лечения. Отсутствие своевременной терапии приводит к ранним осложнениям, снижению продолжительности жизни. В детском и юношеском возрасте пациенты неспособны учиться, выполнять физическую работу, вести полноценную жизнь.

Профилактика заболевания заключается в пренатальной или преимплантационной (при ЭКО) диагностике наличия мутантного гена методом ДНК-диагностики и прерывания беременности по медицинским показаниям [38]. Необходимо обследование всех потенциальных носителей гена для своевременного назначения заместительной ферментативной терапии и предотвращения клинических

Таблица
Рекомендации для начала ФЗТ у взрослых мужчин и женщин с классическими, или поздними мутациями, или GLA VUS

Взрослая популяция	Рекомендация для начала ERT
	Классическая мутация Фабри
Пациент мужского пола	*ФЗТ подходит для всех пациентов в любом возрасте
	*Признаки и симптомы, предполагающие вовлечение в патологический процесс основных органов: • нейропатическая боль, болевые кризы; • протеинурия / альбуминурия, которая не объясняется другими причинами; • инсульт или ТИА; • симптоматическое заболевание сердца, не связанное с другими причинами (одышка, сердцебиение, обморок, боль в груди); • рецидивирующая диарея, нарушение функции желудочно-кишечного тракта (исключая другие причины); • непереносимость физических упражнений и нарушение потоотделения
Пациентки с бессимптомным течением БФ	*ФЗТ следует рассматривать, если есть лабораторные, гистологические или визуальные доказательства повреждения почек, сердца или ЦНС: • заболевание почек: снижение СКФ (< 90 мл/мин./1,73 м² с поправкой на возраст более 40 лет [категория СКФ ≥ G2], стойкая альбуминурия более 30 мг/г [категория альбуминурии A2 или A3]), гломерулосклероз при почечной биопсии, включения GL-3 в ряде клеток почек; • инсульты, церебральные поражения белого вещества (при МРТ головного мозга); • бессимптомное заболевание сердца (кардиомиопатия или аритмия, фиброз сердца на МРТ сердца с контрастированием)
	Поздняя мутация Фабри (GLA VUS)
Пациенты мужского и женского пола	*ФЗТ следует рассматривать, если имеются лабораторные, гистологические или визуальные доказательства повреждения почек, сердца или ЦНС даже при отсутствии типичных симптомов болезни Фабри

Примечание: * – ферментативная заместительная терапия.

проявлений болезни и ее осложнений. Возможно скрининговое исследование сухих пятен крови с определением активности альфа-галактозидазы.

Необходимо, чтобы все пациенты с признаками болезни Фабри были исследованы на наличие этого заболевания. Для этого существует программа, регламентирующая забор и отправку материала в центр молекулярной генетики, обеспечение больных препаратами заместительной терапии.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Duro G, Zizzo C, Cammarata G, et al. Mutations in the GLA Gene and LysoGb3: Is It Really Anderson-Fabry Disease? *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (12): 3726. doi.org/10.3390/ijms19123726.
2. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID). Dave Valle, Stylianos Antonarakis, Andrea Ballabio, Art Beaudet, Grant A. Mitchell. Accessed 19th Oct 2017. ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62644837&jumpsectionID=62644922#1102896682.
3. D. Matern, D. Gavrilov, D. Oglesbee, K. Raymond, P. Rinaldo, S. Tortorelli. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin. Perinatol.*, 39 (2015), pp. 206–216. doi.org/10.1053/j.semper.2015.03.005.
4. L. Echevarria, K. Benistan, A. Toussaint, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin. Genet.*, 89 (2015), pp. 54–64. doi.org/10.1111/cge.12613.

5. W.R. Wilcox, J.P. Oliveira, R.J. Hopkin, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry registry. *Mol. Genet. Metab.*, 93 (2008), pp. 112–128. doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013.
6. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Leu239Met, in Fabry Disease With a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J*. 2017 May 31; 58 (3): 454–458. Epub 2017 May 12. doi.org/10.1536/ihj.16–361.
7. J. Lakoma, R. Rimondini, V. Donadio, R. Liguori, M. Caprini Pain related channels are differentially expressed in neuronal and non-neuronal cells of glabrous skin of Fabry knockout male mice. *PLoS One*, 9 (2014), Article e108641. doi.org/10.1371/journal.pone.0108641.
8. J.M. Politei, D. Bouhassira, D.P. Germain, et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci. Ther.*, 22 (2016), pp. 568–576. doi.org/10.1111/cns.12542.
9. E. Kolodny, A. Fellgiebel, M. J. Hiltz, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke*, 46 (2015), pp. 302–313. doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006283.
10. R. Skrunes, C. Tandell, S. Leh, et al. Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 12 (2017), pp. 1470–1479. doi.org/10.2215/CJN.01820217.
11. M. Namdar. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 3 (2016), p. 7. doi.org/10.3389/fcvm.2016.00007.
12. H.C. Wilson, R.J. Hopkin, P.C. Madueme, et al. Arrhythmia and clinical cardiac findings in children with Anderson-Fabry disease. *Am. J. Cardiol.*, 120 (2017), pp. 251. doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.016.
13. C.K. Svensson, U. Feldt-Rasmussen, V. Backer. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation – a systematic review. *Eur. Clin. Respir. J.*, 2 (2015 Jun 26). doi.org/10.3402/ecrj.v2.26721.
14. D.P. Germain, E. Brand, A. Burlina, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female Fabry patients: a multicenter Fabry Registry study. *Mol. Genet. Genomic Med.* (2018). doi.org/10.1002/mgg3.389.
15. Patel Vimal, O'Mahony Constantinos, Hughes Derilyn, Rahman Mohammad Shafiqur, Coats Caroline, Murphy Elaine, Lachmann Robin, Mehta Atul, Elliott Perry M. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart*. 2015; 101 (12): 961–966. doi.org/10.1136/heartjnl-2014–306782.

16. M. Arends, C. Wanner, D. Hughes, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 28 (2017), pp. 1631–1641. doi.org/10.1681/ASN.2016090964.
17. Linhart, C. Kampmann, J.L. Zamorano, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry Outcome Survey. *Eur. Heart J.*, 28 (2007), pp. 1228–1235. doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153.
18. Shiffman R., Warnock D.G., Banikazemi M., Bultas J., Linforst G.E., Pakman S., Sorensen S.A., Wilcox V.R., Desnik R.J.: Disease Factory: progressive nephropathy and common cardiac and cerebrovascular pathology before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009, 24: 2102–2111. doi.org/10.1093/ndt/gfp031.
19. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, Yoshida H, Horinouchi M, Tabata K, Yonezawa S, Yoshimitsu M, Higuchi K, Nakao S, Anan R, Minagoe S, Tei C: Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J. Cardiol.* 2008, 51: 50–59. doi.org/10.1016/j.jicc.2007.12.001.
20. López-Sainz Á, Climent V, Ripoll-Vera T, et al. Negative screening of Fabry disease in patients with conduction disorders requiring a pacemaker. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14 (1): 170. doi.org/10.1186/s13023-019-1140-3.
21. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29: 195–204. doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.003.
22. Baig S, Edwards N, Kofecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace.* 2017; 0: 1–9. doi.org/10.1093/europace/eux261.
23. Germain DP, Diebold B, Peyrard S, Martin-Mista AI, Benistan K: Aortic root dilatation is highly prevalent in male patients affected with Fabry disease and correlates with the presence of a megadolicho-ectatic basilar artery [abstract]. *Am J Hum Genet.* 2007, 81. doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-3/1-9-53.
24. Militaru S, Saftoiu A, Streubel B, Jurcut R. New Fabry disease mutation confirms cardiomyopathy aetiology: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018; 2 (4): yty133. doi.org/10.1093/ehjcr/yty133.
25. Serra W, Marziliano N. Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound.* 2019; 17 (1): 1. Published 2019 Jan 23. doi.org/10.1186/s12947-019-0151-5.
26. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Illinois: the initial 15-month experience. *J Pediatr.* 2017; 190: 130–135. doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.048.
27. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, Gawinecka J, Theswet E, Hiltz MJ, Kasper DC *Mol Genet Metab.* 2018 Feb; 123 (2): 148–153. doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.002.
28. Ortiz A., Germain, D.P., Desnick, R.J., Politei, J., Mauer, M., Burlina, A., Wilcox, W. R. (2018). Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 123 (4), 416–427. doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
29. J. Krämer, F. Weidemann. Biomarkers for diagnosing and staging of Fabry disease. *Curr. Med. Chem.* (2017 Jun 16). doi.org/10.2174/0929867324666170616102112.
30. B.E. Smid, L. van der Tol, F. Cecchi, 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.*, 177 (2014), pp. 400–408. doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.001.
31. L. van der Tol, D. Cassiman, G. Houge, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease in patients with neuropathic pain, angiokeratoma or cornea verticillata: consensus on the approach to diagnosis and follow-up. *Rep.*, 17 (2014), pp. 83–90. doi.org/10.1007/8904_2014_342.
32. D.P. Germain, J. Charrow, R.J. Desnick, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J. Med. Genet.*, 52 (2015), pp. 353–358. doi.org/10.1016/j.jmgmr.2019.100454.
33. R.J. Hopkin, J.L. Jefferies, D.A. Laney, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: a United States-based perspective. *Mol. Genet. Metab.*, 117 (2016), pp. 104–113. doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
34. M. Biegstraaten, R. Angrímsson, F. Barbey, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 10 (2015), p. 36. doi.org/10.1186/s13023-015-0253-6.
35. C. Kampmann, A. Perrin, M. Beck Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 10 (2015), p. 125. doi.org/10.1186/s13023-015-0338-2.
36. Ortiz, A. Abiose, D.G. Bichet, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry. *J. Med. Genet.*, 53 (2016), pp. 495–502. doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103486.
37. J.M. Politei, D. Bouhassira, D.P. Germain, et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci. Ther.*, 22 (2016), pp. 568–576. doi.org/10.1111/cns.12542.
38. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation* 34 (3): 236–42. doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x.

Для цитирования: Хидирова А.Д., Магомедова А.Х., Василенко А.А., Дульченко В.С. Болезнь Фабри в кардиологическом аспекте. Медицинский алфавит. 2020; (7):22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-22-27>

For citation: Khidirova A.D., Magomedova A. Kh., Vasilenko A. A., Dudchenko V. S. Fabry's disease in cardiological aspect. Medical alphabet 2020; (7):22–27 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-22-27>



DOI: 10.33667/2078-5631-2020-7-27-30

Ишемическая кардиопатия в практике врача

В.А. Чувилева, студентка V курса; **В.В. Скворцов**, д.м.н., доцент; **Г.В. Еремина**

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Ischemic cardiopathy in medicine practice

V.A. Chuvileva, V.V. Skvortsov, G.V. Eryomina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Ишемическая кардиопатия является клинико-морфологическим вариантом ИБС, возникает вследствие хронической ишемии участков миокарда. Характеризуется наличием ангиосклероза сосудов микроциркуляторного русла, кардиосклерозом, дилатацией и эксцентрической гипертрофией левого желудочка, прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: ишемическая кардиопатия, микроваскулярная стенокардия, синдром X, ишемическая болезнь сердца, ангиосклероз, микротромбоз, сердечная недостаточность.

Summary

Ischemic cardiopathy is a clinical morphological variant of IHD. It occurs due to chronic ischemia of the myocardial sites. It is characterized by the angiosclerosis of the vessels of the microvasculature, cardiosclerosis, dilatation and eccentric hypertrophy of the left ventricle, progressive heart failure.

Key words: ischemic cardiopathy, angina microvascular, syndrome X, coronary artery disease, angiosclerosis, microthrombosis, heart failure.

Ишемическая кардиопатия (ИК) – клинико-морфологический вариант ИБС, относящийся к специфическим или вторичным кардиомиопатиям, характеризующийся морфофункциональными изменениями миокарда,

возникающими вследствие хронической ишемии его участков. ИК проявляется дилатацией и эксцентрической гипертрофией левого желудочка, прогрессирующим сердечной недостаточности, кардио- и ангиосклероза. Этиологическим

фактором данного заболевания является атеросклеротическое поражение сосудов сердца. Преимущественно ИК встречается у мужчин среднего и старшего возраста. ИК является фоновым состоянием для различных форм ИБС,