

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава
России

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: ДМН, доцент, Шестерня П. А.

Проверил: к.м.н. доцент Пелипецкая Е.Ю.

**Реферат по теме: «Особенности течения сердечной
недостаточности при болезни Фабри»**

Выполнил: врач-ординатор 211 группы
специальности Кардиология Махмудов Т. Э.

Красноярск

2022

Болезнь Фабри (БФ) – это редкая лизосомная болезнь накопления, которая обусловлена мутациями гена GLA, расположенного на X-хромосоме и кодирующего синтез фермента α -галактозидазы А (α -Гал-А) [1]. Снижение активности этого фермента приводит к накоплению гликофинголипидов, в том числе глоботриаозилцерамида (Gb3) и глоботриаозилсфингозина(лизо-Gb3), в различных органах и тканях, в частности в сердце, почках, сосудах, периферической нервной системе [2]. В общей популяции распространенность БФ варьируется от 1:40 000 до 1:117 000, хотя эти показатели могут быть занижены, так как при скрининге новорожденных частота мутаций гена GLA достигала 1:8 800 [3].

Сегодня известно более 1000 мутаций гена GLA [4], которые разделяют на патогенные, не имеющие клинического значения или имеющие неясное клиническое значение [10]. При классической форме БФ, которая проявляется в детском возрасте и у мужчин характеризуется быстро прогрессирующим поражением внутренних органов, в том числе сердца, почек и центральной нервной системы, чаще всего обнаруживают нонсенс- или миссенс-мутации, приводящие к полному или частичному отсутствию активности α -Гал-А [1,2,5]. Выделяют также поздний вариант заболевания, ассоциированный с миссенс-мутациями, такими как p.N215S (распространена в Северной Америке и Европе), p.F113L (распространена в Португалии) и IVS4+919G>A (распространена на Тайване), и сохранением остаточной активности α -Гал-А [6-8]. При поздней форме БФ преимущественно поражается сердце. В отличие от мужчин, для женщин характерен мозаицизм, когда мутантный аллель экспрессируют не все клетки [9], а клиническая картина БФ варьируется от полного отсутствия симптомов или легкой формы, проявляющейся в более позднем возрасте, до тяжелой формы, сходной с классической БФ.

Для подтверждения диагноза БФ необходимо определить активность α -Гал-А и провести молекулярно-генетическое исследование. У мужчин с классической БФ активность α -Гал-А резко снижена или не определяется, в то время как у пациентов с поздним вариантом заболевания она ниже нормы, но несколько выше, чем при классической БФ. У гетерозиготных женщин активность α -Гал-А может быть нормальной или незначительно снижена, поэтому диагноз устанавливают только на основании результатов генетического исследования. Если диагноз подтвержден, то

необходимо провести семейный генетический скрининг в соответствии с X-сцепленным типом наследования [1].

Поражение сердца является одной из основных причин ухудшения качества жизни и смерти у пациентов с БФ [1,2,10]. Кардиомиопатия при этом заболевании часто не распознается, хотя может быть одной из причин сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и аритмий у мужчин в возрасте старше 30 лет и женщин в возрасте старше 40 лет [5]. Поражение сердца развивается в молодом возрасте и проявляется гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), которая сходна с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [11]. При скрининге на БФ среди более 5400 пациентов с ГЛЖ неясной этиологии и/или ГКМП частота патогенных мутаций гена GLA у мужчин и женщин составила, соответственно, 0,93% и 0,90% [12]. Таким образом, БФ может быть выявлена примерно у 1 из 100 пациентов с диагнозом ГКМП.

Важное значение для предотвращения прогрессирования БФ имеют ранняя диагностика заболевания и назначение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) [13]. Диагностика и лечение кардиальных проявлений БФ улучшились благодаря более глубокому изучению патогенеза БФ и применению визуализирующих методов исследования сердца. Кроме того, расширяется арсенал методов лечения БФ, в частности недавно зарегистрирован шаперон для приема внутрь (мигаластат), разрабатываются новые рекомбинантные препараты ферментов, субстрат-редуцирующая и генная терапия [14].

Механизмы поражения сердца при болезни Фабри

Гликофинголипиды накапливаются во всех типах клеток сердца – кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, клетках эндокарда и проводящей ткани, фибробластах клапанов [15]. Накопление в миокарде приводит к прогрессирующей ГЛЖ и диастолической дисфункции, в интрамуральных сосудах – к их структурным и функциональным изменениям, которые вызывают ишемию миокарда (рис. 1) [16]. Фиброз и поражение проводящей ткани предрасполагают к возникновению желудочковых аритмий и нарушений проводимости

Однако накопление гликофинголипидов – это не единственный фактор патогенеза БФ [17]. Гликофинголипиды запускают вторичные процессы, которые вызывают

биохимические и функциональные нарушения в миоцитах. Исследования *in vitro* показали, что накопление Gb3 в лизосомах индуцирует апоптоз, нарушает процессы эндоцитоза, аутофагию и синтез энергии в митохондриях [18]. Вследствие истощения энергетических субстратов, накопления сфингозина и других трофических нарушений могут активироваться механизмы клеточной гипертрофии, характерные для других форм ГКМП.

Исследования биоптатов эндомиокарда свидетельствуют о том, что гликофинголипиды вызывают дисфункцию саркомерных миофиламентов и лизис миофибрилл кардиомиоцитов [19]. Birket и соавт. [20] выявили усиление активности натриевых и кальциевых каналов, ведущее к увеличению и укорочению спонтанных потенциалов действия в кардиомиоцитах, полученных из индуцированных полипотентных стволовых клеток пациентов с БФ. Таким образом, влияя на электрические свойства кардиомиоцитов, гликофинголипиды могут изменять экспрессию белков ионных каналов и/или транспортную функцию клеточных мембран. Namdar и соавт. [21] предположили, что электрокардиографические нарушения при БФ, в том числе укорочение интервала PR при отсутствии дополнительного пути проведения, могут быть вызваны ускорением проведения по миокарду предсердий и желудочков.

Представление о БФ как только о кардиомиопатии накопления было поставлено под сомнение результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с T1- и T2-картированием, позволяющим определить содержание липидов в миокарде и воспаление на различных стадиях заболевания. Полученные данные указывали на центральную роль воспаления в прогрессировании БФ на ранних стадиях [22,23]. Значение воспаления в патогенезе БФ и других лизосомных болезней накопления подтверждается также клиническими и экспериментальными данными [23-26]. Вследствие дефицита α-Гал-А замедляется разрушение липидных антигенов, что способствует их накоплению, в то время как Gb3 и лизо-Gb3 могут выступать как самостоятельные антигены, которые активируют естественные киллерные клетки и вызывают хроническое воспаление и аутоиммунные реакции. Изменения, опосредованные гликофинголипидами, устраняются антителами к толл-подобному рецептору-4, что указывает на ключевую роль этого воспалительного каскада [24,25], который вызывает ремоделирование внеклеточного матрикса и фиброз,

опосредованный фактором роста опухоли- β [27]. Нарушение аутофагии также способствует нарастанию воспаления и высвобождению активных окислительных радикалов [24]. Недавно Yogasundaram и соавт. [26] выявили повышение содержания биомаркеров воспаления и ремоделирования сердца, которое коррелировало с прогрессированием БФ, а в биоптатах эндомиокарда у пациентов с этим заболеванием наблюдали признаки хронического активного воспаления [28]. Knott и соавт. [16] показали связь между воспалением в миокарде, дисфункцией капилляров и нарушениями перфузии при раннем поражении сердца.

Стадии поражения сердца при болезни Фабри

Новые знания о патогенезе БФ и данные долгосрочного наблюдения за пациентами, получающими ФЗТ, изменили тактику ведения пациентов с поражением сердца. Хотя главным условием максимальной эффективности патогенетической терапии остается ранняя диагностика, важное клиническое значение имеет определение стадии поражения сердца с помощью визуализирующих методов и исследования биомаркеров. По данным регистров, ГЛЖ при БФ определяется у 53% мужчин и $\geq 33\%$ женщин в возрасте старше 30 лет, при этом в 60% случаев отмечаются симптомы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, боль в грудной клетке и аритмии [1,2,5]. Поэтому при неясном происхождении этих симптомов у взрослых пациентов следует заподозрить БФ. В соответствии с поэтапным подходом, предложенным для диагностики кардиомиопатий [29], наличие внесердечных характерных проявлений подкрепляет подозрение на классическую БФ (рис. 3, 4). Дифференциальная диагностика кардиальной формы БФ с другими вариантами ГКМП при отсутствии системных проявлений представляет трудности, особенно учитывая тот факт, что при БФ может наблюдаться любой тип ГЛЖ, например, верхушечная (рис. 5). Характерные кардиологические проявления могут быть использованы для исключения БФ у пациентов с ГЛЖ неясного происхождения, однако они имеют неодинаковую чувствительность и

специфичность (рис. 3) [30]. В детском возрасте могут определяться минимальные электрокардиографические изменения, в частности укорочение интервала PQ и нарушения реполяризации, которые предшествуют развитию ГЛЖ [31]. При прогрессировании кардиомиопатии увеличивается вольтаж комплексов QRS, появляются признаки перегрузки левого желудочка и инверсия зубца Т в грудных отведениях. Могут возникать депрессия сегмента ST и инверсия зубца Т в нижнебоковых отведениях, отражающие фиброз задней и боковой стенок левого желудочка. Важный метод диагностики поражения сердца при БФ – эхокардиография, которая позволяет выявить концентрическую ГЛЖ, асимметричную гипертрофию сосочковых мышц и гипертрофию правого желудочка с нормальной систолической функцией, хотя ни один из перечисленных признаков не является патогномоничным. У пациентов с патогенными мутациями гена GLA измерение глобальной продольной деформации левого желудочка и speckle-tracking эхокардиография дают возможность выявить поражение сердца на ранней стадии, т.е. до развития ГЛЖ [11].

Лечение пациентов с поражением сердца

Основная цель лечения БФ – предотвращение прогрессирования и необратимого повреждения внутренних органов. Пациенты с БФ должны находиться под наблюдением врачей различных специальностей и психологов. Фармакотерапия БФ предполагает применение специфических препаратов, в том числе рекомбинантных препаратов α -Гал-А и фармакологического шаперона мигаластата (табл. 2), и других лекарственных средств, необходимых для коррекции симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений [10]

В контролируемых и более длительных клинических исследованиях терапия мигаластатом вызывала значимое снижение индекса массы левого желудочка [34].

Однако последние данные, полученные в обычной клинической практике, свидетельствуют о возможном несоответствии между чувствительностью к мигаластату, прогнозируемой *in vitro*, и повышением активности α -Гал-А *in vivo* и клиническим ответом при лечении этим препаратом [35]. Это может быть связано с ограничениями теста *in vitro*, а также зависимостью эффекта мигаластата от дозы. Эти данные свидетельствуют о том, что необходимо тщательно контролировать биохимический и клинический ответ на терапию шапероном для подтверждения его клинической эффективности.

Другие методы лечения и мониторинг больных. Помимо специфической терапии для лечения сердечно-сосудистых проявлений БФ показаны стандартные препараты. Новые рекомендации экспертов представлены в последнем согласованном документе [4]. Мониторинг течения заболевания должно осуществляться специалистами разного профиля. Прогрессирование поражения разных органов, особенно на фоне ФЗТ, может происходить одновременно, учитывая существование вторичных механизмов их повреждения и неодинаковое влияние патогенетической терапии на изменения в разных тканях. В связи с этим недавно была предложена система оценки ответа на терапию на основании анализа различных параметров [36]. Целесообразность изучения изменений содержания лизо-Gb3 для контроля за течением заболевания и эффективностью лечения пока остается спорной, хотя в настоящее время ведутся исследования новых биомаркеров, в частности, микроРНК и изоформ лизо-Gb3. Определенные перспективы связывают с новыми методиками МРТ. В недавно опубликованном исследовании у первичных пациентов через 1 год после начала ФЗТ было выявлено снижение значения T1 в сочетании с небольшим уменьшением максимальной толщины стенки и стабилизацией индекса массы миокарда левого желудочка. В то же время у пациентов с выраженной ГЛЖ, получавших ФЗТ, через 1 год отмечалось увеличение T2 в области позднего накопления гадолиния и ухудшение глобальной.

Список используемой литературы

1. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416-27.
2. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J Med Genet* 2016;53:495-502.
3. Burlina AB, Polo G, Salviati L, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inher Metab Dis* 2018;41:209-19.
4. Fabry Database. The Fabry mutants list. 2020. Available at: <http://fabry-database.org/mutants>. Accessed September 19, 2020.
5. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1076-96.
6. Germain DP, Brand E, Burlina A, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: a multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6: 492-503.
7. Azevedo O, Gal A, Faria R, et al. Founder effect of Fabry disease due to p.F113L mutation: clinical profile of a late-onset phenotype. *Mol Genet Metab* 2020;129:150-60.
8. 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.
9. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;89:44-54.
10. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac involvement in Fabry disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:922-33.
11. Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1230-42.
12. 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.

- 13. 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:e100454.**
- 14. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. J Inherit Metab Dis 2020;43:908-21.**
- 15. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. Cardiovasc Pathol 2019;39:12-24.**
- 16. Knott KD, Augusto JB, Nordin S, et al. Quantitative myocardial perfusion in Fabry disease. Circ Cardiovasc Imaging 2019;12:e008872.**
- 17. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases. Nat Rev Dis Primers 2018;4:27.**
- 18. Ivanova M. Altered sphingolipids metabolism damaged mitochondrial functions: lessons learned from Gaucher and Fabry diseases. J Clin Med 2020;9:1116.**