

Г.В. Мостбауер, к.мед.н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ураження серцево-судинної системи при хворобі Андерсона — Фабрі

Хвороба Андерсона — Фабрі (ХАФ; OMIM #301500) — це мультисистемна, прогресуюча, небезпечна для життя, спадкова X-зчеплена патологія, що належить до лізосомних хвороб накопичення, за якої мутації гена α -galactosidase A (GLA) призводять до дефіциту/відсутності ферменту α -галактозидази A (α -Gal A). Цей ферментативний дефіцит порушує метаболізм глікофінголіпідів і зумовлює їх надмірне накопичення в лізосомах, особливо глоботріаозилцераміду (Gb3) та глоботріаозилсфінгозину (lyso-Gb3, deacylated form). Мультисистемне накопичення патологічного субстрату при ХАФ зумовлює ураження багатьох органів і систем, насамперед нирок, серцево-судинної (ССС) та нервової систем. Таке накопичення, зокрема, спричиняє прогресуюче зниження функції нирок, розвиток кардіоміопатії (КМП), небезпечних для життя порушень серцевого ритму, підвищує ризик інсульту, скорочує тривалість життя та нерідко стає причиною передчасної смерті.

Тягар ХАФ

ХАФ асоційована зі збільшенням серцево-судинної (СС) захворюваності та смертності із суттєвим економічним тягарем, потребує значних ресурсів системи охорони здоров'я й істотно погіршує якість життя пацієнтів [68]. На останню впливають різні чинники, зокрема стать, вік, тяжкість перебігу ХАФ і наявність специфічного лікування [36]. Рання діагностика та своєчасне призначення специфічної терапії пацієнтам із ХАФ мають вирішальне значення. Проте через клінічну варіабельність, наявність інших причин розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та недостатню поінформованість лікарів щодо цього захворювання встановлення діагнозу ХАФ нерідко є складним завданням [65, 66, 70].

Випадки недіагностованої ХАФ залишаються доволі поширеними: середній час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу становив 13,7 року в чоловіків та 16,3 року в жінок [54]. Оскільки ХАФ є мультисистемним захворюванням, ефективне ведення таких пацієнтів потребує міждисциплінарного підходу із комплексною оцінкою та лікуванням уражень різних органів [83].

Необхідно зазначити, що ХАФ, відома також як хвороба Фабрі, вперше була описана у 1898 р. двома вченими J. Fabry та W. Anderson. Вони, незалежно один від одного, повідомили про двох пацієнтів з «ангіокератомою тіла» [1, 18].

Діагностика ураження серця при ХАФ є вирішальною, оскільки несвоєчасне його виявлення може мати несприятливі наслідки [20]. Затримка діагностики здатна призвести до розвитку потенційно небезпечних для життя ускладнень [34, 65, 75, 91]. Патологія серця є провідною причиною СС-захворюваності та смертності серед пацієнтів із ХАФ, включно із підвищеним ризиком раптової серцевої смерті (РСС) [8, 68, 70, 75, 87]. На ранніх стадіях КМП при ХАФ нерідко має неспецифічні клінічні прояви. Це ускладнює встановлення діагнозу та потребує проведення ретельної диференціальної діагностики, зокрема, з іншими причинами розвитку гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП). Із впровадженням ферментозамісної терапії (ФЗТ) своєчасне виявлення та ранній початок лікування важливі для сповільнення прогресування захворювання та запобігання тяжким СС-ускладненням [65, 70]. Специфічна терапія ХАФ продемонструвала перспективні результати, особливо у разі призначення на ранніх стадіях [11].

Епідеміологія

На сьогодні ідентифіковано понад 70 лізосомальних хвороб накопичення, серед яких ХАФ посідає друге місце за поширеністю після хвороби Гоше [83]. ХАФ уражає представників усіх етнічних груп, однак у деяких регіонах відмічаються географічні кластери, зумовлені наявністю специфічних мутацій гена GLA [45, 46]. Незважаючи на це, ХАФ залишається недостатньо вивченим захворюванням і тому, ймовірно, недооціненим із точки зору виявлення [57]. Варто зауважити, що поширеність ХАФ значною мірою залежить від обраного методу скринінгу й коливається у діапазоні від 1 : 40 000 до 1 : 117 000 осіб [46]. Водночас зазначені дані, ймовірно, є заниженими через складність розпізнавання клінічних проявів, а також випадки затримання або невстановлення діагнозу ХАФ [26, 31]. На відміну від цих оцінок, результати неонатальних скринінгових програм продемонстрували несподівано високу поширеність випадків специфічних патогенних мутацій, що призводять до дефіциту α -Gal A — від 1 : 1600 до 1 : 8882 новонароджених [10, 45].

У дослідженні за участю 200 643 осіб із біобанку Великої Британії поширеність імовірно

патогенних мутацій фенотипу із пізнім початком ХАФ становила 1 : 5732 випадків та для мутацій, що викликають класичний фенотип ХАФ, — 1 : 200 643 [29]. Загалом фенотип ХАФ із пізнім початком був частішим у дослідженнях, що включали скринінг новонароджених; співвідношення фенотипу із пізнім початком та класичного коливалось від 7 : 1 в Італії до 16 : 1 на Тайвані [79].

Слід зауважити, що більшість даних про поширеність ХАФ ґрунтуються на систематичному скринінгу популяцій високого ризику із проявами, типовими для прогресуючої ХАФ, як-то ГКМП, криптогенний інсульт чи термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) [15]. Поширеність ХАФ серед осіб із нез'ясованою ГЛШ коливається від 0 до 12% у ретельно відібраних когортах [46]. За оцінками, частота ХАФ у хворих на незрозумілу ГЛШ та ГКМП становить від 0,34 до 1,6% з-поміж дорослих (табл. 1) [15, 19, 41, 44, 52, 60, 89]; своєю чергою O. Azevedo et al. (2020) виявили ХАФ у 16,6% випадків серед 150 осіб із ГКМП [6].

Етіологія та фенотипи ХАФ

Мутації гена GLA поділяють на патогенні, доброякісні (без клінічного значення) та варіанти із невизначеним впливом [24]. Як вказувалося вище, хвороба ХАФ є X-зчепленою лізосомною

хворобою накопичення, спричиненою патогенними мутаціями гена GLA [15, 65, 83].

ХАФ спочатку була описана у чоловіків із тяжким клінічним фенотипом [65]. Хоча раніше вважалося, що тяжкі клінічні прояви цього захворювання спостерігаються лише у гемізіготних чоловіків, дані реєстру Fabry Outcome Survey показали, що гетерозиготні жінки теж уражаються [54]. Тяжкість перебігу ХАФ у гетерозиготних жінок варіює від безсимптомного до тяжкого фенотипу, що має місце у гемізіготних чоловіків із класичним фенотипом ХАФ і частково залежить від типу мутації та феномена ліонізації X-хромосоми [65].

Залежно від статі, феномена ліонізації та патогенного варіанта гена, розрізняють два фенотипи ХАФ [26, 65, 74]:

1. Тяжкий клінічний фенотип ХАФ, відомий як класичний, характеризується відсутністю чи значно зниженою (<1% від норми) активністю α -Gal A, виразним накопиченням Gb3 та початком симптомів у дитячому або підлітковому віці, ураженням багатьох органів і систем та прогресуючим порушенням їх функцій. Цей фенотип частіше спостерігається у чоловіків (але не виключно) без залишкової активності ферменту.

Таблиця 1. Поширеність ХАФ серед пацієнтів із ГЛШ чи ГКМП

Автор(-и), рік публікації, посилання	Тип дослідження	Загальна к-ть пацієнтів, n	Поширеність, %
L. Monserrat et al., 2007 [60]	—	508	1 (0,9 у чол.; 1,1 у жін.)
T. Kubo et al., 2017 [41]	—	177	1,1
D. Doheny et al., 2018 [15]	Аналіз 63 досліджень	51 363	0,94 (чол.); 0,90 (жін.)
M.S. Maron et al., 2018 [52]	Когортне дослідження	585	0,34 (0,24 у чол.; 0,58 у жін.)
O. Azevedo et al., 2020 [6]	—	150	16,6
Y. Fan et al., 2021 [19]	The Asian Fabry Cardiomyopathy High-Risk Screening Study (ASIAN-FAME)	499	1,6 (2,4 у чол.)
Y. Xiao et al., 2021 [89]	—	217	0,93
S.P. Leung et al., 2024 [44]	The Asian Fabry Cardiomyopathy High-Risk Screening Study 2 (ASIAN-FAME-2)	426	0,7 (кардіальний фенотип ХАФ)

Таблиця 2. Природний перебіг класичного фенотипу ХАФ

Вік	Симптоми
До 16 років	- Акропарестезії, больові кризи: хронічне або періодичне відчуття печіння в долонях рук і підшів ніг, що провокуються фізичними навантаженнями, зміною температури, лихоманкою, стресом, вживанням алкоголю - Ангіокератоми - Ураження очей: воронкоподібна кератопатія (cornea verticillata), задньокапсулярна катаракта, звивисті судини сітківки або кон'юнктиви - Втрата слуху - Гіпо- чи ангідроз - Гломерулярна гіперфільтрація (швидкість клубочкової фільтрації >125 мл/хв/1,73 м²) - Альбумінурія - Розлади травлення (біль, здуття живота, діарея) - Втомлюваність - Незрозуміла лихоманка
Молодий вік (17-30 років)	- Клубочкова протеїнурія - Патологія серця: брадикардія, короткий інтервал PR, ГЛШ, порушення провідності серця - Лімфедема
Після 30 років	- Патологія серця: фіброз міокарда, ураження клапанів серця, аритмії, раптова смерть, серцева недостатність - ХХН, діаліз - Інсульт та транзиторна ішемічна атака - Прогресуюча або раптова втрата слуху

Примітка: Адаптовано за M. Michaud et al. (2021)



Г.В. Мостбауер

2. Некласичний фенотип ХАФ, або фенотип із пізнім початком, відзначається як у чоловіків, так і у жінок із частково збереженою активністю α -Gal A і здебільшого проявляється ізольованим ураженням серця. У літературі некласичний варіант також називають «кардіальним» фенотипом ХАФ [24, 46].

Клінічні прояви ХАФ

Типові клінічні прояви класичного фенотипу ХАФ включають ураження шкіри (ангіокератоми), гіпогідроз, периферичну нейропатію з акропарестезіями та больовими кризами, ранній інсульт, протеїнурію, ХХН та ГКМП, порушення ритму серця, шлунково-кишкові прояви, характерне помутніння рогівки і кришталика тощо (табл. 2) [23, 26, 46, 57, 65]. Симптоми із боку органів і систем зазвичай виникають у молодих пацієнтів та включають, зокрема, ХХН із прогресуванням до термінальної ниркової недостатності, ГЛШ, фіброз міокарда, аритмії, транзиторні ішемічні атаки, інсульт та передчасну смерть [61, 65]. Варто зазначити, що клінічні прояви можуть виникати вже у ранньому дитинстві [54].

На відміну від класичного фенотипу, ХАФ із пізнім початком характеризується повільнішим прогресуванням захворювання, що пов'язано з наявністю залишкової активності ферменту α -Gal A, а клінічні прояви переважно обмежуються серцем. Водночас у частини пацієнтів можливі екстракардіальні ураження, зокрема інсульт або патологія нирок [23, 26, 65]. Важливо підкреслити, що клінічні прояви захворювання гетерогенні, а ефективність специфічної терапії може змінюватися залежно від низки чинників: віку, статі, тяжкості патології, генетичного варіанта та часу початку лікування [23].

Патофізіологія ураження ССС

Системне накопичення глікофінголіпідів у клітинах, насамперед Gb3 та lyso-Gb3, включно зі всіма типами клітин і тканин серця, як-то ендотеліальні та гладеньком'язові клітини судин, кардіоміоцити, ендокард, фіброласти клапанів і клітини провідної системи серця, призводить до порушення структури й функції клітин [26, 31, 61]. Також воно активує сигнальні шляхи, відповідальні за гіпертрофію клітин, і викликає запалення та активацію імунної системи [26]. Це накопичення патологічного субстрату в лізосомах може спричинити як гостре, так і хронічне запалення, що, своєю чергою, зумовлює прогресування ураження [42, 73]. Окрім того, накопичення глікофінголіпідів сприяє вивільненню прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6), хемокінів, факторів росту, протромботичних чинників, а також викликає оксидантний стрес, апоптоз і порушення метаболізму, які відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні пошкодження органів і проліферації кардіоміоцитів із розвитком ГЛШ [8, 42, 73, 82].

Хронічне запалення при ХАФ також призводить до активації фіброblastів, їх проліферації та надмірного синтезу компонентів позаклітинного матриксу, що спричиняє розвиток фіброзу уражених органів, зокрема міокарда [42, 73].

Додатково, ендотеліальна дисфункція й проліферація гладеньком’язових клітин судин можуть призводити до розвитку ішемії міокарда [8]. На рисунку 1 представлено патофізіологічні механізми ураження серця при ХАФ та відповідні клінічні наслідки [31].

СС-прояви ХАФ

Як за класичного, так і за пізнього фенотипу ХАФ ураження ССС, зокрема розвиток серцевої недостатності (СН) та порушень ритму серця, є основною причиною погіршення якості життя та підвищеної смертності пацієнтів [32, 39, 65]. Тому регулярний клінічний моніторинг має важливе значення для оцінки прогресування захворювання та потребує міждисциплінарного підходу [70]. Частота СС-симптомів вища у чоловіків, ніж у жінок, проте експоненційно зростає із віком та прогресуванням захворювання у представників обох статей [47]. А. Linhart et al. (2020) зазначили, що ХАФ є недооціненою причиною СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та шлуночкових аритмій у чоловіків віком від 30 років і жінок після 40 років [46].

Як зазначалося вище, ХАФ характеризується широким спектром клінічних проявів і ознак із високою варіабельністю симптомів залежно від залишкової ферментативної активності α -Gal А [59]. Ураження серця при класичному фенотипі ХАФ переважно починається у ранньому віці, поступово прогресує до виразних симптомів і ознак та зазвичай проявляється як ГЛШ та ГМКП, а також ураженням багатьох органів і систем [15, 23, 26, 35, 46, 57, 65]. ГЛШ розвивається приблизно у половини чоловіків та третини жінок віком від 30 років [27, 70]. Водночас у дітей та молодих осіб із ГЛШ встановлення діагнозу ХАФ є малоімовірним [59]. Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), такі як укорочення інтервалу PR та порушення реполяризації, є ранніми ознаками і передують появі симптомів цього захворювання [61, 70].

Для ураження серця характерні прогресуюча ГЛШ та фіброз, діастолічна дисфункція, ГМКП чи рестриктивна КМП (частіше ГМКП із концентричною гіпертрофією та мінімальною/відсутньою обструкцією виносного тракту), СН (переважно СНзбФВ), порушення провідності й ритму серця, синкопе, артеріальна гіпертензія (АГ) унаслідок ураження нирок, мікрovasкулярна стенокардія, гострий інфаркт міокарда (ІМ), клапанні вади серця і РСС [6, 11, 31, 46, 48, 55, 59, 65, 91]. За даними А. Mehta et al. (2009), СС-ознаки чи симптоми спостерігали у 60% чоловіків та 50% жінок із ХАФ: у віці 29,2 $\pm$ 14,4 року серед чоловіків і 34,5 $\pm$ 17,6 року серед жінок.

Приблизно 60% пацієнтів із КМП мають різноманітні кардіальні прояви, такі як [11]:

- задишка при фізичному навантаженні, переважно пов’язана із СНзбФВ майже у чверті пацієнтів (тяжку СН III/IV ФК за NYHA зареєстровано у 10% випадках);
- біль у грудній клітці, спричинений дисфункцією мікросудин (у 23% випадків) та рідко – патологією епікардіальних артерій (частота ІМ – 2%);
- серцебиття (у 15–43% пацієнтів), найчастіше спричинене суправентрикулярними аритміями (у 17% випадків діагностовано фібриляцію передсердь, ФП), рідше – шлуночковими порушеннями серцевого ритму (в 8% пацієнтів – нестійка шлуночкова тахікардія [ШТ]);
- синкопе, частіше у чоловіків (1,7–5,6%) внаслідок дисфункції синусового вузла або тяжких порушень провідності (до 30%) та порушень ритму серця [59].

ГМКП є основним СС-проявом ХАФ [5]. Згідно із даними багатоцентрового дослідження, найпотужнішими предикторами ГМКП при ХАФ були біфасцикулярна блокада та наявність пізнього гадолінієвого підсилення (LGE) у базально-нижньобокових відділах ЛШ [7]. Результати іншого багатоцентрового випробування показали, що поширеність стенокардії становила 23 та 22%, серцебиття та аритмій – 27 і 26%, задишки при фізичному навантаженні – 23 й 23%, синкопе – 2 і 4% у жінок та чоловіків відповідно [47].

Гіпертрофія лівого шлуночка

ГЛШ є найчастішою ознакою, про яку повідомляли 50% чоловіків та 33% жінок із ХАФ. Окрім того, наявність ГЛШ асоціювалася із вищою частотою СС-ознак та симптомів, незалежно від віку, статі або функціонального стану нирок [47]. Поширеність ГЛШ серед пацієнтів із ХАФ

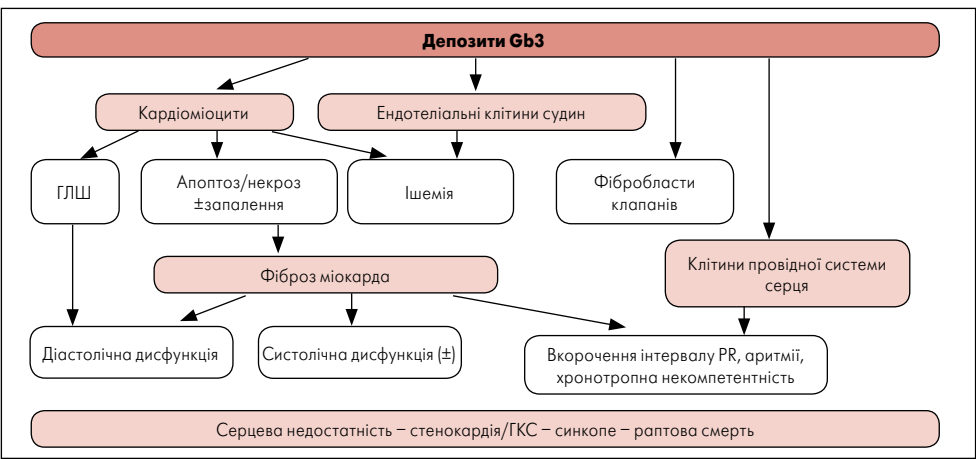


Рис. 1. Патофізіологія ураження серця при ХАФ та клінічні наслідки
Примітки: ГКС – гострий коронарний синдром.
Адаптовано за А. Hagege et al. (2019)

представлена у таблиці 3 [3, 34, 47, 48, 50, 55, 71]. ГЛШ частіше є симетричною і концентричною, хоча можуть зустрічатися інші патерни ГЛШ, як-то асиметрична гіпертрофія міжшлуночкової перегородки чи гіпертрофія верхівки [5].

Згідно із результатами дослідження, поширеність ГЛШ становила 6,5% серед пацієнтів віком <40 років (20% у чоловіків та 0% у жінок) та 61,6% серед учасників віком $\geq$ 40 років (93,8% у чоловіків та 36,6% у жінок), причому в 75,5% випадків гіпертрофія виявилася симетричною [6]. За даними А. Linhart et al. (2000), ГЛШ була частою в осіб віком від 30 років: у 61% чоловіків і 18% жінок ($p<0,001$) [48]. Ступінь ГЛШ незалежно корелював із віком та логарифмом активності α -Gal А ($r^2 = 0,70$; $p<0,001$). До того ж вчені переважно виявляли концентричну ГЛШ та ремоделювання – у 36% пацієнтів, тоді як асиметричну гіпертрофію міжшлуночкової перегородки було зареєстровано у 10%.

На додачу, науковці активно вивчали зв’язок між ГЛШ та СС-подіями при ХАФ [67, 68, 87]. У проспективному дослідженні за участю 207 пацієнтів із середнім періодом спостереження 7,1 року було встановлено, що СС-смертність асоціювалася із ГЛШ: індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) виявився єдиним незалежним предиктором за результатами багатофакторного аналізу [68]. Іншими дослідниками виявлено, що збільшення ІММЛШ на 10 г/м² призводило до підвищення ймовірності несприятливих подій на 25% (відносний ризик [ВР] 1,25; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,08–1,45; $p=0,003$). Зв’язок між ІММЛШ та ризиком СС-подій (ВР 1,13; 95% ДІ 0,98–1,30; $p=0,09$) був подібним до такого між СС- та церебральними подіями разом узятими (ВР 1,18; 95% ДІ 0,98–1,44; $p=0,09$) серед пацієнтів, які отримували ФЗТ [3]. У порівняльному випробуванні встановлено, що АГ та ГЛШ були найбільш значущими предикторами серйозних несприятливих СС-подій (як-то ІМ, СН та серцева смерть). За даними

логістичного регресійного аналізу, відношення шансів (ВШ) для ГЛШ становило 4,8 у чоловіків (95% ДІ 1,03–22,2; $p=0,0463$) і 8,2 у жінок (95% ДІ 2,6–26,0; $p=0,0003$) [67].

Результати обсерваційного дослідження продемонстрували, що пацієнти із ГЛШ мали значно вищий ризик СС-подій, таких як ІМ, порушення ритму та провідності серця й хірургічне втручання на серці (ВР 1,57; 95% ДІ 1,21–2,05; $p<0,001$) порівняно із тими, в кого ІММЛШ був у межах норми на вихідному рівні. Водночас ризик подій з боку нирок суттєво не відрізнявся між підгрупами (ВР 1,90; 95% ДІ, 0,94–3,85; $p=0,074$) [22]. У моделі однофакторного аналізу також було показано, що підвищений ІММЛШ (ВР 2,21; 95% ДІ 1,43–3,42; $p<0,001$) та знижена швидкість клубочкової фільтрації (ВР 0,41; 95% ДІ 0,27–0,62; $p<0,001$) пов’язані з вищим ризиком розвитку несприятливих клінічних подій [78]. Згідно із даними багатоцентрового дослідження, за результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, ГЛШ у чоловіків була сильним предиктором наявності LGE (скориговане за віком ВШ 8,63; 95% ДІ 2,43–36,01; $p<0,01$). Натомість у жінок такої асоціації не виявлено (скориговане за віком ВШ 1,26; 95% ДІ 0,44–3,53; $p = 0,66$) [4].

Також у дослідженнях був показаний зв’язок між ГЛШ та шлуночковими аритміями [13, 77]. У проспективному одноцентровому випробуванні у всіх п’яти пацієнтів із нестійкою ШТ спостерігали максимальну товщину стінки ЛШ >20 мм і середній ІММЛШ 243,6 $\pm$ 102 г/м² за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) [77]. У ретроспективному дослідженні в осіб із підвищеним ІММЛШ виявили більше порушень ритму серця загалом ($p=0,007$), шлуночкових аритмій ($p=0,007$) та стійкої ШТ ($p=0,008$) [13]. О. Azevedo et al. (2020) продемонстрували, що у пацієнтів із ГЛШ тяжкість СС-проявів була подібною у чоловіків і жінок, за винятком вищої поширеності СН серед жінок (75 vs 36,4%) [6]. На окрему увагу

також заслуговує гіпертрофія папілярних м’язів, що часто виявляється у пацієнтів із ХАФ [2, 11].

Порушення ритму серця

Порушення ритму серця, ймовірно, відіграють провідну роль у підвищенні смертності серед хворих на ХАФ, при цьому РСС є основною її причиною. Накопичення глікофінголіпідів у серці при ХАФ спричиняє розвиток різних порушень ритму серця – переважно ФП, шлуночкових аритмій і брадіаритмій. Як зазначають А. Roy et al. (2024), дедалі більше даних свідчить про те, що КМП при ХАФ є первинно аритмогенним захворюванням, у якому кожна стадія – від накопичення, гіпертрофії, запалення й фіброзу – формує аритмогенний субстрат шляхом залучення різноманітних внутрішньоклітинних, позаклітинних та інших механізмів [72].

При ХАФ спостерігають варіабельність серцевого ритму, дисфункцію синусового вузла, надшлуночкову чи шлуночкову екстрасистолію; ФП та тріпотіння передсердь; атріовентрикулярні блокади (АВ) різного ступеня, блокаду лівої або правої ніжок пучка Гіса, нестійку/стійку ШТ та фібриляцію шлуночків (ФШ) [14, 59, 61, 72, 91]. Надшлуночкові аритмії зустрічаються частіше за шлуночкові, з яких переважно діагностують ФП [61, 72, 90].

ФП частіше зустрічається у пацієнтів віком >50 років із частотою 3,9% для персистуючої ФП та 13,3% – пароксизмальної ФП [77]. За даними досліджень, ФП діагностують у 4–31,3% осіб із ХАФ (табл. 4) [6, 32, 34, 64, 86]. Виникнення ФП при ХАФ можуть спричинити множинні чинники. Один із механізмів розвитку ФП при ХАФ полягає в інфільтрації глікофінголіпідами тканин передсердь, а також у їх накопиченні в ЛШ, що призводить до зниження його податливості, підвищення тиску наповнення і, як наслідок, до ремоделювання лівого передсердя (ЛП) та його дилатації [34, 69]. За даними спекл-трекінг ЕхоКГ, спостерігалось порушення насосної, резервуарної та провідної функцій ЛП, що покращувалися через рік ФЗТ. До того ж показники стрейнів ЛП були асоційовані з ФП та інсультом [69].

У дослідженні J.S. Shah et al. (2005) предикторами ФП при однофакторному аналізі були [77]:

- вік ($p<0,001$);
- діаметр ЛП ($p=0,001$);
- максимальна товщина стінки ЛШ ($p=0,003$);
- ІММЛШ ($p=0,009$);
- стенокардія ($p=0,02$).

При використанні цих предикторів у моделі покрокового логістичного регресійного аналізу вік залишився єдиним незалежним предиктором ФП (ВШ 1,2; 95% ДІ 1,1–1,3; $p=0,001$).

Незважаючи на високу поширеність симптоматичних аритмій, часту імплантацію кардіальних пристроїв та значну частоту РСС, точне визначення їх поширеності залишається складним завданням [35]. ШТ та ФШ є найчастішими шлуночковими аритміями; ШТ спостерігали у 1,8–31,3% пацієнтів (див. табл. 4) [6, 13, 34, 40, 56, 72, 77, 86, 87]. Одноцентрові дослідження продемонстрували вищу поширеність шлуночкових порушень ритму серця у чоловіків, ніж у жінок, проте тип мутації не впливав на їх частоту [24, 77, 87].

Основні фактори ризику шлуночкових порушень ритму серця включають: похилий вік, подовження комплексу QRS, чоловічу стать, прогресування фіброзу, вищий бал за індексом оцінки ступеня тяжкості Майнца (MSSI) [72]. Нестійка ШТ є частою знахідкою при амбулаторному моніторингу ЕКГ [77]. Її поширеність зростає з віком та корелює із прогресуванням LGE за даними МРТ серця [40]. В іншому дослідженні було продемонстровано, що серед пацієнтів із нестійкою ШТ усі були чоловіками з максимальною товщиною стінки ЛШ >20 мм [77].

Слід зупинитися також на даних багатоцентрового ретроспективного дослідження, за якими в осіб із імплантованими пристроями, як-то електрокардіостимулятор (ЕКС) та імплантований кардіовертер-дефібрилятор (ІКД), тягар аритмії, що потребував лікування, був високим. Так, у 26% осіб спостерігали нестійку ШТ, що потребувала медикаментозної терапії, у 28% – стійку ШТ, яка потребувала стимуляції/дефібриляції. Пацієнти з імплантованими пристроями були старшими, мали більшу масу ЛШ,

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 30

більше рубцевої тканини та більші розміри передсердь. Необхідно також зазначити, що у 29% хворих діагностували безсимптомну ФП [84].

Згідно з даними досліджень, РСС у пацієнтів із ХАФ спостерігали у 1,5-15% випадків (див. табл. 4) [8, 40, 64, 68, 77, 87]. Згідно із систематичним оглядом, факторами ризику РСС були: старший вік, чоловіча стать, ГЛШ, LGE та нестійка ШТ [8].

Брадикардія та порушення провідності серця

Брадіаритмії у пацієнтів із ХАФ зустрічаються частіше, ніж тахіаритмії [72, 85]. Порушення провідності серця включають дисфункцію синусового вузла, АВ-блокади та порушення внутрішньошлуночкової провідності [14, 59, 70, 72, 91]. Накопичення GB3 у клітинах провідної системи серця на ранній стадії ХАФ здатне призвести до прискореної АВ-провідності, що проявляється як короткий інтервал PR на ЕКГ. У міру прогресування захворювання накопичення GB3 та фіброз зумовлюють розвиток АВ-блокад, блокад ніжок пучка Гіса та дисфункції синусового вузла, які можуть потребувати імплантації ЕКС [5]. Брадикардія у стані спокою є поширеним явищем, яку спостерігали у 72% хворих на ХАФ із хронотропною некомпетентністю [50].

За даними досліджень, брадіаритмії/брадикардії чи порушення провідності серця у пацієнтів із ХАФ, що потребували імплантації постійного ЕКС, були у діапазоні від 1,8 до 19% випадків [14, 34, 64, 68, 86]. У систематичному огляді зважені оцінки частоти брадіаритмії становили 10% (сукупний медіанний час спостереження – 4,5 роки) [85]. Своєю чергою, за даними іншого дослідження, в осіб із розвиненою КМП брадикардія мала місце у 43,8% випадків [86].

Згідно із результатами перехресного дослідження, брадіаритмії були зареєстровані у 23% хворих на ХАФ і корелювали з віком, масою ЛШ, ФВ ЛШ та порушенням резервуарної функції ЛП. Окрім того, брадіаритмії, асоційовані з клінічно значущою дисфункцією синусового вузла (як-то виразна синусова брадикардія та синусові паузи), діагностували у 12% випадків. Пацієнти із брадіаритміями були старшими та мали нижчу частоту серцевих скорочень у стані спокою [14]. R. Vijaruguru et al. (2019) діагностували АВ-блокади у 17% хворих. У досліджуваній когорті ЕКС імплантували 42% пацієнтам із брадикардією, а ІКД – 48% особам відповідно до показань [84].

За наявними даними, у пацієнтів із пізнім фенотипом ХАФ АВ-блокади спостерігали у 18,3%, АВ-блокаду 1-го ст. – у 12,6%, 2-го ст. – у 5%, 3-го ст. – у 5%, блокаду правої ніжки пучка Гіса – у 18,6%, блокаду передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса – у 22,3%, блокаду лівої ніжки пучка Гіса – у 0,9%, біфасцикулярну блокаду – у 13,4%; ЕКС був імплантований 5,8% хворих [6]. В осіб із ГЛШ АВ-блокади діагностували у 30,4%, АВ-блокаду 1-го ст. – у 21,4%, 2-го ст. – у 4,1%, 3-го ст. – у 12,2%, блокаду правої ніжки пучка Гіса – у 43,2%, блокаду передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса – у 51,2%, блокаду лівої ніжки пучка Гіса – у 2,4%, біфасцикулярну блокаду – у 29,2%; ЕКС імплантували 14,3% пацієнтів.

До факторів ризику, асоційованих із брадіаритмією, належать [14, 72]:

- збільшення віку;
- дисфункція ЛП;
- низька частота серцевих скорочень у стані спокою;
- подовження інтервалу PR та комплексу QRS;
- приймання β-адреноблокаторів;
- порушення глобального позовжнього стрейну ЛШ.

Слід зазначити, що за даними дослідження не було виявлено жодних суттєвих відмінностей у частоті брадикардії залежно від статі або типу мутації гена GLA при ХАФ [24].

Ішемічна хвороба серця

У пацієнтів із ХАФ встановлений підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця [91]. За даними реєстру Fabry Outcome Survey, стенокардію при фізичному навантаженні, зумовлену мікросудинною дисфункцією, спостерігали у 23 і 33% осіб за різними джерелами [47, 87]. У патогенезі ішемії міокарда важливу роль відіграють дисфункція коронарних мікросудин, описана при ХАФ із ГЛШ або без неї, підвищення потреби міокарда в кисні, що виникає через ГЛШ, зменшення просвіту дрібних артерій унаслідок гіпертрофії та гіперплазії гладеньком'язових клітин, а також набряку та проліферації ендотеліальних клітин з інфільтрацією глікофінголіпідами [12, 33].

У пацієнтів із ХАФ і стенокардією та ГЛШ, в яких проба із дозованим фізичним навантаженням була позитивною, а за даними однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) виявили стрес-індуковані дефекти перфузії, в епікардіальних коронарних артеріях спостерігалось сповільнення кровотоку без структурних змін [12]. Автори зазначили, що патологія дрібних судин (значне звуження просвіту більшості інтрамуральних артерій) корелювала з уповільненим коронарним кровотоком та виразністю

фіброзу, але не з віком, статтю та ступенем ГЛШ. Це підтверджено результатами іншого невеликого дослідження (10 чоловіків та 24 осіб контрольної групи), згідно з якими біль у грудній клітці під час фізичного навантаження мала місце у 60% чоловіків, але у жодного з них не було значущих обструктивних змін коронарних артерій за даними коронарографії. Проте у пацієнтів відзначали виразну дисфункцію коронарних мікросудин, на яку не вплинула ФЗТ протягом у середньому 10,1 місяця [17]. На відміну від цих доказів, результати багатоцентрового випробування показали, що загальна поширеність ХАФ серед осіб із болем у грудній клітці з нормальними або необструктивними коронарними артеріями становила лише 0,15% випадків [33].

Інші науковці виявили несподівано високу поширеність коронароспазму в 89% пацієнтів із ХАФ при проведенні провокаційного тесту з ацетилхоліном із симптомами та ішемічними змінами на ЕКГ, але це дослідження охоплювало лише дев'ять пацієнтів [38]. У літературі описаний клінічний випадок коронароспазму і ФШ у 43-річного чоловіка із синусовою брадикардією та ГЛШ, в якого ХАФ не було діагностовано раніше. За даними сімейного анамнезу встановлено, що у матері були ГЛШ нез'ясованого генезу та синдром слабкості синусового вузла. Після дообстеження у пацієнта було виявлено низьку активність α-Gal А у плазмі крові. Хворому призначили ФЗТ. Однак під час п'ятого введення агалсидази-β у чоловіка розвинулася ФШ, а на ЕКГ, що була зареєстрована безпосередньо перед ФШ, спостерігали елевацию сегмента ST у нижніх відведеннях із реципрокною депресією сегмента ST. При проведенні МРТ серця LGE у міокарді не відзначалося, як і стенозу коронарних артерій за даними коронарографії. Крім того, коронароспазм був викликаний внутрішньокоронарним введенням ацетилхоліну [39].

Дилатація аорти

Це поширена знахідка у хворих на ХАФ, переважно із легкою або помірною її дилатацією, частота якої зростає з віком та є значно вищою у чоловіків, ніж у жінок. Розширення аорти на рівні синуса Вальсальви було виявлено у 32,7% чоловіків та 5,6% жінок, дилатацію висхідної аорти – у 29,6% чоловіків та у 21,1% жінок, аневіризми – у 9,6% чоловіків та 1,9% жінок [9]. Розвиток дилатації аорти при ХАФ можна пояснити, зокрема, дегенеративними змінами середньої оболонки аорти, спричиненими накопиченням глікофінголіпідів [5]. Однак про необхідність хірургічного втручання або ускладнень, включно із розривом або розшаруванням аневіризми аорти, повідомлення відсутні [11].

Клапанні вади серця

Недостатність аортального, мітрального та трикуспідального клапанів є поширеною у пацієнтів із ХАФ через потовщення стулок клапанів [90, 91]. Однак стенотичні ураження клапанів спостерігаються рідко, як і значне ураження клапанів серця [11, 90]. За даними дослідження, незначне потовщення стулок аортального і мітрального клапанів фіксували у 25,5% пацієнтів, а незначний пролапс мітрального клапана – у 10,9% [37]. Згідно із результатами іншої роботи, незначні структурні зміни мітрального клапана були виявлені у 57% хворих, аортального клапана – у 47% із частим розвитком їх недостатності незначного або легкого ступеня [48]. Вчені зазначили, що кількість осіб із ХАФ, які потребували втручання, була низькою [47]. Причинами розвитку аортальної недостатності є дилатація кореня аорти та рідше – відкладення глікофінголіпідів [11].

Артеріальна гіпертензія

Артеріальну гіпертензію (АГ) спостерігали у 7,3-36% пацієнтів із ХАФ [3, 13, 32, 34, 55, 78]. Проте інші дослідники зазначили, що АГ в осіб із ХАФ є нечастим явищем за відсутності дисфункції нирок [31, 59]. Аналіз даних 2869 хворих із the Fabry Registry показав, що АГ являє собою потужний предиктор серйозних несприятливих СС-подій (як-то ІМ, СН та кардіальна смерть). За даними логістичного регресійного аналізу, ВШ для АГ у чоловіків становило 7,8 (95% ДІ 2,1-28,6; p=0,0019), а у жінок – 4,5 (95% ДІ 1,6-12,3; p=0,0037) [67].

Серцева недостатність

ХАФ асоційована із розвитком СН [47, 71]. Гіпертрофія та фіброз міокарда шлуночків є причиною розвитку діастолічної та систолічної дисфункції, які у поєднанні з порушеннями ритму та провідності серця, клапанними вадами серця й ішемією міокарда сприяють розвитку СН [5]. D. Rob et al. (2022) виявили високу поширеність симптоматичної СН у 116 осіб із ХАФ, попри значну кількість хворих, що отримували ФЗТ [71]. Так, 41% пацієнтів мали симптоматичну СН (середній вік – 58±11 років, 62% чоловіків), із них СНзбФВ діагностували у 91% випадків, яка була домінуючим фенотипом СН. O. Azevedo et al. (2020) діагностували СН у 20% пацієнтів із ХАФ та у 49% – із ГЛШ [6]; інші дослідники – у 9,1% хворих на ХАФ [34].

Слід підкреслити, що зниження ФВ ЛШ може розвиватися на пізніх стадіях КМП, асоційованої з ХАФ, яке спостерігали у 6-8% пацієнтів, переважно за відсутності ФЗТ [80, 81]. Встановлено, що зниження ФВ ЛШ корелювало зі зростанням смертності [80]. За даними реєстру Fabry Outcome Survey, задишку при фізичному навантаженні та СН спостерігали у 23% осіб [47]; за даними іншого дослідження – у 48% хворих [87].

За доступними доказами, ІММЛШ має найвищу діагностичну цінність (чутливість – 71%, специфічність – 83%) для виявлення СН при ХАФ, за ним ідуть E/e' >9 (чутливість – 76%, специфічність – 78%) і глобальна позовжня деформація ЛШ <16% (чутливість – 54%, специфічність – 88%), які достовірно корелюють із рівнем N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) (усі p<0,001). За час спостереження (в середньому 1208±444 дні) у пацієнтів із СН відзначалися вищий рівень смертності від усіх причин і прогресування СН (33 vs 1,5%; p<0,001). Збільшення ІММЛШ, E/e' >9 і глобальна позовжня деформація ЛШ <16% були пов'язані з вищою смертністю від усіх причин і прогресуванням СН [71].

Дані іншого випробування продемонстрували, що річна частота розвитку тяжкої СН становила 1,62 на 100 людино-років. Загалом у 10,6% пацієнтів розвинулися симптоми тяжкої СН (≥III ФК за класифікацією NYHA) до або під час спостереження. Вік при першому обстеженні, бал за MSSІ, діаметр ЛП та ІММЛШ виявилися однофакторними предикторами розвитку тяжкої СН. У багатофакторному аналізі вік та бал за MSSІ були значущими предикторами СН [68]. За результатами порівняльного дослідження, у 5,8% чоловіків та 3,7% жінок спостерігалися серйозні СС-події (ІМ, СН або серцева смерть) у середньому віці 45 та 54 років відповідно. Водночас СН була найпоширенішою першою СС-подією, про яку повідомили 3,5% чоловіків і 2,3% жінок [67].

Продовження читайте в № 5, 2025

Таблиця 4. Поширеність ФП, ШТ та фатальних подій при ХАФ									
Автор(-и), рік публікації, посилання	Тип дослідження	n пацієнтів; чоловіки, %	Сер. вік, роки	Сер. період спостереження (діапазон), роки	ФП, %	ШТ, %	РСС, %	СС -смерть, %	Смерть від будь-яких причин, %
J.S. Shah et al., 2005 [77]	Обсервційне позовжнє проспективне когортне	78, надалі 66; 55	43,5±15	1,9 (0,3-10)	3,9 (персистуюча); 13,3 (пароксизмальна)	8,3	1,5	1,5	1,5
F. Weidemann et al., 2013 [87]	Обсервційне позовжнє проспективне когортне	40; 77,5	40±9	6	–	30	15	15	17,5
J. Kramer et al., 2014 [40]	Обсервційне позовжнє проспективне когортне	73; 48	39±11	4,8±2,4	–	17,8	6,8	–	–
V. Patel et al., 2015 [68]	Обсервційне позовжнє проспективне когортне з ретроспективним аналізом	207; 47,3	44±14,9	7,1 (4,0-9,1)	6	–	2,4	3	5,8
F. Weidemann et al., 2016 [86]	Проспективне	16; 75	52±11	1,2 (0,3-2,0)	31,3	31,3 (імплантація ІКД – 25)	–	–	–
D.P. Deva, 2016 [13]	Ретроспективне перехресне	39; 51	45,2 (34,7-55,5)	–	13	13	–	–	–
L.Z. Di et al., 2018 [14]	Ретроспективне перехресне	53; 42	45	–	21	8	–	–	–
S. Baiget et al., 2018 [8]	Огляд 13 досліджень	4185; 50	37,6	1,2-10	–	15,3	5,9	4,9	8,3
K. Hanneman et al., 2020 [32]	Ретроспективне когортне	90; 34,4	44±15	3,6	–	1 (стійка), 21 (нестійка)	–	1	–
O. Azevedo et al., 2020 [6]	–	120; 39	46±18	–	5 (у пацієнтів із ГЛШ – 12,2)	12, (нестійка); 28,6 (у пацієнтів із ГЛШ)	–	–	–
C. Orsborne et al., 2022 [64]	Поздовжнє проспективне	200; 39,5	46±13	4,5 (2,7-6,3)	6	–	–	–	–
R. Hiestand et al., 2023 [34]	Ретроспективне когортне	55; 40	40	4,9 (3,7-5,9)	12,7	1,8 (стійка)	–	1,8	–
M.C. Meucci et al., 2023 [56]	Багатоцентрове ретроспективне обсервційне	314; 44	45 (31-55)	8	9	3,3	–	3,3	–