

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Петрухина А.А.¹,
Насонова С.Н.¹,
Жиров И.В.^{1,2},
Осмоловская Ю.Ф.¹,
Терещенко С.Н.^{1,2},
Палеев Ф.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России (121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, Россия)

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Петрухина Ангелина Анатольевна,
e-mail: Angelina-heart@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Болезнь Фабри (БФ) – это генетически обусловленное заболевание, при котором формируется дефицит или полное отсутствие активности α -галактозидазы А (GLA/AGAL, galactosidase alpha/alpha-galactosidase). Диагностика данного заболевания сопряжена с определёнными сложностями, особенно при позднем дебюте, с преимущественным поражением сердца.

Цель исследования. Оценка специально разработанных алгоритмов скрининга болезни Фабри в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Анализ проводился ретроспективно на основе медицинской документации. Было проанализировано 91 848 медицинских заключений. Сформированы два алгоритма для формирования базы данных. Первый алгоритм включал пациентов 25–60 лет с утолщением стенки левого желудочка (ЛЖ) до 13 мм и более по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), имеющих нарушения ритма, проводимости сердца или укорочение интервала PQ. Критериями исключения являлись гипертоническая болезнь или артериальная гипертензия, амилоидоз сердца, болезнь Гоше. Второй алгоритм включал пациентов 25–60 лет с утолщением стенки ЛЖ до 13 мм и более по данным ЭхоКГ и МРТ в сочетании с артериальной гипертензией, нарушениями ритма, проводимости сердца или укорочением интервала PQ. Критериями исключения являлись амилоидоз сердца и болезнь Гоше.

Результаты. В результате применения двух алгоритмов были сформированы группы: 1-я группа – 46 пациентов, из них 17 пациентов с нарушением ритма или проводимости сердца; 2-я группа – 31 пациент, из них 24 пациента с нарушением ритма или проводимости сердца. Пациенты были приглашены на приём для проведения генетического исследования и измерения активности α -D-галактозы. У всех обследованных пациентов уровень активности фермента α -D-галактозы был в пределах нормальных значений, а генетический тест показал отрицательный результат.

Вывод. Частота встречаемости БФ в кардиологической популяции является низкой. Однако применение специализированных алгоритмов для скрининга пациентов с данной патологией позволит выявлять пациентов на ранних стадиях заболевания для своевременного начала терапии.

Ключевые слова: дефицит α -галактозидазы А, болезнь Фабри, гипертрофическая кардиомиопатия, диагноз

Для цитирования: Петрухина А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н., Палеев Ф.Н. Сложности диагностики болезни Фабри в реальной клинической практике. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(1): 50-58. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.5

Статья поступила: 14.08.2024

Статья принята: 03.02.2025

Статья опубликована: 13.03.2025

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF FABRY DISEASE IN REAL CLINICAL PRACTICE

ABSTRACT

Petrukhina A.A.¹,
Nasonova S.N.¹,
Zhirov I.V.^{1,2},
Osmolovskaya Yu.F.¹,
Tereshchenko S.N.^{1,2},
Paleev F.N.¹

¹ National Medical Research Center
of Cardiology named after Academician
E.I. Chazov (Akademika Chazova str. 15A,
Moscow 121552, Russian Federation)

² Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Barrikadnaya str. 2/1, build. 1,
Moscow 125993, Russian Federation)

Corresponding author:
Angelina A. Petrukhina,
e-mail: Angelina-heart@yandex.ru

Background. Fabry disease is a genetically determined disease in which deficiency or complete absence of α -galactosidase A (GLA/AGAL) activity is formed. Diagnosis of this pathology is difficult, especially in late onset, with predominant cardiac involvement.

The aim. Evaluation of specially designed screening algorithms for Fabry disease in real clinical practice.

Materials and methods. The analysis was conducted retrospectively on the basis of medical documentation. 91 848 medical reports were analyzed. Two algorithms have been developed for the creation of the database. The first algorithm included patients aged 25–60 years with a left ventricle wall thickness of 13 mm or more, as indicated by echocardiography and magnetic resonance imaging, and exhibiting disturbances in cardiac rhythm, cardiac conduction, or a reduction in the PQ interval, as determined by echocardiography. Exclusion criteria included hypertension, aortic aneurysm, cardiac amyloidosis, and Gaucher disease. The second algorithm included patients aged 25–60 years with a left ventricle wall thickness of 13 mm or more, in conjunction with hypertension, disturbances in cardiac rhythm, cardiac conduction, or reduction of PQ interval. The exclusion criteria were cardiac amyloidosis and Gaucher disease.

Results. As a result of applying two algorithms, the following groups were formed: Group 1 – 46 patients, including 17 patients with cardiac rhythm or conduction disorders; Group 2 – 31 patients, including 24 patients with cardiac rhythm or conduction disorders. Patients were invited to an appointment for genetic testing and measurement of α -D-galactose activity. All patients tested had α -D-galactose enzyme activity levels within normal limits and the genetic test was negative.

Conclusion. The incidence of Fabry disease in the cardiac population is low. However, the use of specialized algorithms for screening patients with this pathology will allow identifying patients at early stages of the disease for timely initiation of therapy.

Key words: α -galactosidase A deficiency, Fabry disease, hypertrophic cardiomyopathy, diagnosis

Received: 14.08.2024
Accepted: 03.02.2025
Published: 13.03.2025

For citation: Petrukhina A.A., Nasonova S.N., Zhirov I.V., Osmolovskaya Yu.F., Tereshchenko S.N., Paleev F.N. Difficulties in the diagnosis of Fabry disease in real clinical practice. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(1): 50-58. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.5

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фабри (БФ) – это генетически обусловленное заболевание, при котором формируется дефицит или полное отсутствие активности α -галактозидазы А (GLA/AGAL, galactosidase alpha/alpha-galactosidase) [1].

Данное заболевание относится к X-сцепленным лизосомальным заболеваниям. Фермент α -галактизада А отщепляет терминальный остаток α -галактозы олигосахаридной центральной цепи гликофинголипидов.

Снижение активности данного фермента приводит к накоплению лизосомального глоботриаозилцерамида (Gb3) и родственного ему глоботриаозилсфингозина (лизо-Gb3) в эндотелиальных клетках сосудов, подоцитах, кардиомиоцитах, клетках периферической нервной системы, ввиду чего происходит прогрессирующее внутриклеточное накопление гликофосфолипидов, что обуславливает соответствующую клиническую картину заболевания [1, 2]. В зависимости от локализации поражения в клинической картине могут встречаться такие проявления, как нейропатическая боль, ангиокератомы, гипогидроз, желудочно-кишечные нарушения. Для возрастной группы 20–40 лет наиболее характерно поражение почек (протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации), сердца (гипертрофия миокарда, утолщение створок клапанов и нарушения ритма сердца) и центральной нервной системы (транзиторные ишемические атаки, инсульты).

БФ относится к группе орфанных заболеваний. Точная распространённость данного заболевания в РФ неизвестна. В настоящее время в РФ зарегистрировано 230 пациентов с БФ, однако предполагаемая расчётная распространённость составляет 1 случай на 50–100 тыс. населения. Зарубежные авторы указывают на более низкую распространённость БФ – от 1 на 117 000 до 1 на 476 000 населения [3]. По частоте встречаемости БФ занимает 2-е место после болезни Гоше среди лизосомальных болезней накопления [2].

Первые описания БФ относятся к 1898 г. Это были случаи с крайне тяжёлым течением, манифестирующие в раннем детском и подростковом возрасте, характеризующиеся полиорганной недостаточностью и летальными исходами. Такое «классическое течение» было описано у пациентов мужского пола.

Очевидно, что данное заболевание развивается ввиду отсутствия α -галактидазы А и выраженного накопления Gb3 [4]. Именно X-сцепленное наследование и объясняет «классическое течение» у лиц мужского пола [4, 5].

Клинические проявления БФ представлены широким спектром неспецифических симптомов, которые не патогномоничны и часто схожи с симптомами других заболеваний. Сюда относятся почечная недостаточность, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, рецидивирующие инсульты в возрасте до 50 лет, желудочно-кишечные боли, нейропатические боли в конечностях, гипогидроз и ангиокератомы [1].

Ключевым фактором ухудшения прогноза и качества жизни пациентов с БФ является развитие патологическо-

го процесса в сердце, что приводит к развитию гипертрофического фенотипа кардиопатии [5, 6]. Это может приводить к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и желудочковыми нарушениями ритма сердца. Манифестация заболевания приходится на молодой возраст пациентов: женщины старше 40 лет и мужчины старше 30 лет [7].

При проведении дифференциального диагноза с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и её фенотипиями необходимо опираться следующие на маркеры: укорочение интервала PQ; инверсия зубца T; AV-блокада на поздних стадиях; блокада пучка Гиса; перенесённые острые нарушения мозгового кровообращения; транзиторные ишемические атаки [8].

Основным методом диагностики как поражения сердца при БФ, так и других видов кардиомиопатий является эхокардиография (ЭхоКГ). Типичным, но не специфическим признаком БФ является концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции выносящего тракта ЛЖ в покое, частота встречаемости которой среди мужчин достигает 50 %, среди женщин – одной трети [9]. Прогрессирование заболевания сопряжено с формированием фиброза миокарда, что приводит к истончению задней и нижней стенки ЛЖ и появлению зон нарушения локальной сократимости миокарда в виде участков гипо- и акинеза. Дополнительными эхокардиографическими признаками являются гипертрофия папиллярных мышц и утолщение стенки правого желудочка [10]. На начальных стадиях заболевания сократительная способность миокарда ЛЖ остаётся длительное время сохранённой, однако по мере прогрессирования заболевания появляются зоны фиброза в миокарде, а также в случае развития ишемической болезни сердца или нарушений ритма сердца ФВ прогрессивно снижается [11]. Кроме того, диастолическая функция миокарда на ранних стадиях заболевания также остаётся нормальной, однако достаточно быстро отмечается её нарушение. Оценка диастолической функции должна основываться на комплексной интеграции доплеровских диастолических индексов и объёма левого предсердия и интерпретироваться в контексте клинических и лабораторных данных.

Створки митрального и аортального клапанов часто утолщены, с лёгкой или умеренной регургитацией. У небольшой части пациентов наблюдается пролапс митрального клапана или тяжёлая митральная регургитация из-за дегенерации створок [12]. Однако золотым стандартом диагностики БФ является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с использованием контрастных веществ на основе гадолиния, обеспечивающая точную оценку размера, массы и геометрии ЛЖ и возможность визуализировать фиброз миокарда, обычно распределённый в среднем слое миокарда заднебоковой стенки. Наличие обширного фиброза связано с уменьшением ответа на фермент-заместительную терапию и с повышенным риском нарушений ритма сердца [13]. У некоторых пациентов, особенно у женщин, заместительный фиброз может опережать развитие значительной гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ).

С помощью МРТ сердца можно выявить апикальную ГЛЖ, что затруднено при проведении ЭхоКГ, а также гипертрофию папиллярных мышц. Эти проявления являются маркерами раннего поражения сердца [14]. За последнее время широкое применение в диагностике БФ находит МРТ с нативным (неконтрастным) T1-картированием, при котором сниженные значения T1 отражают накопление гликофинголипидов в миокарде, что происходит гораздо раньше выявления значительной ГЛЖ [15].

Эндомиокардиальную биопсию с электронной микроскопией можно рассмотреть для диагностики ФД у пациентов с вариантами неизвестной значимости и низкими уровнями лизо-Gb3.

Основная цель лечения БФ – замедление прогрессирования заболевания и предотвращение необратимых повреждений жизненно важных органов. Мультидисциплинарный подход – основа для ведения данной категории пациентов с участием врачей разных специальностей [7].

Основными стратегическими направлениями являются: 1) внедрение в клиническую практику заместительной терапии; 2) раннее выявление пациентов с БФ; 3) дифференциальная диагностика от других причин ГЛЖ [16]. Оценка влияния заместительной терапии проводится по таким параметрам, как функциональный класс ХСН, класс стенокардии, толщина стенки ЛЖ, индекс массы миокарда и ФВ ЛЖ. При помощи физиотерапии можно достичь следующих терапевтических эффектов: стабилизация функции почек или замедление прогрессирования терминальной почечной недостаточности; стабилизация толщины и функции сердечной стенки или уменьшение гипертрофии левого желудочка; купирование нейропатической боли и уменьшение желудочно-кишечных расстройств; улучшение потоотделения [17–20]. Краеугольным камнем в стратегии является своевременное выявление пациентов с подозрением на БФ для постановки диагноза и назначения патогенетической терапии на ранних этапах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка специально разработанных алгоритмов скрининга болезни Фабри в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами была проанализирована выборка медицинской документации пациентов, госпитализированных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 2018 по 2022 г.

В результате отбора была сформирована первичная база данных, состоящая из 1 044 892 медицинских заключений. В число инструментальных методов обследования, доступных для анализа, вошли: протоколы кардиоверсии – 130 939; протоколы МРТ – 4 681; про-

токолы стресс-ЭхоКГ – 17 415; протоколы чреспищеводного ЭхоКГ – 6 277; протоколы трансторакальной ЭхоКГ – 21 233.

Для решения дальнейших задач были выбраны два алгоритма анализа базы данных. В первом случае дополнительному анализу подвергались документы пациентов в возрасте 25–60 лет с утолщением стенки ЛЖ 13 мм и более по данным ЭхоКГ/МРТ, нарушениями ритма, проводимости сердца или укорочением интервала PQ и отсутствием ранее установленных диагнозов гипертонической болезни/артериальной гипертензии (АГ), амилоидоза сердца, болезни Гоше и иных болезней накопления или инфильтративной патологии сердца.

Во второй алгоритм включались медицинские документы пациентов в возрасте 25–60 лет с утолщением стенки ЛЖ 13 мм и более по данным ЭхоКГ/МРТ в сочетании с АГ, нарушениями ритма, проводимости сердца или укорочением интервала PQ и отсутствием диагнозов амилоидоза сердца и болезни Гоше.

После анализа медицинской документации при помощи программ математического моделирования методом с применением систем искусственного интеллекта пациентам с высокой вероятностью наличия БФ предлагался визит в стационар, во время которого брался анализ крови (метод «сухой капли») для медико-генетического подтверждения данного заболевания и определения уровня активности α -D-галактозы.

Все пациенты были приглашены на приём для проведения генетического исследования и определения уровня активности α -D-галактозы. 16 пациентам, проживающим в других населённых пунктах, была отправлена информация о возможности проведения исследования в своём регионе.

При подозрении на БФ у лиц мужского пола, как правило, сначала проводят ферментативный тест и в случае его положительного результата выполняют генетическое тестирование. У женщин вначале выполняется генетическое тестирование и при положительном тесте проводится определение ферментативной активности. В нашем исследовании всем проводился генетический тест и оценка активности фермента α -D-галактозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлен перечень медицинской документации, включённой в анализ для выявления указанных выше индексных показателей.

На рисунке 1 представлены данные по выявлению пациентов с подозрением на БФ по результатам использования первого алгоритма. В результате применения первого алгоритма выбрано 46 пациентов, имеющих гипертрофию стенки левого желудочка 13 мм и более по данным инструментальных методов обследования. Однако в данной группе выявлено 17 пациентов с нарушением ритма сердца.

На рисунке 2 представлены данные по выявлению пациентов с подозрением на БФ по результатам исполь-

**ТАБЛИЦА 1
ПЕРЕЧЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ,
ВКЛЮЧЁННОЙ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

**TABLE 1
LIST OF MEDICAL RECORDS USED IN THE STUDY**

| Наименование документа | Количество документов по годам | | | | |
|---|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| Эпикризы | | | | | |
| Внутрибольничный переводной эпикриз | 8151 | 8088 | 10004 | 9945 | 4880 |
| Выписной эпикриз | 11636 | 11109 | 7999 | 10041 | 7168 |
| Выписной эпикриз (дневной стационар) | 21 | 41 | 43 | 512 | 479 |
| Выписной эпикриз (хирургия) | 382 | 397 | 303 | 377 | 170 |
| Переводной эпикриз (в другое ЛПУ) | 116 | 94 | 136 | 96 | 71 |
| Эпикриз-выписка из медицинской карты амбулаторного больного | 22268 | 26603 | 17188 | 10346 | 631 |
| Этапный эпикриз | 4280 | 4714 | 4111 | 3879 | 2361 |
| Осмотры | | | | | |
| Дневная запись | 135966 | 141373 | 140746 | 127772 | 86110 |
| Консультация (внешняя) | 2182 | 1293 | 677 | 696 | 507 |
| Осмотр врача в приёмном отделении | 3061 | 3106 | 1488 | 723 | 289 |
| Осмотр кардиолога поликлинический | 32298 | 35360 | 21690 | 23020 | 12212 |
| Осмотр кардиолога/хирурга | 6491 | 6238 | 3504 | 5220 | 3414 |
| Инструментальные исследования | | | | | |
| Протокол кардиоверсии | 130 | 205 | 181 | 305 | 248 |
| Протокол МРТ | 904 | 1041 | 0 | 1563 | 1173 |
| Протокол МСКТ | 1845 | 1190 | 3131 | 2056 | 1919 |
| Протокол нагрузочной ЭхоКГ (стресс-ЭхоКГ) | 3236 | 4327 | 3283 | 3948 | 2621 |
| Ультразвуковое исследование сердца (чреспищеводная ЭхоКГ) | 995 | 1443 | 1144 | 1646 | 1049 |
| Ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) | 193 | 274 | 589 | 1400 | 18777 |
| Всего | 234155 | 246896 | 216217 | 203545 | 144079 |

Примечание. ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

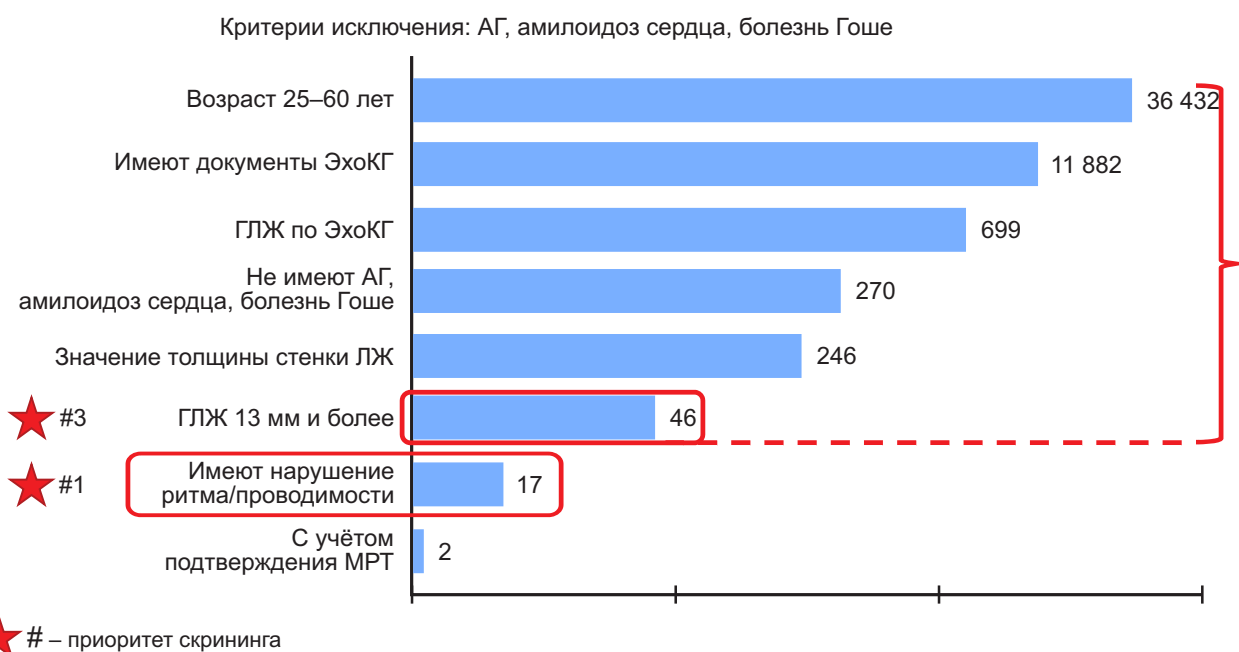


РИС. 1.
Этапы и результаты обработки данных по критериям алгоритма № 1

FIG. 1.
Stages and results of data processing according to the criteria of the algorithm No. 1

зования второго алгоритма. В результате применения второго алгоритма, куда включались пациенты, имеющие гипертрофию стенки ЛЖ 13 мм и более, и пациенты с диагнозом АГ, выявлен 31 пациент. Среди них имели нарушения ритма и проводимости 24 пациента.

Распределение пациентов с высоким риском БФ (всего 77 человек) представлено на рисунке 3.

Все 77 пациентов были приглашены для проведения генетического теста и оценки активности фермента α-D-галактозы. 16 пациентам была предоставлена возмож-

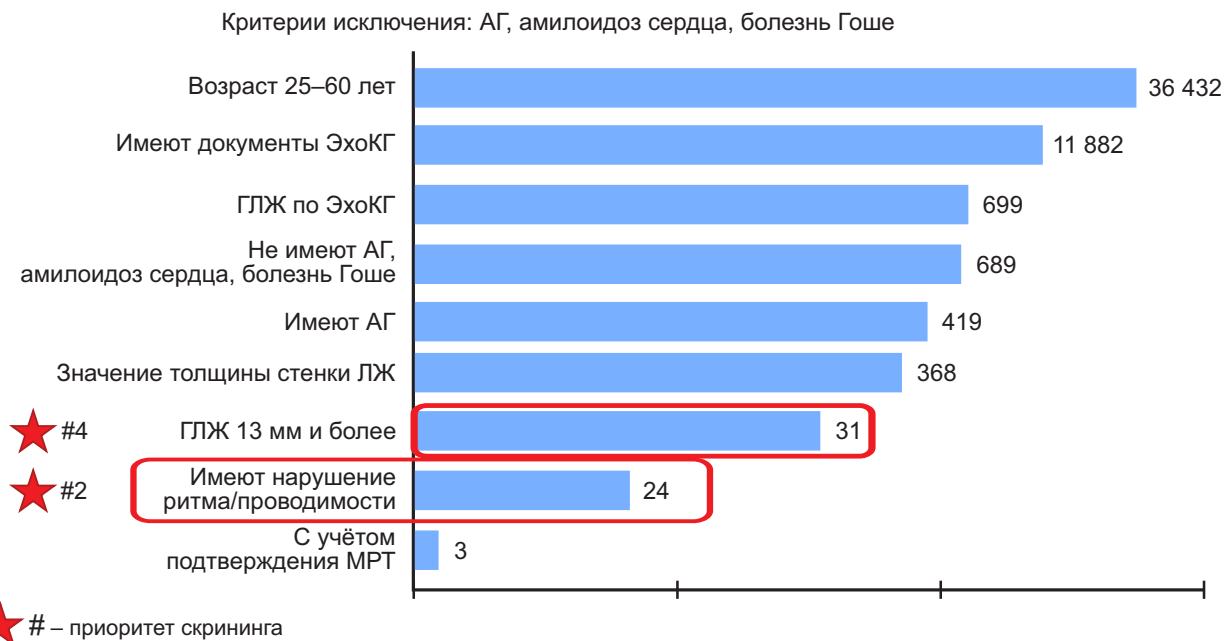


РИС. 2.
Этапы и результаты обработки данных по критериям алгоритма № 2

FIG. 2.
Stages and results of data processing according to the criteria of the algorithm No. 2

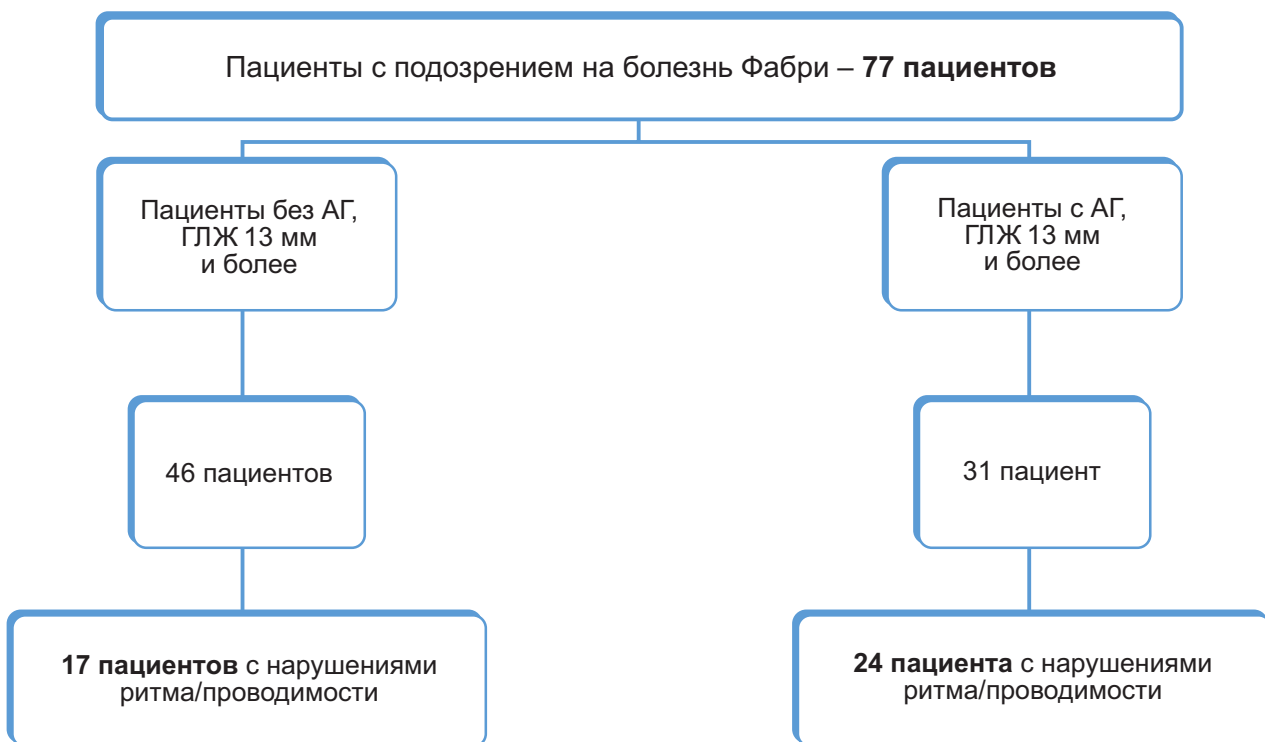


РИС. 3.
Распределение пациентов по группам для проведения скрининга

FIG. 3.
Distribution of patients by groups for screening

ность прохождения данного обследования в своём регионе, но ни один из них его не прошёл.

По различным причинам 29 пациентов отказались от проведения генетического исследования. Один пациент умер; 4 пациентам пришли результаты генетического тестирования во время участия в исследовании – им был поставлен диагноз амилоидоз; с 5 пациентами не удалось установить связь.

В итоге обследование было выполнено 22 пациентам. Во всех случаях как генетический, так и биохимический тест на определение БФ были отрицательными.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Ранняя диагностика болезни Фабри затруднена по ряду причин. Во-первых, низкая настороженность специалистов первичного звена, включая педиатров, приводит к установлению диагноза уже на далеко зашедших стадиях заболевания, при которой эффективность патогенетической терапии заметно снижена. Вторая проблема – низкая специфичность общеклинической симптоматики и данных рутинных методов исследования, таких как электрокардиография (ЭКГ) и ЭхоКГ. Следует подчеркнуть, что именно прогрессирование патологии со стороны сердца без проведения специфической терапии остаётся основной причиной плохого прогноза у пациентов с БФ. Всё это делает актуальными разработку и внедрение в широкую практику новых диагностических алгоритмов, а также блока образовательных мероприятий, касающихся данной патологии.

Применение искусственного интеллекта (ИИ) становится фактором, который может внести значимые изменения в диагностический поиск. В мировой литературе представлены исследования с обнадеживающими результатами, которые посвящены использованию ИИ в диагностике болезней накопления и инфильтративных заболеваний, таких как амилоидоз. Некоторые программы могут обнаруживать предсимптомную стадию амилоидной кардиомиопатии, в то время как другие могут предсказывать токсичность лёгких цепей при AL-амилоидозе по данным биопсии и гистологического исследования [21]. Показано, что программы ИИ дополняют обнаружение амилоидной кардиомиопатии и помогают в диагностике и стратификации риска у пациентов с ГКМП [22]. Следует отметить, что основным недостатком метода является размер выборки, особенно в одноцентровых проектах. Это вызывает опасения относительно возможности экстраполяции и обобщаемости результатов для более широких и разнообразных популяций [23, 24]. Потенциальный подход к возможности масштабирования является многоцентровое обучение ИИ, которое подразумевает использование данных из различных учреждений. Такой подход продемонстрировал значительный успех в разработке программы ИИ для диагностики ГКМП [23]. По данным литературы, в ряде исследований ИИ использовали для проведения скрининга. Скрининг проводился по результатам эхокардиографии пациентов с гипертрофией стен-

ки ЛЖ для раннего выявления БФ [25, 26]. К примеру, использование ИИ для эффективного выявления гипертрофии стенки ЛЖ и проведения дифференциальной диагностики между многими возможными этиологиями является многообещающей областью для дальнейших исследований. Было показано, что подход ИИ, основанный на 12-канальной ЭКГ, имеет 87 % чувствительности и 90 % специфичности при выявлении гипертрофической кардиомиопатии [27]. Также было показано, что полностью автоматизированная эхокардиографическая интерпретация способна обнаруживать ГКМП и амилоидоз сердца с чувствительностью и специфичностью 93 % и 87 % соответственно [28]. Применение ИИ в МРТ-диагностике, основанное на паттернах позднего усиления гадолиния (LGE) при проведении МРТ сердца, продемонстрировало 88 % диагностической точности при обнаружении амилоидной кардиомиопатии [29]. Таким образом, использование ИИ в диагностике ГКМП и её фенокопий является перспективным направлением. Существует проблема объёма выборки для точности разработки программ диагностики данных заболеваний с помощью ИИ. Если учесть, что частота встречаемости как ГКМП, так и амилоидной кардиомиопатии гораздо выше по сравнению с БФ, то проблема объёма выборки становится ещё более актуальной. Данный факт подчёркивает необходимость объединения усилий всего медицинского сообщества по созданию регистров, на базе которых можно разрабатывать более точные диагностические подходы с использованием ИИ. Кроме того, в свете практического применения ИИ в диагностике любых фенотипов ГКМП необходимо рутинное использование электронных медицинских карт с автоматизированным анализом данных инструментальных методов диагностики. Следовательно, всё вышеизложенное свидетельствует о необходимости дальнейших исследований для определения потенциальной роли ИИ в диагностике БФ. Понимание патофизиологии, диагностики и лечения БФ продолжает стремительно развиваться. Таким образом, у нас есть не только возможность более эффективно диагностировать БФ с использованием различных лабораторных и визуализирующих методов, но и своевременно начинать патогенетическую терапию.

В нашем исследовании, кроме объёма выборки, мы столкнулись с проблемой отказа пациентов от прохождения скрининга на БФ. Отказ, как правило, был обусловлен низкой осведомлённостью о БФ как среди пациентов, так и врачей общей практики, непонимание важности ранней диагностики и необходимости начала своевременной патогенетической заместительной терапии, преодолеть которую при помощи телефонного контакта оказалось трудной задачей.

Промедление с диагностикой и своевременным началом лечения остаются критическими проблемами для многих пациентов с БФ, особенно с поздним стартом кардиологического фенотипа заболевания. В результате эффект от терапии может быть более ограниченным. В связи с этим наиболее важным представляется мультидисциплинарный подход к скринингу пациентов на БФ. Важное значение имеет понимание клинических прояв-

лений БФ и рассмотрение их как части дифференциальной диагностики при необъяснимом увеличении толщины стенки ЛЖ. При выявлении пациента с БФ необходимо провести генетический скрининг членов семей, входящих в группу риска. В обзорном исследовании родословной было показано, что в среднем по крайней мере у пяти членов семьи была диагностирована болезнь Фабри после постановки диагноза пробанду [30]. Эти члены семьи могут быть диагностированы на относительно ранних стадиях заболевания.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования с целью обеспечения обобщаемости результатов, полученных при использовании различных алгоритмов, оценки реального влияния на результаты скрининга, диагностики и лечения пациентов. Кроме того, новые исследования смогут безусловно повысить доверие к использованию специальных программ среди медицинских специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании было показано, насколько редко можно встретить БФ в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар, что подчёркивает важность консолидации медицинского сообщества с целью решения столь важной и сложной задачи, как диагностика БФ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sarate YuA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *The Lancet*. 2008; 372: 1427-1435. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5
2. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25(4): 63-70. [Moiseev SV, Novikov PI, Fomin VV. Treatment of Fabry disease. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016; 25(4): 63-70. (In Russ.)].
3. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, 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. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.004
4. Wanner C, Ortiz A, Wilcox WR, Hopkin RJ, Johnson J, Ponce E, et al. Global reach of over 20 years of experience in the patient-centered Fabry Registry: Advancement of Fabry disease expertise and dissemination of real-world evidence to the Fabry community. *Mol Genet Metab*. 2023; 139(3): 107603. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107603
5. Ortiz A, Germain DP, Desnik RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Once again about Fabry's disease: Recommendations for the management and treatment of adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018; 123(4): 416-427. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014
6. Ortiz A, Abioz A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to start treatment in adult patients with Fabry's disease receiving agalsidase β : Data from the Fabry Registry. *J Med Genet*. 2016; 53(7): 495-502. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103486
7. Linhart A, Germain DP, Olivoto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. Expert consensus document on the treatment of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(7): 1076-1096. doi: 10.1002/ejhf.1960
8. Perry R, Shah R, Sayedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and treatment of Anderson – Fabry disease. *J Am Coll Cardiol Img*. 2019; 12(7): 1230-1242. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.039
9. Fuertes Kenneally L, García-Álvarez MI, Feliu Rey E, García Barrios A, Climent-Payá V. Fabry disease cardiomyopathy: A review of the role of cardiac imaging from diagnosis to treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2022; 23(6): 192. doi: 10.31083/j.rcm2306192
10. Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breinig F, Strotmann J, et al. Protruding papillary muscles in Fabry's disease: A diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol*. 2011; 37(1): 37-43. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.017
11. Marek J, Paleček T, Magne J, Lavergne D, Boulogne C, Fadel BM, et al. Comparison of echocardiographic parameters in Fabry cardiomyopathy and amyloidosis of the pulmonary circuits of the heart. *Echocardiography*. 2018; 35(11): 1755-1763. doi: 10.1111/echo.14144
12. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, et al. Heart valve damage in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol*. 2009; 35(5): 730-735. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.10.010
13. Linhart A, Paleček T. Narrative review on Morbus Fabry: Diagnosis and management of cardiac manifestations. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021; 11(2): 650-660. doi: 10.21037/cdt-20-593
14. Kozor R, Callaghan F, Chan M, Hamilton-Craig K, Figtree GA, Grieve SM. The disproportionate contribution of papillary muscles and trabeculae to the total mass of the left ventricle makes the choice of the method of analysis of cardiovascular magnetic resonance imaging critically important in Fabry's disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015; 17(1): 22. doi: 10.1186/s12968-015-0114-4
15. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banipersad SM, Treibel T, Kaptur G, et al. Detection and assessment of Anderson – Fabry disease using non-contrast T1-mapping of the myocardium using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(3): 392-398. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000070
16. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic review of the literature conducted by a European expert group. *Mol Genet Metab Rep*. 2019; 6(19): 100454. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100454
17. Lenders M, Brand E. Effects of enzyme replacement therapy and anti-drug antibodies in patients with Fabry's disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 2265-2278. doi: 10.1681/ASN.2018030329
18. Germain DP, Charrow J, Desnik RJ, Gouffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. A ten-year result of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry's disease. *J Med Genet*. 2015; 52: 353-358. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102797
19. Kampmann S, Perrin A, Beck M. The effectiveness of the replacement of the enzyme agalsidase alpha in Fabry disease: Cardiac consequences after 10 years of treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 29(10): 125. doi: 10.1186/s13023-015-0338-2

20. Schiffmann R, Swift S, Van H, Blankenship D, Rice M. A prospective 10-year study of individualized enhanced enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38: 1129-1136. doi: 10.1007/s10545-015-9845-5
21. Wang AY, Sharma V, Saini H, Tingen JN, Flores A, Liu D, et al. Quantitative assessment of amyloid deposits on histological images of the yellow ligament using machine learning. *J Pathol Inform*. 2022; 8(13): 100013. doi: 10.1016/j.jpi.2022.100013
22. Barros-Gomes S, Williams B, Nhola LF, Grogan M, Maalouf JF, Dispenzieri A, et al. Prediction of light chain amyloidosis with preserved left ventricular ejection fraction: The added value of two-dimensional speckle-tracking echocardiography to the current prognostic staging system. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2017; 10: 398-407. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.04.008
23. Goto S, Solanki D, John JE, Yagi R, Homilius M, Ichihara G, et al. A multinational federated learning approach to train ECG and echocardiogram models for the detection of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2022; 146: 755-769. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058696
24. Kagiya N, Shrestha S, Farjo PD, Sengupta PP. Artificial intelligence: A practical textbook on clinical research of cardiovascular diseases. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e012788. doi: 10.1161/JAHA.119.012788
25. Fabregat-Andrés O, Pina-Buded S, Valverde-Navarro AA. Feasibility and diagnostic effectiveness of including ultrasound at the place of medical care (POCUS) in pre-match screening of young athletes. *Cardiol. Young*. 2020; 30: 1970-1972. doi: 10.1017/S1047951120003145
26. Moulson N, Jaff Z, Wiltshire V, Taylor T, O'Connor HM, Hopman WM, et al. Feasibility and reliability of non-expert POCUS for pre-competitive screening of cardiovascular diseases in university team athletes: Protocol SHARP. *Can J Cardiol*. 2019; 35: 35-41. doi: 10.1016/j.cjca.2018.11.003
27. Ko WY, Siontis KC, Attia ZI, Carter RE, Kapa S, Ommen SR, et al. Detection of hypertrophic cardiomyopathy using an electrocardiogram using a convolutional neural network. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 722-733. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.030
28. Zhang J, Deo RC. Zhang and Deo's response to a letter regarding the article "Fully automated interpretation of an echocardiogram in clinical practice: Feasibility and diagnostic accuracy". *Circulation*. 2019; 139: 1648-1649. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039291
29. Martini N, Aimò A, Barison A, Della Latta D, Vergaro G, Aquaro GD, et al. Deep learning for the diagnosis of cardiac amyloidosis using cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020; 22(1): 84. doi: 10.1186/s12968-020-00690-4
30. Laney DA. Prime Minister Fernhoff diagnosis of Fabry's disease by analyzing family history. *J Genet Counsellors*. 2008; 17(1): 79-83. doi: 10.1007/s10897-007-9128-x

Сведения об авторах

- Петрухина Ангелина Анатольевна** – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: Angelina-heart@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4570-3258>
- Насонова Светлана Николаевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: dr.nasonova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0920-7417>
- Жиров Игорь Витальевич** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: izhirov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4066-2661>
- Осмоловская Юлия Фаильевна** – кандидат медицинских наук, заведующая 8-м клиническим отделением отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: yuliaosm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7827-2618>
- Терещенко Сергей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда сердечной недостаточности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России; заведующий кафедрой кардиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: stereschenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>
- Палеев Филипп Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, первый заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: FNPaleev@cardio.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9481-9639>

Information about the authors

- Angelina A. Petrukhina** – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: Angelina-heart@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4570-3258>
- Svetlana N. Nasonova** – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: dr.nasonova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0920-7417>
- Igor V. Zhironov** – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; Professor at the Department of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: izhirov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4066-2661>
- Yulia F. Osmolovskaya** – Cand. Sc. (Med.), Head of the 8th Clinical Unit of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: yuliaosm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7827-2618>
- Sergey N. Tereshchenko** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; Head of the Department of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: stereschenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>
- Filipp N. Paleev** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, First Deputy CEO, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: FNPaleev@cardio.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9481-9639>