

## Кардиомиопатия при болезни Фридрейха: современные методы диагностики

Фомичева Е.И.<sup>1\*</sup>, Мясников Р.П.<sup>1</sup>, Селиверстов Ю.А.<sup>2</sup>, Иллариошкин С.Н.<sup>2</sup>, Дадали Е.Л.<sup>3</sup>, Драпкина О.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

<sup>2</sup> Научный центр неврологии, Москва, Россия

<sup>3</sup> Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Болезнь Фридрейха является наследственным нейродегенеративным полиорганным заболеванием, в первую очередь, затрагивающим наиболее энергозависимые ткани (клетки нервной системы, миокарда, поджелудочной железы), поражение которых характеризуется прогрессирующей атаксией, дизартрией, дисфагией, глазодвигательными нарушениями, потерей глубоких сухожильных рефлексов, пирамидными знаками, сколиозом, кардиомиопатией, сахарным диабетом, нарушением зрения. Атаксия Фридрейха наиболее распространенная из всех наследственных атаксий, тем не менее, это заболевание считается орфанным. По своему патогенезу болезнь Фридрейха является митохондриальной атаксией, обусловленной дефицитом транскрипции гена *FXN*, приводящим к снижению синтеза белка фратаксина. Фратаксин – белок, связанный с внутренней мембраной митохондрий, участвующий в формировании железосерных кластеров, недостаток которых приводит к снижению продукции митохондриальной АТФ, повышению уровня митохондриального железа и окислительному стрессу. Основой клинической картины болезни Фридрейха является атаксия смешанного (сенситивная и мозжечковая) характера. Неуклонное и постепенное прогрессирование неврологической симптоматики значительно влияет на качество жизни пациентов и чаще всего является ведущей причиной обращения к врачу. Прогноз, в первую очередь, обусловлен вовлечением в патологический процесс сердечной ткани, основной причиной смерти пациентов с атаксией Фридрейха являются тяжелая сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть вследствие кардиомиопатии. Подавляющее количество зарубежных и отечественных публикаций по атаксии Фридрейха посвящены неврологическим проявлениям этого заболевания, а в кардиологическом научно-практическом обществе данной проблеме уделяется мало внимания. Целью данного обзора является представление актуальной информации по современным методам диагностики поражения миокарда на различных стадиях болезни Фридрейха.

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, атаксия Фридрейха, гипертрофия, эхокардиография, сердечная недостаточность.

**Для цитирования:** Фомичева Е.И., Мясников Р.П., Селиверстов Ю.А., Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Драпкина О.М. Кардиомиопатия при болезни Фридрейха: современные методы диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):105-110. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-05.

### Cardiomyopathy of Friedreich's Disease. Modern Methods of Diagnostic

Fomicheva E.I.<sup>1\*</sup>, Myasnikov R.P.<sup>1</sup>, Selivyorstov Y.A.<sup>2</sup>, Illarioshkin S.N.<sup>2</sup>, Dadali E.L.<sup>3</sup>, Drapkina O.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Research Center of Neurology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Research Center of Medical Genetic, Moscow, Russia

Friedreich's disease is a hereditary neurodegenerative multiple organ disease, primarily affecting the most energy-dependent tissues (cells of the nervous system, myocardium, pancreas), the lesion of which is characterized by progressive ataxia, dysarthria, dysphagia, oculomotor disorders, loss of deep tendon reflexes, pyramid signs, diabetes mellitus, visual impairment. Friedreich's ataxia is the most common of all hereditary ataxias; nevertheless, this disease is considered orphan. By its pathogenesis, Friedreich's disease is mitochondrial ataxia, caused by a deficiency in the transcription of the *FXN* gene, leading to a decrease in the synthesis of the frataxin protein. Frataxin is a protein associated with the inner mitochondrial membrane, which in turn is involved in the formation of iron-sulfur clusters, the lack of which leads to a decrease in the production of mitochondrial ATP, an increase in the level of mitochondrial iron and oxidative stress. The basis of the clinical picture of Friedreich's disease is ataxia of a mixed (sensitive and cerebellar) nature. The steady and gradual progression of neurological symptoms significantly affects the quality of life of patients and is most often the leading reason for seeking medical attention. However, the prognosis is primarily due to the involvement of cardiac tissue in the pathological process. The main causes of death in patients with Friedreich's ataxia are severe heart failure and sudden cardiac death due to cardiomyopathy. The overwhelming majority of foreign and domestic publications on Friedreich's ataxia are devoted to the neurological manifestations of this disease, and little attention is paid to this problem in the cardiological scientific and practical society. The purpose of this review is to provide up-to-date information on modern methods of diagnosing myocardial damage at various stages of Friedreich's disease.

**Keywords:** cardiomyopathy, Friedreich's ataxia, hypertrophy, echocardiography, heart failure.

**For citation:** Fomicheva E.I., Myasnikov R.P., Selivyorstov Y.A., Illarioshkin S.N., Dadali E.L., Drapkina O.M. Cardiomyopathy of Friedreich's Disease. Modern Methods of Diagnostic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):105-110. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-05.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): fomicheva\_ei@mail.ru

### Введение

Атаксия Фридрейха (АФ) является наиболее часто встречаемой наследственной атаксией в европейской

популяции. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, в равной степени встречаясь как у мужчин, так и у женщин, чаще манифестируя в первые два десятилетия жизни. Распространенность АФ колеблется от 2 до 4 человек на 100000 населения, что позволяет

Received/Поступила: 18.11.2020

Accepted/Принята в печать: 02.12.2020

относить ее к орфанным заболеваниям, в то время как распространенность гетерозиготного носительства мутации этого заболевания составляет 1:60-1:100 [1].

В 1996 г. было обнаружено, что к развитию АФ приводят мутации в гене *FXN*, кодирующем белок фратаксин [2]. Примерно у 96% пациентов с этим заболеванием выявляется гомозиготная экспансия три-нуклеотидных повторов гуанин-аденин-аденин (GAA) в первом интроне гена *FXN*; в 4% случаев при АФ имеет место компаунд-гетерозиготное носительство GAA-экспансии на одном аллеле в сочетании с иным патогенным вариантом на другом [3]. Считается, что GAA-экспансия в 34-65 повторах является нестабильной премутацией, экспансия же более 66GAA-повторов является патогенной. Существует также ряд клинико-генетических взаимосвязей: так, величина GAA-экспансии на меньшем аллеле обратно пропорциональна возрасту неврологического дебюта АФ, примерно на 50% определяя время появления первых симптомов [4]. Кроме того, более крупные экспансии приводят к развитию более тяжелого фенотипа с ранним началом, быстрым прогрессированием и большей выраженностью кардиальных и метаболических нарушений [5].

Фратаксин участвует в осуществлении целого ряда клеточных процессов. Одной из его функций является сборка железосерных белковых кластеров (Fe-S) в митохондриальном матриксе. Кластеры Fe-S являются кофакторами для ферментов в цикле Кребса и в комплексах I, II и III дыхательной цепи митохондрий. Недостаточное количество фратаксина вызывает вторичный дефицит этих белков, что приводит к снижению продукции митохондриальной АТФ. Нарушение митохондриальных функций приводит к прогрессирующему поражению наиболее энергозависимых тканей, к которым относятся нервная система, клетки миокарда, поджелудочной железы и скелетная мускулатура, что обуславливает полиорганный характер заболевания.

Средний возраст дебюта классической АФ – 10-15 лет (при поздних формах – после 25 лет). Как правило, на первый план в клинической картине АФ выходят неврологические нарушения. Наиболее ранним симптомом АФ является исчезновение глубоких рефлексов с развитием тотальной арефлексии. По мере прогрессирования поражения проводников глубокой чувствительности, периферических нервов (сенсорная полинейропатия) и, в меньшей степени, мозжечка нарастают атаксия при ходьбе и координаторные нарушения, отмечается мышечная гипотония. Кроме того, у пациентов развиваются пирамидные симптомы с вовлечением нижних конечностей, дисфагия и тазовые расстройства. Характерны также деформации скелета (сколиоз и полая стопа), атрофия зрительных нервов и нейросенсорная тугоухость. На поздних стадиях бо-

лезни больные перестают самостоятельно ходить и обслуживать себя [5].

Вовлеченность в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, а точнее – миокарда характеризуется развитием кардиомиопатии, сердечной недостаточности, а также различных форм аритмий. Кардиомиопатия встречается у большинства пациентов с АФ и проявляется симптомами сердечной недостаточности или нарушениями ритма сердца. Несмотря на то, что на первых этапах заболевания кардиомиопатия может протекать бессимптомно, она является одной из основных причин смерти при АФ [6]. Отсутствие симптомов поражения сердца можно объяснить не только субклиническими поражениями миокарда, но и резким ограничением физической активности, связанным с поражением нервной системы, что длительное время не позволяет проявляться симптомам сердечной недостаточности. Тем не менее, при проведении лабораторных и инструментальных обследований даже у бессимптомных пациентов с генетически подтвержденной АФ выявляются характерные патологические изменения в сердце. Гистологическая основа поражения миокарда в основном представлена гипертрофией, диффузным фиброзом и очаговым некрозом миокарда [7-9].

У большинства пациентов регистрируются изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде инверсии зубца Т, отклонения электрической оси сердца влево, нарушения реполяризации. Примерно у 65% при эхокардиографии (Эхо-КГ) выявляется гипертрофическая кардиомиопатия, показатели глобальной систолической и диастолической функций миокарда, размеры камер сердца длительно остаются в пределах нормальных значений. Однако при использовании более точных методов визуализации, таких как ультразвуковое доплеровское исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) изменения, обусловленные развитием интрамиокардиального фиброза, будут выявляться почти у всех пациентов [10,11].

### **Электрокардиография**

У подавляющего большинства пациентов с АФ наиболее ранним признаком кардиомиопатии являются аномалии зубца Т, регистрирующиеся на стандартной 12-канальной ЭКГ: наиболее часто присутствует инверсия зубца Т или сглаживание Т-волны до изолинии в левых грудных отведениях [12]. Вне зависимости от степени поражения миокарда на ЭКГ отмечается тенденция к синусовой тахикардии [13]. При наличии выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) имеют место типичные электрокардиографические признаки гипертрофии – высокие зубцы R в V5 и V6 в сочетании с глубокими зубцами S в V1 и V2 [13]. Стоит отметить, что даже при наличии значимой ги-

гипертрофии миокарда ЛЖ, продолжительность комплекса QRS не имеет тенденции к расширению и указывает на отсутствие блокад ножек пучка Гиса, что является характерным для гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [13]. Есть предположения, что у пациентов с наиболее выраженной кардиомиопатией чаще выявляются наджелудочковые (суправентрикулярные) нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий (ФП), трепетание предсердий и атриовентрикулярная тахикардия [6]. Продолжительность интервала QT остается нормальной у большинства пациентов, что указывает на отсутствие предрасположенности к развитию злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца [14].

### Эхокардиография

Эхокардиография является наиболее доступным и неинвазивным методом оценки вовлеченности сердца при АФ. В ранних исследованиях по изучению эхокардиографических особенностей кардиомиопатии при этом заболевании основное внимание уделялось анализу систолической функции и гипертрофии миокарда [15, 16]. Однако процесс ремоделирования ЛЖ, который является характерным признаком патологического процесса и ассоциируется с нарушениями не только систолической, но и диастолической функций сердца, наиболее точно характеризуется такими эхокардиографическими показателями геометрии ЛЖ, как индекс сферичности, индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) и относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ).

По данным, полученным в исследовании большой когорты, включавшей 173 пациента с АФ, у 82% было выявлено изменение геометрии ЛЖ на основании относительной толщины стенки и иММЛЖ [17]. У 42% имело место концентрическое ремоделирование ЛЖ (увеличение ОТС ЛЖ при нормальном иММЛЖ), 35% имели концентрическую гипертрофию ЛЖ (увеличение иММЛЖ и ОТС ЛЖ), и только у 5% отмечалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (увеличение иММЛЖ при нормальной ОТС ЛЖ) [17]. При формировании концентрической гипертрофии ЛЖ толщина стенки в диастолу, как правило, составляет менее 15 мм и не приводит к обструкции выносящего тракта левого желудочка [13, 18].

В исследовании Regner фракция выброса ЛЖ менее 50% имела место у 30 пациентов, менее 40% – только у 6 больных, в то время как основная часть обследованных имела нормальную фракцию выброса, т.е. более 50% [17].

Глобальная систолическая функция ЛЖ длительное время остается нормальной, и только на поздних стадиях у пациентов с кардиомиопатией отмечается снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на фоне диффузного

гипокинеза и умеренного его расширения [13, 18]. Следовательно, можно предположить, что кардиомиопатия на ранних этапах характеризуется концентрическим ремоделированием ЛЖ с постепенным прогрессированием до концентрической гипертрофии, а впоследствии, по мере увеличения участков фиброза, обнаруживается эксцентрическая гипертрофия и дилатация ЛЖ, существенно изменяющие морфологию и систолическую функцию последнего. О наличии участков фиброза миокарда известно из исследований аутопсии и биопсии миокарда у пациентов с АФ [7, 8, 19, 20]. Фиброз вызывает истончение стенки ЛЖ, он начинает расширяться, при этом ФВ в течение длительного времени не изменяется и уменьшается только на конечной стадии. Таким образом, пациенты на поздних стадиях кардиомиопатии имеют большую толщину межжелудочковой перегородки по сравнению с задней стенкой левого желудочка (ЗС ЛЖ) [13]. Влияние длительности заболевания на толщину стенки миокарда ЛЖ с постепенным ее истончением также было показано и в более ранних исследованиях [19, 21]. Преимущественная локализация фиброза по задней стенке ЛЖ при АФ не является отличительной чертой, выявляясь также и при других генетических кардиомиопатиях, таких как болезнь Фабри и мышечная дистрофия Дюшенна [22, 23].

В наиболее крупном на текущий момент исследовании Эхо-КГ-показателей у пациентов с АФ самой распространенной эхокардиографической находкой стала диастолическая дисфункция: нормальная диастолическая функция – 25%, нарушение релаксации – 25%, псевдонормализация – 70%, рестрикция – 3% [17]. Оценка диастолической функции основывалась на 4 типах соотношения пиков трансмитрального кровотока: нормальная функция, 1 тип – нарушение релаксации ( $E/A=0,7-0,9$ , время замедления раннего диастолического наполнения (DT увеличено), 2 тип – псевдонормализация ( $E/A=1,2-1,3$ , DT увеличено), 3 тип – рестрикция ( $E/A>2$ , DT снижено) [11, 24]. Вероятно, что сложности дифференциации между нормальной и псевдонормальной диастолической функцией не позволяли уделять большего внимания ее изучению в ранее проведенных исследованиях, преимущественно концентрировавшихся на оценке степени гипертрофии и систолической функции [15, 25, 26]. Международными рекомендациями 2016 г. для диагностики диастолической дисфункции рекомендовано использование индекса объема левого предсердия  $>34$  мл/м<sup>2</sup>, скорости трикуспидальной регургитации  $>2,8$  м/с,  $E/e'>14$ . Диастолическая функция ЛЖ является нормальной, если более половины доступных переменных не соответствуют патологическим значениям. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностируется, если более половины доступных параметров соответствуют этим значениям [27].

Оценка глобальной сократительной функции ЛЖ в ряде случаев может быть недостаточно информативна, не коррелируя с тяжестью клинического состояния на начальных стадиях сердечной недостаточности [28,29]. Применение спекл-трекинг (speckletracking) эхокардиографии позволяет оценить показатели деформации и скорости деформации миокарда с выявлением его субклинической дисфункции. В основе методики лежит отслеживание траектории движения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle) в серошкальном двухмерном ультразвуковом изображении [30]. Каждому участку ткани миокарда соответствует индивидуальный оттенок серого цвета, с формированием уникального «рисунка акустических пятен» (specklepattern), характерного для конкретного участка миокарда в течение сердечного цикла [31]. Известно, что движение миокарда в трех плоскостях (продольной, циркулярной и радиальной) определяется строением слоев миокардиальных волокон: во время сердечного цикла субэндокардиальный и субэпикардиальный слои движутся спиралевидно в противоположных направлениях, а средний слой – циркулярно [32]. Взаимодействие слоев волокон миокарда во время сердечного цикла создает скручивающее движение или скручивание (twist), по сути, формирующее сердечный выброс [32]. Как и при большинстве гипертрофических кардиомиопатий продольная глобальная деформация (strain) ЛЖ снижается и при кардиомиопатии с гипертрофией у пациентов с АФ [14,33,34]. Раскручивание (untwist) и скорость продольной деформации (strainrate) также являются более чувствительными показателями для диагностики дисфункции миокарда на фоне гипертрофии, чем фракция выброса ЛЖ, и их нарушение может предшествовать снижению фракции выброса ЛЖ [35,36].

В исследовании С. Dedobbeleer с соавт., включавшем 20 пациентов с АФ с нормальной фракцией выброса ЛЖ и массой миокарда, было выявлено снижение глобальной продольной и циркулярной деформации ЛЖ, что, вероятно, обуславливало снижение индексированного ударного объема ЛЖ при сохранении нормальной фракции выброса [37]. Кроме того, скорость раскручивания ЛЖ, которая является показателем упругости миокарда во время изоволюмического расслабления и отражает силу всасывания для эффективного наполнения ЛЖ, была значительно снижена у пациентов с АФ, что также является свидетельством нарушения раннего диастолического наполнения ЛЖ [38]. В проспективном наблюдении 60 пациентов с АФ Р.М. Mottram с соавт. выявили снижение скоростей систолического и раннего диастолического наполнения при использовании тканевого доплера (ТД) в большей степени для боковой стенки ЛЖ, чем для межжелудочковой перегородки, что также ассоциировалось с

меньшими его размерами (конечно-диастолический и конечно-систолический размер ЛЖ) [10]. Можно предположить, что данные изменения обусловлены более выраженным фиброзом именно боковой стенки ЛЖ. Еще одним наиболее частым отклонением стало увеличение относительной толщины стенки ЛЖ у пациентов с АФ [10]. При исследовании систолического миокардиального градиента и раннего диастолического миокардиального градиента скорости задней стенки ЛЖ у 29 пациентов с АФ D.P. Dutka с соавт. также выявили снижение этих показателей [39].

В ряде случаев эхокардиографическое изображение миокарда при АФ, как и при амилоидозе сердца, имеет «зернистую» структуру, но, в отличие от амилоидоза, никогда не отмечается выпота в полости перикарда [33].

Стоит отметить, что аномальный рост и вес пациентов с АФ является трудно решаемой проблемой для проведения объективной оценки получаемых данных Эхо-КГ, что может затруднять расчеты, особенно при индексации, тем самым влияя на заключительные выводы.

### **Магнитно-резонансная томография**

МРТ сердца относительно недавно было применена для характеристики структуры миокарда у пациентов с АФ на основании оценки отека миокарда [8] и распространения фиброза [40-42], являющихся ранними проявлениями кардиомиопатии даже при отсутствии значимой гипертрофии [43,44]. Благодаря высокой воспроизводимости и оператор-независимости МРТ сердца идеально подходит для оценки объемов камер сердца, массы миокарда и фракции выброса, особенно, при описании параметров правого желудочка, оценка которых на основании Эхо-КГ в ряде случаев существенно затруднена [40].

В своем исследовании В. Rajagopalan с соавт. показали положительную корреляцию массы миокарда ЛЖ с количеством повторов GAA и возрастом дебюта АФ, при длительности заболевания более 15 лет масса миокарда, напротив, имела тенденцию к уменьшению, что указывает на появление дилатации камер сердца при длительном течении заболевания [11].

Использование контрастного усиления при МРТ позволяет оценить накопление контрастного вещества в позднюю фазу и визуализировать участки фиброзной ткани [41]. Как само наличие, так и степень позднего накопления гадолиния (LGE) играют важную роль в оценке прогноза, т. к. даже небольшой объем фиброзной ткани (<2 % от массы миокарда ЛЖ) ассоциируется с семикратным увеличением риска основных неблагоприятных сердечных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца [42]. Данные МРТ сердца у пациентов с неишемической кардиомиопатией

также показали, что LGE вне зависимости от количества и характера распределения является предиктором развития злокачественных нарушений ритма сердца [43].

Имеющиеся данные позволяют предположить, что фиброз миокарда является характерной находкой при кардиомиопатии у пациентов с АФ и представляет собой типичный признак прогрессирования заболевания, т.к. на поздних стадиях часто наблюдается истончение миокарда ЛЖ, однако в настоящее время нет достоверных данных о преимущественной локализации миокардиального фиброза при АФ, что позволило бы проводить дифференциальный диагноз с другими генетическими гипертрофическими кардиомиопатиями [14,22,33,34].

Нарушения митохондриальных функций приводит к некрозу мышечных волокон и развитию хронического реактивного миокардита [45]. Воспаление миокарда, в том числе, и субклиническое, может присутствовать в качестве предшественника кардиомиопатии при АФ с постепенным прогрессированием до выраженной дилатационной кардиомиопатии, что подтверждается данными аутопсии пациентов с АФ [44]. Выявление миокардита на основании данных МРТ с использованием диагностических критериев Lake Louise может иметь важное значение для ранней стратификации риска у пациентов с АФ [46-48].

По данным МРТ сердца у пациентов с АФ и интактными коронарными артериями отмечается снижение резерва перфузии миокарда, представляющего собой одно из наиболее ранних проявлений кардиомиопатии при этом заболевании [49]. При проведении МРТ с аденозином стресс-тестом также было подтверждено значительное снижение индекса резерва перфузии миокарда, который не зависел от степени гипертрофии миокарда ЛЖ и наличия фиброза, позволяя предположить, что нарушение перфузии является наиболее ранним звеном патогенетического каскада кардиомиопатии при АФ [8].

Перспективным в изучении кардиомиопатий, в том числе, и при АФ, представляется применение новых методик МРТ: T1-картирование (T1-mapping), T2-картирование (T2-mapping), определение фракции внеклеточного объема (ECV), которые позволяют количественно оценить диффузные изменения структуры миокарда, визуализировать фиброз, отек, амилоидоз и накопление железа [50].

## References / Литература

1. Bidichandani S.I., Delatycki M.B. Friedreich Ataxia. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Jun 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/>.
2. Campuzano V., Montermini L., Molto M., et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996;271:1423-7. DOI:10.1126/science.271.5254.1423.
3. Galea C.A., Huq A., Lockhart P.J., et al. Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome in Friedreich ataxia. *Ann Neurol*. 2016;79:485-95. DOI:10.1002/ana.24595.

## Оценка тяжести кардиомиопатии при болезни Фридрейха

На основании имеющихся данных инструментальных и лабораторных исследований о характере повреждения миокарда при АФ F. Weidemann с соавт. предложили охарактеризовать прогрессирование кардиомиопатии, выделив 4 стадии. Критерии для разделения стадий включали фракцию выброса ЛЖ (<55 %), толщину задней стенки ЛЖ ( $\geq 11$  мм), участки фиброза по данным МРТ сердца (наличие LEG), повышение уровня высокочувствительного тропонина Т ( $\geq 14$  нг/мл), инверсию зубца Т. На основании перечисленных критериев было предложено выделить следующие стадии кардиомиопатии: начальная (наличие только инверсии зубца Т), промежуточная (наличие инверсии волны Т в совокупности с гипертрофией миокарда – толщина ЗС ЛЖ  $\geq 11$  мм), тяжелая (наличие фиброза миокарда в совокупности с повышением уровня высокочувствительного тропонина Т), терминальная (снижение ФВ ЛЖ) [51].

Таким образом, отклонения на ЭКГ в виде патологии сегмента ST/зубца Т регистрируются практически у всех пациентов с АФ и могут считаться наиболее ранним признаком кардиомиопатии. Прогрессирование кардиомиопатии характеризуется повышением уровня высокочувствительного тропонина и развитием замещающего фиброза с постепенным уменьшением гипертрофии миокарда и снижением фракции выброса ЛЖ.

## Закключение

Поражение сердца является основной причиной смерти пациентов с болезнью Фридрейха, однако зачастую первые симптомы сердечной недостаточности значительно отсрочены во времени от момента дебюта неврологических нарушений из-за снижения физической активности вследствие неврологического дефицита. В этой связи особый интерес представляет комплексная диагностика ранних проявлений кардиомиопатии при АФ, которая могла бы обеспечить прогнозирование течения сердечной недостаточности у таких пациентов. Необходимо дальнейшее изучение данной патологии с использованием современных методов визуализации, направленное на поиск ранних маркеров поражения сердца.

**Отношения и Деятельность:** нет.

**Relationships and Activities:** none.

4. Filla A., De Michele G., Cavalcanti F., et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet*. 1996;59:55460.
5. Fomicheva E.I., Myasnikov R.P., Selivyorstov Y.A., et al. Cardiomyopathy in the Friedreich's ataxia: clinical presentation and diagnostics of complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;10(150):100-6 (In Russian) [Фомичева Е. И., Мясников Р.П., Селиверстов Ю.А., и др. Кардиомиопатия при атаксии Фридрейха: клинические проявления и диагностика осложнений. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;10(150):100-6]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-100-106.
6. Tsou A.Y., Paulsen E.K., Lagedrost S.J., et al. Mortality in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci*. 2011;307:46-9. DOI:10.1016/j.jns.2011.05.023.

7. Unverferth D.V., Schmidt W.R. II, Baker P.B., Wooley C.F. Morphologic and functional characteristics of the heart in Friedreich's ataxia. *Am J Med.* 1987;82:5-10. DOI:10.1016/0002-9343(87)90369-X.
8. Raman S.V., Phatak K., Hoyle J.C., et al. Impaired myocardial perfusion reserve and fibrosis in Friedreich ataxia: a mitochondrial cardiomyopathy with metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2010;32:561-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehq443.
9. Koepfen A.H. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis and molecular genetics. *J Neurol Sci.* 2011;303:1-12. DOI: 10.1016/j.jns.2011.01.010.
10. Mottram P.M., Delatycki M.B., Donelan L., et al. Early changes in left ventricular long-axis function in Friedreich ataxia: relation with the FXN gene mutation and cardiac structural change. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:782-9. DOI:10.1016/j.echo.2011.04.004.
11. Rajagopalan B., Francis J.M., Cooke F., et al. Analysis of the factors influencing the cardiac phenotype in Friedreich's ataxia. *Mov Disord.* 2010;25:846-52. DOI:10.1002/mds.22864.
12. Payne R.M., Peverill R.E. Cardiomyopathy of Friedreich's Ataxia (FRDA). *Ir J Med Sci.* 2012;181:569-70. DOI:10.1007/s11845-012-0808-7.
13. Weidemann F., Rummey C., Bijns B., et al. The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation.* 2012;125:1626-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059477.
14. Weidemann F., Niemann M., Ertl G., Stork S. The different faces of echocardiographic left ventricular hypertrophy: clues to the etiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:793-801. DOI:10.1016/j.echo.2010.05.020.
15. Giunta A., Maione S., Biagini R., et al. Noninvasive assessment of systolic and diastolic function in 50 patients with Friedreich's ataxia. *Cardiology.* 1988;75:321-7. DOI:10.1159/000174394.
16. Dutka D.P., Donnelly J.E., Palka P., et al. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler-echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation.* 2000;102:1276-82. DOI:10.1161/01.cir.102.11.1276.
17. Regner S.R., Lagedroost S.J., Plappert T., et al. Analysis of echocardiograms in a large heterogeneous cohort of patients with Friedreich ataxia. *Am J Cardiol.* 2012;109:401-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.09.025.
18. Payne R.M., Pride P.M., Babbey C.M. Cardiomyopathy of Friedreich's ataxia: use of mouse models to understand human disease and guide therapeutic development. *Pediatr Cardiol.* 2011;32:366-78. DOI:10.1007/s00246-011-9943-6.
19. Casazza F., Morpurgo M. The varying evolution of Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1996;77:895-98. DOI:10.1016/s0002-9149(97)89194-1.
20. Quercia N., Somers G.R., Halliday W., et al. Friedreich ataxia presenting as sudden cardiac death in childhood: clinical, genetic and pathological correlation, with implications for genetic testing and counselling. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:340-42. DOI:10.1016/j.nmd.2010.02.019.
21. Casazza F., Morpurgo M. Progression of hypertrophic into a dilated left ventricle in Friedreich's ataxia. *G Ital Cardiol.* 1988;18:615-8.
22. Silva M.C., Meira Z.M., Gurgel Giannetti J., et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1874-9. DOI:10.1016/j.jacc.2006.10.078.
23. Weidemann F., Strotmann J. Early detection of Fabry disease: cardiac cases. *Clin Ther.* 2008;30(suppl B):S46. DOI: 10.1016/s0149-2918(08)80039-2.
24. Roelandt J.R.T.C., Pozzoli M. Non-invasive assessment of left ventricular diastolic (dys)function and filling pressure. *Heart.* 2001;2:116-25. DOI:10.1002/ehf.971.
25. Kippas A., Alexander M., Colan S.D., et al. The longitudinal course of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia during childhood. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:306-10. DOI:10.1007/s00246-008-9305-1.
26. Sutton M.G., Olukotun A.Y., Tajik A.J., et al. Left ventricular function in Friedreich's ataxia. An echocardiographic study. *Br Heart J.* 1980;44:309-16. DOI:10.1136/hrt.44.3.309.
27. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:1321-60. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011.
28. Nagueh S.F., McFall J., Meyer D., et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation* 2003;108:395-403. DOI:10.1161/01.CIR.0000084500.72232.8D.
29. Vinereanu D., Florescu N., Sculthorpe N., et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001;88:53-60. DOI:10.1016/s0002-9149(01)01585-5.
30. Abduch M.C., Alencar A.M., Mathias W.Jr, Vieira M.L. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):403-14. DOI:10.5935/abc.20140041.
31. Nikiforov V.S., Marsalskaya O.A., Novikov V.I. Echocardiographic assessment of myocardial strain in clinical practice. Saint Petersburg: KultInform Press; 2015 (In Russ.) [Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. СПб.: КультИнформПресс; 2015].
32. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167-205. DOI:10.1016/j.echo.2011.01.015.
33. Weidemann F., Breunig F., Beer M., et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur. Heart J.* 2005;26:1221-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehi143.
34. Weidemann F., Niemann M., Breunig F., et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009;119:524-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529.
35. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J.* 2016;37(15):196-207. DOI:10.1093/eurheartj/ehv529.
36. He X.W., Song Z.Z. Evaluation of left ventricular function, rotation, twist and untwist in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(1):e47-55.
37. Dedobbeleer C., Rai M., Donal E., et al. Normal left ventricular ejection fraction and mass but subclinical myocardial dysfunction in patients with Friedreich's ataxia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13:346-52. DOI:10.1093/ejehocardiography/2012.13.346-52.
38. Dong S.J., Hees P.S., Siu C.O., et al. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:2002-11. DOI:10.1152/ajp-heart.2001.281.5.H2002.
39. Dutka D.P., Donnelly J.E., Palka P., et al. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation.* 2000;102:1276-82. DOI:10.1161/01.CIR.102.11.1276.
40. Schalla S., Nagel E., Lehmkuhl H., et al. Comparison of magnetic resonance real-time imaging of LV function with conventional magnetic resonance imaging and echocardiography. *Am J Cardiol.* 2001;87:95-104. DOI:10.1016/s0002-9149(00)01279-0.
41. Kim R.J., Fiore D.S., Parrish T.B., et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999;100:1992-2002. DOI:10.1161/01.CIR.100.19.1992.
42. Kwong R.Y., Chan A.K., Brown K.A., et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation.* 2006;113:2733-43. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570648.
43. Perazzolo Marra M., De Lazzari M., Zorzi A., et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(5):856-63. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.01.014.
44. Koepfen A.H., Ramirez R.L., Becker A.B., et al. The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia. *PLoS One.* 2015;10(3):e0116396. DOI:10.1371/journal.pone.0116396.
45. Michael S., Petrocine S.V., Qian J., et al. Iron and iron-responsive proteins in the cardiomyopathy of Friedreich's ataxia. *Cerebellum.* 2006;5(4):257-67. DOI: 10.1080/14734220600913246.
46. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.007.
47. Lehrke S., Lossnitzer D., Schob M., et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: Prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2011;97(9):727-32. DOI: 10.1136/hrt.2010.205542.
48. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: The TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1995-2002. DOI:10.1093/eurheartj/ehp249.
49. Raman S.V., Dickerson J.A., Al-Dahhak R. Myocardial ischemia in the absence of epicardial coronary artery disease in Friedreich's ataxia. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:15. DOI:10.1186/1532-429X-10-15.
50. Mavrogeni S., Apostolou D., Argyriou P., et al. T1 and T2 mapping in cardiology: "Mapping the obscure object of desire". *Cardiology.* 2017;138(4):207-17. DOI:10.1159/000478901.
51. Weidemann F., Liu D., Hu K., et al. The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia — New biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol.* 2015;194:50-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.074.

About the Authors / Сведения об авторах:

**Фомичева Екатерина Игоревна** [Ekaterina I. Fomicheva]  
eLibrary SPIN: 3287-0327. ORCID:0000-0002-5538-9450  
**Мясников Роман Петрович** [Roman P. Myasnikov]  
eLibrary SPIN:3154-4652. ORCID: 0000-0002-9024-5364  
**Селивёрстов Юрий Александрович** [Yurii A. Selivyorstov]  
eLibrary SPIN: 3876-6987. ORCID: 0000-0002-6400-6378

**Иллариошкин Сергей Николаевич** [Sergey N. Illarioshkin]  
eLibrary SPIN: 8646-9426. ORCID: 0000-0002-2704-6282  
**Дадали Елена Леонидовна** [Elena L. Dadali]  
eLibrary SPIN: 3747-7880. ORCID: 0000-0001-5602-2805  
**Драпкина Оксана Михайловна** [Oxana M. Drapkina]  
eLibrary SPIN: 4456-1297. ORCID: 0000-0002-4453-8430