

Амбулаторный мобильный мониторинг электрокардиограммы у пациентов с болезнью Фабри: дизайн исследования и характеристика когорты

Котельникова Е. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П.

ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского" Минздрава России. Саратов, Россия

Цель. Разработка дизайна исследования и анализ характеристик когорты пациентов с кардиологическими проявлениями болезни Фабри (БФ) с целью изучения возможностей телемониторинга электрокардиографии (ЭКГ) для скрининга сердечных аритмий (СА), требующих изменения терапевтической тактики.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включено 11 пациентов (8 мужчин и 3 женщины) с документированной БФ, имеющих кардиологические жалобы и ЭКГ-признаки поражения сердца. Для телемониторинга ЭКГ использованы неинвазивные цифровые регистраторы событий ECG Dongle ("Нордавинд-Дубна", Россия). Первичная конечная точка: регистрация СА, требующих изменения терапевтической тактики (имплантации электрокардиостимулятора/дефибриллятора-кардиовертера/назначения антикоагулянтов). Вторичная конечная точка: динамика мониторируемых параметров для оперативной коррекции терапевтической схемы.

Результаты. Когорта пациентов представлена лицами преимущественно мужского пола (73/27%; средний возраст $41 \pm 13,7$ лет). На момент включения 8 (73%) пациентов получали заместительную ферментную терапию в течение 4-73 мес. Большинство пациентов являются активными интернет-пользователями, информированы о возможностях телемедицины и заинтересованы в дистанционном наблюдении. Основные жалобы были связаны с наличием перебоев в работе сердца, сердцебиения, дискомфорта в груди. Гипертрофия левого желудочка диагностирована на ЭКГ у 7-и (64%) пациентов. При эхокардиографии у 5-и пациентов выявлена симметричная гипертрофия левого желудочка, у 2-х — асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Другие эхокардиографические аномалии включали поражение клапанного аппарата сердца (пролапс митрального и трикуспидального клапанов с митральной и трикуспидальной регургитацией, наличие дополнительных хорд) и расширение корня аорты. Исходно на ЭКГ преобладал синусовый ритм (10 пациентов); у 1-го пациента документирована желудочковая тахикардия, у 4-х — одиночная и парная желудочковая экстрасистолия;

наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия у 2-х пациентов. У 4-х пациентов имелось укорочение интервала PR без признаков дополнительных путей, у 1-го пациента — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, 1 пациент имел удлинённый интервал QTc.

Заключение. Для эффективного управления БФ требуются дополнительные мультицентровые исследования, посвященные разработке алгоритмов принятия тактических решений в процессе кардиологического мониторинга, учитывающего особенности кардиоваскулярных проявлений данного заболевания. В статье предлагается технология телемедицинского кардиологического мониторинга, использующая ЭКГ-регистраторы событий для амбулаторного скрининга СА.

Ключевые слова: болезнь Фабри, сердечные аритмии, кардиологический мониторинг.

Отношения и деятельность. Исследование выполняется в рамках Государственного задания № 056-00065-22-00 "Разработка методов и алгоритмов интеллектуального анализа медицинских данных для телемедицинской модели кардиоваскулярной профилактики и реабилитации".

Поступила 15/11-2022

Рецензия получена 15/11-2022

Принята к публикации 17/11-2022



Для цитирования: Котельникова Е. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П. Амбулаторный мобильный мониторинг электрокардиограммы у пациентов с болезнью Фабри: дизайн исследования и характеристика когорты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3480. doi:10.15829/1728-8800-2022-3480. EDN PYOZPG

Ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with Fabry disease: study design and cohort characterization

Kotelnikova E. V., Senchikhin V. N., Lipchanskaya T. P.

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Aim. To develop study design and analyze the characteristics of a cohort of patients with cardiac manifestations of Fabry disease (FD) in order to study the possibilities of electrocardiography (ECG) telemonitoring for screening for cardiac arrhythmias (CA), requiring a change in therapeutic tactics.

Material and methods. This prospective cohort study included 11 patients (8 men and 3 women) with documented FD, with cardiac complaints and ECG signs of heart involvement. For ECG telemonitoring, non-invasive digital event recorders ECG Dongle (Nordavind-Dubna,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kotel_elena@mail.ru

[Котельникова Е. В.* — к.м.н., зав. отделом профилактической кардиологии и реабилитации НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-5263-5409, Сенчихин В. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической кардиологии и реабилитации НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0003-0496-4504, Липчанская Т. П. — к.м.н., н.с. отдела профилактической кардиологии и реабилитации НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-7755-1834].

Russia) were used. Primary endpoint was registration of CA requiring a change in therapeutic tactics (implantation of a pacemaker/defibrillator-cardioverter/prescribing anticoagulants). Secondary endpoint was dynamics of monitored parameters for operational correction of the therapeutic regimen.

Results. The cohort of patients is predominantly male (73/27%; mean age, 41±13,7 years). At the time of inclusion, 8 (73%) patients received enzyme replacement therapy for 4-73 months. Most patients are active Internet users, are aware of telemedicine possibilities and are interested in remote monitoring. The main complaints were related to cardiac function interruptions, palpitations, and chest discomfort. Left ventricular hypertrophy was diagnosed on ECG in 7 (64%) patients. Echocardiography revealed symmetrical left ventricular hypertrophy in 5 patients, asymmetric interventricular septal hypertrophy in 2 patients. Other echocardiographic abnormalities included valvular heart disease (mitral and tricuspid valve prolapse with mitral and tricuspid regurgitation, presence of supplemental chords) and aortic root dilatation. Initially, the ECG was dominated by sinus rhythm (n=10); 1 patient had documented ventricular tachycardia, 4 patients had single and coupled ventricular premature contractions; supraventricular tachycardia and premature contractions in 2 patients. Four patients had a PR interval shortening without signs of accessory pathways, 1 patient — Wolff-Parkinson-White syndrome, 1 patient — prolonged QTc interval.

Conclusion. For effective management of FD, additional multicenter studies are required to develop algorithms for making tactical de-

cisions in the process of cardiac monitoring, taking into account the characteristics of the cardiovascular manifestations of this disease. The article proposes a technology for telemedicine cardiac monitoring using ECG event recorders for outpatient CA screening.

Keywords: Fabry disease, cardiac arrhythmias, cardiac monitoring.

Relationships and Activities. The study is carried out within the State Assignment № 056-00065-22-00 "Development of methods and algorithms for the intellectual analysis of medical data for the telemedicine model of cardiovascular prevention and rehabilitation".

Kotelnikova E.V.* ORCID: 0000-0002-5263-5409, Senchikhin V.N. ORCID: 0000-0003-0496-4504, Lipchanskaya T.P. ORCID: 0000-0002-7755-1834.

*Corresponding author: kotel_elena@mail.ru

Received: 15/11-2022

Revision Received: 15/11-2022

Accepted: 17/11-2022

For citation: Kotelnikova E.V., Senchikhin V.N., Lipchanskaya T.P. Ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with Fabry disease: study design and cohort characterization. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3480. doi:10.15829/1728-8800-2022-3480. EDN PYOZPG

БФ — болезнь Фабри, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СА — сердечные аритмии, ТМ — телемониторинг/телемедицинский мониторинг, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сердечные аритмии (СА) являются наиболее частой причиной смерти пациентов с болезнью Фабри.
- Существующая система наблюдения пациентов не отвечает задачам полноценного скрининга СА и принятия врачебных тактических решений.

Что добавляют результаты исследования?

- Использование мобильных неинвазивных регистраторов электрокардиограммы направлено на расширение возможностей кардиологического мониторинга и амбулаторного скрининга СА.
- Данные кардиологического мониторинга могут быть использованы для принятия тактических решений о необходимости вмешательств, направленных на коррекцию и превенцию СА.

Key messages

What is already known about the subject

- Cardiac arrhythmias (CA) are the most common cause of death in patients with Fabry disease.
- The existing system of patient follow-up does not meet the objectives of a full-fledged screening of CA and making medical tactical decisions.

What might this study add?

- The use of mobile non-invasive electrocardiographic recorders is aimed at expanding the possibilities of cardiac monitoring and outpatient screening of CA.
- Data from cardiac monitoring can be used to make tactical decisions about the need for interventions aimed at correcting and preventing CA.

Введение

Поражение сердечно-сосудистой системы относится к числу наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных проявлений болезни Фабри (БФ)¹, являясь причиной смерти

¹ Association of Medical Geneticists. Union of Pediatricians of Russia. Fabry disease. Clinical guidelines. (In Russ.) Ассоциация медицинских генетиков. Союз педиатров России. Болезнь Фабри. Клинические рекомендации. <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie>. (дата обращения 7 ноября 2022).

у 34% мужчин и 57% женщин с установленным диагнозом [1]. Лежащий в основе БФ врожденный дефицит фермента α-галактозидазы А по мере своего прогрессирования приводит к первичному лизосомальному накоплению глоботриаозилсфингозина (Gb3); повреждение лизосом индуцирует каскад внутриклеточных реакций и механизмов, формирующих гипертрофию стенки левого желудочка (ГЛЖ) и необратимый фиброз миокарда [2]. При инструментальных исследованиях ГЛЖ обнаружи-

вается в 51-55% среди мужчин (медиана возраста 43-45 лет) и 33-38% среди женщин (медиана возраста 55 лет) с БФ [3]. Степень выраженности ГЛЖ, левожелудочковой дисфункции и фиброза миокарда доказательно связаны с развитием сердечной недостаточности и увеличением риска клинически значимых сердечных аритмий (СА) [4, 5].

По данным продольных исследований доля документированных СА (включая фибрилляцию предсердий и желудочковую тахикардию) составляет 27-42% у мужчин и ~27% у женщин с БФ [6]. Тесная связь жизнеопасной брадикардии с внезапной сердечной смертью была показана при ретроспективном анализе медицинской документации пациентов в терминальной стадии БФ [7]. В большинстве исследований подчеркивается, что приступы сердцебиения и обмороки у этих пациентов также встречаются в отсутствие ГЛЖ, систолической дисфункции левого желудочка или поражения клапанного аппарата сердца [8, 9].

Использование в клинической практике современных лекарственных и хирургических вмешательств, направленных на коррекцию и превенцию СА и их осложнений, показало их способность реально предотвращать внезапную сердечную смерть у кардиологических пациентов [10]. Рассматривая принципы ведения пациентов с БФ с точки зрения эффективности этих вмешательств, выделены три клинические ситуации, потенциально требующие принятия решений по изменению терапевтической тактики: 1) брадикардия/брадиаритмия, требующая имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС); 2) желудочковая тахикардия, требующая имплантации дефибрилятора-кардиовертера; 3) фибрилляция предсердий, требующая терапии антикоагулянтами [11]. Важное условие реализации такого подхода — длительное непрерывное наблюдение (кардиологический мониторинг), целью которого является скрининг перечисленных состояний и их ранних инструментальных признаков.

В соответствии с клиническими рекомендациями кардиологический мониторинг при БФ предусматривает офисное консультирование кардиолога не <1 раза/6 мес. и выполнение стандартной электрокардиографии (ЭКГ) покоя, эхокардиографии (ЭхоКГ) и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) 1 раз/12 мес. Такая стратегия наблюдения сосредоточена в основном на поиске инструментальных признаков ГЛЖ (ЭКГ, ЭхоКГ) и регистрации СА (ЭКГ, ХМЭКГ). В то же время некоторые ЭКГ-показатели при БФ тесно связаны с прогрессирующим накоплением Gb3 и отражают изменение трансмембранного потенциала в виде ускорения деполяризации (укорочение интервала PR, продолжительности зубца Р и ширины QRS) и увеличения времени реполяризации (QT и QTc) [12]. Их оценка, наряду с детекцией СА, способна

существенно расширить возможности мониторинга ЭКГ. Кроме этого, имеются данные о нормализации интервалов PR/QTc и продолжительности зубца Р, коррелирующие со снижением тяжести заболевания на фоне заместительной ферментной терапии [13]. Перечисленные факты свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга ЭКГ-параметров у пациентов с БФ с целью выявления СА и оперативного принятия решений о целесообразности кардиологических вмешательств (хирургическая коррекция и антиаритмическая терапия, использование антикоагулянтов, коррекция сердечной недостаточности и факторов кардиоваскулярного риска), а также раннего начала и оценки эффективности ферментной терапии [14].

Расширение перспектив внедрения систем телемедицинского мониторинга (ТМ) в повседневную практику ведения пациентов с БФ напрямую связано с развитием технологий mHealth, предоставляющих современные инструменты домашней регистрации и анализа сердечного ритма для дистанционного наблюдения. Использование инвазивных петлевых регистраторов для длительного непрерывного мониторинга заметно увеличило частоту выявления серьезных аритмических событий почти у половины пациентов с кардиальными проявлениями БФ и нормальными результатами ХМЭКГ [10, 15]. Однако, несмотря на высокую эффективность при детекции СА, их пригодность для амбулаторного скрининга в значительной степени ограничивается инвазивностью и серьезными финансовыми затратами [16].

В качестве доступной альтернативы имплантируемым кардиомониторам рассматриваются мобильные ЭКГ-регистраторы событий, представляющие собой портативные устройства для записи 1-3-6 отведений ЭКГ, самостоятельно активируемые пациентом (членом семьи) во время/после развития симптомов или при появлении предвестников СА. Данные ЭКГ с краткой информацией о событии сохраняются в памяти устройства и/или передаются врачу через мобильное приложение. Возможность анализа ЭКГ как в реальном, так и отложенном режимах позволяет сопоставить картину ЭКГ и характер симптомов, а также предоставляет необходимую клиническую информацию для принятия врачебного решения [17]. Стратегии mHealth-мониторинга, использующие ЭКГ-регистраторы событий, сосредоточены, в первую очередь, на отборе пациентов, имеющих риск развития СА и нуждающихся по этой причине в постоянном наблюдении. Имеющиеся данные о чувствительности метода саморегистрации (аутотрансляции) ЭКГ для детекции СА в практике первичной медико-санитарной помощи достаточно оптимистичны, достигая показателей 93,9-100% [18].

Конечной целью настоящего исследования является изучение возможностей мобильного ТМ с использованием неинвазивных регистраторов ЭКГ-событий у пациентов с БФ. Цель начального (представляемого) этапа — разработка дизайна исследования и анализ характеристик пациентов с кардиологическими проявлениями БФ, включенных в телемониторинг ЭКГ.

Материал и методы

Исследование запланировано как проспективное когортное, выполняемое в рамках НИР "Разработка методов и алгоритмов интеллектуального анализа медицинских данных для телемедицинской модели кардиоваскулярной профилактики и реабилитации" (Государственное задание № 056-00065-22-00). Предполагаемая продолжительность — 36 мес. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. До начала исследования от всех пациентов было получено информированное согласие.

Первичной конечной точкой является ЭКГ-регистрация СА: брадикардии, требующей имплантации ЭКС, или желудочковой аритмии, требующей имплантации дефибриллятора-кардиовертера, или фибрилляции предсердий, требующей назначения антикоагулянтной терапии. Вторичная конечная точка: динамика дистанционно регистрируемых параметров ЭКГ и симптомов, требующая коррекции лекарственной терапии или/и офисного консультирования кардиолога/дополнительного обследования.

Критерии включения: возраст 18+ лет; БФ, документированная результатами молекулярно-генетического и энзимологического анализов; наличие кардиологических жалоб и ЭКГ-признаков поражения сердца; сохраненная когнитивная функция. Дополнительный технический критерий: наличие у пациента/членов семьи мобильного устройства (смартфона, планшета) на базе Android 4.3+ с выходом в интернет.

Под наличием ЭКГ-признаков поражения сердца подразумевалась регистрация одного и более признаков, выявленных на стандартной ЭКГ покоя или ХМЭКГ: 1) наличие ГЛЖ в соответствии с критериями Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5} > 35$ мм или $R_{AVL} \geq 11$ мм) или Корнеловского вольтажного индекса ($R_{AVL} S_{V3} \geq 28$ мм для мужчин и ≥ 20 мм для женщин); 2) изменение продолжительности интервала PR (< 120 или > 200 мс); 3) продолжительность QRS ≥ 120 мс, полная блокада ножки пучка Гиса или обеих ветвей; 4) депрессия сегмента ST или инверсия зубца T как минимум в двух смежных ЭКГ-отведениях; 5) увеличение QTc ≥ 440 мс у мужчин и ≥ 460 мс у женщин; 5) наличие желудочковой/наджелудочковой эктопической активности.

Дизайн исследования (включая офисную часть телемедицинского наблюдения) представлен на рисунке 1.

Всем пациентам (или членам семьи) были выданы неинвазивные цифровые регистраторы событий ECG Dongle ("Нордавинд-Дубна", Россия), позволяющие самостоятельно инициировать запись ЭКГ (6 отведений ЭКГ, максимальная продолжительность однократной записи до 10 мин), а также сохранять фрагменты ЭКГ в формате PDF в памяти смартфона. Передача данных

осуществляется через мобильное приложение на "облачный" сервер "Cardio Cloud": в отложенном режиме доступны для просмотра файлы ЭКГ, жалобы пациента, данные о положении тела, показатели веса и роста.

Инструктирование пациента (или члена его семьи) включало обучение навыкам использования мобильного устройства, а также рекомендации по условиям регистрации ЭКГ: наличие предвестников СА, во время и/или после эпизода сердцебиения/головокружения/дискомфорта в груди (режим непрерывной 5-минутной записи 25 мм/с и 10 мм/мВ, положение лежа). Обязательным условием являлась регистрация ЭКГ вне связи с перечисленными симптомами (режим передачи 1 раз/нед., продолжительность записи не < 60 с).

Функционал регистратора в автоматическом режиме позволяет проводить анализ частоты сердечных сокращений, продолжительности зубца Р и комплекса QRS, интервалов PR и QT (QTc), выявлять важные ЭКГ-события (нарушения ритма, паузы ≥ 3 с). Точность автоматического заключения и вербальная информация дополнительно оценивались врачом в "ручном" режиме. Протоколом предусмотрено еженедельное телефонное (e-mail) консультирование курируемого пациента. Внеплановые дистанционные консультации инициируются врачом при наличии изменений на ЭКГ или/и жалоб; пациентом — в случае необходимости.

С целью анализа исходных данных в когорте пациентов с БФ использован пакет статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Непрерывные показатели представлены как $M \pm m$; дискретные — в абсолютных величинах (n) и в виде частот встречаемости (в процентах).

Результаты

В базе данных исследования на период анализа имелись сведения о последовательно включенных 11 пациентах с БФ (8 мужчин и 3 женщины, средний возраст $41 \pm 13,7$ лет), проживающих на территориях Саратовской, Пензенской и Волгоградской областей. Девять пациентов являлись представителями 4 семей.

В таблице 1 приведены индивидуальные генетические и клинические характеристики и информация об органных изменениях. Исходно по данным молекулярно-генетического исследования были выявлены классические для БФ варианты мутаций и значительное повышение уровня лизоглоботриазилсфингозина (в среднем, $39,4 \pm 36,3$ нг/мл), что подтверждало наличие заболевания. Характер клинических проявлений соответствовал классической форме заболевания, включая поражение сердечно-сосудистой системы, почек, нервной системы, кожи, опорно-двигательного аппарата. Чаше всего БФ диагностировалась в возрастном интервале от 20 до 45 лет; однако ранние анамнестические проявления заболевания у всех пациентов относились к детскому возрасту (1-2 декады жизни). На момент включения в исследование 8 пациентов (73%) получали заместительную ферментную терапию Агалсидазой бета, представляющей собой рекомбинантную форму α -галактозидазы А человека (ФабразимTM), продолжительностью 4-73 мес.

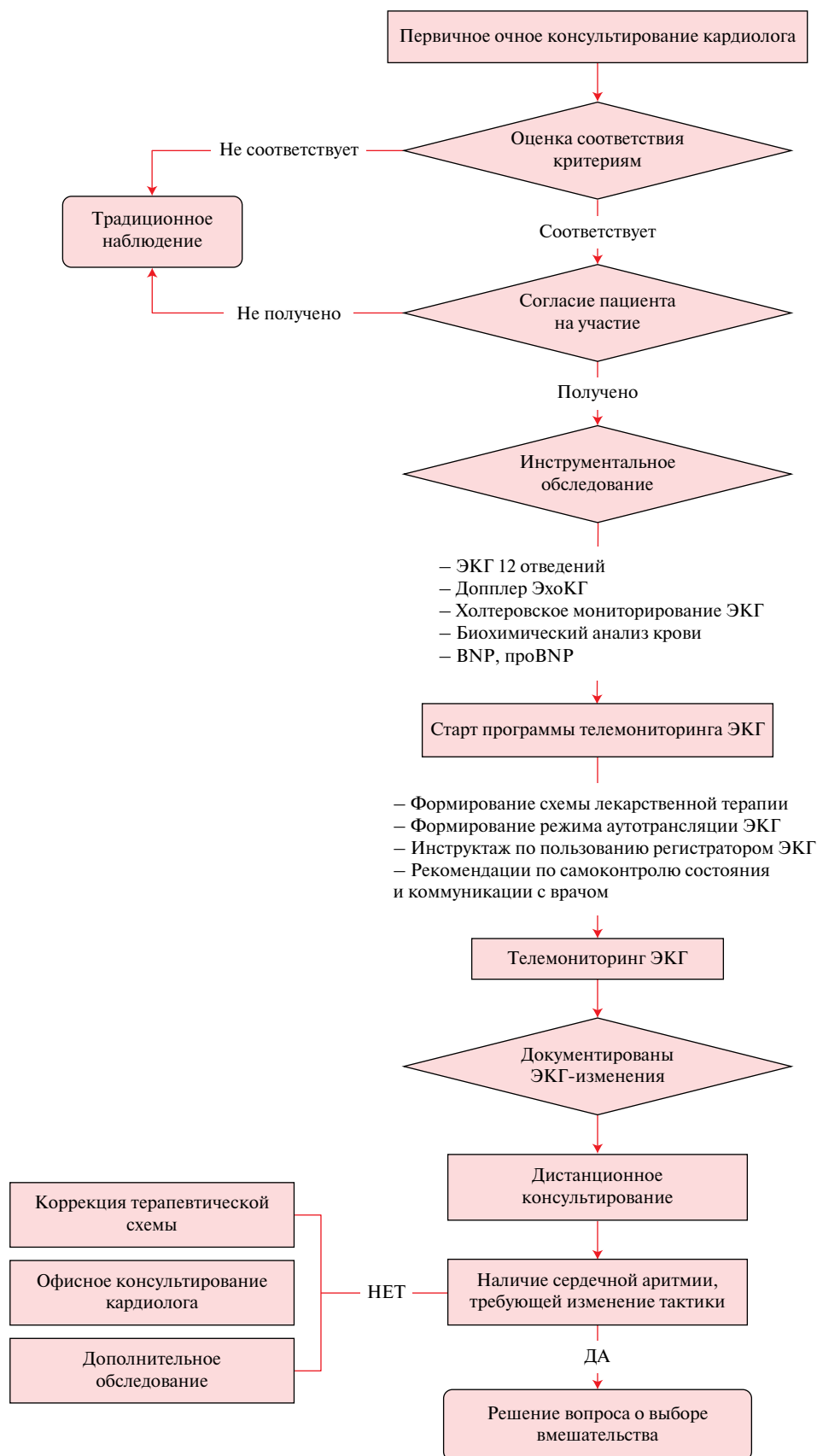


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — Brain Natriuretic Peptide ("мозговой" натрийуретический пептид), проBNP — предшественник BNP.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов с болезнью Фабри

№ пациента	Генетический анализ	Возраст, лет	Пол	ИМТ, кг/м ²	lysoGb3, нг/мл	ФЗТ, +/0	Поражение органов и систем				
							Почки	НС	Кожа	ОДА	ОЗ
1	Мутация с.1000-1 G>A (HGMD CS971754)	21	м	21,6	40,23	+	0	+	0	+	0
2	Мутация с.1000-1 G>A (HGMD CS971754)	45	ж	24,8	11,3	+	+	0	0	0	+
3	Мутация с.1000-1 G>A (HGMD CS971754)	40	м	27,5	133,7	0	0	+	+	0	0
4	Мутация с.550T>G	50	м	19,3	51,6	+	0	+	0	+	0
5	Мутация с.1197G>A	69	ж	39,6	15,9	+	+	0	0	0	+
6	Мутация с.550T>G	35	м	20,5	14,85	+	0	+	+	0	+
7	Мутация с.550T>G	33	м	24,2	61,5	+	+	0	+	0	+
8	Мутация с.550T>G	27	ж	21,2	4,43	0	0	+	0	+	0
9	Мутация с.747A>G	58	м	26,4	30,6	+	+	0	+	0	+
10	Мутация с.747A>G	28	ж	22,7	6,0	0	0	+	0	0	+
11	Мутация L 166V	45	м	24,0	63,4	+	+	+	+	+	0
Среднее		41±13,7		24,7±5,3	39,4±36,3						

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, lysoGb3 — globotriaosylsphingosine, ФЗТ — ферментная заместительная терапия, НС — нервная система, ОДА — опорно-двигательный аппарат, ОЗ — органы зрения.

Таблица 2

Параметры инструментальных исследований сердца

Электрокардиография						ЭхоКГ					МРТ сердца	
№ пациента	Характер ритма	ЧСС, уд./мин	PR, с	QRS, с	QTc, с	ГЛЖ, +/0	ГЛЖ, +/0	Поражение клапанного аппарата, +/0	Аномалии развития, +/0	Диастолическая дисфункция, +/0	ГЛЖ, +/0	Фиброз, +/0
1	синусовый	56	0,11	0,09	0,38	+	0	+	+	0	0	0
2	синусовый	66	0,15	0,09	0,42	+	+	+	0	+	+	0
3	синусовый	58	0,13	0,10	0,40	+	+	+	0	+	+	0
4	синусовый	80	0,12	0,11	0,38	+	+	0	0	+	+	0
5	ритм ЭКС	60	-	-	-	-	+	+	0	+	-	-
6	синусовый	67	0,14	0,09	0,40	+	0	+	0	0	0	0
7	синусовый	77	0,08	0,12	0,38	0	0	+	0	0	0	0
8	синусовый	72	0,10	0,08	0,38	0	0	+	+	+	0	0
9	синусовый	60	0,14	0,09	0,43	+	+	+	0	+	+	0
10	синусовый	88	0,11	0,08	0,36	0	0	+	+	0	0	0
11	синусовый	56	0,10	0,11	0,44	+	+	+	0	+	+	0
Среднее		67±10	0,118±0,02	0,096±0,01	0,397±0,01							

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

По данным опроса, проведенного перед началом дистанционного мониторинга, практически все пациенты являлись активными пользователями мобильных устройств и интернета (1 пациентка нуждалась в помощи членов семьи) и уделяли внимание поиску медицинской информации. Имея достаточные сведения о возможностях телемедицины, все пациенты проявили заинтересованность в дистанционном наблюдении, обусловленную наличием кардиологических проблем.

По данным инструментальных исследований (таблица 2), ГЛЖ была диагностирована на ЭКГ у 64% пациентов обследуемой когорты: 7 пациентов имели значимый для диагностики индекс Соколова-Лайона, 4 пациента — депрессию сегмента ST;

3 пациента — инверсию зубца T_{V5-V6}. Чаше выявлялась симметричная ГЛЖ (4 пациента), у 2 пациентов описана значительная асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки при ЭхоКГ исследовании. Другие ЭхоКГ аномалии включали поражение клапанного аппарата сердца (пролапс митрального и трикуспидального клапанов с митральной и трикуспидальной регургитацией, наличие дополнительных хорд) и расширение корня аорты.

Основные жалобы пациентов были связаны с наличием перебоев в работе сердца, приступов сердцебиения или дискомфортом в груди (таблица 3). На ЭКГ у 4 пациентов имелось укорочение интервала PR без признаков дополнительных пу-

тей, у 1 пациента — синдром WPW (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), 1 пациент имел удлиненный интервал QTc. Исходно преобладал синусовый ритм, за исключением 1-й пациентки с ЭКС, имплантированным по поводу блокады III ст. до установления диагноза БФ. Синусовая брадикардия наблюдалась у 3-х пациентов. У 1 пациента ранее была документирована пароксизмальная желудочковая тахикардия, у 4 — одиночная и парная желудочковая экстрасистолия. Наджелудочковая (предсердная моно- и политопная) тахикардия и частая наджелудочковая экстрасистолия отмечалась у 2 пациентов (у 1 пациента одновременно регистрировались наджелудочковая политопная тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия).

Обсуждение

Сердечные аритмии при БФ могут регистрироваться уже в прегипертрофической фазе заболевания, ухудшая качество жизни и прогноз пациентов [19]. Своевременность выполнения вмешательств, направленных на превенцию кардиоваскулярных осложнений, в значительной мере определяется эффективностью мониторинга состояния пациентов, нацеленного, в первую очередь, на раннее выявление СА [17, 20]. Необходимость расширения возможностей кардиологического наблюдения пациентов с БФ путем использования технологии mHealth для амбулаторного мониторинга пациентов с БФ послужило отправной точкой для планирования настоящего исследования. Его основная цель — изучение возможностей применения доступных неинвазивных ЭКГ-регистраторов событий с целью скрининга СА, потенциально влияющих на тактику ведения пациентов с БФ. Дополнительной целью выступает динамическая оценка инструментальных и клинических показателей, поддерживающая принятие оперативных решений по коррекции терапевтических планов в процессе удаленного кардиологического наблюдения.

Критерии оптимальности технологии ТМ включают, прежде всего, невысокую стоимость, техническую доступность и минимальный эксплуатационный риск, а также качество клинической стратификации пациентов и доказательства эффективности планируемого вмешательства [21]. Выбор метода мобильной аутотрансляции ЭКГ на основе регистраторов событий в настоящем исследовании был обусловлен следующими факторами: 1) неинвазивностью метода; 2) невысокой стоимостью регистратора и простотой его использования в домашних условиях; 3) возможностью врачебной оценки взаимосвязи симптомов и ситуационных ЭКГ-характеристик; 4) возможностью изучения дополнительных ЭКГ-предикторов кардиоваскулярных событий; 5) возможностью хранения записей ЭКГ не только в формате

Таблица 3

Кардиологические симптомы и ЭКГ-показатели, подлежащие дистанционному наблюдению

№ пациента	Симптомы	Брадикардия	НЖЭ	НЖТ	ЖЭ	ЖТ	Блокада ПНПГ	АВ-блокада	CLC	WPW	Удлинение QT	Депрессия ST	Инверсия Т
1	нет	+	0	0	0	0	0	0	+	0	0	+	+
2	перебои	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	нет	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	+
4	перебои, дискомфорт в груди	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	+
5	сердцебиение, головокружение	ЭКС	0	0	+	+	0	+	-	-	0	-	-
6	перебои	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	нет	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0
8	нет	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
9	перебои, сердцебиение	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0
10	нет	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	0
11	сердцебиение	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0

Примечание: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ЖТ — желудочковая экстрасистолия, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ЭКС — электрокардиостимулятор, CLC — синдром Клерка-Леви-Кристеско, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

PDF (в смартфоне пациента), но также в формате EDF (международный формат хранения цифровой ЭКГ, используемый с целью математической обработки её параметров).

Исследование сосредоточено на пациентах с БФ, имеющих кардиальные клинические проявления (сердцебиение, перебои в работе сердца, головокружение, дискомфорт в груди), документированные СА и ЭКГ-признаки в виде укорочения интервала PR, продолжительности зубца Р и ширины QRS, увеличения QT (QTc) [22]. Основные характеристики ЭКГ-нарушений у участников исследования, соответствующих критериям включения, касались наличия вольтажных признаков ГЛЖ и определялись в 64% (7 пациентов); регистрировались также сопутствующие аномалии реполяризации миокарда в виде патологической деформации конечной части желудочкового комплекса (7 пациентов). Документальные свидетельства СА исходно имелись у 3 пациентов, и указывали на наличие неустойчивой желудочковой тахикардии, наджелудочковой полиморфной тахикардии, наджелудочковой/желудочковой экстрасистолы; у 1 пациента имплантирован ЭКС по поводу атриовентрикулярной блокады III ст. ЭКГ-признаки ускорения деполяризации (укорочение PR, продолжительности зубца Р и QRS) и увеличения времени реполяризации (QT и QTc), регистрировались примерно у половины пациентов (45,5%; 5 пациентов); при этом у 2 пациентов они не были связаны с наличием ГЛЖ. Типичные для кардиомиопатии Фабри ЭхоКГ-признаки (без наличия фиброза при магнитно-резонансной томографии (МРТ)-исследовании) были обнаружены у 4 пациентов.

Небольшое количество исходно документированных СА в когорте, полученных с помощью традиционных ЭКГ-исследований, может быть связано как с ограничениями этих методов для целей мониторинга при БФ, так и с относительно небольшой долей пациентов с кардиомиопатией Фабри, как доказанной причиной СА. Ожидается, что в процессе ТМ (планируемая продолжительность в рамках исследования — 36 мес., возможно увеличение срока наблюдения) доля зарегистрированных СА будет возрастать в основном за счет пациентов с наличием ГЛЖ как вследствие ремоделирования левого желудочка и развития фиброза, так и за счет интенсивного долговременного мониторинга

ЭКГ. Наряду с этим предусмотренная в исследовании схема аутотрансляции, предписывающая обязательную регистрацию ЭКГ (1 раз/нед. в течение 1 мин вне зависимости от симптомов), повышает вероятность детекции СА у пациентов без признаков ГЛЖ, сердечной недостаточности и ранее диагностированных СА [23].

Внедрение технологий телемедицинского наблюдения может расширить доступность медицинской помощи для пациентов с БФ, особенно в условиях эпидемиологических ограничений и/или удаленности от лечебного учреждения. Эти задачи могут быть реализованы за счет снижения затрат, связанных с перемещением пациента, проведения своевременных адекватных вмешательств и улучшения коммуникации "пациент-врач" в рамках непрерывного мониторинга требуемых показателей.

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны, прежде всего, с детекцией преимущественно симптомных СА и обусловлено техническими возможностями используемого ЭКГ-регистратора (событий). Поскольку БФ — заболевание редкое, довольно сложной задачей является формирование выборки большого размера. Помимо этого, исследуемая когорта не может быть репрезентативной для всех лиц с БФ, поскольку сформирована целенаправленно в соответствии с целями исследования.

Заключение

Эффективное управление БФ нуждается в планировании дополнительных многоцентровых исследований, нацеленных на создание алгоритмов принятия тактических решений в ходе пожизненного кардиологического мониторинга, учитывающего особенности кардиоваскулярных проявлений данного заболевания. В статье представлен проект выполнения телемониторинга на основе mHealth-технологий, использующего ЭКГ-регистраторы событий для амбулаторного скрининга СА у пациентов с БФ.

Отношения и деятельность. Исследование выполняется в рамках Государственного задания № 056-00065-22-00 "Разработка методов и алгоритмов интеллектуального анализа медицинских данных для телемедицинской модели кардиоваскулярной профилактики и реабилитации".

Литература/References

1. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2102-11. doi:10.1093/ndt/gfp031.
2. Baig S, Vijapurapu R, Alharbi F, et al. Diagnosis and treatment of the cardiovascular consequences of Fabry disease. *QJM-Int J Med*. 2019;112(1):3-9. doi:10.1093/qjmed/hcy120.
3. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):367-73. doi:10.1016/j.ijcard.2008.03.007.
4. Moiseev AS, Merzhina EA, Safarova AF, et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022;31(3):14-21. (In Russ.) Моисеев А. С., Мершина Е. А., Сафарова А. Ф., и др. Вовлечение сердца при болезни Фабри: клинические особенности, кардиальный МРТ и трекинг-эхокардиография. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(3):14-21.

- на Е. А., Сафарова А. Ф. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(3):14-21. doi:10.32756/0869-5490-2022-3-22-29.
5. Vijapurapu R, Kozor R, Hughes DA, et al. A randomised controlled trial evaluating arrhythmia burden, risk of sudden cardiac death and stroke in patients with Fabry disease: the role of implantable loop recorders (RaILRoAD) compared with current standard practice. *Trials*. 2019;20(1):314. doi:10.1186/s13063-019-3425-1.
 6. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J*. 2013;34(11):802-08. doi:10.1093/eurheartj/ehs166.
 7. Acharya D, Robertson P, Kay GN, et al. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2012;35(12):738-40. doi:10.1002/clc.22047.
 8. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Fronn Cardiovasc Med*. 2016;3:7. doi:10.3389/fcvm.2016.00007.
 9. Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation*. 2007;116:e350-1. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107723387.
 10. Baig S, Edwards N, Kotecha D, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace*. 2018;20(F12):f153-61. doi:10.1093/europace/eux261.
 11. O'Mahony C, Coats C, Cardonna M, et al. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace*. 2011;13(12):1781-8. doi:10.1093/europace/eur267.
 12. Namdar M, Kampmann C, Steffel J, et al. PQ interval in patients with Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2010;105(5):753-6. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.056.
 13. Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, et al. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):197-202. doi:10.1016/j.ymgme.2012.05.011.
 14. Kharlap MS, Myasnikov RP, Pavlunina TO, et al. Cardiac phenotype of Fabry disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):80-3. (In Russ.) Харлап М. С., Мясников Р. П., Павлунина Т. О. и др. Кардиологический фенотип болезни Фабри. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(7):80-3. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-80-83.
 15. Weidemann F, Maier SK, Stork S, et al. Usefulness of an Implantable Loop Recorder to Detect Clinically Relevant Arrhythmias in Patients with Advanced Fabry Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;118(2):64-74. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.033.
 16. Mamchur SE, Khomenko EA, Chichkova TYu, et al. Non-invasive long-term ECG monitoring versus loop recorder implantation for management of atrial fibrillation: a pilot study. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(94):5-10. (In Russ.) Мамчур С. Е., Хоменко Е. А., Чичкова Т. Ю. и др. Неинвазивное длительное мониторирование электрокардиограммы против имплантации петлевого регистратора для оценки течения фибрилляции предсердий: пилотное исследование. *Вестник аритмологии*. 2018;94:5-10. doi:10.25760/VA-2018-94-5-10.
 17. Cantillon DJ, Loy M., Burkle A, et al. Association between off-site central monitoring using standardized cardiac telemetry and clinical outcomes among non-critically ill patients. *JAMA*. 2016;316:519-24. doi:10.1001/jama.2016.10258.
 18. Marston HR, Hadley R, Banks D, et al. Mobile Self-Monitoring ECG Devices to Diagnose Arrhythmia that Coincide with Palpitations: A Scoping Review. *Healthcare*. 2019;7(3):96. doi:10.3390/healthcare7030096.
 19. Acharya D, Doppalapudi H, Tallaj JA. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):283-91. doi:10.1016/j.ccep.2015.03.014.
 20. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Monitoring Fabry disease in adult patients. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416-27. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
 21. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol*. 2008;51(1):50-9. doi:10.1016/j.jjcc.2007.12.001.
 22. Khidirova LD, Magomedova AKh, Vasilenko AA, et al. Fabry's disease in cardiological aspect. *Medical alphabet*. 2020;7:22-7. (In Russ.) Хидирова Л. Д., Магомедова А. Х., Василенко А. А. и др. Болезнь Фабри в кардиологическом аспекте. *Медицинский алфавит*. 2020;7:22-7. doi:10.33667/2078-5631-2020-7-22-27.
 23. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(3):e12447. doi:10.1111%2Fanec.12447.