

**О.А. Єпанчинцева<sup>1,2</sup>, А.С. Солонович<sup>1</sup>, А.В. Бесага<sup>1</sup>, О.Й. Жарінов<sup>2</sup>**<sup>1</sup> ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

## Клінічний випадок хвороби Фабрі: цікава знахідка в пацієнта кардіохірургічного профілю

Хвороба Фабрі – це лізосомна хвороба накопичення, зчеплена з X-хромосою, яка призводить до порушення метаболізму глікосфінголіпідів унаслідок дефіциту лізосомної  $\alpha$ -галактозидази А. Каскад патологічних процесів, що виникає при цьому, в кінцевому підсумку може призводити до тяжких ускладнень з боку різних органів та систем, у тому числі й серцево-судинної системи. Однак враховуючи поліморфізм клінічних проявів, це захворювання часто залишається недіагностованим або діагностується на стадії термінальної поліорганної недостатності. Чинні клінічні рекомендації та настанови щодо ведення пацієнтів з хворобою Фабрі підкреслюють важливість ранньої діагностики захворювання для своєчасного призначення специфічної терапії, а також необхідність мультидисциплінарного підходу в лікуванні таких пацієнтів.

**Ключові слова:** хвороба Фабрі, спадкове захворювання, ішемічна хвороба серця.

**Посилання:** Єпанчинцева О.А., Солонович А.С., Бесага А.В., Жарінов О.Й. Клінічний випадок хвороби Фабрі: цікава знахідка в пацієнта кардіохірургічного профілю. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2022. № 1–2. С. 58–68.

**To cite this article:** Yepanchintseva OA, Solonovych AS, Besaga AV, Zharinov OI. Clinical case of Fabry disease: an interesting finding in cardiac surgery patient. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2022;1–2 (36):58-68 (in Ukr.).

**Х**вороба Фабрі (ХФ) – це спадкове захворювання, яке прогресує, зчеплене з X-хромосою, що є результатом мутацій гена GLA та пов'язане з порушенням метаболізму глікосфінголіпідів унаслідок дефіциту або відсутності лізосомальної  $\alpha$ -галактозидази А ( $\alpha$ -Gal A) [2, 47]. Функціонально значуще зниження активності вищезазначеного ферменту призводить до накопичення глоботріаозилцераміду (GL-3, Gb3) та його деацильованої форми, глоботріаозилсфінгозину (lyso-GL-3) у лізосомах клітин [12]. Особливо чутливими до накопичення Gb3 є клітини серця (кардіоміоцити, клітини провідної системи, ендотелій судин та фібробласти), нирок (подоцити, трубчасті, клубочкові, мезангіальні та інтерстиціальні клітини), нервової системи (нейрони у вегетативних та задніх кореневих гангліях), ендотелій судин та гладенькоком'язові клітини [2, 65]. Таким чином, ХФ призводить до розвитку поліорганної патології, що обумовлює

різноманіття клінічних проявів. Отже, такого пацієнта може зустріти у своїй практиці лікар будь-якої спеціальності: сімейний, дерматолог, офтальмолог, педіатр, генетик, невропатолог, кардіолог або нефролог.

### Клінічний випадок

Пацієнт Б., 61 рік, госпіталізований у ДУ «Інститут серця МОЗ України» у березні 2019 р. Основними скаргами були задишка та біль, що тисне, за грудниною при невеликих фізичних навантаженнях, загальна слабкість. Протягом останніх 5 років відзначав підвищення артеріального тиску до 170/100 мм рт. ст. З анамнезу відомо, що у 2006 р. у віці 48 років двічі переніс гострі порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом на тлі нормального артеріального тиску. У 2018 р. переніс передньоперегородковий інфаркт міокарда із зубцем Q та стентування передньої

міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА). У дитинстві пацієнта турбували біль та відчуття печії в кінцівках, які згодом минули. До госпіталізації приймав ацетилсаліцилову кислоту 75 мг, клопідогрель 75 мг, бісопролол 5 мг, раміприл 5 мг, розувастатин 20 мг, торасемід 5 мг.

Під час огляду відзначено помірно виражені набряки нижніх кінцівок. При аускультатії серця визначався правильний ритм, виражений систолічний шум на верхівці серця.

На ЕКГ реєстрували синусовий нерегулярний ритм з частотою 56–75 за 1 хв, на тлі ознак великовогнищевих змін передньоперегородкової стінки лівого шлуночка (ЛШ) спостерігали ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) з його систолічним перевантаженням (рис. 1).

Під час проведення ехокардіографії була виявлена асиметрична гіпертрофія стінок ЛШ з потовщенням міжшлуночкової перегородки до 1,7 см та її акінезією, товщина вільної стінки ЛШ становила 1,3 см. Ознак обструкції вихідного тракту (ОВТ) ЛШ не виявлено. Також відзначали комісуральний пролапс задньої стулки мітрального клапана в сегменті Р1 з вираженою мітральною недостатністю, невелику аортальну недостатність на тлі дилатації висхідного відділу аорти до 4,2 см, дилатацію лівих відділів серця (кінцеводіастолічний об'єм ЛШ – 231 мл, діаметр лівого передсердя – 4,8 см). Індекс

маси міокарда ЛШ за даними ЕхоКГ становив 187 г/м<sup>2</sup>. Відзначено діастолічну дисфункцію ЛШ за типом I: E/A = 0,6 (рис. 2). З огляду на ступінь мітральної недостатності, рекомендовано оперативну корекцію вади.

За даними загальноклінічного та біохімічного аналізів крові, значущих відхилень досліджених показників не виявлено. Рівень креатиніну становив 94 мкмоль/л, що відповідало швидкості клубочкової фільтрації за формулою EPI 75 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>). Рівень загального холестерину – 5,4 ммоль/л, тригліцеридів – 1,7 ммоль/л, холестерину ліпопротеїнів низької щільності – 3,2 ммоль/л, глюкози – 5,5 ммоль/л.

За даними дуплексного сканування брахіоцефальних артерій виявлено гемодинамічно незначущий атеросклероз загальної сонної артерії ліворуч зі зменшенням її просвіту до 30 %. За результатами ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено дифузні зміни печінки та підшлункової залози, ознаки жовчнокам'яної хвороби та ангіоліпоми правої нирки. Ендоскопічне дослідження виявило еритематозну гастропатію та ксантому шлунка.

Під час проведення коронарографії діагностовано рестеноз у ділянці стента ПМШГ ЛКА до 75 %, а також стеноз обвідної гілки (ОГ) ЛКА в дистальному відділі 85 %, стеноз правої коронарної артерії (ПКА) в дистальному відділі 75 %. Було виконано аортокоронарне шунтування

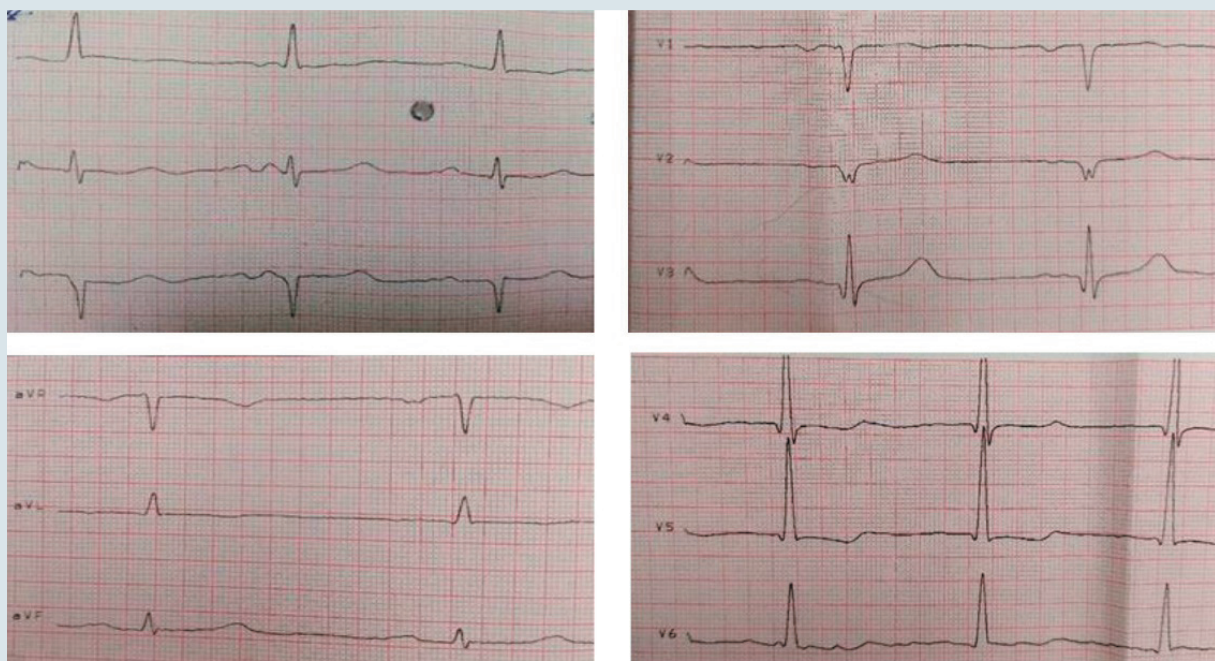


Рис. 1. ЕКГ у 12 відведеннях. Ритм синусовий, нерегулярний. PQ 0,20 с, QRS 0,08 с. Ознаки великовогнищевих змін передньоперегородкової ділянки ЛШ невизначеної давності та ознаки гіпертрофії ЛШ з його систолічним перевантаженням

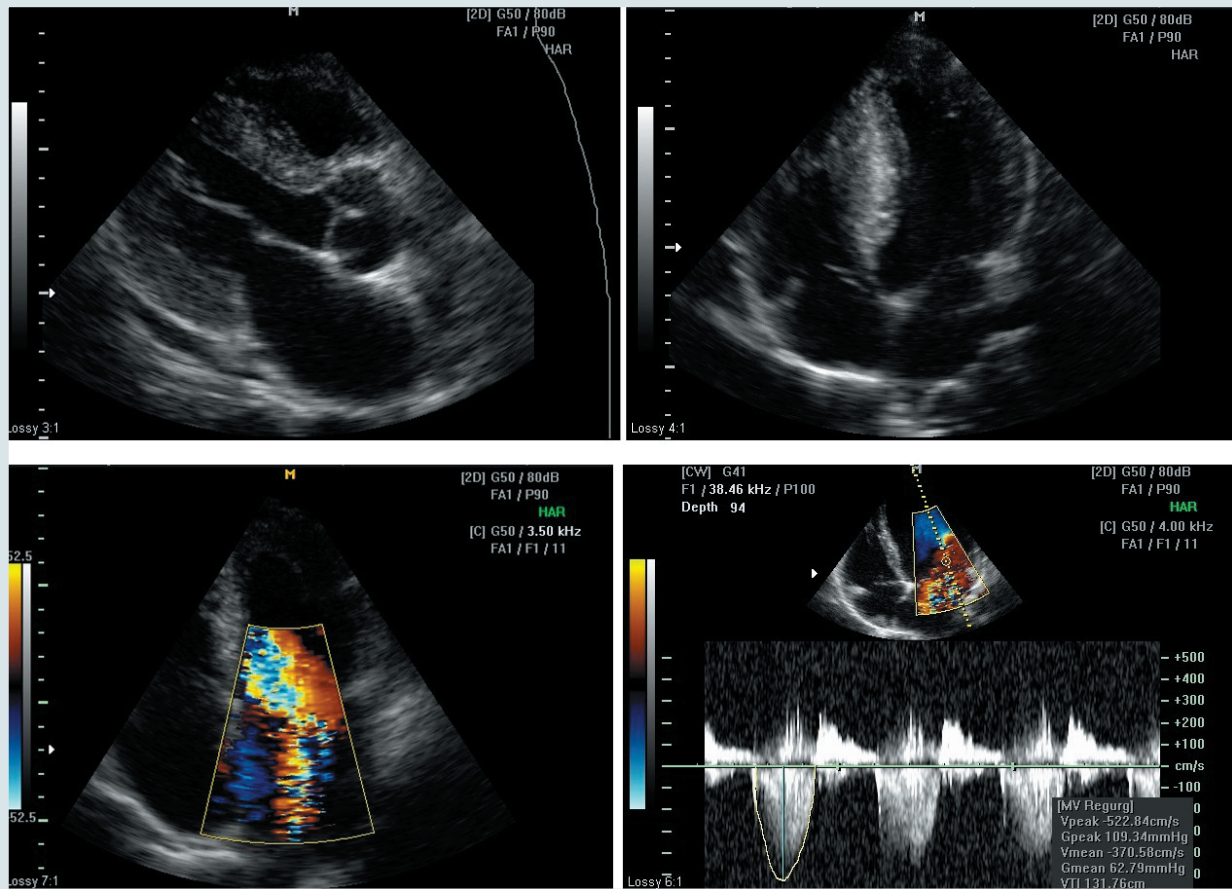


Рис. 2. Результати трансторакальної ехокардіографії у парастернальній позиції по довгій осі та в апікальній чотирикамерній позиції. Відзначено гіпертрофію стінок ЛШ, більше міжшлуночкової перегородки, виражену недостатність мітрального клапана

(секвенціальний шунт ОГ ЛКА і ПККА, лінійний шунт ПМШГ ЛКА) з пластикою хорд мітрального клапана в сегменті P2 та пластикою мітрального клапана опорним кільцем. Післяопераційний період був без особливостей, рана зажила первинним натягом.

З огляду на особливості анамнезу пацієнта (епізоди печії в кінцівках, інсульти на тлі нормального артеріального тиску), дані ехокардіографії (виражена гіпертрофія стінок ЛШ, яку не можна пояснити одним лише підвищенням артеріального тиском), пацієнту визначили рівень активності  $\alpha$ -галактозидази в сухій плямі крові, який свідчив про дефіцит цього ферменту у хворого. Пацієнт був скерований для проведення генетичного дослідження до Центру орфанних захворювань, де була підтверджена ХФ.

### Патогенетичні механізми

Випадки ХФ трапляються у всіх етнічних групах, але через її рідкісність визначити точну

частоту захворювання важко. За даними різних авторів, поширеність ХФ коливається від 1 : 17000 до 1 : 117000 [46, 79]. Програми скринінгу новонароджених, нещодавно запроваджені в деяких країнах, визначили наявність патологічного гена в одного хлопчика з 1300–3000 обстежених, в однієї дівчинки – з 400 [2, 20].

Ген GLA картований на довгому плечі X-хромосоми (Xq22.1), тому ХФ є X-зчепленою патологією з неповною пенетрантністю в жінок (що обумовлено інактивациєю «здорової» X-хромосоми під час ембріонального розвитку). Приблизно в 95 % випадках хворі успадковують дефектний ген від одного з батьків (чоловіки – від матері, жінки – від матері або від батька), але близько 5 % випадків пов'язані з так званими мутаціями *de novo* [1].

Механізми, за допомогою яких накопичення Gb-3 призводить до дисфункції клітин та пошкодження внутрішніх органів, на сьогодні вивчені недостатньо [42]. Вважається, що надлишок Gb-3 може впливати на функцію мітохондрій, або без

Таблиця

## Типові симптоми хвороби Фабрі залежно від віку

Час початку	Симптоми
Дитинство та підлітковий вік (≤ 16 років)	Нейропатичний біль Офтальмологічні аномалії: вихороподібна кератопатія ( <i>cornea verticillata</i> ), звивистість кровоносних судин сітківки Порушення слуху Дисгідроз (гіпогідроз та гіпергідроз) Підвищена чутливість до тепла і холоду Порушення з боку шлунково-кишкового тракту та біль у животі Млявість і втома Ангіокератоми Можливий початок ниркових та серцевих проявів: мікроальбумінурія, протеїнурія, зниження варіабельності серцевого ритму
Ранній дорослий вік (17–30 років)	Прогресування будь-якого із зазначених вище симптомів Протеїнурія та ниркова недостатність, яка прогресує Кардіоміопатія Транзиторні ішемічні атаки, інсульти Порушення форми обличчя: поглиблення чола, повнота навколо очних ямок, густі брови та грубі риси обличчя, виражені ніс та вуха
Пізній дорослий вік (> 30 років)	Погіршення будь-якого з перерахованих вище симптомів Серцеві прояви: ГЛШ, стенокардія, порушення ритму та провідності, задишка Інсульт і транзиторні ішемічні атаки Остеопенія та остеопороз

посередньо шляхом накопичення всередині їх мембран, або опосередковано шляхом запобігання мітофагії [1]. Ймовірно, це сприяє зменшенню активності ферментів дихального ланцюга, що було показано на прикладі фібробластів [72]. З іншого боку, було продемонстровано, що накопичення субстрату та пошкодження органел викликають оксидативний стрес [1, 14]. Gb-3 сприяє підвищенню вироблення й експресії прозапальних цитокінів [12], опосередковує апоптоз [10, 23] та індукує ендотеліальну дисфункцію [41]. Виявлено, що LysoGb3 інгібує ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), внаслідок чого порушується утворення оксиду азоту [32]. Lyso-Gb3, продукт дезацильовання Gb-3, пригнічує активність  $\alpha$ -галактозидази А та сприяє проліферації клітин гладенької мускулатури [69], що, ймовірно, сприяє потовщенню комплексу інтима – медія. Підвищена проліферація ендотелію та його дисфункція можуть призводити до оклюзії судин, ішемії або інфаркту міокарда. Васкулопатія також призводить до утворення мікроаневризму у судинах сітківки та кон'юнктиви, телеангієктазій та ангіокератом.

У головному мозку відзначається багатоголища оклюзія судин малого діаметра, яка прогресує. У молодих пацієнтів з інсультом на тлі ХФ спостерігається низький рівень тромбомодуліну та підвищений рівень інгібітора активатора плазміногену, що свідчить про протромботичну

природу захворювання [54]. Внаслідок відкладення Gb-3 у вегетативних гангліях та мієліновій оболонці порушується вазомоторна реактивність судин, що пояснює непереносимість пацієнтами коливань температур [29]. Крім того, підвищена концентрація Lyso-Gb3 пошкоджує ноцицептивні нейрони, що обумовлює виникнення нейропатичного болю й акропарестезій [3, 13].

У нирках Gb3 накопичується в клубочках та дистальних відділах каналців [58], що призводить до розвитку інтерстиціального фіброзу та гломерулосклерозу з подальшим зниженням швидкості клубочкової фільтрації, яке прогресує, аж до потреби в нирково-замісній терапії [73].

Gb-3 накопичується в різних клітинах серця: кардіоміоцитах, клітинах провідної системи, фібробластах клапанів, ендотеліальних та гладеньком'язових клітинах судин [45]. Ураження серця при ХФ має тенденцію до прогресування. Накопичення патогенного субстрату в кардіоміоцитах викликає активацію патологічних сигнальних шляхів, що своєю чергою призводить до некрозу, апоптозу та фіброзу, при цьому ступінь ураження прямо корелює з тяжкістю захворювання та віком [33, 75]. Виснаження запасів енергії в кардіоміоцитах, обумовлене розвитком оксидативного стресу, запускає каскад метаболічних порушень [25]. Дослідження, проведене А. Frustaci та співавторами, показало, що у 56 % пацієнтів з ХФ за даними ендоміокардаль-

ної біопсії спостерігається міокардит, який виявляється ще до розвитку ГЛШ та появи пізнього накопичення гадолінію за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), його частота прямо корелює з тяжкістю захворювання. Міокардит є імуніопосередкованим, антикардіальні та антиміозинові антитіла виявляються у всіх пацієнтів з ХФ та міокардитом [14, 26].

## Симптоматика

Ураження багатьох органів та систем при ХФ визначає різноманітність та неспецифічність клінічної симптоматики [45] (таблиця). При цьому відсутність поліорганных проявів не заперечує діагноз. Мутації GLA, що спричиняють практично нульову ферментативну активність, асоціюються з тяжкими і ранніми класичними фенотипами, які характеризуються розвитком клінічних проявів у дитячому або підлітковому віці [5, 15]. На противагу цьому, мутації GLA, що призводять до залишкової ферментативної активності, пов'язані з пізніми фенотипами, які виявляються розвитком серцевих, ниркових та/або цереброваскулярних порушень у дорослому віці [17, 76]. При цьому жінки-гетерозиготи є не лише носіями захворювання, вони також можуть мати певні клінічні прояви, спектр яких широко коливається від безсимптомного до повномасштабного захворювання, такого ж тяжкого, як і в уражених чоловіків [30, 79].

## Кардіальні прояви хвороби Фабрі

Симптоми ураження серцево-судинної системи зазвичай з'являються з третього десятиліття життя [55]. Основними кардіальними проявами ХФ є ГЛШ, порушення ритму та провідності, клапанна патологія, стенокардія та серцева недостатність. Вторинна артеріальна гіпертензія виникає внаслідок порушення ниркової функції [20].

Ураження провідної системи серця на ранніх стадіях захворювання характеризується укороченням інтервалу PQ без ознак наявності додаткового шляху проведення, порушенням процесів реполяризації та ознаками ГЛШ [50]. Для більш пізніх стадій ХФ характерні брадикардія, атріоventрикулярні блокади різного ступеня, блокади ніжок пучка Гіса [31, 56], унаслідок чого може виникати потреба в імплантації штучного водія ритму. Відкладення Gb-3 у передсердях [60], ГЛШ і дилатація передсердь унаслідок діастолічної дисфункції та підвищення тиску наповнення ЛШ є механізмами розвитку фібриляції передсердь, яка трапляється у 5 % чоловіків та 3 % жінок із ХФ [61, 71]. За даними дослідження

J.S. Shah та співавторів, серед 78 пацієнтів з ХФ персистентну фібриляцію передсердь спостерігали у 3,9 %, пароксизмальну форму фібриляції передсердь – у 13,3 %, пароксизми нестійкої шлуночкової тахікардії – у 8,3 % пацієнтів [70]. Як шлуночкова тахікардія, так і брадіаритмії є можливими причинами кардіальної смерті при ХФ, тому пацієнтам із кардіальними проявами захворювання рекомендується регулярно проводити добове моніторування ЕКГ [39].

Ехокардіографія – основний метод діагностики і моніторингу кардіоміопатії при ХФ. За даними різних досліджень, 3–12 % пацієнтів з незрозумілою ГЛШ мають ХФ [51]. У більшості випадків ГЛШ є симетричною та не викликає ОВТ ЛШ [80]. Однак можливі й інші варіанти, такі як апікальна гіпертрофія і гіпертрофія міжшлуночкової перегородки, що можуть супроводжуватися динамічною ОВТ ЛШ за рахунок передньосистолічного руху стулки мітрального клапана [11]. З прогресуванням фіброзу стінки ЛШ можуть ставати а- або гіпокінетичними. Іншими типовими ехокардіографічними ознаками при ХФ є потовщення папілярних м'язів і гіпертрофія правого шлуночка. Діастолічна функція є нормальною лише на ранніх стадіях захворювання, однак у міру прогресування патологічного процесу вона порушується аж до рестриктивного типу, що асоціюється з несприятливим прогнозом [53].

Фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) при ХФ зазвичай збережена, однак вона може знижуватися при розвитку поширеного фіброзу, супутній ішемічній хворобі серця та шлуночкової диссинхронії [39, 43]. Дилатація порожнини ЛШ та зниження ФВЛШ супроводжуються появою симптомів застійної серцевої недостатності.

Коронарна недостатність при ХФ також може бути обумовлена не лише атеросклерозом, а й зменшенням щільності капілярів та інфільтрацією патологічним субстратом ендотеліальних клітин, м'язового шару артеріол і капілярів [38].

Часто спостерігаються потовщення і деформація стулок мітрального й аортального клапанів з легкою або помірною регургітацією. У невеликій кількості пацієнтів спостерігається пролапс мітрального клапана та/або тяжка мітральна регургітація внаслідок дегенерації стулок, що потребує хірургічної корекції [40].

ХФ може також призводити до дилатації аорти, особливо в чоловіків. Її поширеність зростає з віком та не залежить від підвищення артеріального тиску, а пов'язана з дегенеративними змінами стінки аорти внаслідок накопичення гліколіпідного субстрату [6].

МРТ серця з гадолінієм дозволяє виявити фіброз, який найчастіше локалізується в середньо-

му шарі задньобічної стінки ЛШ [48]. Наявність поширеного фіброзу пов'язана зі зниженням відповіді на ензимозамісну терапію (ЕЗТ) та з підвищенням ризику виникнення шлуночкової аритмії [16]. У деяких пацієнтів, особливо жінок, ділянки замісного фіброзу можна виявити до розвитку ГЛШ [34]. МРТ серця може бути корисною для виявлення апікальної ГЛШ та для оцінки гіпертрофії папілярних м'язів – раннього маркера ураження серця при ХФ [48].

## Діагностика

Постановка діагнозу ХФ часто відкладається щонайменше на 3 роки, а часто і на більш ніж 20 років після появи перших симптомів [27]. Діагностика починається з ретельного збору анамнезу захворювання та сімейного анамнезу, фізикального обстеження, генетичного тестування. Деякі клінічні дані та ознаки, наприклад, акропарестезія, ангіокератома і *cornea verticillate* є високоспецифічними щодо ХФ [44]. Перелік додаткових інструментальних методів обстеження визначається переважанням та ступенем ураження певних органів і систем.

Якщо результати клінічного обстеження дозволяють запідозрити ХФ, проводиться біохімічне та/або генетичне тестування. Визначення активності  $\alpha$ -галактозидази А в лейкоцитах або в сухій плямі крові зазвичай підтверджує діагноз у чоловіків. Рівень активності  $\alpha$ -галактозидази А < 5 % є високоспецифічним щодо встановлення діагнозу класичної ХФ [66]. У жінок-гетерозигот активність  $\alpha$ -галактозидази часто перебуває в межах норми, тому для підтвердження діагнозу необхідне проведення генетичного аналізу [28]. За даними бельгійського дослідження з участю 1000 пацієнтів з інсультом, у чотирьох пацієнток, гетерозиготних за відомими мутаціями гена GLA, була діагностована ХФ [81]. Ці дані підтверджують перевагу прямого генотипування жінок над іншими скринінговими стратегіями. Перед початком специфічної терапії необхідно верифікувати точний варіант мутації GLA в осіб обох статей. На сьогодні ідентифіковано більше 400 мутацій, що призводять до ХФ. Більшість із них є унікальними для кожної для сім'ї. Дедалі частіше хворобу діагностують шляхом аналізу родоводу після встановлення діагнозу в одного із членів сім'ї [59].

Визначення концентрації Gb3 у плазмі крові та сечі може бути корисним і надавати додаткову інформацію, наприклад для оцінювання ефективності ЕЗТ та стратифікації ризику несприятливого прогнозу [24]. Однак у деяких пацієнтів, особливо із «серцевим» варіантом ХФ, рівень

Gb3 може бути в межах норми. Тому роль зазначеного вище біомаркера в таких пацієнтів наразі потребує уточнення [74].

## Лікування

Ефективне лікування ХФ потребує мультидисциплінарного підходу із залученням лікарів різних спеціальностей та передбачає специфічну і симптоматичну терапію.

Ферментна замісна терапія (ФЗТ) показана всім симптомним пацієнтам з класичним захворюванням, включаючи дітей, при появі перших ознак ураження органів. Наразі доступні три препарати рекомбінантної ФЗТ: агальсидаза альфа – Replagal (Shire), агальсидаза бета – Fabrazyme (Sanofi–Genzyme) та агальсидаза бета – Fabagal (ISU Abxis). Основна відмінність між ними полягає в призначеній дозі, яка в п'ять разів вища для агальсидази бета (1,0 мг/кг кожні 2 тижні), ніж для агальсидази альфа (0,2 мг/кг кожні 2 тижні). Препарати вводяться внутрішньовенно [39, 47].

Введений фермент потрапляє в лізосоми через специфічні рецептори, розташовані на поверхні клітин-мішеней. Усунення метаболічних і патологічних відхилень у клітинах і тканинах є ключовою терапевтичною ціллю ФЗТ [78]. Ці зміни своєю чергою повинні привести до поліпшення симптомів та запобігання виникненню ускладнень захворювання. Рекомендується періодично перевіряти наявність імуноглобулінів G (IgG) антитіл до агальсидази в пацієнтів [8]. Утворення IgG антитіл є відносно частим явищем та спостерігалось при обох формах рекомбінантної агальсидази в пацієнтів чоловічої статі з більш тяжкими мутаціями (особливо в тих, у яких повністю відсутній синтез  $\alpha$ -Gal A) [2, 4].

У серпні 2018 р. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) схвалило мігаластат (Galafold) для лікування дорослих зі специфічними патогенними варіантами GLA [21]. Зв'язуючись і стабілізуючи ендогенну  $\alpha$ -Gal A, мігаластат забезпечує транспорт ферменту з ендоплазматичної мережі в лізосоми, де  $\alpha$ -Gal A може руйнувати накопичені гліколіпіди GL-3 та Gb3 [77]. Ефективність терапії мігаластатом була підтверджена клінічними дослідженнями FACETS і ATTRACT. Дослідження FACETS показало, що лікування мігаластатом підвищувало ендогенну активність  $\alpha$ -Gal A, стабілізувало швидкість клубочкової фільтрації нирок, зменшувало індекс маси міокарда ЛШ та зменшувало симптоми діареї в пацієнтів з класичним фенотипом ХФ [22]. Результати дослідження ATTRACT показали, що порівняно з ЕЗТ мігаластат мав зіставний вплив

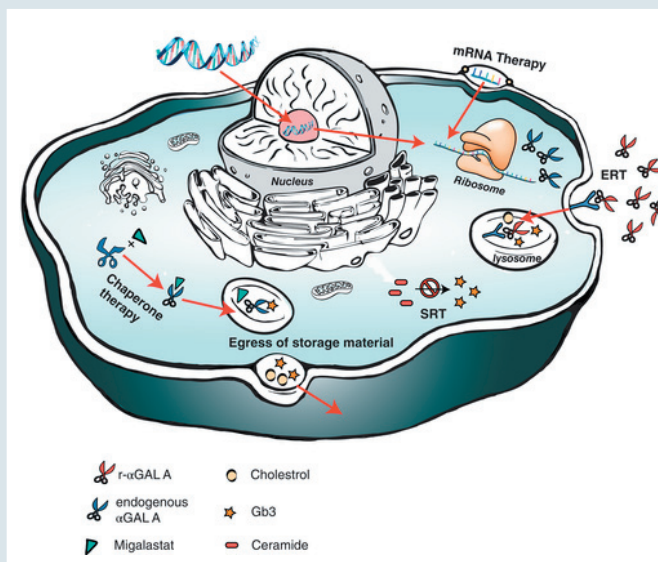


Рис. 3. Огляд різних підходів до лікування хвороби ХФ. ЕЗТ спрямована на відновлення дефектного гена  $\alpha$ -GAL A. Шаперони зв'язуються з активним центром нестабільної  $\alpha$ -GAL A, допомагаючи її транспорту в лізосоми. Субстратна відновна терапія спрямована на синтез глікофінголіпідів, щоб зменшити утворення Gb3 та його похідних. Генна терапія спрямована на корекцію основного генетичного дефекту ХФ. Терапія матричною рибонуклеїновою кислотою індукуює транзиторну ендегенну продукцію  $\alpha$ -GAL A. Вихід Gb3 потенційно можна стимулювати, посилюючи виведення холестерину [77]

на ниркову функцію і, можливо, краще знижував індекс маси міокарда ЛШ. При переході з ЕЗТ на мігаластат рівень Gb3 у плазмі крові залишався низьким і стабільним [68].

Наразі проводяться дослідження в напрямку генної терапії ХФ, а також розглядаються можливості використання ензимних активаторів і молекул, що модифікують активність гена GLA [18, 77] (рис. 3).

Лікування серцево-судинних проявів ХФ симптоматичне. Рекомендовано контролювати фактори серцево-судинного ризику, зокрема дисліпідемію та артеріальну гіпертензію [63]. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II слід застосовувати в пацієнтів із ГЛШ, систолічною дисфункцією ЛШ та серцевою недостатністю, а також при наявності протеїнуриї з метою нефропротекції [62]. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів показані пацієнтам із серцевою недостатністю і зниженою ФВЛШ, також їхнє застосування може бути розглянуто у хворих зі збереженою ФВЛШ за наявності симптомів [39]. Однак ці препарати необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з нефропатією через можливий розвиток гіперкаліємії або посилення ниркової функції [19]. Досвіду застосування сакубітрілу/валсартану при ХФ немає.

Бета-адреноблокатори рекомендуються для полегшення симптомів ОВТ ЛШ або для кон-

тролю частоти серцевих скорочень при фібриляції/тріпотінні передсердь, їх також варто розглянути в пацієнтів зі стенокардією або серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією ЛШ [39]. Верапаміл і дилтіазем можуть бути розглянуті для лікування стенокардії та рекомендовані для корекції симптомів, обумовлених ОВТ ЛШ. Утім зазначені вище препарати мають застосовуватися з обережністю через схильність пацієнтів з ХФ до розвитку хронотропної недостатності, брадикардії та порушення атріовентрикулярної провідності, тому таким пацієнтам рекомендовано періодично проводити амбулаторне моніторування ЕКГ [49]. Інколи безпечною альтернативою для лікування стенокардії можуть бути дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів [35, 49]. Міектомію виконують у рідкісних випадках тяжкої ОВТ ЛШ при розвитку тяжких симптомів серцевої недостатності або синкопе [9]. Септальна алкогольна абляція успішно застосовується для лікування симптомної ОВТ ЛШ, резистентної до медикаментозної терапії [81].

Петльові діуретики варто розглянути для лікування симптомів застійних явищ у пацієнтів із серцевою недостатністю [36, 57]. У випадках, коли набряки пов'язані з порушеннями ниркової функції або лімфедемою, такі пацієнти можуть бути нечутливими до діуретичної терапії [37].

Ефективність кардіоресинхронізаційної терапії може бути обмеженою при розвитку поши-

реного фіброзу міокарда [67]. Незважаючи на це, застосування кардіоресинхронізаційної терапії слід розглянути в симптомних пацієнтів з ФВЛШ < 50 % і тривалістю комплексу QRS більше 120 мс [9, 19]. У хворих з ФВЛШ ≤ 35 % показання до кардіоресинхронізаційної терапії визначають відповідно до чинних настанов Європейського товариства кардіологів [7, 64]. Пароксизми нестійкої шлуночкової тахікардії – доволі часта знахідка під час добового моніторингу ЕКГ у пацієнтів з ХФ. Стійка мономорфна шлуночкова тахікардія трапляється рідко і може бути пов'язана з ділянками фіброзу міокарда. В таких пацієнтів повинна розглядатися імплантація кардіовертера-дефібрилятора [64].

Особам, які перенесли інсульт або інфаркт міокарда, слід починати антиагрегантну терапію. Хоча на цей час жодна зі шкал оцінки ризику інсульту не була валідизована для пацієнтів з ХФ, при виникненні фібриляції або тріпотіння передсердь призначається антикоагулянтна терапія [39].

Слід уникати застосування аміодарону пацієнтам із ХФ, оскільки він викликає лізосомну дисфункцію та може спричинити погіршення клінічного стану. Індукуючи фосфоліпідоз шляхом інгібування лізосомної деградації фосфоліпідів, аміодарон може знижувати ефективність ЕЗТ [81].

## Висновки

Діагностика ХФ є доволі складним завданням для клініциста, особливо у випадках пізнього

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: написання проекту статті, редагування – О.Є., О.Ж.; збір матеріалу – А.С., А.Б.; огляд літератури – А.С.*

## Література

1. Волгина С.Я. Болезнь Фабри. *Практическая медицина (научно-практический медицинский журнал)*. 2012. № 7 (62). С. 75–79.
2. Горovenko Н.Г., Лещина О.М., Дороніна Я.Г. та ін. Хвороба Фабрі: клінічна настанова, заснована на доказах. 2018. 79 с.
3. Фирсов К.В., Котов А.С. Неврологические проявления при болезни Фабри. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016. № 116 (9). С. 98–105. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169198-105>
4. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Bichet DG, Khan A, Iwanochko M, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, West ML, Hughes DA, Hollak CEM. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. 2018;55(5):351–8. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104863.
5. Azevedo O, Gal A, Faria R, Gaspar P, Miltenberger-Miltenyi G, Gago F, Dias F, Martins A, Rodrigues J, Reimao P, Pereira O, Simoen S, Lopez E, Guimaraes MJ, Sousa N, Cunha D. Founder effect of Fabry disease due to p.F113L mutation: clinical profile of a late-onset phenotype. *Mol Genet Metab*. 2020;129:150–60.
6. Barbey F, Qanadli S, Juli C, Brackch N, Palaek T, Rizzo E, Jeanrenaud X, Eckhardt B, Linhart A. Aortic remodeling in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2010;31(3):347–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009789>
7. Barold SS. Arrhythmias: changing indications for biventricular pacing in bradycardia. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:436–8. doi: 10.1038/ncardio.2013.88.
8. Bénichou B, Goyal S, Sung C, Norfleet AM, O'Brien F. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2009;96:4–12. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.10.004.
9. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15:1070–118. doi:10.1093/europace/eut206. Epub 2013 Jun 24.
10. Brogden G, Shammas H, Maalouf K, Samara LN, Wetzel G, Amiri M, Köckritz-Blickwede M, Das AM, Naim HY. Case study on the pathophysiology of Fabry disease: abnormalities of

- cellular membranes can be reversed by substrate reduction in vitro. *Biosci Rep*. 2017;37(2):BSR20160402. doi:10.1042/BSR20160402. PMID: 28351893; PMCID: PMC5408660.
11. Calcagnino M, O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Janagarajan K, Mehta A, Hughes D, Murphy E, Lachmann R. Exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with Anderson–Fabry disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:88–9.
  12. Chan B, Adam DN. A Review of Fabry Disease. *Skin Therapy Lett*. 2018;23(2):4–6. PMID: 29562089.
  13. Choi L, Vernon J, Kopach O, Minett MS, Mills K, Clayton PT, Meert T, Wood JN. The Fabry disease-associated lipid Lyso-Gb3 enhances voltage-gated calcium currents in sensory neurons and causes pain. *Neurosci Lett*. 2015;594:163–8. doi:10.1016/j.neulet.2015.01.084.
  14. De Francesco PN, Mucci JM, Ceci R, Fossati CA, Rozenfeld PA. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):93–9. doi:10.1016/j.ymgme.2013.02.003.
  15. Desnick RJ, Blieden LC, Sharp HL, Hofschire PJ, Moller JH. Cardiac valvular anomalies in Fabry disease. Clinical, morphological, and biochemical studies. *Circulation*. 1976;54(5):818–25. doi: 10.1161/01.cir.54.5.818. PMID: 824066.
  16. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, Iwanochko RM, Thavendiranathan P, Crean AM. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:14. doi: 10.1186/s12968-016-0233-6.
  17. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet*. 2018;55(4):261–8. doi:10.1136/jmedgenet-2017-105080.
  18. Domm JM, Wootton SK, Medin JA, West ML. Gene therapy for Fabry disease: Progress, challenges, and outlooks on gene-editing. *Mol Genet Metab*. 2021;134(1–2):117–31. doi:10.1016/j.ymgme.2021.07.006.
  19. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
  20. Eng C, Germain D, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RG, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2008;8:539–48. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000237866.70357.c6>.
  21. FDA approves new treatment for a rare genetic disorder, Fabry disease. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/1FDA>.
  22. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivetto I, Ortiz D, Ohashi T, Hamazaki T, Skuban N, Yu J, Barth JA, Nicholls K. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1–2):219–28. doi:10.1016/j.ymgme.2020.07.007.
  23. Ferraz MJ, Kallemeijn WW, Mirzaian M, Herrera Moro D, Marques A, Wisse P, Boot RG, Willems LI, Overkleeft HS, Aerts JM. Gaucher disease and Fabry disease: new markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(5):811–25. doi:10.1016/j.bbali.2013.11.004.
  24. Ferreira S, Auray-Blais C, Boutin M, Lavoie P, Nunes JP, Martins E, Garman S, Oliveira JP. Variations in the GLA gene correlate with globotriaosylceramide and globotriaosylsphingosine analog levels in urine and plasma. *Clin Chim Acta*. 2015;447:96–104. doi:10.1016/j.cca.2015.06.003.
  25. Frustaci A, Chimenti C, Doheny D, Desnick RJ. Evolution of cardiac pathology in classic Fabry disease: Progressive cardiomyocyte enlargement leads to increased cell death and fibrosis, and correlates with severity of ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2017;248:257–62. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.079. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28688718.
  26. Frustaci A, Verardo R, Grande C, Galea N, Piselli P, Carbone I, Alfano M, Russo MA, Chimenti C. Immune-mediated myocarditis in Fabry disease cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009052. doi:10.1161/JAHA.118.009052. PMID: 30371172; PMCID: PMC6201436.
  27. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:30. doi:10.1186/1750-1172-5-30. PMID: 21092187; PMCID: PMC3009617.
  28. Germain DP, Foulhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, Rivera S, Deschênes G, Lacombe D. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin genetics*. 2019;96(2):107–17. <https://doi.org/10.1111/cge.13546>.
  29. Hilz MJ, Kolodny EH, Brys M, Stemper B, Haendl T, Marthol H. Reduced cerebral blood flow velocity and impaired cerebral autoregulation in patients with Fabry disease. *J Neurol*. 2004;251(5):564–570. doi:10.1007/s00415-004-0364-9. PMID: 15164189.
  30. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, Lemay R, Martins AM, Mauer M, Ortiz A, Patel MR, Sims K, Waldek S, Warnock DG, Wilcox WR. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1–2):151–9. doi:10.1016/j.ymgme.2016.06.007. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27510433.
  31. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J*. 1992;68(3):323–5. doi:10.1136/hrt.68.9.323.
  32. Kaissarian N, Kang J, Shu L, Ferraz MJ, Aerts JM, Shayman JA. Dissociation of globotriaosylceramide and impaired endothelial function in  $\alpha$ -galactosidase-A deficient EA.hy926 cells. *Mol Genet Metab*. 2018;125(4):338–44. doi:10.1016/j.ymgme.2018.10.007. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30413389; PMCID: PMC6554739.
  33. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, Overkleeft HS, Aerts JMFG, Artola M. Fabry disease: molecular basis, pathophysiology, diagnostics and potential therapeutic directions. *Biomolecules*. 2021;11(2):271. doi:10.3390/biom11020271. PMID: 33673160; PMCID: PMC7918333.
  34. Kozor R, Grieve SM, Tchan MC, Callaghan F, Hamilton-Craig C, Denaro C, Moon JC, Figtree GA. Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. *Heart*. 2016;102(4):298–302. doi:10.1136/heartjnl-2015-308494. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26729695.
  35. Lenders M, Brand E. Fabry disease: the current treatment landscape. *Drugs*. 2021;81(6):635–45. doi:10.1007/s40265-021-01486-1. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33721270; PMCID: PMC8102455.
  36. Lenders M, Hennermann JB, Kurschat C, Rolfs A, Canaan-Kühl S, Sommer C, Üçeyler N, Kampmann C, Karabul N, Giese AK, Duning T, Stypmann J, Krämer J, Weidemann F, Brand SM, Wanner C, Brand E. Multicenter Female Fabry Study (MFFS) – clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):88. doi:10.1186/s13023-016-0473-4. PMID: 27356758; PMCID: PMC4928260.
  37. Lidove O, Zeller V, Chicheportiche V, Meyssonier V, Sené T, Godot S, Ziza JM. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):421–6. doi:10.1016/j.jbspin.2015.11.001. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26697993.
  38. Linhart A. The heart in Fabry disease. Perspectives from 5 years of FOS. *Oxford PharmaGenesis*, 2006. Chapter 20. PMID: 21290675.
  39. Linhart A, Germain DP, Olivetto, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, Namdar M, Pieroni M, Hagege A, Cecchi F, Gimeno JR, Limongelli G, Elliott P. An expert

- consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(7):1076–96.
40. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, Zeman J, Ledvinová J, Poupetová H, Elleder M, Aschermann M. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J*. 2000;139(6):1101–8. doi:10.1067/mhj.2000.105105. PMID: 10827394.
  41. Loso J, Lund N, Avanesov M, Muschol N, Lezius S, Cordts K, Schwedhelm E, Patten M. Serum biomarkers of endothelial dysfunction in Fabry associated cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovasc med*. 2018;5:108. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00108>
  42. Lücke T, Höppner W, Schmidt E, Illsinger S, Das AM. Fabry disease: reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts. *Mol Genet Metab*. 2004;82(1):93–7. doi:10.1016/j.ymgme.2004.01.011. PMID: 15110329.
  43. Marek J, Palecek T, Magne J, Lavergne D, Boulogne C, Fadel BM, Jaccard A, Linhart A, Mohty D. Comparison of echocardiographic parameters in Fabry cardiomyopathy and light-chain cardiac amyloidosis. *Echocardiography*. 2018;35(11):1755–63. doi:10.1111/echo.14144. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30247786.
  44. Mauhin W, Benveniste O, Amelin D, Montagner C, Lamari F, Caillaud C, Douillard C, Dussol B, Leguy-Seguin V, D'Halluin P, Noel E, Zenone T, Matignon M, Maillot F, Ly KH, Besson G, Willems M, Labombarda F, Masseur A, Lavigne C, Lidove O. Cornea verticillata and acroparesthesia efficiently discriminate clusters of severity in Fabry disease. *PLoS one*. 2020;15(5):e0233460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233460>
  45. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, Rolfs A, Rivera A, Waldek S, Germain DP. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM*. 2010;103(9):641–59. doi:10.1093/qjmed/hcq117. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20660166.
  46. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–54. doi:10.1001/jama.281.3.249. PMID: 9918480.
  47. Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2020;1864(1):129437. doi:10.1016/j.bbagen.2019.129437. Epub 2019 Sep 14. PMID: 31526868; PMCID: PMC6981246.
  48. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2151–5. doi:10.1016/j.ehj.2003.09.017. PMID: 14643276.
  49. Motabar O, Sidransky E, Goldin E, Zheng W. Fabry disease – current treatment and new drug development. *Curr Chem Genomics*. 2010;23(4):50–6. doi:10.2174/1875397301004010050. PMID: 21127742; PMCID: PMC2995157
  50. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Lüscher TF, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart*. 2011;97(6):485–90. doi:10.1136/hrt.2010.211789. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21270075.
  51. National Fabry Disease Foundation. <https://www.fabrydisease.org/index.php/component/content/article?id=130>.
  52. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, Machann W, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):592–601. doi:10.1016/j.jcmg.2011.01.020. PMID: 21679893.
  53. Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breunig F, Strotmann J, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(1):37–43. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.017. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21084151.
  54. Ohshima T, Murray GJ, Swaim WD, Longenecker G, Quirk JM, Cardarelli CO, Sugimoto Y, Pastan I, Gottesman MM, Brady RO, Kulkarni AB. alpha-Galactosidase A deficient mice: a model of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(6):2540–4. doi:10.1073/pnas.94.6.2540. PMID: 9122231; PMCID: PMC20124.
  55. Oliveira JP, Nowak A, Barbey F, Torres M, Nunes JP, Teixeira-E-Costa F, Carvalho F, Sampaio S, Tavares I, Pereira O, Soares AL, Carmona C, Cardoso MT, Jurca-Simina IE, Spada M, Ferreira S, Germain DP. Fabry disease caused by the GLA p.Phe113Leu (p.F113L) variant: Natural history in males. *Eur J Med Genet*. 2020;63(2):103703. doi:10.1016/j.ejmg.2019.103703. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31200018.
  56. O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, Lachmann R, Mehta A, Hughes D, Elliott PM. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace*. 2011;13(12):1781–8. doi:10.1093/europace/eur267. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21856674.
  57. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB; FOS Investigators. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):331–7. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08002.x. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17573884.
  58. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, Villalobos J, Vujkovic B, Waldek S, Wanner C, Warnock DG. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(3):769–75. doi:10.1093/ndt/gfp554. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19846394.
  59. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S, Wallace E, Weidemann F, Wilcox WR. 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. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29530533.
  60. Palecek T, Dostalova G, Kuchynka P, Karetova D, Bultas J, Elleder M, Linhart A. Right ventricular involvement in Fabry disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1265–8. doi:10.1016/j.echo.2008.09.002. Epub 2008 Oct 4. PMID: 18835697.
  61. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, Lachmann R, Mehta A, Elliott PM. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart*. 2015;101(12):961–6. doi:10.1136/heartjnl-2014-306782. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25655062.
  62. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Heitner JF, Lewis EF, O'Meara E, Rouleau JL, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, McKinlay SM, Pitt B. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34–42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25406305.
  63. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23. PMID: 27222591; PMCID: PMC4986030.
  64. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N,

- Borggreffe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320108.
65. Regenbogen C, Braunisch MC, Schmaderer C, Heemann U. Fabry disease: what the cardiologist should consider in non-cardiac screening, diagnosis, and management-narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(2):661–71. doi:10.21037/cdt-20-845. PMID: 33968643; PMCID: PMC8102250.
  66. Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, van Diggelen OP, Germain DP, Hwu WL, Lukacs Z, Mühl A, Olivova P, Piraud M, Wuyts B, Zhang K, Keutzer J. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders-current status and perspectives. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1–2):144–8. doi:10.1016/j.ymgme.2011.07.014. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21831684.
  67. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, Lambiase PD, Lowe MD, Frenneaux M, McKenna WJ, Elliott PM. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(5):507–13. doi:10.1016/j.ejheart.2008.03.006. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18406204.
  68. Rozenfeld P, Neumann PM. Treatment of fabry disease: current and emerging strategies. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(6):916–22. doi:10.2174/138920111795542705. PMID: 21235448.
  69. Satoh K. Globotriaosylceramide induces endothelial dysfunction in Fabry disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biol*. 2014;34:2–4. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113>.
  70. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):842–6. doi:10.1016/j.amjcard.2005.05.033. PMID: 16169374.
  71. Shen JS, Meng XL, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R, Kaneski CR. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab*. 2008;95(3):163–8. doi:10.1016/j.ymgme.2008.06.016. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18707907; PMCID: PMC2593623.
  72. Silva CAB, Moura-Neto JA, Dos Reis MA, Vieira Neto OM, Barreto FC. Renal manifestations of Fabry disease: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis*. 2021;8:2054358120985627. doi:10.1177/2054358120985627. PMID: 33786192; PMCID: PMC7960898.
  73. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, Timmermans J, Weidemann F, West ML, Biegstraaten M, Lekan Deprez RH, Florquin S, Postema PG, Tomberli B, van der Wal AC, van den Bergh Weerman MA, Hollak CE. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):400–8. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.001. Epub 2014 Sep 20. PMID: 25442977.
  74. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, Yoshida H, Horinouchi M, Tabata K, Yonezawa S, Yoshimitsu M, Higuchi K, Nakao S, Anan R, Minagoe S, Tei C. 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.jcc.2007.12.001. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18522775.
  75. Van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, Biegstraaten M, Deprez RH, Linthorst GE, Hollak CE. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet*. 2014;51(1):1–9. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101857. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23922385.
  76. Van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2020;43(5):908–21. doi:10.1002/jim.12228. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32083331; PMCID: PMC7540041.
  77. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, Herrmann S, Ertl G, Wanner C. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med*. 2013;274(4):331–41. doi:10.1111/joim.12077. Epub 2013 May 6. PMID: 23586858; PMCID: PMC4282332.
  78. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2008;93(2):112–28. doi:10.1016/j.ymgme.2007.09.013. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18037317.
  79. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, Packman S, Sims K, Solomon SD. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1088–97. doi:10.1093/eurheartj/ehp588. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20061327; PMCID: PMC2912636.
  80. Yogasundaram H, Hung W, Paterson ID, Sergi C, Oudit GY. Chloroquine-induced cardiomyopathy: a reversible cause of heart failure. *ESC Heart Fail*. 2018;5(3):372–5. doi:10.1002/ehf2.12276. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29460476; PMCID: PMC5933951.
  81. Zemánek D, Marek J, Dostálová G, Magage S, Roblová L, Kovárník T, Linhart A. Usefulness of alcohol septal ablation in the left ventricular outflow tract obstruction in Fabry disease cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2021;150:110–3. doi:10.1016/j.amjcard.2021.03.042. Epub 2021 May 16. PMID: 34011439.

**O.A. Yepanchintseva<sup>1,2</sup>, A.S. Solonovych<sup>1</sup>, A.V. Besaga<sup>1</sup>, O.J. Zharinov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Heart Institute, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Clinical case of Fabry disease: an interesting finding in cardiac surgery patient

Fabry disease is a lysosomal storage disorder, linked to X chromosome, leading to disruption of glycosphingolipid metabolism due to deficiency of lysosomal  $\alpha$ -galactosidase A. The cascade of pathological processes can eventually lead to damage of different organs and systems including cardiovascular system. However, due to polymorphism of clinical manifestations, this disease often remains undiagnosed or diagnosed at terminal multiorgan failure stage. Existing clinical guidelines for management of patients with Fabry disease emphasize the importance of early diagnosis for initiation of specific therapy, as well as need for multidisciplinary approach in treatment of such patients.

**Key words:** Fabry disease, hereditary disease, ischemic heart disease.