

Руденко К. В., д-р мед. наук, чл.-кор. НАМН України, заступник директора з лікувально-координаційної роботи, <https://orcid.org/0000-0002-1508-9293>

Невмержицька Л. О., канд. мед. наук, зав. відділення хірургічного лікування патології міокарда, трансплантації та механічної підтримки серця та легень, <https://orcid.org/0000-0002-6232-4225>

Уніцька О. М., завідувач відділення інноваційних кардіохірургічних технологій, <https://orcid.org/0000-0003-4588-3073>

Данченко П. А., лікар-хірург відділення хірургічного лікування патології міокарда, трансплантації та механічної підтримки серця та легень, <https://orcid.org/0000-0002-2111-7510>

Лейко Н. С., лікар-інтерн, <https://orcid.org/0000-0002-2441-4895>

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

Хвороба Фабрі – рідкісне захворювання з кардіальними проявами. Проблема діагностики та лікування (огляд літератури)

Резюме. Хвороба Фабрі – X-зчеплена лізосомна хвороба накопичення, що зумовлена мутацією в гені, який кодує α -галактозидазу А та призводить до зниження активності або повної відсутності цього ферменту, що спричиняє накопичення глоботріаозилцераміду (Gb3) та його деацильованої форми (lyso-Gb3) в клітинах всього тіла. Хвороба Фабрі може перебігати як з мультисистемними проявами, включаючи ураження нервової системи, нирок, шкіри, так і ізольовано уражувати тільки серце. Ураження серця є основною причиною погіршення якості життя і смерті у пацієнтів з хворобою Фабрі і недостатньо визнаною причиною серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду та шлуночковими аритміями у чоловіків віком понад 30 років і жінок віком понад 40 років. Пошкодження серця починається в ранньому віці, прогресує субклінічно до появи значних симптомів і зазвичай проявляється як гіпертрофія лівого шлуночка, що імітує гіпертрофічну кардіоміопатію.

Після впровадження ферментозамісної терапії раннє розпізнавання хвороби Фабрі та диференціальна діагностика з іншими причинами гіпертрофії лівого шлуночка стали вирішальними у сповільненні прогресування захворювання. Останні досягнення в розумінні патофізіології та візуалізації серця покращили діагностичні та терапевтичні підходи до кардіальних проявів цієї патології.

Ключові слова: α -галактозидаза А, ферментна замісна терапія, гіпертрофія лівого шлуночка, серцева недостатність, синдром передньосистолічного руху стулки мітрального клапана.

Вступ. Хвороба Фабрі (ХФ) – генетичне захворювання, що характеризується накопиченням глікофінголіпідів у тканинах та органах, включаючи судинні ендотеліальні та гладком'язові клітини і кардіоміоцити. З 2001 року розроблена ферментозамісна терапія (ФЗТ) – патогенетичне лікування, що впливає безпосередньо на специфічний субстрат хвороби, зупиняючи прогресування патофізіологічних процесів, характерних для ХФ. Багато досліджень довели вищу ефективність при ранньому початку ФЗТ [9, 10, 11]. При цьому доведено, що незважаючи на застосування ФЗТ у деяких пацієнтів розвиваються кар-

діальні ускладнення, які не піддаються лікуванню, особливо коли таку терапію розпочинають у пацієнтів із вже пізніми стадіями захворювання зі значною гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) або фіброзом [12]. У цих пацієнтів користь від ФЗТ знижена. Отже, вчасне виявлення цієї патології вкрай важливе для подовження тривалості та покращення якості життя пацієнтів з ХФ.

Мета – висвітлити проблему вчасної діагностики рідкісного захворювання – хвороби Фабрі, особливостей її кардіальних проявів для запобігання розвитку фатальних кардіальних ускладнень; узагальнити рекомендації експертів щодо лікування цієї патології.

Загальні особливості хвороби Фабрі. Хвороба Фабрі є панетнічним, X-зчепленим лізосомним розладом накопичення, спричиненим патогенними варіанта-

ми гена GLA, які призводять до зниження активності ферменту α -галактозидази А (α -Gal А) [1, 2]. Це призводить до накопичення лізосомного глоботріаозилцераміду (Gb3) і деацильованої його форми (lyso-Gb3) в клітинах уражених тканин, включаючи серце, нирки, судини та периферичну нервову систему [4, 6]. За даними різних авторів, захворюваність на ХФ становить від 1 з 40 000 до 1 з 117 000 осіб. Ці дані можуть бути недооцінені, оскільки скринінг у новонароджених свідчить про поширеність в 1 з 2500 новонароджених та серед груп високого ризику в 1 із 160 [13, 14].

Патофізіологія ураження серця. Накопичення субстрату – нейтральних глікосфінголіпідів (переважно Gb3) впливає на всі типи серцевих клітин, зокрема кардіоміоцити, ендотеліальні та гладком'язові клітини внутрішньоміокардіальних судин, ендокард, фіброblastи клапанів і клітини провідної системи. Накопичення в міокарді призводить до прогресування ГЛШ та діастолічної дисфункції. Залучення інтрамуральних судин викликає структурні та функціональні зміни, що спричиняє ішемію міокарда. Фіброз і залучення провідної системи лежать в основі розвитку шлуночкових аритмій і порушень провідності. Разом з механічними впливами, накопичення глікосфінголіпідів, переважно Gb3, запускає вторинні процеси, які призводять до біохімічних та функціональних порушень у кардіоміоцитах. Виснаження енергії та трофічні фактори, такі як сфінгозин, можуть активувати шляхи клітинної гіпертрофії, спільні для гіпертрофічної кардіоміопатії. Дослідження кардіоміоцитів, виділених з біоптатів міокарда, продемонстрували, що внутрішньоклітинні глікосфінголіпіди зумовлюють саркомерну дисфункцію міофіламентів і міофібрилоліз. Sorriento, Iaccarino [15] у своїх дослідженнях продемонстрували посилення функції натрієвих і кальцієвих каналів, що призвело до більш високих і коротких потенціалів спонтанної дії в кардіоміоцитах, отриманих з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин. Ці висновки свідчать про те, що глікосфінголіпіди, що накопичуються, можуть змінити експресію іонних каналів та/або рух клітинної мембрани, змінюючи електричні властивості кардіоміоцитів. Namdar описує збільшення швидкості провідності в міокарді передсердь і шлуночків як можливу причину електрокардіографічних відхилень при ХФ, включаючи короткий інтервал PR без ознак додаткового шляху [16].

Системні прояви ХФ. Субстрат Gb3 накопичується у клітинах багатьох тканин, тому саме від місця ураження певної системи організму залежить поява тих чи інших симптомів.

Крім того, генетичний варіант ХФ визначає швидкість прогресування хвороби й терміни появи перших симптомів. Генетичні нонсенс-мутації та передчасні стоп-кодони, які призводять до відсутності або низької активності ферменту α -Gal А, зазвичай асоціюються з

класичним раннім початком ХФ, що характеризується у чоловіків появою симптомів у дитинстві, ураженням багатьох органів і швидким прогресуванням захворювання із симптомами з боку серцево-судинної системи, нирок та центральної нервової системи [1, 2, 3, 4]. Генетичні варіанти місенс-мутацій пов'язані із залишковою активністю α -Gal А та викликають пізній початок ХФ, який переважно уражує серце. За наявності ліонізації (випадкова інактивація), що призводить до мозаїцизму, коли при цьому деякі клітини експресують нормальний алель, а інші мутований алель [17], виникають гетерогенні прояви від безсимптомного або легкого фенотипу, що проявляється в старшому віці та уражує більше одного органа, до тяжкого фенотипу, що нагадує класичну ХФ.

У дітей симптомами можуть бути затримка росту, психологічні порушення, ангіокератоми, помутніння рогівки, порушення з боку нирок, гіпогідроз, втрата слуху, шлунково-кишкові розлади. Натомість периферична нейропатія та серцеві прояви – аритмії, порушення провідності, клапанна дисфункція, ГЛШ – трапляються рідше, ніж у дорослих [18]. Екстракардіальними проявами за ранньої маніфестації ХФ у дорослому віці можуть бути: інсульти, транзиторні ішемічні атаки, помутніння рогівки, ниркові ускладнення, порушення слуху, моторики шлунково-кишкового тракту, периферична нейропатія, ангіокератоми, гіпогідроз, підвищена стомлюваність, депресія [19].

Кардіальні прояви. Особливе значення мають кардіальні прояви, адже ускладнення з боку серцево-судинної системи посідають перше місце серед причин летальності в пацієнтів із цією патологією – у 40 % чоловіків (середній вік – 55,5 року) та в 41,7 % жінок (середній вік – 66 років) (таблиця 1) [20].

Таблиця 1

Середній вік виникнення перших серцевих ознак та ускладнень серед чоловіків і жінок з ХФ [20]

Симптоми та ускладнення	Частота виникнення, %	Чоловіки. Вік 1-го симптому	Частота виникнення, %	Жінки. Вік 1-го симптому
Будь-які кардіологічні явища	19,3	–	13,9	–
Інфаркт міокарда	2,4	46	1,7	55
Хірургічні втручання	7,7	46	4,7	53,5
Аритмія	11,3	40,5	7,1	47
Стенокардія	3,4	43	4,3	45
Серцева недостатність	3,8	45	2,9	54
ГЛШ (за даними ЕхоКГ)	21,6	42	18,2	51

Примітка. ЕхоКГ – ехокардіографія.

Аналіз даних реєстру продемонстрував виражене ураження серця у 13,9 % жінок і 19,3 % чоловіків. Серед ознак найчастішими були ГЛШ. Крім того, зустрічались аритмії, порушення провідності, дисфункція клапанів, інфаркт міокарда, серцева недостатність та навіть раптова смерть [1, 2, 3, 4].

Встановлено, що за наявності ГЛШ інші симптоми виникають значно частіше. Чим більше виражена ГЛШ, тим тяжчими будуть скарги [21].

За даними реєстрів ХФ ГЛШ відмічають у 53 % чоловіків і ≥ 33 % жінок після третього десятиліття життя, при цьому у 60 % пацієнтів спостерігаються симптоми, які включають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, біль у грудях та аритмії [1, 2, 3, 4]. Тому ХФ слід підозрювати у дорослих пацієнтів з вищенаведеними ознаками та симптомами нез'ясованого походження.

Серцеву недостатність відзначають близько 25 % хворих. Зазвичай фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) збережена, а симптоми зумовлені підвищенням діастолічного тиску ЛШ. У деяких пацієнтів з ХФ може бути систолічна дисфункція або значне ураження клапанів. У всіх симптоматичних пацієнтів рекомендовано проведення доплер-ЕхоКГ з фізичними навантаженнями для оцінювання обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ) та виявлення ознак мітральної недостатності у стані спокою чи при провокації.

Частим є біль у грудях (25–50 %), що виникає переважно через мікросудинну дисфункцію. Однак стеноз великих коронарних артерій також можливий. Стрес-тести мають обмежену діагностичну цінність. Для всіх пацієнтів, що скаржаться на стенокардію, рекомендоване проведення коронарентрикулографії.

Серцебиття може виникати внаслідок ураження провідної системи та зустрічається в 15–43 % пацієнтів. Найчастіше виникають передсердні аритмії, а саме синусова брадикардія (12,3 %). Рекомендовано проведення добового холтеровського моніторингу електрокардіографії (холтер-ЕКГ) для виявлення прихованих порушень ритму серця.

Синкопе трапляється в 3,6–5,6 % серед чоловіків та в 1,7–2,6 % серед жінок. Основними чинниками є вегетативна дисфункція, дисфункція синусового вузла, напади шлуночкових тахіаритмій, атріовентрикулярні блокади. Для з'ясування причин рекомендовано проведення ЕКГ, добовий холтеровський моніторинг, за підозри на обструкцію ВТЛШ рекомендовано ЕхоКГ з навантаженням [22, 23, 24, 25, 26].

Діагностика. За підозри на ХФ використовують метод сухої плями крові з подальшою ферментною діагностикою. Після виявлення змін в активності ферменту рекомендується каскадний сімейний генетичний скринінг. До скринінгу мають залучатися всі пацієнти з нез'ясованою ГЛШ. Згідно з клінічним досвідом ДУ «НІССХ ім. М. М. Амосова НАМН України»,

під час обстеження 117 пацієнтів з ГЛШ нез'ясованого генезу було виявлено 1 випадок захворювання на ХФ (0,085 %). Також виявлення екстракардіальних ознак тим більше має підвищити підозру щодо наявності хвороби накопичення та потребує ретельного дообстеження. У роботі Linhart et al. наведено алгоритм, що допомагає діагностувати ХФ, та визначено цільові групи скринінгу (таблиця 2) та схему інструментальної діагностики ХФ (рисунок 1) [4].

Таблиця 2

Алгоритм діагностики хвороби Фабрі [4]

Рекомендації	Клас	Рівень
Хворобу Фабрі слід розглядати у дорослих з нез'ясованою ГЛШ	IIa	C
Оцінювання активності α -GAL-A рекомендоване як діагностичний підхід першої лінії в чоловіків із клінічно підозрюваною ХФ	I	C
Секвенування гена GLA рекомендовано як діагностичний підхід першої лінії в жінок з клінічно підозрюваною ХФ	I	C
Секвенування гена GLA рекомендується всім пацієнтам для: ідентифікації та підтвердження наявності патогенного або ймовірного патогенного варіанта; перевірки здатності до фармакологічного шаперону мігаластату; надання допомоги в скринінгу сімейного каскаду генів та прогностичному оцінюванні	I	C
Оцінювання lyso-Gb3 плазми слід розглянути для визначення тяжкості захворювання у пацієнтів з ХФ або в діагностичному алгоритмі для пацієнтів із генетичними варіантами GLA невідомого значення	IIa	C
Генетичне консультування рекомендується всім пацієнтам із ХФ, у тому числі з пізнім початком кардіальних проявів	I	B
Каскадний генетичний скринінг рекомендується для всіх сімей, які мають хворого члена сім'ї	I	C
У всіх випадках кардіоміопатії, пов'язаної з ХФ, клініцисти повинні розглянути можливість лікування пацієнтів у центрах із мультидисциплінарними командами, які мають досвід у діагностиці та лікуванні ХФ	IIa	C

При реєстрації ЕКГ виявляють неспецифічні зміни, включаючи аномалії реполяризації, короткий інтервал PQ без ознак додаткових шляхів проведення. Прогресуюча кардіоміопатія пов'язана з перевантаженням ЛШ, зміною морфології лівого шлуночка та інверсією зубця Т. Може з'являтися депресія сегмента ST-T та інверсія зубця Т (частіше в нижньобічних відведеннях, унаслідок наявності фіброзу в цих характерних ділянках) [27, 28].

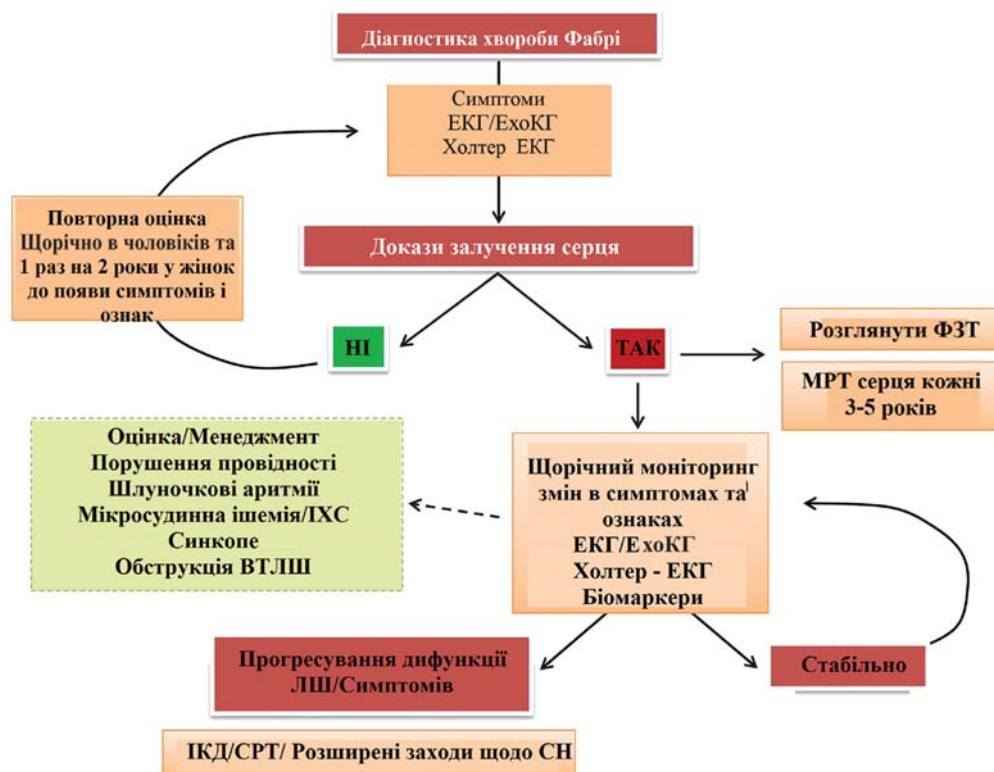


Рисунок 1. Схема інструментальної діагностики хвороби Фабрі [4]

Примітка. ІХС – ішемічна хвороба серця,

СН – серцева недостатність, МРТ – магнітно-резонансна терапія,

ІКД – імплантація кардіовертера-дефібрилятора, СРТ – серцева ресинхронізуюча терапія.

Типовими ознаками, що виявляють при ЕхоКГ є концентрична ГЛШ (товщина стінки ЛШ > 12 мм), непропорційна гіпертрофія папілярних м'язів, потовщення мітрального та аортального клапана з легкою/помірною регургітацією. У невеликій кількості пацієнтів виникає пролапс мітрального клапана або важка мітральна регургітація. У важких випадках – розширення аорти легкого та середнього ступеня з низьким ризиком розшарування.

При доплерівському дослідженні судин голови та шиї частими є зміни у вигляді ектазії базиліарних або хребтових артерій, збільшення товщини інтими-медії сонної або променевої артерії та збільшення жорсткості аорти.

МРТ є чи не основним методом для ранньої диференціальної діагностики та визначення стадії кардіального варіанта ХФ. Типові ознаки на МР-зображеннях включають: пізні посилення гадолінію / Late Gadolinium Enhancement, що свідчить про наявність кардіофіброзу (характерно в базальній нижньолатеральній стінці); низьке нативне значення T1, що, ймовірно, відображає

накопичення глікофінголіпідів у міокарді та призводить до розвитку значної ГЛШ, а також глобальне підвищення значення T2, що свідчить про наявність запалення [29].

Вектор-ЕхоКГ. Міокардіальний стрейн зазвичай не порушений, у той час як змінений поперечний стрейн у пацієнтів з ГЛШ найчастіше в задньобазальних сегментах [5]. При прогресуванні – зниження швидкості трансмітрального потоку та доплерівської швидкості мітральної кільцевої тканини. Підвищений тиск наповнення ЛШ, оцінений за співвідношенням E/e' асоціюється з несприятливим прогнозом [30]. Ендоміокардіальна біопсія не є рутинним методом дослідження. Однак вона може бути розглянута у пацієнтів з генетичним варіантом невідомого значення, високою залишковою активністю ферменту (> 10 %) та/або низьким рівнем lyso-Gb3, щоб підтвердити або виключити ХФ як причину ГЛШ [31].

Лабораторні дослідження включають рутинні аналізи, зокрема оцінювання функції щитоподібної залози, нирок, виключення цукрового діабету, визначення

тропоніну I та NT-proBNP. Крім того, перевіряють рівень запальних маркерів С-реактивного білка та інтерлейкіну-6. За динамікою рівня Iyso-Gb3 оцінюють ефективність терапії [32, 33].

Клінічне ведення серцевої форми ХФ. Основною метою лікування ХФ є запобігання прогресуванню захворювання та незворотного ураження органів. Оптимальне ведення пацієнтів із ХФ вимагає мультидисциплінарного підходу із залученням лікарів різних спеціальностей та психологічної підтримки [3]. Фармакологічне лікування ХФ включає специфічну терапію, а також терапію для лікування серцево-судинних симптомів і запобігання серйозним серцево-судинним подіям.

Ферментозамісна терапія. Ферментозамісна терапія – специфічне лікування, принципом якого є відновлення активності ферменту до рівня, достатнього для розщеплення накопиченого субстрату в тканинах органів. ФЗТ змінює природний перебіг хвороби, запобігаючи, гальмуючи та, деякою мірою, зменшуючи ураження органів до настання незворотних патогенетичних порушень. Зокрема, довгострокові подальші дослідження та дані реєстру показують, що ФЗТ затримує прогресування серцевих ускладнень та зменшує частоту серцево-судинних подій [1, 2, 3, 4, 7]. Дані авторів свідчать про те, що ГЛШ можна запобігти раннім початком лікування, а також повідомляється про регрес легкої ГЛШ у пацієнтів як із класичним, так і з серцевим фенотипами, хоча докази щодо пізніх варіантів серцевої форми ХФ обмежені. При значних серцевих проявах та пізньому початку терапії ХФ відповідь на ФЗТ незадовільна [1, 2, 3, 4, 7], даних, які б вказували на будь-який вплив на фіброз міокарда та прогресування ГЛШ не отримано. Слід враховувати декілька факторів, що впливають на реакцію серця на ФЗТ, включаючи фенотип, стать, терміни та дозування ФЗТ, а також вироблення антитіл проти екзогенного α -Gal A [1, 2, 3, 4, 8, 34].

Інші специфічні методи лікування. Також схвалена до застосування як патогенетичне лікування ХФ шаперон-терапія мігаластатом. Молекули шаперону – це іміноцукри, які зв'язуються з каталітичним доменом α -Gal A і сприяють його правильному згортанню та транспортуванню до лізосоми. Ті самі молекули у більш високих дозах можуть діяти як інгібітори α -Gal A. Молекула шаперону мігаластату дозволена для застосування пацієнтам із варіантами GLA, що визначаються наявністю залишкової активності α -Gal A щонайменше 3 % від норми та збільшенням активності щонайменше на 20 % у присутності 20 мкМ мігаластату в культивованих лімфоцитах пацієнтів.

Клінічні випробування та відкриті розширені дослідження показали, що лікування мігаластатом було пов'язане зі значним зниженням індексу маси тіла шлуночка [39]. Однак останні дані продемонстрували

значну розбіжність між передбачуваною здатністю *in vitro* та ефективним збільшенням активності α -Gal A та клінічної відповіді *in vivo* у деяких генетичних варіантах [40]. Це може бути пов'язано з внутрішніми обмеженнями тесту на сприйнятливості *in vitro* та можливими дозозалежними інгібуючими ефектами мігаластату. Ці дані свідчать про те, що біохімічну та клінічну відповідь на терапію шапероном необхідно ретельно контролювати для підтвердження клінічної ефективності.

Терапевтичні стратегії, які наразі розробляються, включають ФЗТ другого покоління, терапію зменшення субстрату, а також терапію генами та мРНК.

Лікування серцевих ускладнень. Серцеву недостатність лікують відповідно до рекомендацій ESC, але з обережністю у застосовуванні бета-блокаторів та івабрадину через схильність до дисфункції синусового та атріовентрикулярного вузлів. Рекомендовано розглянути ресинхронізуючу терапію у хворих, які потребують електрокардіостимуляції, особливо із систолічною дисфункцією. Бівентрикулярна стимуляція при брадикардії ефективніша, ніж правощлуночкова.

Ішемічну хворобу серця лікують традиційно, але з обережністю застосовують бета-блокатори, недигідропірамідінові блокатори кальцієвих каналів, івабрадин. Можливе застосування МРТ для оцінювання фіброзу [35].

Хворих з обструкцією ВТЛШ лікують відповідно до рекомендацій щодо терапії гіпертрофічної кардіоміопатії, але з обережністю при застосовуванні бета-блокаторів, недигідропірамідінових блокаторів кальцієвих каналів, івабрадину. Розглядають оперативне втручання при обструкції ВТЛШ, резистентній до терапії [36].

Фібриляція передсердь трапляється приблизно в 5 % чоловіків і 3 % жінок з ХФ. Рекомендована стратегія контролю ритму. Слід обмежити застосування аміодарону, оскільки тривала терапія може призвести до фосфоліпідозу. Препарат впливає на рН лізосом клітин, зменшуючи ферментативну активність лізосом, що призводить до зниження ефективності ФЗТ [37]. У деяких випадках застосування аміодарону у пацієнтів з хворобою Фабрі може спричинити розвиток гострої серцевої недостатності [38]. Не рекомендовано застосовувати соталол, флекаїнід, пропafenон при декомпенсованій серцевій недостатності та значному зниженні швидкості клубочкової фільтрації.

При проведенні абляції є висока ймовірність рецидиву. Шкали для оцінювання ризику інсультів не можуть бути застосовані для пацієнтів з ХФ. Шкала HAS-BLED може бути застосована для оцінювання ризику кровотеч. Серед антикоагулянтів рекомендовано розглянути застосування антагоністів вітаміну К. Даних щодо застосування нових оральних антикоагу-

лянтів недостатньо, але в перспективі в них є переваги над варфарином. У хворих, яким протипоказані антикоагулянти, потрібно розглянути ушивання вушка лівого передсердя або подвійну антитромбоцитарну терапію при низькому ризику кровотеч.

Висновки

1. Сучасні досягнення у вивченні кардіальних проявів ХФ дали змогу значно вдосконалити діагностичні та терапевтичні підходи, зокрема щодо виявлення патогенетичних механізмів пошкодження органів і раннього порушення їх функції. Більш глибоке розуміння вторинних патогенних шляхів, таких як запалення міокарда, може вплинути на майбутні терапевтичні стратегії та своєчасне встановлення діагнозу ХФ.
2. Затримка в діагностиці та несвоєчасний початок лікування залишаються критичною проблемою для багатьох пацієнтів із ХФ, особливо для пацієнтів із пізнім початком серцево-судинних проявів, у яких ефекти лікування можуть бути більш обмеженими та неефективними.
3. Співпраця між фахівцями з генетичних хвороб та кардіологами залишається важливою для виявлення пацієнтів до появи кардіальних симптомів з метою отримання максимальних терапевтичних ефектів.

Список використаних джерел

References

1. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):416-27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>
2. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016;53(7):495-502. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103486>
3. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):922-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024>
4. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1076-96. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1960>
5. Perry R, Shah R, Saiedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(7 Pt 1):1230-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.039>
6. 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. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105080>
7. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;19:100454. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100454>
8. 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. <https://doi.org/10.1002/jimd.12228>
9. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of Cardiac Function During Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease: A Prospective Strain Rate Imaging Study. *Circulation.* 2003;108(11):1299-301. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091253.71282.04>
10. Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, et al. The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. *Mol Genet Metab.* 2018;124(2):143-51 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.04.008>
11. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-Term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy: Evidence for a Better Outcome With Early Treatment. *Circulation.* 2009;119(4):524-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529>
12. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. 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. <https://doi.org/10.1111/joim.12077>
13. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):31-40. <https://doi.org/10.1086/504601>
14. Garg U, Dasouki M. Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: Clinical and laboratory aspects. *Clin Biochem.* 2006;39(4):315-32. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.12.009>
15. Sorriento D, Iaccarino G. The Cardiovascular Phenotype in Fabry Disease: New Findings in the Research Field. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1331. <https://doi.org/10.3390/ijms22031331>
16. Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00007>
17. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2016;89(1):44-54. <https://doi.org/10.1111/cge.12613>
18. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006;8(9):539-48. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000237866.70357.c6>

19. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Bedreddine N, Garnotel R, Catros F, et al. Maladie de Fabry : quand y penser? [Fabry disease: A review]. *Rev Med Interne*. 2021;42(2):110-19. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.08.019>
20. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2008;93(2):112-28. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013>
21. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al.; European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1228-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153>
22. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363(9424):1881-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16358-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16358-7)
23. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry Disease in Female Patients With Late-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(9):1047-53. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000.0139847.74101.03>
24. Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, Nicholls K, Grigg L, Centra E, et al. Cardiovascular testing in Fabry disease: exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. *Intern Med J*. 2008;38(6):407-14. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01669.x>
25. Weidemann F, Niemann M, Sommer C, Beer M, Breunig F, Wannner C. Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(4):455-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02614.x>
26. O'Mahony C, Elliott P, McKenna W. Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(2):443-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.962043>
27. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2008;97(4):463-9. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00700.x>
28. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry Disease in Male Patients With Late Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;105(12):1407-11. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012626.81324.38>
29. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp588>
30. Palecek T, Dostalova G, Kuchynka P, Karetova D, Bultas J, Elleder M, et al. Right Ventricular Involvement in Fabry Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1265-8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.09.002>
31. Serra W, Marziliano N. Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12947-019-0151-5>
32. Costanzo L, Buccheri S, Capranzano P, Di Pino L, Curatolo G, Rodolico M, et al. Early cardiovascular remodelling in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(1):109-16. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9607-1>
33. Tschöpe C, Dominguez F, Canaan-Kühl S, Blaschke D, Kühl U, Pieske B, et al. Endomyocardial biopsy in Anderson-Fabry disease: The key in uncertain cases. *Int J Cardiol*. 2015;190:284-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.130>
34. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, Boutin M, Jain-Ghai S, Khan A, et al. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients With Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e009098. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009098>
35. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 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). 2014;35(39):2733-79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
36. Kunkala MR, Aubry MC, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV. Outcome of Septal Myectomy in Patients With Fabry's Disease. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(1):335-7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.087>
37. Ikeda K, Hirayama M, Hirota Y, Asa E, Seki J, Tanaka Y. Drug-induced phospholipidosis is caused by blockade of mannose 6-phosphate receptor-mediated targeting of lysosomal enzymes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;377(1):268-74. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.09.121>
38. Fine NM, Wang Y, Khan A. Acute Decompensated Heart Failure After Initiation of Amiodarone in a Patient With Anderson-Fabry Disease. *Can J Cardiol*. 2019;35(1):104.e5-104.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.10.004>
39. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016;375(6):545-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510198>
40. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, et al. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):326-37. <https://doi.org/10.1002/cpt.1832>

Fabry Disease, a Rare Disorder with Cardiac Manifestations. The Problem of Diagnosis and Treatment: a Literature Review

Kostiantyn V. Rudenko, Lidiia O. Nevmerzhytska, Olha M. Unitska, Polina A. Danchenko, Nadiia S. Leiko
National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disease caused by a mutation in the gene encoding α -galactosidase A and leads to reduced activity or complete absence of this enzyme, which causes the accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) and its deacylated form (lyso-Gb3) in cells of the whole body. FD can occur both with multisystem manifestations, including damage to the nervous system, kidneys, and skin, and can affect only the heart. Cardiac involvement is a major cause of poor quality of life and death in patients with FD and an underrecognized cause of heart failure with preserved ejection fraction and ventricular arrhythmias in men over 30 years of age and women over 40 years of age. Cardiac damage begins at an early age, progresses subclinically until the appearance of significant symptoms, and usually manifests as left ventricular hypertrophy, mimicking hypertrophic cardiomyopathy.

After the introduction of enzyme replacement therapy, early recognition of FD and differential diagnosis with other causes of left ventricular hypertrophy have become crucial to limit the progression of the disease. Recent advances in the understanding of cardiac pathophysiology and imaging have improved diagnostic and therapeutic approaches to the cardiac manifestations of this pathology.

Modern achievements in the study of cardiac manifestations of FD have made it possible to significantly improve diagnostic and therapeutic approaches, in particular, in relation to the identification of pathogenetic mechanisms of organ damage and early disruption of their function. A better understanding of secondary pathogenic pathways, such as myocardial inflammation, may influence future therapeutic strategies and timely diagnosis of FD.

Delay in diagnosis and untimely initiation of treatment remain critical problems for many patients with FD, especially for patients with late-onset cardiovascular manifestations, in whom treatment effects may be more limited and ineffective.

Cooperation between specialists in genetic diseases and cardiologists remains important to identify patients before the appearance of cardiac symptoms in order to obtain maximum therapeutic effects.

Keywords: *α -galactosidase A, enzyme replacement therapy, left ventricular hypertrophy, heart failure, systolic anterior motion.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 12.09.2022

Після доопрацювання / Revised: 04.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 08.12.2022