



УДК 616.1-036:616-056.7-008.9-07

**CLINICAL CASE OF CARDIOVASCULAR DISEASE,  
WITH A HIGH PROBABILITY OF FABRY DISEASE**  
**КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СЕРЦЕВО-СУДИННОГО ЗАХВОРЮВАННЯ,  
З ВЕЛИКОЮ ВІРОГІДНІСТЮ ІСНУВАННЯ ХВОРОБИ ФАБРИ**

Vasilyeva L.I. / Васильєва Л.І.

MD, PhD in medicine, c.m.s., associate prof. / к.м.н., доцент

Yusyp M.V. / Юсип М.В.

Student, 6 cours / студент, 6 курс

State Enterprise "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

Department of Internal Medicine 3 Dnipro, Academician Vernadsky 9, 49044

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

Кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпропетровськ, вул. Академіка Вернадського 9, 49044

**Анотація.** У роботі представлено один з етапів діагностичного пошуку у пацієнта з проявами застійної хронічної серцевої недостатності зі збереженою скоротливою здатністю серця та легеневою гіпертензією. На час опису клінічного випадка діагностована коморбідна патологія серцево-судинної системи, а саме: поєднання гіпертрофічної кардіоміопатії, ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби та фібриляції передсердь на фоні цукрового діабету. Обґрунтована необхідність диференційної діагностики з одним з вроджених генетичних захворювань ендокринної системи - хворобою Фабрі та надано сучасні уявлення про її клініку, критерії діагностики та можливості лікування. На підставі сучасних європейських документів надані конкретні рекомендації щодо подальшого обстеження.

**Ключові слова:** гіпертрофічна кардіоміопатія, гіпертрофія міокарда, орфанні хвороби, хвороба Фабрі.

**Вступ.** Хвороба Фабрі (ХФ) є рідкісним (орфанним) захворюванням, що зустрічається у всіх расових та етнічних групах населення, вражає чоловіків та жінок і належить до спадкових метаболічних захворювань [1]. Спадкові метаболічні захворювання – це група захворювань, які розвиваються внаслідок зниження (недостатності) або відсутності активності того чи іншого ферменту, успадковуються як аутосомно-рецесивні або пов'язані з X-хромосомою. Більша частина спадкових метаболічних захворювань характеризуються розвитком гіпертрофії міокарда. Найпоширенішим з метаболічних розладів, який виявляється серед дорослих із гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП) є хвороба Андерсона-Фабрі: близько 0,5–1,5% пацієнтів віком більше 35–40 років [2]. Саме тому Європейське товариство кардіологів (ESC) в керівництві по діагностиці та лікуванню гіпертрофічної кардіоміопатії від 2014 року надає рекомендації щодо необхідності виключення ХФ у пацієнтів з ГКМП [2].

Хвороба Фабрі - це спадкова зчеплена з X-хромосомою хвороба накопичення, яка характеризується порушенням обміну глікосфінголіпідів внаслідок зниження або повної відсутності активності фермента  $\alpha$ -галактозидази А. В основі патогенезу лежить порушення обміну нейтральних глікосфінголіпідів, переважно глоботріозілцераміда, в наслідок чого відбувається їх накопичення в лізосомах різноманітних тканин і органів [3]. Процес відкладення глікосфінголіпідів починається ще у внутрішньоутробному періоді [4, 5], проте перші клінічні прояви ХФ такі як нейропатичний біль,



ангіокератоми, «мутовчате» помутніння рогівки, шлунково-кишкові порушення реєструються на першому десятилітті життя [6]. У віці 20-40 років приєднуються пізні симптоми, пов'язані з ураженням внутрішніх органів, в тому числі серця (гіпертрофія міокарда та вогнища фіброзу), нирок (протеїнурія і прогресуюче зниження функції), центральної нервової системи (інсульт і дрібновогнищеві зміни, що виявляють при магнітно-резонансній томографії.) [7].

**Мета роботи.** Відпрацювання алгоритму обстеження хворого з цукровим діабетом та коморбідною патологією серцево-судинної системи на прикладі розгляду клінічного випадку захворювання пацієнтки у віці 62 років з проявами важкої серцевої недостатності при фракції викиду лівого шлуночка 59% на тлі ознак вираженої гіпертрофії міокарда, легеневої гіпертензії та постійної форми фібриляції передсердь. На час клінічного розбору були виставлені діагнози гіпертрофічної кардіоміопатії, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця та цукрового діабету.

**Опис клінічного випадку.** Жінка 62 років нормостенічної тілобудови, була вперше госпіталізована до закладу третинного рівня надання допомоги кардіологічним хворим у 2015-му році у важкому стані. Симптоми серцевої недостатності підтверджувались значним підвищенням рівня мозкового натрій-уретичного пептиду (NT-proBNP) – 6181 пг/мл (норма до 287). Гострий коронарний синдром був виключений. Коронароангіографія (КАГ) виключила наявність обструктивного ураження судин. За даними ЕхоКГ: товщина міжшлуночкової перетинки 1,9 см, маса міокарда лівого шлуночка 250 г, скоротлива здатність лівого шлуночка збережена. Наявність гіпертрофії міокарда лівого шлуночка стала підставою для діагностування ГКМП при наявності супутніх ішемічної та гіпертонічної хвороб (ІХС та ГХ) на фоні вперше виявленого цукрового діабету. На тлі лікування протягом 17 діб стан був стабілізований, самопочуття покращилось, і вона була виписана з відповідними рекомендаціями по лікуванню хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, яка ускладнила перебіг ГКМП, ІХС, ГХ та цукрового діабету. У подальшому, незважаючи на суворе дотримання призначеної терапії, стан неодноразово погіршувався, що вимагало повторних госпіталізацій за місцем проживання з частотою 2 рази на рік.

У 2017 році вперше документована фібриляція передсердь. Після медикаментозної підготовки аміодароном та проведення черезстравохідної ЕхоКГ проводили електричну кардіоверсію. За даними КАГ у 2017 році діагностовано звуження передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії до 30%.

У 2019 році хвора була вдруге госпіталізована до закладу третинного рівня надання допомоги кардіологічним хворим. Стан важкий. Скарги на ядуху у стані спокою, сухий та непродуктивний кашель при незначному фізичному навантаженні, набряки нижніх кінцівок, відчуття розпирання в правому підребер'ї, серцебиття та слабкість. Рівень NT-proBNP – 1137 пг/мл (норма до 287).



З анамнезу - пацієнтка не курить, не вживає спиртного. Сімейний анамнез обтяжений за материнською лінією (інсульт у матері). Згідно даних рентгенографії органів грудної клітини за проміжок часу з 2015 по 2019 рік ступінь кардіомегалії змінилась з I на III (кардіо-торакальний індекс збільшився від 54% до 63%), що не може бути обумовлено ні наявністю гіпертонічної, ані діабетичної кардіоміопатії. На ЕКГ від 2019 року має місце: фібриляція передсердь, нормосистолия, повна блокада правої ніжки пучка Гіса, ознаки гіпертрофії міокарда. Дані ЕхоКГ з доплерографією в динаміці спостереження 2015 → 2019: маса міокарда лівого шлуночка 250 → 446 г, товщина міжшлуночкової перетинки 1,9 → 2,0 см, систолічний тиск в легеневій артерії 38 → 73 мм рт ст.

Згідно з рекомендаціями по діагностиці та лікуванню ГКМП (ESC 2014) даний випадок вимагає, по-перше, проведення диференційної діагностики з хворобою Фабрі, по-друге, з'ясування походження легеневої гіпертензії, керуючись рекомендаціями з діагностики та лікування легеневої гіпертензії (ESC/ERS 2015) [8].

### **Історія вивчення хвороби Фабрі**

Історія хвороби Фабрі розпочалась в далекому 1898-му році. Два дерматолога незалежно один від одного - Джон Фабрі з Германії та Вільям Андерсон з Англії - вперше об'єднали шкірні та окремі системні прояви в самостійне захворювання. Джон Фабрі побачив зв'язок між розвитком нодулярної пурпури та альбумінурії у хлопчика 13 років та визначив поняття - дифузна ангіокератома. Вільям Андерсон зробив опис клінічного випадку розвитку ангіокератоми, протеїнурії, деформації пальців рук, варикозного розширення вен та лімфонабряку у чоловіка 39-ти років. Таким чином, вперше було зроблено припущення про наявність хвороби з системними проявами. Пройшло понад століття, і тільки сьогодні ми маємо чітке уявлення про рідкісне захворювання, яке на честь його першовідкривачів отримало назву «Хвороба Андерсона-Фабрі».

Хвороба Фабрі або Андерсона – Фабрі є однією з лізосомних хвороб накопичення, яка характеризується прогресуючим перебігом та надто тяжким прогнозом. Це захворювання є спадковим, зчеплене з X-хромосомою, обумовлене мутацією гена GLA, який кодує фермент  $\alpha$ -галактозидазу А. Наслідком цього є мультисистемне ураження з специфічними серцево-судинними, нирковими, цереброваскулярними, шкірними та кохлео-вестибулярними проявами.

Згідно з міжнародною класифікацією хвороб 11 перегляду (МКХ 11) [9] хвороба Фабрі має наступне кодування:

05 Захворювання ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин;

Метаболічні порушення;

Вроджені порушення обміну речовин;

5C36 Лізосомні хвороби;

5C36.0 Сфінголіпідози або ліпідози;

5C36.01 Хвороба Фабрі.



Згідно з попередньою версією міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ 10) [10] кодування було трохи іншим:

- IV клас: Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин;

- Розділ E: (E75) Порушення обміну сфінголіпідів та інші розлади в накопиченні ліпідів;

Підрозділ: (E75.2) Інший сфінголіпідоз.

Існує також «Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування» № 1439/26216 [11]. Згідно цього переліку виділяють наступні коди:

- Розділ I. Рідкісні ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин;

- Пункт 31: Інші сфінголіпідози. Хвороби: Фабрі (- Андерсен), Гоше, Німанна – Піка.

У літературі також можна зустріти різні синоніми хвороби Фабрі: хвороба Андерсона-Фабрі, недостатність  $\alpha$ -галактозидази А, дифузна ангіокератома тіла (Angiokeratoma corporis diffusum), керамідний тригексозидоз, Синдром Руїтер-Помпен-Вієрса (Ruiter-PompenWyers), хвороба Свілей-Кліонські (Sweeley-Klionsky).

Хвороба Фабрі - рідкісне захворювання, що зустрічається з частотою випадків: 1 на 40000-60000 хворих серед чоловіків та 1 на 20000 хворих серед жінок. Захворюваність змінюється залежно від географічного регіону та раси, коливаючись приблизно від 1 на 18000 до 1 на 95000, ґрунтуючись на скринінгових дослідженнях для новонароджених (Spada 2006, Hwu 2009, Burlina 2018 та Wasserstein 2019) [12]. За даними Sanofi Genzyme, виходячи з статистики щодо частоти виникнення хвороби, в Україні сьогодні повинно бути 824 пацієнта з хворобою Фабрі; проте до 2014 року було діагностовано лише 4 випадки, а за період з 2014 по 2019 рік додалось ще 14, що в сумі дає 18 випадків діагностики хвороби Фабрі, що складає лише 2,18% на даний час.

Захворювання істотно погіршує якість і зменшує середню тривалість життя, оскільки вражає найважливіші системи організму [13-20]. В першу чергу – це серцево-судинна система: приблизно 69% пацієнтів з ХФ мають симптоми, спричинені ураженням серця [21,22], а залучення серцево-судинної системи в 57% випадків є безпосередньою причиною смерті цих хворих [18,23,24]. Перше місце в структурі смертності при ХФ належить, на превеликий жаль, саме патології серцево-судинної системи, як у чоловіків, так і у жінок. Важливим є те, що розвиток захворювання розпочинається ще в дитинстві.

Основним клінічним проявом ураження серцево-судинної системи є виражена гіпертрофія міокарда, яка зазвичай трактується лікарями як прояв гіпертонічної хвороби (якщо є підвищений артеріальний тиск) або гіпертрофічної кардіоміопатії. Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) зустрічається приблизно у 0,2% від загальної кількості підлітків. Серед пацієнтів з ГКМП (за даними літератури) діагноз хвороби Фабрі складає від 0 до 4% серед чоловіків [25, 26, 27] та від 0 до 12% серед жінок [26, 28]. Важливо



зазначити, що в структурі «гіпертрофічного фенотипу» хвороба Фабрі становить 0,5-1,5 % [29,30]. Саме це є підставою активного пошуку хвороби Фабрі серед пацієнтів з гіпертрофією міокарда за даними електрокардіографії та ехокардіографії.

### Етіологія і патогенез хвороби Фабрі

Причиною розвитку хвороби Фабрі є мутація гену GLA, який кодує синтез ферменту  $\alpha$ -галактозидаза А. Ген розташований на довгому плечі Х-хромосоми (ділянка Xq22). На даний час є опис понад 1000 мутацій, які призводять до розвитку ХФ. Гено-фенотипічні кореляції бувають різними, навіть в межах однієї сім'ї; тобто одна і та ж мутація може призвести у одних членів сім'ї до класичних варіантів ХФ, а у інших - до атипових.

Вплив мутацій в гені GLA на функціональну активність  $\alpha$ -Gal А обумовлений перш за все порушенням просторової структури ферменту. Тяжкість проявів захворювання залежить від залишкової активності дефектної  $\alpha$ -Gal А: чим вона нижча, тим раніше маніфестує патологія, тим більше виражені симптоми та більша кількість вражених органів.

Виділяють кілька типів мутацій гену GLA [31] :

- Патогенетичні мутації, які призводять до синтезу нефункціонального  $\alpha$ -Gal А і пов'язані з класичним фенотипом ХФ;
- Мутації, асоційовані зі зниженням функціональної активності  $\alpha$ -Gal А, які спричиняють більш пізню маніфестацію ХФ;
- Мутації нез'ясованого значення (VUS);
- Поліморфізм гену, що не впливає на активність  $\alpha$ -Gal А.

Дефіцит  $\alpha$ -Gal А призводить до накопичення глоботриазилцераміду (Gb-3) а також споріднених з ним глікофинголіпідів (галабіозилцерамід) в лізосомах різноманітних клітин, через це виникають лізосомні та клітинні дисфункції, імунна реакція на GL-3 і Gb; все це обумовлює розвиток хронічного запалення і, як наслідок, прогресують процеси ішемії і фіброзу тканин серця та судин, центральної нервової системи, шлунково-кишкового тракту, шкіри, потових залоз, тобто всіх тих органів, де накопичується Gb-3. (Rozenfel P., Feriozzi S. 2017).

Довгий час ХФ вважалась «захворюванням дорослих» з маніфестацією симптомів у двадцятирічному віці (переважно у чоловіків) і майже у всіх мала «класичний» фенотип. Згодом в класифікації з'явилися «серцевий» і «нирковий» варіанти, коли намагались окреслити ізольовані форми хвороби, при яких вражаються певні органи. Жінок вважали тільки «носіями дефектного гену». На даний момент виділяють два різновиди ХФ: класичну та атипову.

«Класична» форма хвороби Фабрі виникає, коли рівень  $\alpha$ -Gal А складає менше 1% від норми [32]. Внаслідок цього є рання маніфестація (перші клінічні прояви з'являються в ранньому дитинстві), поступово та невинно прогресує ураження органів-мішеней.

«Атипова» форма хвороби Фабрі формується, коли рівень  $\alpha$ -Gal А складає від 2 до 30 % норми [32], розпочинається захворювання у віці понад 40 років, ізольовано може вражатися головний мозок, серце або нирки, завдяки чому хвороба Фабрі залишається недиагностованою. Такі хворі не отримують



специфічне лікування, яке здатне суттєво вплинути на перебіг захворювання, якість та тривалість життя хворих. Слід також відмітити, що у жінок перші симптоми захворювання з'являються на 5-10 років пізніше, ніж у чоловіків, клініка менш виражена, також можливий безсимптомний перебіг захворювання (Mehta & Ginsberg, 2005).

### **Клінічна картина хвороби Фабрі**

Ураження серцево-судинної системи. Залучення серцево-судинної системи в патологічний процес відбувається у 40 – 70 % пацієнтів [33]. Оскільки відсоток досить великий можна припустити, що основна маса пацієнтів з ХФ звертаються і лікуються саме у лікарів кардіологів, особливо пацієнти у віці від 20 років, оскільки саме в ці роки вперше проявляється клініка ураження серцево-судинної системи. Як вже було зазначено раніше, основною причиною смерті є патологія серцево-судинної системи, що покладає на кардіологів тягар відповідальності за своєчасну діагностику ХФ, незважаючи на те, що МКБ 10 та 11 перегляду позиціонують захворювання як ендокринну патологію.

У серці і судинах, в тому числі легеневих, відбуваються незворотні структурні і функціональні зміни внаслідок відкладення і накопичення в них Gb3. Якщо говорити про серце, то ураження охоплює ендокард, міокард та провідну систему. У дебюті захворювання з'являються скарги на ядуху, біль в ділянці серця, прискорене серцебиття або відчуття перебоїв в роботі серця, також трапляються синкопальні стани, походження яких тривалий час не вдається з'ясувати. З анамнезу хворих можна дізнатись про те, що ще в підлітковому віці виникали періодичні помірні підйоми артеріального тиску, на електрокардіограмах фіксували безсимптомну аритмію. Все це розцінювали як випадкові знахідки. З віком у пацієнтів з ХФ диспное, біль в області серця, серцебиття, запаморочення та синкопальні стани прогресують.

В основі диспное при хворобі Фабрі є дисфункція міокарда (систолична та/або діастолічна), в першу чергу лівого шлуночка, різноманітні аритмії, клапанна недостатність. Чинником болі в ділянці серця є відносна коронарна недостатність внаслідок вираженої гіпертрофії лівого шлуночка. Скарги на відчуття прискореного серцебиття спричиняють будь-які порушення ритму та провідності серця, а синкопальні стани виникають при розвитку пароксизмальних порушень ритму серця, А-В блокад серця 2 та 3 ступеня; обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (через наявність значної гіпертрофії міокарда). Слід пам'ятати те, що при ХФ гіпертрофія досить виражена, а наявність підвищеного артеріального тиску не викликає настільки вираженої гіпертрофії (це дуже важливо при проведенні диференційної діагностики з гіпертонічною хворобою).

Дуже важливим є те, що кардіальні симптоми при ХФ та при ГКМП не мають жодної відмінності.

Наявність вираженої гіпертрофії стінок ЛШ є найбільш частим і яскравим проявом ХФ. Практично у всіх чоловіків з класичною формою ХФ виражена гіпертрофія міокарда вже сформована до 30, а у жінок - до 40 років. Виразність гіпертрофії при ХФ залежить від віку і залишкової активності a-Gal A.

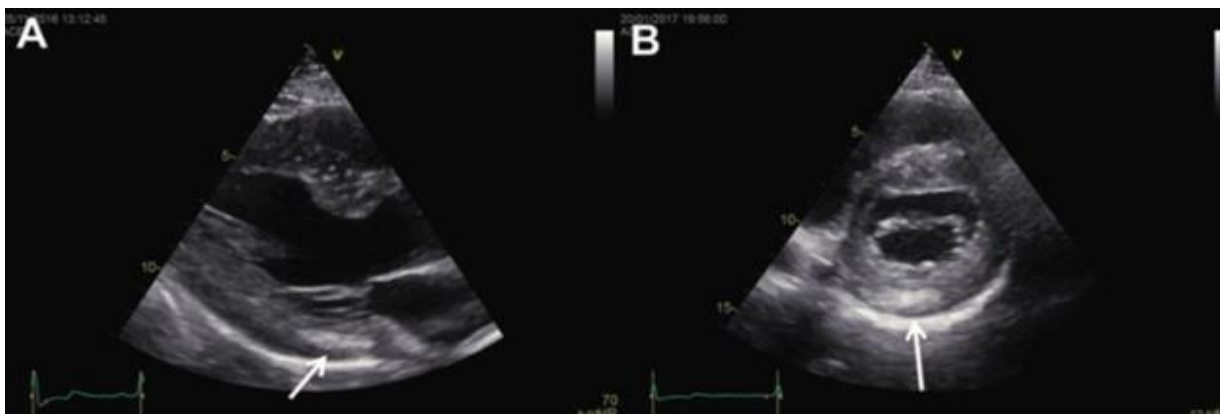
Ключовим, неінвазивним, розповсюдженим та доступним методом



виявлення гіпертрофії міокарда та порушення його функції є трансторакальна 2D ехокардіографія з доплерографією.



**Малюнок 1.** Трансторакальна 2 D ЕхоКГ – парастернальний доступ по довгій осі. Виражена концентрична ГЛШ у пацієнта с важкою формою ХФ.



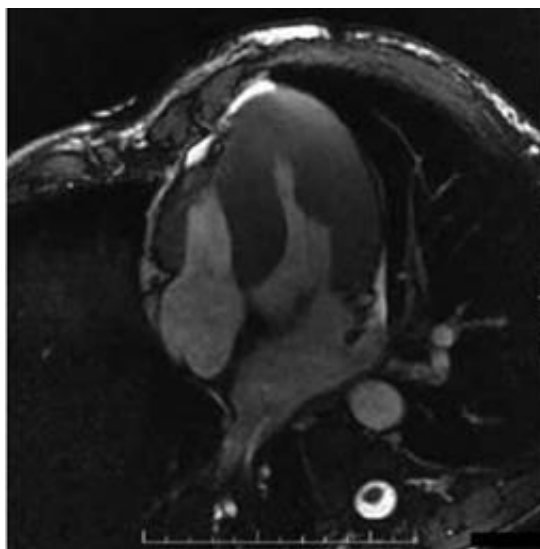
**Малюнок 2.** Трансторакальна 2 D ЕхоКГ – парастернальний доступ по довгій (А) та короткій осі на базальному рівні (В). Гіперехогена зона нижньої стінки на рівні базальних відділів.

ЕхоКГ критерієм хвороби Фабрі є наявність гіпертрофії міокарда ЛШ  $\geq 13$  мм., а ГКМП діагностується при товщині стінки ЛШ  $\geq 15$  мм в одному або більше сегментах міокарду ЛШ, при цьому зазначається, що генетичні захворювання можуть проявлятися меншою виразністю потовщення стінки (13-14 мм) [2, 34]. Таким чином, провести диференціальну діагностику між такими захворюваннями, як ГКМП з концентричною гіпертрофією ЛШ (потовщення стінок серця без дилатації його порожнини) та хворобою Фабрі за даними ехокардіографії та доплерографії неможливо. В додаток до цього, якщо при Ехо-КГ дослідженні в гіпертрофійованому міокарді виявляють гіперехогенні ділянки, то зазвичай їх трактують як вогнищевий кардіосклероз внаслідок перенесеного інфаркту міокарда при коронарографічно інтактних артеріях.

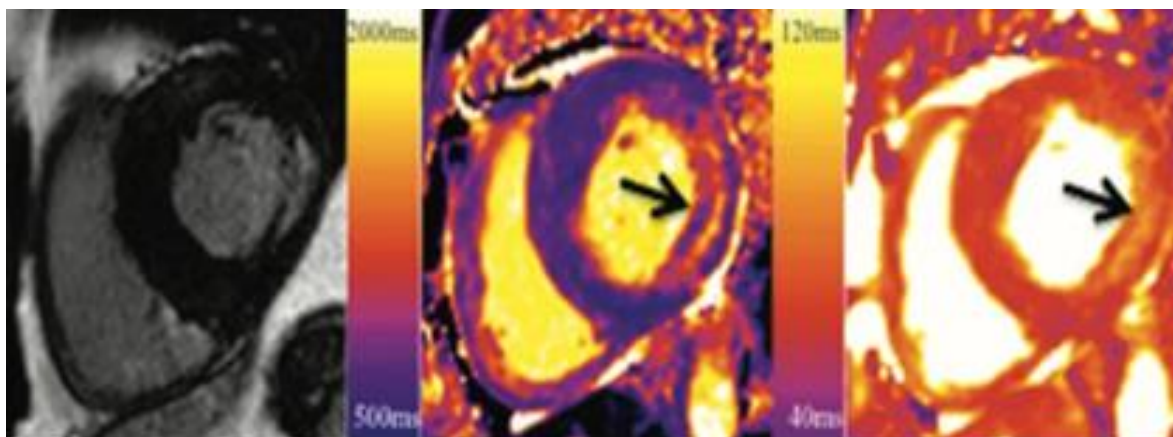
Впровадження в кардіологічну практику методу магнітно резонансної



томографії (МРТ) дозволило значно вплинути на покращення діагностики цілої низки серцево-судинних захворювань, серед яких є і хвороба Фабрі. Наявність гіперехогенних зон в міокарді при інтактних артеріях у хворих на ГКМП є підставою для проведення коштовного, але вкрай необхідного МРТ дослідження з контрастуванням гадолінієм. Окрім концентричної гіпертрофії при МРТ виявляють зони інтенсивного вогнищового накопичення гадолінію в міокарді в відстрочену T2 і T1 фази (ті самі гіперехогенні зони, які могли бути вже виявлені при ЕхоКГ).



**Малюнок 3. МРТ серця у пацієнта х ХФ (систола). Порожнина лівого шлуночка майже не візуалізується внаслідок концентричної гіпертрофії міокарда.**



**Малюнок 4. МРТ серця з контрастуванням. Відзначаються поширені зони інтенсивного вогнищового накопичення гадолінію в міокарді в відстрочену T2 і T1 фази.**

Саме такий характер накопичення специфічних для ХФ, а не для вогнищ післяінфарктного кардіосклерозу. Цікаво, що попри всю клінічну вираженість патології серцево-судинної системи механізми, які відповідають за збільшення лівого шлуночка при ХФ, до кінця не з'ясовані, оскільки Gb3 становить лише малу частину (приблизно 1%) від загальної маси лівого шлуночка.





Ураження нервової системи. Частіше за все вперше клініка проявляється в підлітковому і юнацькому віці, хоча іноді симптоми захворювання можуть дебютувати в 3-4 роки, стартуючи при цьому ураженням нервової системи і шлунково-кишкового тракту або не проявляючись аж до 3-го десятиліття життя.

Невропатичний біль, або акропарестезії, найбільш часто є першим симптомом захворювання і зустрічаються у 60-80% дітей з класичною формою ХФ [35].

Виражена і виснажлива нейропатична біль (70% випадків) зазвичай виникає в підлітковому віці, має хронічний або кризовий перебіг. Акропарестезії - болісні, пекучі болі в долонях і підшвах стоп, що іррадіюють в проксимальні відділи кінцівок, найчастіше провокуються під час миття рук. Больові кризи часто виникають при зміні погоди і лихоманці, супроводжуються підвищеним ШОЕ. Окрім цього, біль може посилюватись при фізичному навантаженні та стресі, може іррадіювати в м'язи або в ділянку шлунку, мати гострий, колючий характер і навіть імітувати картину гострого апендициту або ниркової коліки. Інколи необхідна диференційна діагностика больового синдрому з ревматологічними захворюваннями. Біль буває настільки виснажуючою та нестерпною, що може спричинити суїцидальні дії.

Важливим клінічним проявом ХФ є ішемічний інсульт в молодому віці.

Частота інсульту складає 6,9% у чоловіків і 4,3% у жінок. У більшості хворих інсульт розвивається у віці від 20 до 50 років, в тому числі у кожного п'ятого з цих хворих до 30 років [36]. Природа цих порушень - патологія судин їх звивистість і розширення, зумовлена накопиченням в них Gb3. Переважна локалізація ішемії в ділянці, яка кровопостачається задньою мозковою артерією. Симптомами цереброваскулярного ураження є: геміпарез, дизартрія, ністагм, двоїння в очах і порушення концентрації уваги і інші.

Ураження нирок. При хворобі Фабрі залучення нирок в патологічний процес з часом збільшується. Спочатку патологія проявляється мікро-альбумінурією - екскреція альбуміну з сечею від 30 до 300 мг/24 години (20-200 мкг/хв за ніч) або співвідношення альбумін/креатинін від 2,5 до 25 мг/ммоль (альбумін 20-200 мг/л). Надалі мікро- переходить в макро-альбумінурію (протеїнурія) - рівень екскреції альбуміну вище 300 мг/24 години (вище 200 мг/хв за ніч) або співвідношення альбумін/креатинін вище 25 мг/ммоль (альбумін вище 200 мг/л). Можливе виявлення в сечі Gb3, але при «некласичному» варіанті ХФ у чоловіків або класичному у жінок він може бути відсутнім. Останнім часом у пацієнтів відмічають формування кіст в нирках, що розташовані навколо мисок.

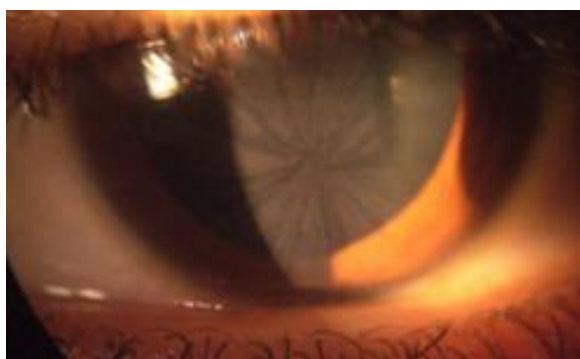
Прогресування ХФ можна описати стадійно, де на 1-й стадії відбувається накопичення Gb3 у відповідних клітинах, на 2-й – безсимптомне ураження органів, на 3-й – виражені клінічні прояви патології органів та систем. Так, наприклад, 1 стадія ураження серця – накопичення Gb3 у васкулярному ендотелії та кардіоміоцитах; 2 стадія – дисфункція синусового вузла та провідної системи, ендокардіальний фіброз, ремоделювання та гіпертрофія; 3 стадія – серцева недостатність та вогнищевий кардіосклероз, не обумовлений



обструктивним ураженням коронарних судин.

Ураження органу слуху. Для пацієнтів с ХФ характерна нейросенсорна туговухість, в деяких випадках у поєднанні з кондуктивною. Приблизно у 85% чоловіків до 50 років та у 75% жінок до 60 років спостерігається тяжка туговухість, що потребує використання слухового апарату [37]. По при це досить часто відмічаються скарги на одно- або двосторонній шум у вухах.

Ураження органу зору. При класичному фенотипі накопичення GL-3 відбувається ще в пренатальний період, а перші прояви, такі як *cornea verticillata* або «мутовчате» помутніння рогівки, можуть виникати відразу після народження. «Мутовчате» помутніння рогівки (*cornea verticillata*) являє собою білатеральні зміни по типу пучка листя або квіток на кінці стебла, розташовані в поверхневому шарі райдужки.



**Малюнок 5.** «Мутовчате» помутніння рогівки.

Катаракта Фабрі представляє собою лінійні, спицевидні, радіально спрямовані відкладення гранулярного матеріалу (білуватого і напівпрозорого) локалізованого на або поруч з задньою капсулою кришталика.

Ураження залоз зовнішньої секреції. Досить характерними скаргами при ХФ є зниження або повна відсутність / підвищення потовиділення. Ці зміни пов'язані з накопиченням Gb3 в потових залозах і в стінках судин, що їх кровопостачають. Під дією порушення потовиділення і нейропатичного болю у дітей і підлітків знижується толерантність до фізичних навантажень. У спекотну погоду хворі особливо часто скаржаться на запаморочення, головний біль, нудоту, диспное, можлива втрата свідомості. Зниження потовиділення часто поєднується зі зниженням слезовиділення і саливації.

Ураження шкіри. Ангіокератоми або візитна картка ХФ (дифузна ангіокератома тулуба) - невеликого розміру поверхневі ангіоми, що підносяться над поверхнею шкіри, темно-червоного кольору.

Ангіокератоми зазвичай з'являються в підлітковому віці, за даними реєстру Fabry Outcome Survey (FOS) вони зустрічаються у 50% чоловіків і 41% жінок молодше 18 років [37]. У поєднанні з акропарастезіями та «мутавчатим» помутнінням рогівки ангіокератоми безпосередньо говорять про наявність ХФ у пацієнта. Типова локалізація ангіокератом: ділянка стегон, сідниць, пупка, губ, стоп та долонь; можливе також розташування на слизових кон'юнктиви, ротової порожнини, верхніх дихальних шляхах, шлунково-кишковому та сечостатевого тракту.



**Малюнок 6. Вигляд ангіокератом: А - Типова в області стегон і сідниць; Б - В області пупка; В - На губах; Г - На долонях**

Ураження шлунково-кишкового тракту. Перші прояви відзначаються в ранньому дитинстві та проявляються симптоматикою діареї, зниження перистальтики кишечника у поєднанні з болем схваткоподібного характеру, метеоризм, позиви до частого сечовипускання, дефіцит маси тіла. Після їжі виникає нудота, рвота, відчуття швидкого насичення та біль в епігастрії. Хворі невпинно втрачають вагу.

Ураження органів дихання. Ураження органів дихання не є характерним при ХФ, проте в тяжких та запущених випадках досить характерна обструкція верхніх дихальних шляхів, що розцінюється як пізні ускладнення ХФ. У хворих знижується обсяг форсованого видиху в секунду, збільшується функціональна залишкова ємність легенів або зменшується дифузійна здатність легень до монооксиду вуглецю.

Інші прояви хвороби Фабрі. У багатьох гемізиготних чоловіків виявлена затримка статевого розвитку та мізерне оволосіння на обличчі і тілі. Більшість пацієнтів з хворобою Фабрі мають м'язово-скелетні аномалії. Одна з характерних деформацій відбувається в дистальних відділах міжфалангових суглобів пальців рук і призводить до порушення їх рухливості. Гіпотиреоз, остеопенія, анемія також описані у хворих з ХФ. До соматичних порушень часто приєднуються психічні розлади, спостерігається дуже висока частота суїцидів і депресій.

Отже, хвороба Фабрі - мультисистемне захворювання із залученням у процес майже всіх органів і систем, що обумовлено накопиченням в них Gb3.

#### **Діагностика хвороби Фабрі.**

Діагностика ХФ повинна починатись з ретельного збору анамнезу захворювання і визначення етапності залучення в патологічний процес різних



органів і систем. Важливу роль відіграє збір сімейного анамнезу, так як можуть бути отримані відомості про родичів хворого, які померли в ранньому віці від ниркової або серцевої недостатності. В історії хвороби повинна бути відображена тяжкість і динаміка розвитку захворювання. Фізикальний огляд необхідний для оцінки загального стану пацієнта, виявлення порушень статевого розвитку, специфічних симптомів захворювання (ангіокератоми, укрупнення рис обличчя).

При підозрі на ХФ проводять повне клінічне обстеження, що включає дослідження шкірних покривів, серцево-судинної та легеневої систем, шлунково-кишкового тракту, зору, слуху, неврологічного статусу і сечостатевої систем. Рекомендовані дослідження для пацієнтів з хворобою Фабрі - збір анамнезу, аналіз родоводу і загальноклінічне, офтальмологічне, аудіологічне і лабораторне дослідження, ретельне обстеження функції серця, нирок, головного мозку.

### **Диференціальна діагностика хвороби Фабрі.**

Диференціальна діагностика ангіокератом. Виявлення ангіокератом є важливим діагностичним «ключем» при ХФ. Під час кризів, що супроводжуються лихоманкою і болями, ангіокератоми можуть бути сплутані з петехіальною висипом, що призводить до встановлення діагнозу менінгіту. Ангіокератоми при ХФ (“дифузна ангіокератома тулуба”) - це дрібні, від червоного до чорного кольору плоскі папули без вираженого кератозу, розташовані групами. “Улюблені” місця їх розташування - навколо пупка, нижні відділи тулуба, губи, поверхня слизових і кон'юнктива очей.

Диференційний діагноз слід проводити також із спадковою геморагічною телеангіектазією Ослера-Рендю-Вебера, з ангіокератомою Фордайса, ангіокератомою Мібеллі та обмеженою невіформною ангіокератомою тулуба. Ангіокератоми також зустрічаються і при інших лізосомних хворобах накопичення: хворобі Шиндлера, фукозидозі, гангліозидозі, аспартатглюкозамінурії та сіалідозі.

Специфічним для діагностики ХФ є біохімічний та генетичний метод діагностики, але надзвичайно велику роль у діагностиці відіграють ретельний збір анамнезу та обов'язкове визначення етапності залучення в патологічний процес різних органів і систем; збір сімейного анамнезу та повне клінічне обстеження. Для чоловіків використовують біохімічний метод з визначенням активності ферменту а-галактозидази А, для жінок – генетичний метод з ДНК – діагностикою у гетерозиготних носіїв. Визначення ензимної активності а-гал А не є надійним для діагностики хвороби Фабрі у жінок, тому що облігатні гетерозиготи мають різні рівні а- Gal А, що можуть перекриватись рівнями ферментів, знайдених у здорових людей [38]. Згідно рекомендаціям ESC від 2014 року по використанню лабораторної діагностики у пацієнтів з ГКМП обов'язковим є визначення а- Gal А у плазмі/лейкоцитах у чоловіків віком після 30 років [2].

Пренатальна діагностика включає визначення активності а – галактозидази А або методами ДНК – аналізу у ворсинах хоріона, амніотичній рідині, крові плоду на 9-11 тижні вагітності.



На жаль, в Україні відсутня можливість діагностики хвороби Фабрі за допомогою перелічених методів, проте лабораторія Діла на теперішній час залучена в якості посередника між пацієнтом та європейськими лабораторіями (Centogene, Німеччина або ARCHUMEDLife, Австрія), які проводять стандартизовану діагностику цього захворювання.

Отже, діагноз «Хвороба Фабрі» виставляють на основі критеріїв:

- **Чоловіки:** Мутація в гені  $\alpha$ -Gal A + Класичний фенотип, зниження активності  $\alpha$ -Gal A в лейкоцитах  $<5\%$  + 1 з симптомів (нейропатична біль, ангіокератоми, кератопатія, підвищення рівня GL-3 і lyso-GL-3 в плазмі) або діагноз ХФ у кого-небудь з членів сім'ї.

- **Жінки:** Мутація в гені  $\alpha$ -Gal A + 1 з симптомів (нейропатична біль, ангіокератоми, кератопатія, підвищення рівня GL-3 і lyso-GL-3 в плазмі) або діагноз ХФ у будь кого з членів сім'ї [31].

### **Лікування хвороби Фабрі.**

Значущість вчасної діагностики визначається можливістю фермент-замісної терапії (ФЗТ) рекомбінантними препаратами  $\alpha$ -галактозидази А, яка проводиться з 2001 року [39-41]. ФЗТ є специфічним патогенетичним лікуванням, яке здатне вплинути на перебіг цього надзвичайно важкого захворювання та покращити прогноз виживання. Також необхідними є призначення симптоматичної терапії та регулярний динамічний нагляд за станом пацієнтів лікарями декількох спеціальностей. В Україні призначають одну з двох лікарських форм: агалсідазу альфа або агалсідазу бета (Hopkin R.J. et al., 2016 року; Ortiz A. et al., 2018).

Медикаментозне лікування. Метою фермент-замісної терапії (ФЗТ) є відновлення фізіологічного рівня ферменту, зменшення накопичення Gb3 в тканинах і нормалізація функції внутрішніх органів. Лікування використовується пожиттєво і отримується безкоштовно, завдяки існуванню державної програми по забезпеченню хворих орфанними захворюваннями необхідними лікарськими препаратами.

Перший успішний досвід ФЗТ був отриманий в 1970-х. Kint показав значне зниження активності цього ферменту у тканинах пацієнтів з ХФ, Romeo and Migeon. Також встановили, що активність  $\alpha$ -галактосидази культивованих фібробластів була надзвичайно низькою для таких пацієнтів. У 1989 році був секвенован ген  $\alpha$ -галактозидази А, що дало можливість за допомогою генно-інженерних методів синтезувати даний фермент *in vitro* і створити фермент-замесну терапію [42]. Було встановлено, що застосування отриманих препаратів (агалсідаза альфа та агалсідаза бета) викликає зниження рівня Gb3 в тканинах і плазмі крові. Так агалсідаза альфа (Реплагал, Shire) призначалась в дозі 0,2 мг/кг, а агалсідаза бета (Фабразім, Sanofi Genzyme) - в дозі 1 мг/кг внутрішньовенно кожні два тижні. Дані препарати виготовляють із застосуванням різних генно-інженерних технологій, що обумовлює різні режими дозування двох препаратів. Агалсідаза  $\alpha$  виробляється на лінії клітин людини, а агалсідазу  $\beta$  отримують з використанням культури клітин ячника китайського хом'ячка [41, 43]. З 2016 року в Європейському Союзі для лікування ХФ схвалений препарат в формі таблеток мігаластат, який стабілізує



структуру  $\alpha$ -галактозидази А при певних мутаціях гена GLA [44-46]. Аналіз даних дослідження (лабораторні дослідження сечі, плазми крові і гістологічних препаратів нирок пацієнтів з ХФ і групи плацебо) показав, що обидва препарати є еквівалентними в зазначених дозах і здатними статистично значуще знизити вміст церамідтрігексозіда. Клінічне дослідження Реплагала протягом шести місяців у дітей у віці від 2 до 18 років показало, що препарат має добру переносливість. Шкірні реакції, пов'язані з використанням інфузійної форми були відзначені у 23% пацієнтів. З побічних явищ при лікуванні Фабразімом спостерігались головний біль, біль в животі, лихоманка, нежить, озноб і нудота.

**Генотерапія.** Мета генотерапії - введення функціональної копії дефектного гена до деяких або в усі клітини організму. Успішна трансфекція гена, що кодує  $\alpha$ -галактозидазу А в клітини кісткового мозку, отриманих від пацієнтів з ХФ, була продемонстрована в ряді досліджень. Однак, незважаючи на значні успіхи, застосування генотерапії у людей не може бути розпочато найближчим часом.

**Фармакологічні шаперони.** У деяких пацієнтів з ХФ зберігається висока остаточна активність  $\alpha$ -галактозидази А, але цей фермент є нестабільним. Фармакологічні шаперони - невеликі молекули, які можуть зв'язуватись з ферментом і не дозволяти йому руйнуватись, забезпечуючи проникнення білка в ендоплазматичний ретикулум і лізосоми. У лізосомах фармакологічні шаперони від'єднуються від білка і фермент починає працювати.

**Психологічне лікування.** Емоційна підтримка та сімейне консультування повинні бути невід'ємною частиною догляду за пацієнтами з ХФ. Крім того, надання пацієнтам можливості спілкуватись з іншими пацієнтами та їхніми сім'ями, які борються з подібними проблемами, може допомогти подолати почуття ізоляції. Консультації повинні включати наступних фахівців: медичного генетика, нефролога, кардіолога, офтальмолога, фахівця з болю, невролога.

**Диспансеризація.** Пацієнт з хворобою Фабрі повинен проходити огляд і обстеження у вищенаведених фахівців не рідше 1 разу на рік.

Специфічна довготривала ФЗТ у пацієнтів з ХФ сприяє регресу гіпертрофії міокарда, уповільнює погіршення функції нирок, зменшує нейропатичну біль, покращує слух і відносно нормалізує потовиділення. Результати лікування в значній мірі залежать від віку, в якому розпочата ФЗТ. Більш раннє призначення лікування, розпочате до розвитку незворотного ураження внутрішніх органів, дозволяє досягти більш виражений ефект. Мета лікування пацієнтів з ХФ полягає не тільки в уповільненні прогресування основного захворювання, але і в зменшенні впливу супутньої патології на загальний стан пацієнта. Тактику симптоматичної терапії ХФ визначають, виходячи з особливостей клінічної картини захворювання у конкретного хворого.

**Обговорення роботи.** Електрокардіографія є провідним та рутинним методом діагностики гіпертрофії міокарда, яка зустрічається при великій кількості хвороб серцево-судинної системи. Рентгенологічному дослідженню органів грудної клітки з описом конфігурації серця та оцінкою кардіоторакального індексу в динаміці захворювань належить надзвичайно



велика роль. За даними ЕКГ та рентген-дослідження можливо діагностувати вади серця, патологію магістральних судин (аорта та легенева артерія) та дилатаційну кардіоміопатію. Гіпертрофічна кардіоміопатія на ЕКГ у більшості випадків проявляється вольтажними ознаками вираженої гіпертрофії та первантаження серця, водночас рентген-картина серця майже не відрізняється від норми. Ехокардіографічне дослідження є ключовим для виявлення вираженої гіпертрофії міокарда та встановлення діагнозу гіпертрофічної кардіоміопатії. Критерієм ГКМП за даними ЕхоКГ у дорослих є збільшення товщини стінки ЛШ  $\geq 15$  мм одного або більше сегментів міокарда, яке не пов'язано виключно з навантаженням тиском. У пацієнтки з встановленими гіпертонічною та ішемічною хворобою серця наявність вираженої гіпертрофії міокарда (товщина міжшлуночкової перетинки 20 мм, маса міокарда ЛШ 446 г) стала підставою для діагностики гіпертрофічної кардіоміопатії. ГКМП у 62-річній пацієнтки із фібриляцією передсердь та супутніми ІХС та ГХ супроводжується проявами тяжкої ХСН за діастолічним типом при збереженій систолічній функції лівого шлуночка (ФВ 59%) ІІІ ФК за NYHA та високим рівнем мозкового натрій-уретичного пептиду (NT-proBNP від 1137 до 6181 пг/мл). Незважаючи на те, що специфічні для ХФ клінічні прояви відсутні, наявність гіпертрофічної кардіоміопатії потребує проведення лабораторного скринінгу на виявлення або виключення цього захворювання. Це пов'язано з тим, що існує атипова форма хвороби Фабрі, яка характеризується ізольованим ураженням серця при відсутності сімейного анамнезу та інших проявів захворювання. Пацієнтці провели специфічне лабораторне дослідження крові на оцінку активності  $\alpha$ -галактозидази в лейкоцитах, яка склала 5,7  $\mu\text{mol/l/h}$  (норма  $> 1,2 \mu\text{mol/l/h}$ ) та визначили рівень lyso-GL-3 – 2,4 ng/ml (норма 0,0 – 3,5 ng/ml) в сертифікованій лабораторії «ARCHIMEDlife Science GmbH» (Vienna, Austria). Дослідження було проведено за стандартною методикою тандемної маспектрометрії від плями сухої крові. Спеціаліст по медичній генетиці професор Berthold Strenbel зробив висновок про те, що хвороба Фабрі відсутня.

**Indication:**  $\alpha$ -Galactosidase (M. Fabry) and lyso-GL-3

**Methods:** Tandem mass spectrometry from Dried Blood Spot.

**Result:**

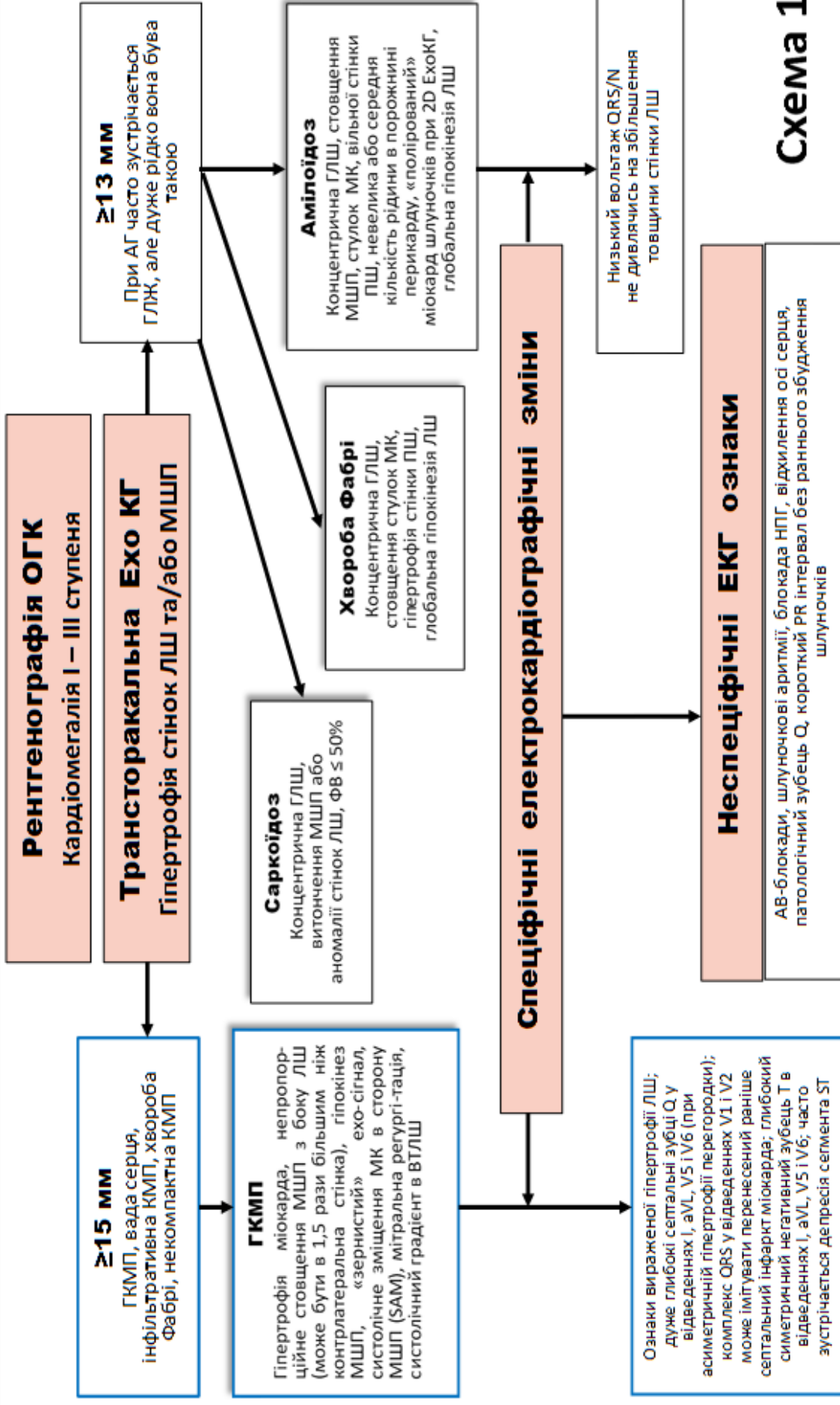
	Result	Unit	Cut-off value
alpha-Galactosidase	5.7	$\mu\text{mol/l/h}$	$> 1.2$
lyso-GL-3	2.4	ng/mL	0.0 - 3.5

**Малюнок 7. Данні лабораторного дослідження.**

ЕхоКГ дані хворої свідчать про те, що має місце витончення міокарду в ділянці верхівки лівого шлуночка, але це не є типовим для ГКМП. Такі зміни характерні для пізньої стадії захворювання, коли виникає дилатація прожнини лівого шлуночка та/або гіпокінезія з витонченням його стінки. Зазначені ЕхоКГ-ознаки у даному клінічному випадку відсутні.



## СТАНДАРТИЗОВАНІ ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ХВОРОБ СЕРЦЯ

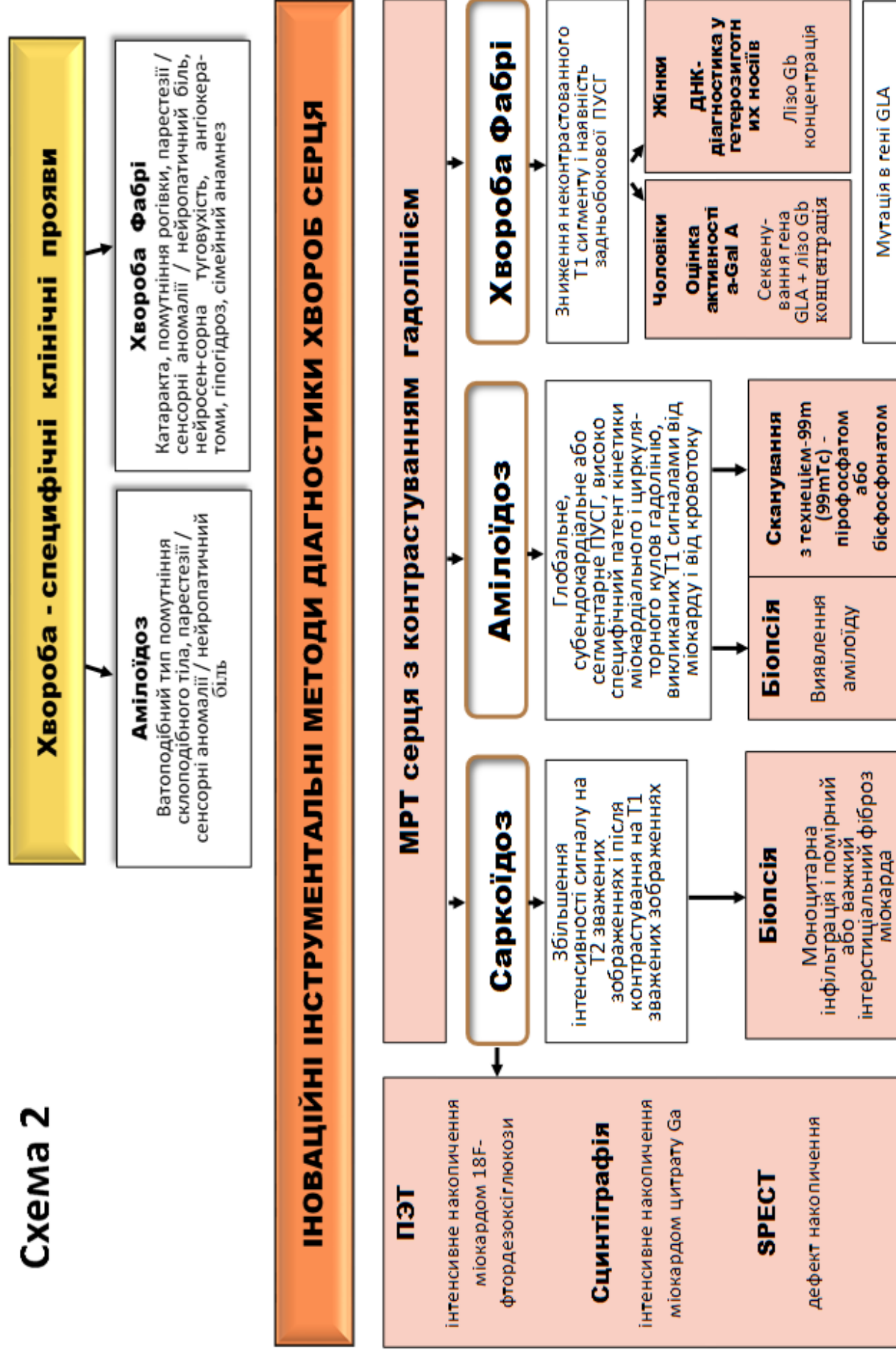


### Схема 1





## Схема 2





**Висновки роботи.** Клінічний випадок що наведений у статті демонструє певні складнощі діагностики серцево-судинних хвороб в разі їх поєднання та/або виявлення на стадії важкої серцевої недостатності, легеневої гіпертензії та аритмії. В разі виявлення при ехокардіографії “ГКМП-подібної картини” обов’язковим є проведення специфічного лабораторного скринінгу на наявність хвороби Фабрі. Через те, що у хворої виключено діагноз ХФ для встановлення кінцевого діагнозу необхідно продовжити обстеження. Відповідно до рекомендацій по діагностиці та лікуванню гіпертрофічної кардіоміопатії (ESC 2014), в першу чергу, потрібно провести МРТ-дослідження серця з контрастуванням для виключення інфільтративного ураження міокарда. Слід зауважити, що МРТ оцінку повинен проводити фахівець, який має певний досвід візуалізації серця та діагностики захворювань серцевого м’яза (рівень доказовості IC ) [47, 48].

За рекомендаціями по діагностиці та лікуванню легеневої гіпертензії (ESC/ERS 2015) потрібно встановити походження легеневої гіпертензії, для чого необхідно провести катетеризацію правих відділів серця.

**Практичні рекомендації.** Сумуючи складний та ємний діагностичний пошук у хворої похилого віку з цукровим діабетом та коморбідною патологією серцево-судинної системи запропоновано “Алгоритм обстеження для своєчасної діагностики хвороби Фабрі або інфільтративної кардіоміопатії” (Схема 1 та 2).

#### Література:

1. 2019. Rarediseases.org. [online] Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/fabry-disease/>;
2. P.M. Elliott, A. Anastasakis, M.A. Borger, M. Borggrefe, F. Cecchi, P.Charron, A.A. Hagege, A. Lafont, G. Limongelli, H. Mahrholdt, W.J. McKenna, J. Mogensen, P. Nihoyannopoulos, S. Nistri, P.G. Pieper, B. Pieske, C. Rapezzi, F.H. Rutten, C. Tillmanns, H. Watkins. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy 2014 : 6,7,16;
3. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry’s disease. Lancet 2008; 372 (9647): 1427–35.
4. Popli S, Leehey DJ, Molnar ZV et al. Demonstration of Fabry’s disease deposits in placenta. Am J Obstet Gynecol 1990; 162 (2): 464–5.
5. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. J Inherit Metab Dis 2006; 29 (1): 106–11.
6. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. Pediatr Res 2008; 64 (5): 550–5.
7. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis 2007; 30 (2): 184–92.
8. N. Galie`, M. Humbert, J-L Vachieryc, S. Gibbs, I. Lang, A. Torbicki, G. Simonneau, A. Peacock, A.V. Noordegraafa, M. Beghettib, A. Ghofrania, M.A. Gomez Sanchez, G. Hansmannb, W. Klepetkoc, P. Lancellotti, M. Matuccid, T. McDonagh, L.A. Pierard), P.T. Trindade, M. Zompatorie, M. Hoepera. 2015



ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. 2015: 6-13.

9. 2019.[online]World Hear Organization. Available at: <https://icd.who.int/en>.

10. 2019.[online]WorldHearOrganization.Availableat:<https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>.

11. Наказ МОЗ України від 27 жовтня 2014 року № 778, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 р. за № 1439/26216 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.06.2017 № 731).

12. 2019.[online] Genetics Home Reference. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fabry-disease#definition>

13. Gold KF, et al. Qual Life Res. 2002;11:317–327;

14. Street NJ, et al. Genet Med. 2006;8:346–353;

15. Baehner F, et al. J Inherit Metab Dis. 2003;26:617–627;

16. National Center for Health Statistics Data Analyses. 2016. <https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus16.pdf> Accessed 15 September 2017;

17. Golfomitsos C, et al. Br J Cardiol. 2012;19:41–45;

18. Mehta A, et al. J Med Genet. 2009;46:548–552;

19. Germain DP, et al. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30;

20. Barbey F, et al. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents. 2004;2:277–286;

21. Mehta A, et al. Eur J Clin Invest. 2004;34:236–242;

22. Morrissey RP, et al. Cardiovasc J Afr. 2011;22:38–44;

23. Mehta A, et al. Eur J Clin Invest. 2004;34:236–242;

24. Morrissey RP, et al. Cardiovasc J Afr. 2011;22:38–44;

25. Nakao S., Takenaka T., Maeda M. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 288–293.

26. Ommen S. R., Nishimura R. A., Edwards W. D. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // Heart. – 2003. – № 89. – P. 929–930.

27. Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1407–1411.

28. Chimenti C., Pieroni M., Morgante E. et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1047–1053.

29. Elliott P., Baker R., Pasquale F. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey // Heart. – 2011. – Vol. 97. – № 23. – P. 1957–1960.

30. Monserrat L., GimenoBlanes J. R., Marэн F. et al. Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 508 Unrelated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 50. – № 25. – P. 2399–2403.

31. Сезер С. Кафедра нефрологии Университета Баскент (Анкара, Турция), Мыщик, Н.И. Лаборатория медицинской генетики СМГЦ НДСБ «ОХМАТДЕТ», Пичкур Н.А. Центр орфанных заболеваний НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины.



Болезнь Фабри: от диагноза к лечению, 2019.

32. Серик С.А. Болезнь Фабри как частный случай гипертрофической кардиомиопатии. Научно-практична конференція для лікарів. 13.11.2019. Дніпро.

33. Гермэйн Д.П.. Болезнь Фабри. ISSN 1561-6274. Нефрология. Том 16. №3 (выпуск 1):15, 2012.

34. S. Militaru, C. Gingham, B.A. Popescu, A. Saftoiu, A. Linhart, R. Jurcut. Multimodality imaging in Fabry cardiomyopathy: from early diagnosis to therapeutic targets. 2018: 1315,1326,1319.

35. 2010. Orphanet J Rare Dis. [online]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009617/> IV - Clinical description

36. Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В., Густов А.В., Захарова Е.Ю., Кобалава Ж.Д., Максимова Ю.В., Моисеев В.С., Мухин Н.А., Семячкина А.Н., Соколов А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри, 2015: 11.

37. MEDACH. [online]. Available at: <https://medach.pro/post/816>

38. 2020.[online]. Available at: <http://www.mif-ua.com/education/symposium/hvoroba-fabri>

39. Eng CM, Guffon N, Wilcox RW et al. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001; 345 (1): 9–16.

40. Wanner C, Arad M, Baron R et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. Mol Genet Metab 2018; 124 (3): 189–203.

41. Beck M. Agalsidase alfa – a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson–Fabry disease. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11 (6): 851–8.

42. Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Aubrey Milunsky, M.B.B.Ch., D.Sc., F.R.C.P., D.C.H. 1986: 206, 216.

43. Keating GM, Simpson D. Agalsidase beta: A review of its use in the management of Fabry disease. Drugs 2007; 67 (3): 435–55.

44. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. N Engl J Med 2016; 375(6): 545–55.

45. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. J Med Genet 2017; 54 (4): 288–96.

46. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab 2018; 123: 416–27.

47. Burton H., Alberg C., Stewart A. Heart to Heart: Inherited Cardiovascular Conditions Services – A Needs Assessment and Service Review. PHG Foundation, UK, 2009.

48. Rare diseases task force. European Reference Networks in the Field of Rare Diseases: State of the Art and Future Directions (third report). [http://www.eucerd.eu/?post\\_type=document&p=1204](http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1204) 2008.



**Abstract.** *The paper presents one of the stages of diagnostic search in a patient with manifestations of congestive chronic heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension. At the time of the description of the clinical case, the comorbid pathology of the cardiovascular system was diagnosed, namely: a combination of hypertrophic cardiomyopathy, coronary heart disease, hypertension and atrial fibrillation against a background of diabetes. The necessity of differential diagnosis with one of the inborn genetic diseases of the endocrine system - Fabry disease is substantiated and modern ideas about its clinic, criteria of diagnostics and possibilities of treatment are given. Based on current European recommendations, specific recommendations for further examination are provided.*

**Key words:** *hypertrophic cardiomyopathy, myocardial hypertrophy, orphan disease, Fabry disease.*

Стаття відправлена 28 січня 2020 року

©