УДК 616.1-036:616-056.7-008.9-07

О. О. БУТКО
/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Серцеві прояви хвороби Фабрі

Резюме

Стаття присвячена хворобі Фабрі – рідкісному генетичному захворюванню, спричиненому дефіцитом ферменту α-галактозидази А (α-Gal A) через мутації гена GLA. Розглядаються механізми розвитку патології, зокрема накопичення глоботріаозилцераміду (Gb3) в клітинах, що спричиняє їхню дисфункцію, запалення та ураження різноманітних органів. Описані фенотипи захворювання: класичний, із раннім початком і тяжким перебігом, та некласичний, що переважно проявляється кардіологічними порушеннями. У статті висвітлено методи діагностики, зокрема для виявлення серцево-судинних проявів, а також сучасні підходи до лікування, включаючи ферментозамісну, шаперонну та симптоматичну терапію.

Ключові слова: хвороба Фабрі, хвороба накопичення, кардіоміопатія

Хвороба Фабрі (ХФ), також відома як хвороба Андерсона – Фабрі, була незалежно описана Йоганнесом Фабрі в Німеччині та Вільямом Андерсоном в Англії в 1898 році.

Хвороба Фабрі – це вроджене порушення метаболізму, при якому дефіцит або відсутність ферменту альфа-галактозидази А (α-Gal A) через патогенний генетичний варіант гена GLA спричиняє накопичення деяких продуктів розпаду клітин, головним чином глоботріаозилцераміду (Gb3) у лізосомах пацієнта.

Це накопичення викликає дисфункцію клітини та активує шляхи клітинної гіпертрофії, а також запалення та активацію імунітету. Це мультисистемний розлад, який вражає, зокрема, серце, нирки та мозок. Успадковується Х-зчепленим способом, тому чоловіки завжди страждають, тоді як ураження органів у жінок зазвичай розвивається пізніше в житті, але може стати подібним до чоловічого через феномен ліонізації.

Серцеві прояви при хворобі Фабрі можуть бути ідентичними до саркомерної гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП). Тому кардіоміопатія при ХФ розглядається як фенокопія ГКМП.

Фенотипи хвороби Фабрі

Залежно від статі, феномену ліонізації та патогенного генетичного варіанту можна виділити два фенотипи:

Важкий клінічний фенотип, відомий як «класичний» Фабрі, що характеризується відсутністю або різко зниженою (<1 % від середньої норми) активністю α-Gal A, вираженим накопиченням Gb3 і появою симптомів у дитинстві чи підлітковому віці з наступною прогресуючою поліорганною недостатністю, найчастіше спостерігається у чоловіків (але не виключно) без залишкової активності ферментів.

«Некласичний» фенотип, серцевий варіант, або фенотип із пізнішим початком із неповним системним ураженням, який спостерігається як у чоловіків, так і у жінок, з деяким рівнем залишкової активності ферментів і в більшості випадків проявляється ізольованим ураженням серця.

Епідеміологія

Повідомлялося, що частота ХФ коливається від одного на 40 000 до одного на 117 000 чоловіків. Ця оцінка може бути низькою, оскільки скринінг у новонароджених свідчить про набагато вищу поширеність – до одного на 8800 новонароджених. Більшість даних про поширеність ґрунтуються на систематичному скринінгу популяцій високого ризику з проявами, типовими для прогресуючої ХФ, такими як ГКМП, криптогенний інсульт або термінальна стадія ниркової недостатності.

Поширеність ХФ у пацієнтів із гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) нез'ясованого походження коливається від 0 до 12 % у ретельно відібраних когортах, але більшість досліджень показують значення приблизно від 0,5 % до 1 % у дорослих пацієнтів.

Генетика хвороби Фабрі

Хвороба Фабрі спричинена патогенними варіантами гена GLA, розташованого в Х-хромосомі (Xq22.1). На даний момент ідентифіковано понад 1000 варіантів, розподілених по гену GLA, більшість з яких є місенсними. Багато з них унікальні або «приватні» (тобто обмежені однією або декількома родинами), а частота нових варіантів становить менше 10 %. У жінок-носіїв патогенних варіантів GLA також може розвинутися хвороба, хоча й у відстроченій та загалом легшій формі.

Змінна клінічна пенетрантність у жінок частково пояснюється процесом ліонізації, в якому одна з двох Х-хромосом у кожній клітині інактивується під час ембріонального розвитку та залишається інактивованою для всіх наступних мітотичних поділів. Це призводить до мозаїчної моделі експресії, коли деякі клітини експресують нормальну Х-хромосому, а інші – мутований алель GLA, розташований на іншій Х-хромосомі. Жінки з порушеною інактивацією Х, що експресує мутований алель, мають подібну тяжкість захворювання, як і гемізиготні чоловіки.

О. О. Бутко, e-mail: Belostozkaja@hotmail.com
© О. О. Бутко, 2025

Патофізіологія хвороби Фабрі

Серцево-судинні ураження при хворобі Фабрі

Серцево-судинна патологія є однією з найпоширеніших і найнебезпечніших маніфестацій хвороби Фабрі. Головною причиною смертності серед пацієнтів з ХФ є серцево-судинні ускладнення, які однаково часто трапляються в чоловіків і жінок. Кардіологічні прояви цієї хвороби включають запалення міокарда, розвиток фіброзу, гіпертрофію лівого шлуночка та порушення ритму серця.

Основним механізмом ураження є накопичення глоботріаозилцераміду (Gb3) в клітинах серцево-судинної системи, що призводить до ураження ендотеліальних клітин, кардіоміоцитів, клітин провідної системи та судинної гладкої мускулатури. Це викликає ендотеліальну дисфункцію, посилює запальні реакції та стимулює розвиток фіброзних змін у міокарді. Відкладання Gb3 у стінках судин сприяє гіпертрофії судинних клітин, порушенню мікроциркуляції та розвитку ішемії, що підвищує ризик інфаркту міокарда.

З часом ендотеліальна дисфункція призводить до порушення рівноваги між оксидом азоту та активними формами кисню, що викликає звуження судин, запальні реакції та тромбоутворення. Ці зміни сприяють прогресуванню серцевої недостатності, розвитку аритмій і зниженню скоротливості міокарда. Близько 60 % пацієнтів із ХФ страждають на порушення серцевого ритму, серед яких брадикардія, атріовентрикулярні блокади та шлуночкові тахіаритмії. У пацієнтів із вираженою ГЛШ та фіброзом міокарда підвищується ризик розвитку фатальних аритмій та раптової серцевої смерті.

Ниркові ураження при хворобі Фабрі

Разом із серцево-судинними порушеннями, ниркові ураження є однією з основних причин інвалідизації та смертності пацієнтів з ХФ. Вже у ранньому дитячому віці можуть спостерігатися перші ознаки нефропатії, викликані відкладенням Gb3 у клітинах нирок. Найбільш уразливими є подоцити, клітини гломерулярного ендотелію, судинна гладка мускулатура та тубулярний епітелій. На ранніх стадіях хвороби виявляється сегментарна втрата подоцитарних відростків, що може передувати розвитку протеїнурії та зниженню швидкості клубочкової фільтрації (eGFR). Прогресування нефропатії супроводжується втратою подоцитів, що зрештою призводить до підвищення рівня білка в сечі, зниження функції нирок і розвитку хронічної ниркової недостатності. За відсутності ранньої ферментозамісної терапії (ФЗТ) хвороба прогресує до термінальної стадії ниркової недостатності, що вимагає діалізу або трансплантації нирки.

Клінічні прояви хвороби Фабрі

У чоловіків із класичним фенотипом хвороби Фабрі захворювання починається в дитячому віці та проявляється системними симптомами, пов'язаними з периферичною нервовою системою (невропатичний біль, втрата слуху, запаморочення), а також дерматологічними (ангіокератоми та порушення потовиділення (ангідроз, гіпогідроз або гіпергідроз)), офтальмологічними (вертикальна корнеа, ретинальна васкулопатія) та шлунково-кишковими порушеннями (нудота, блювання, діарея, біль у животі, труднощі зі збільшенням ваги).

У другому-третьому десятиліттях життя стають очевидними ураження нирок (протеїнурія, альбумінурія, прогресуюча ниркова недостатність), цереброваскулярні (інсульт/ТІА, судинні аномалії, епілепсія, нейропсихіатричні прояви (депресія та зниження когнітивних функцій)), легеневі (можуть імітувати хронічне обструктивне захворювання легень) та опорно-рухові прояви. Ці позасерцеві ознаки можуть допомогти виявити пацієнтів із недіагностованою ХФ та диференціювати її від інших варіантів ГКМП.

Серцеве ураження може проявлятися різними симптомами, такими як втома, задишка, біль у грудях і серцебиття. Порушення діастолічної функції зазвичай трапляється у пацієнтів із ГЛШ, що призводить до серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), яка на пізніх стадіях може прогресувати до систолічної дисфункції.

Стенокардія є частим проявом кардіоміопатії при ХФ, описані також випадки інфарктів міокарда без значних уражень епікардіальних коронарних артерій.

Виникнення фібриляції передсердь часто є ознакою значного ураження серця та може погіршувати симптоматику і прогноз через гемодинамічні порушення та підвищений тромбоемболічний ризик. Нерідким при ХФ є ураження провідної системи серця з розвитком високоступеневих атріовентрикулярних блокад (АВ-блокад). Стійка та нестійка шлуночкова тахікардія можуть ускладнювати перебіг хвороби, що визначає групу пацієнтів високого ризику, яким може знадобитися імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) для первинної або вторинної профілактики.

З огляду на серцеві ураження при ХФ були запропоновані клінічні стадії захворювання.

Клінічні стадії хвороби Фабрі (Оновлення консенсусу експертів Тайванського товариства кардіологів (TSOC) щодо хвороби Фабрі 2024)

Стадія 0. Негіпертрофічна – зазвичай перебігає безсимптомно, але можуть виникати біль у грудях і серцебиття. Провідна тканина може бути незначно уражена, і суправентрикулярні аритмії можуть виникати навіть на цій ранній фазі (зокрема, у деяких пацієнтів може спостерігатися фіброз міокарда перед явною ГЛШ).

І стадія. Гіпертрофічна-префіброзна – розвиток ГЛШ з часом асоціюється з появою задишки при фізичному навантаженні, зниження толерантності до фізичного навантаження, стенокардії та серцебиття. Біомаркери стресу серцевої стінки (N-кінцевий мозковий натрійуретичний пептид (NTproBNP)) і ураження міокарда (високочутливий тропонін) можуть бути корисними як індикатори залучення серця, тропонін є першим біомаркером, який буде змінено. Порушення функції провідної тканини (АВ-блокада) прогресивно погіршується, починаючи з брадикардії, хронотропної недостатності та дисфункції синусового вузла.

ІІ стадія. Гіпертрофічно-фіброзна – дедалі частіше повідомляють про задишку під час фізичного навантаження та непереносимість фізичного навантаження, що пов'язано з підвищенням NTproBNP та тропоніну. У цій фазі аритмічний тягар є значним, включаючи шлуночкові тахіаритмії. Ризик розвитку фібриляції передсердь (ФП) і, як наслідок, кардіоемболічного інсульту, є високим у цій фазі.

Стадія ІІІ. Явна дисфункція – задишка та зниження функціональної здатності є найпоширенішими симптомами та можуть

мати кілька одночасних причин: систолічна дисфункція ЛШ, підвищений тиск наповнення, аритмії та/або хронотропна недостатність. Інфаркт міокарда/ішемія без обструктивного захворювання коронарних артерій (МІНОКА) може виникати частіше на пізніх стадіях.

Діагностика хвороби Фабрі

Скринінг у чоловіків

Пацієнти чоловічої статі з класичною формою захворювання мають дуже низьку (<1 %) або відсутню активність AGAL-A, і їх можна достовірно діагностувати за допомогою ферментативного дослідження лейкоцитів крові або сухої плями крові. Деякі пацієнти чоловічої статі з пізнім початком і переважно кардіальними формами захворювання мають залишкову активність AGAL-A, хоча все ще значно нижче нормальних значень, тобто нижче 30 % норми.

Скринінг у жінок

У жінок із ХФ активність AGAL-A може бути нормальною, це означає, що діагноз зазвичай вимагає генотипування та точної інтерпретації виявлених варіантів GLA.

Зважаючи на поширеність некласичної форми ХФ, доцільним є скринінг активності ферменту α-GAL A або секвенування гена GLA у пацієнтів віком понад 40 років із незрозумілою ГЛШ (товщина стінки ≥13 мм), навіть за відсутності сімейного анамнезу.

Визначення глоботріаозилсфінгозину (Lyso-Gb3) у плазмі та сечі

Сучасні рекомендації передбачають застосування специфічних біомаркерів, таких як Lyso-Gb3, що демонструє високу чутливість і специфічність у діагностиці ХФ. Визначення Lyso-Gb3 у плазмі та сечі особливо корисне у випадках мінімального зниження ферментативної активності, що спостерігається у гетерозиготних жінок та пацієнтів із пізнім початком ХФ.

Регулярне вимірювання Lyso-Gb3 дає змогу:

- Диференціювати ХФ від інших кардіоміопатій зі схожими клінічними проявами, що сприяє ранній діагностиці;
- Отримати додаткову діагностичну інформацію у випадках негативного або сумнівного результату генетичного тестування;
- Відстежувати прогресування захворювання та ефективність проведеної терапії.

Визначення рівня Lyso-Gb3 є цінним інструментом для діагностики ХФ як у чоловіків, так і у жінок, особливо в ситуаціях, коли результати генетичного аналізу є негативними або непереконливими. Включення цього біомаркера до алгоритму діагностики ХФ може значно покращити виявлення хвороби на ранніх стадіях та сприяти персоналізованому підходу до лікування пацієнтів.

Діагностика ураження серцево-судинної системи при хворобі Фабрі

Електрокардіографія (ЕКГ)

Початкові зміни ЕКГ при хворобі Фабрі

Вкорочення інтервалу PQ без ознак додаткового шляху пов'язане зі скороченням тривалості зубця Р (швидше за все через прискорену внутрішньопередсердну провідність) і є однією з перших ознак ураження серця у молодих хворих. Крім того, коротше співвідношення Т хвилі (часовий інтервал) [(Тпочаток-Тпік) / (Тпік-Ткінець)], що вказує на більш симетричну Т-хвилю, є ще однією чіткою знахідкою ЕКГ для пре-гіпертрофічної стадії ХФ.

Вольтажні ознаки ГЛШ, косонизхідна депресія ST та інверсія зубця Т у прекордіальних відведеннях практично завжди присутні при розвитку кардіоміопатії і можуть бути пов'язані із розвитком фіброзу. Наявність задньобокового фіброзу, характерного для серцевого варіанту хвороби Фабрі, може спричиняти депресію сегмента ST та інверсію зубця Т в інферолатеральних відведеннях у деяких пацієнтів із ХФ.

Пізні зміни ЕКГ при хворобі Фабрі

Якщо уражена провідна система та автономна нервова система, на пізніх стадіях захворювання можуть розвиватися дисфункція синусового вузла, хронотропна недостатність (нездатність досягти 80 % максимальної вікової частоти серцевих скорочень), атріовентрикулярна блокада (АВ-блокада) та блокада ніжок пучка Гіса. Такі зміни є поширеними на пізніх стадіях хвороби і можуть бути несприятливим прогностичним маркером. Розвиваються різноманітні суправентрикулярні та шлуночкові аритмії (в т. ч. фібриляція і тріпотіння передсердь).

Ехокардіографія

Типові знахідки включають концентричне ремоделювання ЛШ або гіпертрофію без обструкції вихідного тракту ЛШ у спокої. Однак асиметричне потовщення міжшлуночкової перегородки або апікальна гіпертрофія не є винятком, інколи спостерігається динамічна обструкція вихідного тракту ЛШ. Інші типові ознаки включають гіпертрофію папілярних м'язів і потовщення стінки правого шлуночка. «Бінарний знак», що характеризується яскравим ендокардіальним шаром і прилеглою гіпоехогенністю внутрішньошлуночкової перегородки. Фракція викиду (ФВ) ЛШ зазвичай нормальна, але може бути знижена у пацієнтів із поширеним фіброзом, супутнім захворюванням коронарних артерій та диссинхронією шлуночків, спричиненою порушенням провідності. Ліве передсердя (ЛП) збільшене помірно, знижена його деформація і швидкість деформації. Деформація міокарда та швидкість деформації зазвичай знижені у пацієнтів з ГЛШ, особливо в задньо-латеральному базальному сегменті ЛШ, іноді з постсистолічним потовщенням. Діастолічна функція може бути нормальною на ранній стадії ураження серця, але в міру прогресування захворювання трансмітральний кровотік і доплерівська швидкість мітрального кільця стають ненормальними. Рестриктивний тип наповнення трапляється рідко і зазвичай пов'язаний із пізньою кардіоміопатією. Мітральний і аортальний клапани часто потовщені, з легкою або помірною регургітацією. У невеликої частини пацієнтів спостерігаються пролапс мітрального клапана або важка мітральна регургітація внаслідок дегенерації стулки. Розширення аорти від легкого до помірного, що включає корінь та висхідну аорту, часто спостерігається в запущених випадках. Ризик розшарування аорти невідомий, але майже напевно дуже низький. Судинні зміни при ХФ значні, включаючи ектазію базилярних або вертебральних артерій, збільшення товщини інтими-медіа сонної або радіальної артерії та посилення жорсткості аорти.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця

За відсутності протипоказань, МРТ серця з контрастним посиленням слід розглянути для всіх дорослих пацієнтів, щоб оцінити анатомію серця, функцію шлуночків і наявність фіброзу міокарда.

Пізнє посилення гадолінію (LGE), яке відображає фіброз міокарда, як правило, поширене у середньому шарі міокарда задньо-бокової стінки. Спочатку вважалося, що фіброз спричинений ішемією тканини внаслідок накопичення ендотелієм гліокосфінголіпідів у мікроциркуляторному руслі. Однак, крім накопичення нейтрального Gb3, інші механізми, такі як запалення та активація імунної системи, які згодом призводять до незворотного пошкодження органів, також залучені до пошкодження серця при ХФ.

Кількісні показники Т1 картування міокарда знижені, особливо в межах міжшлуночкової перегородки, через збільшення вмісту ліпідів у міокарді. Зменшені значення Т1 також виявлені в стінці правого шлуночка. При передгіпертрофічній стадії ХФ наявність низьких значень Т1 корелює з ранніми ЕКГ та морфологічними кардіальними змінами, прогнозує погіршення тяжкості захворювання.

Це корисно для диференціювання ГЛШ при ХФ від інших поширених етіологій, таких як гіпертонічна хвороба серця та амілоїдоз, при яких фіброз, як очікується, буде пов'язаний із подовженням Т1. Значення Т1 можуть стати «псевдонормальними» або навіть підвищитися в задньобоковій стінці, ураженій фіброзом на пізніх стадіях захворювання.

Ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ)

Ендоміокардіальну біопсію з аналізом зразка, включаючи електронну мікроскопію, слід розглянути у пацієнтів з ГЛШ, генетичними варіантами невідомого значення в гені GLA та значною залишковою активністю AGAL-A (>10 %), щоб підтвердити діагноз ХФ.

ЕМБ може бути корисною, коли підозрюється інша причина ураження міокарда або незвичні фенотипічні прояви чи клінічна еволюція. ЕМБ не рекомендується для визначення ефективності лікування або для подальшого спостереження за ураженням серця. ЕМБ має оцінюватися фахівцями-патологами та завжди включати дослідження електронної мікроскопії для виявлення пластинчастих тілець і внутрішньоклітинних включень, а також для виключення фенокопій ХФ.

Біомаркери серцевого ураження при хворобі Фабрі

Циркулюючі біомаркери, зокрема NT-proBNP та кардіальні тропоніни I/T (cTNI/cTNT), розглядаються як альтернативні маркери серцевого ураження при ХФ. NT-proBNP корелює з тяжкістю ХФ, що пов'язано з дисфункцією лівого шлуночка та міокардіальним ураженням. Підвищений рівень цього біомаркера може свідчити про надмірне ремоделювання міокарда та порушення діастолічної функції. Доведено, що NT-proBNP може бути ефективним у пресимптоматичному скринінгу пацієнтів з підозрою на ХФ.

Кардіальні тропоніни (cTNI/cTNT) є маркерами некрозу та пошкодження міокарда, що дозволяє оцінити активність та прогресування кардіоміопатії при ХФ. Їхній рівень корелює з наявністю LGE на кардіо-МРТ, незалежно від коронарних уражень, і може бути корисним для визначення стадії хвороби.

Крім того, запальні біомаркери, такі як інтерлейкін-6 та високочутливий С-реактивний білок (вч-СРБ), можуть відображати активацію прозапальних механізмів, що робить їх перспективними для моніторингу та прогнозування перебігу ХФ (табл. 1).

Таблиця 1. Червоні прапорці в діагностиці хвороби Фабрі (2023 Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо лікування кардіоміопатій)

Екстракардіальні ознаки
- Відсутність передачі від батька до сина у родоводі
- Ураження нирок (діаліз, трансплантація нирки) або ГЛШ у родичів
- Нейропатичний біль
- Ангіокератоми
- Альбумінурія
- Вертицилярна рогівка (cornea verticillata)
- Гіпогідроз, непереносимість спеки/холоду та фізичних навантажень
- Шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, неспецифічний абдомінальний біль, запор, діарея)
- Втрата слуху (як прогресуюча, так і раптова), шум у вухах, запаморочення
Кардіальні ознаки
ЕКГ
- Короткий PQ-інтервал у молодих пацієнтів
- АВ-блокади у дорослих пацієнтів
- Брадикардія
- Хронотропна недостатність
- ГЛШ
Ехокардіографія
- ГЛШ при збереженій систолічній функції
- Гіпертрофія сосочкових м'язів
- Потовщення мітрального та аортального клапанів із легкою або помірною регургітацією
- Знижений глобальний поздовжній стрейн
МРТ серця
- Базально-інферолатеральне пізнє накопичення гадолінію
- Низьке нативне Т1 (з обережністю щодо «псевдонормалізації» в зонах фіброзу)
- Високий фокальний/глобальний Т2
Лабораторні показники
- Підвищений високочутливий тропонін
- Підвищений NT-proBNP

Лікування хвороби Фабрі

Наразі схвалені ліки для зменшення накопичення Gb3 включають:

- рекомбінантну ферментозамісну терапію (ФЗТ) для заміни дефіциту ендогенного ферменту α-GAL A та
- шаперонну терапію для підвищення доступності ферменту α-GAL A всередині лізосом шляхом виправлення неправильного згортання α-GAL A.

Майбутні методи лікування включають:

- ФЗТ наступного покоління;
- генну терапію для зменшення накопичення Gb3;
- терапію відновлення субстрату для запобігання синтезу Gb3 de novo.

Ферментозамісна терапія (ФЗТ)

Зараз ФЗТ є наріжним каменем лікування ХФ і рекомендована з супроводжувальною терапією (мігаластатом) або без неї для запобігання або затримки прогресування ускладнень з боку нирок, серця та цереброваскулярних ускладнень.

Два доступних на даний момент препарати: агалсидаза альфа (Replagal) і агалсидаза бета (Fabrazyme) показали свою ефективність у клінічних дослідженнях щодо виведення Gb3 із плазми, клітин нирок і кардіоміоцитів. Обидва продукти можуть покращити якість життя, зменшити або стабілізувати масу ЛШ, зберегти функцію нирок і уповільнити зниження функції клубочків.

ФЗТ на сьогоднішній день є визнаним методом лікування пацієнтів із ХФ, і його рекомендується починати якомога раніше, щоб запобігти або відстрочити прогресування ураження органів. Є також дані, які показують, що серце гірше реагує на терапію в розвинених стадіях захворювання або коли виробляються антитіла до екзогенного ферменту.

Пацієнт не є кандидатом для ФЗТ при:

1. Поширеному фіброзі серця.

2. Термінальній стадії ниркової недостатності в поєднанні з розвиненою серцевою недостатністю класу IV за NYHA, без можливості трансплантації нирки.

3. Очікуваній тривалості життя <1 року.

4. Тяжкому зниженні когнітивних функцій.

Критерії припинення застосування ФЗТ:

1. Недотримання >50 % лікування.

2. Термінальна ниркова недостатність у поєднанні з розвиненою серцевою недостатністю класу IV за NYHA, без можливості трансплантації нирки.

3. Очікувана тривалість життя <1 року.

4. Тяжке зниження когнітивних функцій.

5. Відсутність відповіді протягом 1 року, коли єдиним показанням для проведення ФЗТ є нейропатичний біль при отриманні максимальної підтримувальної терапії, крім класичної ХФ чоловіків зі швидким прогресуванням.

Шаперонна терапія

Пероральний прийом мігаластату є альтернативним варіантом лікування, призначеним для пацієнтів зі специфічними «піддатливими» патогенними варіантами GLA.

Зв'язування фармакологічного шаперону, мігаластату, з активним центром α-галактозидази А стабілізує деякі мутантні ферменти, таким чином сприяючи правильному транспортуванню до лізосом, де дисоціація мігаластату дозволяє α-галактозидазі катаболізувати накопичені субстрати (табл. 2).

Терапія серцево-судинних проявів хвороби Фабрі

***Контроль артеріальної гіпертензії при* хворобі Фабрі**

Артеріальна гіпертензія спостерігається у 30–50 % пацієнтів із ХФ та є важливим фактором ризику ниркових, серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень. Адекватний контроль артеріального тиску (АТ) сприяє зниженню смертності, уповільненню прогресування захворювання та покращенню прогнозу пацієнтів із ХФ.

Таблиця 2. Допоміжна терапія при ураженні різних органів і систем при ХФ (Оновлення консенсусу експертів TSOC щодо хвороби Фабрі за 2024 рік)

Симптоми	Допоміжна терапія
Кардіальні	
Гіпертензія	Антигіпертензивні препарати, перевага інгібіторам АПФ або БРА (бета-блокатори не застосовуються при синусовій брадикардії)
Шлуночкова тахікардія	Антиаритмічні препарати, імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД)
Брадикардія	Імплантація кардіостимулятора
Серцева недостатність	Діуретики, інгібітор АПФ (БРА при непереносимості інгібіторів АПФ), ресинхронізуюча терапія (CRT-P або CRT-D), трансплантація серця
Ішемічна хвороба серця	Ангіопластика, аортокоронарне шунтування
Ниркові	
Ниркова недостатність (зниження eGFR, протеїнурія)	Інгібітор АПФ або БРА, терапія анемії
Термінальна стадія ниркової недостатності	Діаліз, трансплантація нирки (пріоритетний метод лікування)
Неврологічні	
Нейропатичний біль	Прегабалін, у разі резистентності – комбінація з інгібітором зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (наприклад, дулоксетином)
Інсульт	Антиагрегантна терапія
Депресія	Інгібітори зворотного захоплення серотоніну, психіатрична/психологічна допомога
Інші	
Диспепсія	Метоклопрамід, блокатори Н2-рецепторів, дрібне та часте харчування
Втрата слуху	Слухові апарати, кохлеарний імплантат
Обструкція дихальних шляхів	Можливо бронходилататори, відмова від нікотину

Вибір антигіпертензивної терапії базується на органопротекторних властивостях препаратів, особливо щодо нирок, серця та центральної нервової системи. Інгібітори АПФ (ІАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) є препаратами першої лінії завдяки їх антипротеїнуричному ефекту, що знижує ризик прогресування ниркової недостатності. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) забезпечують нефро- та кардіопротекцію, проте можуть спричиняти гіперкаліємію та погіршення функції нирок. Інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 (ІНЗКТГ2) – перспективна група препаратів, що мають антигіпертензивний і нефропротекторний ефекти, аналогічні блокаді ренін-ангіотензинової системи (РАС). Бета-блокатори застосовуються при ішемічній хворобі серця, тахіаритміях, однак вимагають обережності через ризик брадіаритмій. Антагоністи кальцієвих каналів (АКК) можуть використовуватися при стенокардії та обструкції вивідного тракту ЛШ (переважно верапаміл), проте доказова база щодо їх ефективності у пацієнтів із ХФ залишається обмеженою.

Важливим аспектом терапії є ретельний моніторинг АТ, оскільки надмірне зниження систолічного тиску (<120 мм рт. ст.) під час лікування може погіршити функцію нирок.

Терапія серцевої недостатності

Симптоми СН слід лікувати відповідно до поточних рекомендацій ESC, але з кількома застереженнями. Оскільки пацієнти з ХФ схильні до дисфункції синусового та АВ-вузла, бета-блокатори та івабрадин слід застосовувати з обережністю та контролювати за допомогою повторних холтерівських записів.

ІАПФ, БРА, АМР, ІНЗКТГ2 показані пацієнтам із систолічною дисфункцією, особливу увагу приділяють гіперкаліємії та функції нирок у пацієнтів із нефропатією. У симптоматичних пацієнтів із збереженою фракцією викиду можна розглянути можливість застосування фінеренону та ІНЗКТГ2, згідно з даними останніх досліджень по застосуванню цих препаратів при СНзбФВ.

При наявності блокади ніжок пучка Гіса на тлі СН хворим може бути застосована ресинхронізувальна терапія. У випадках тяжкої резистентної СН показана трансплантація серця.

Стенокардія

У пацієнтів із ХФ ішемічну хворобу серця слід лікувати за загальноприйнятими стандартами, однак необхідно дотримуватися обережності при застосуванні негативних хронотропних препаратів, таких як бета-блокатори, верапаміл, дилтіазем та івабрадин, через підвищений ризик брадикардії.

Менеджмент обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ЛШ)

Пацієнти з симптомами при фізичному навантаженні, спричиненими обструкцією вихідного тракту ЛШ, повинні лікуватися відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо гіпертрофічної кардіоміопатії. Бета-блокатори, верапаміл та дизопірамід слід застосовувати з обережністю з огляду на можливість виникнення брадикардії. У тяжко симптоматичних пацієнтів із ХФ, резистентних до медикаментозної терапії, успішно застосовували терапію зменшення перегородки (як перкутанні, так і хірургічні методи).

Терапія фібриляції передсердь

Пацієнти з ХФ погано переносять надшлуночкові тахіаритмії та фібриляцію передсердь (ФП) через порушене діастолічне наповнення. Тому перевага надається стратегії контролю ритму за допомогою медикаментозної терапії, електроімпульсної кардіоверсії або абляції. Однак довгостроковий успіх цих методів обмежений прогресуючою дилатацією передсердь, порушенням їх функції та змінами структури. У випадках рефрактерної ФП, яка не піддається кардіоверсії, важливим є ретельний контроль частоти серцевих скорочень, враховуючи також ризик брадикардії та порушень провідності. Як препарати першої лінії для контролю частоти серцевих скорочень зазвичай використовують бета-блокатори або антагоністи кальцієвих каналів (верапаміл і дилтіазем), тоді як аміодарону при ХФ намагаються уникати.

Аміодарон може змінювати pH лізосом, порушувати активність ферментів і спричиняти дисфункцію лізосом. Також він індукує фосфоліпідоз через пригнічення активності лізосомної фосфоліпази, що призводить до накопичення фосфоліпідів і формування ламелярних тілець. Відомі випадки декомпенсації серцевої недостатності після застосування аміодарону, підтверджені біопсією міокарда. Тому рекомендується частий моніторинг ЕКГ (за допомогою Холтерівського моніторингу або носимих пристроїв).

Антикоагулянтна терапія рекомендована довічно для всіх пацієнтів із ХФ, які мають в анамнезі ФП, через високий ризик інсульту. Для вирішення питання про призначення антикоагулянтів не потрібно розраховувати бали за CHA_2DS_2-VA. Дані щодо вибору антикоагулянтів (прямих оральних антикоагулянтів чи варфарину) є обмеженими, але прямі оральні антикоагулянти можуть мати перевагу через нижчий ризик внутрішньочерепних кровотеч, оскільки ХФ може бути пов'язана з церебральними мікрокровотечами.

Терапія брадіаритмій

Двокамерна стимуляція може бути розглянута у симптоматичних пацієнтів із ХФ та доведеною хронотропною некомпетентністю. Імплантацію CRT-P слід розглядати у симптоматичних пацієнтів із показаннями до кардіостимуляції та ФВЛШ <50 % і подовженням QRS (QRS >120 мс). Імплантацію CRT-P можна також розглядати у симптоматичних пацієнтів із показаннями до стимуляції та ФВЛШ ≥50 % незалежно від тривалості QRS.

Профілактика раптової серцевої смерті (РСС)

Оскільки ХФ спеціально виключено зі звичайних калькуляторів ризику раптової серцевої смерті при ГКМП для первинної профілактики, імплантація пристрою, як правило, призначається для вторинної профілактики після значної аритмії або перерваної РСС.

В Експертному консенсусному документі ESC щодо лікування серцево-судинних проявів хвороби Фабрі 2020 є наступні рекомендації щодо імплантації ІКД.

Імплантація ІКД рекомендована пацієнтам із ХФ, які пережили зупинку серця внаслідок шлуночкової тахікардії (ШТ) або фібриляції шлуночків (ФШ), або які мають спонтанну стійку ШТ, що спричиняє синкопе або гемодинамічні порушення, та мають очікувану тривалість життя >1 року. I C

Імплантацію ІКД слід розглядати у пацієнтів із розвиненою гіпертрофією та фіброзом, які потребують імплантації кардіостимулятора, та очікуваною тривалістю життя >1 року. IIa C

ІКД можна розглянути у пацієнтів із прогресуючою гіпертрофією та фіброзом та/або швидко прогресуючим фіброзом та очікуваною тривалістю життя >1 року. IIb C

ІКД можна розглянути у пацієнтів з тяжкою ГЛШ і нез'ясованим синкопе або НСВТ при амбулаторному моніторингу ЕКГ. IIb C

Висновок

Серцеві захворювання є однією з основних причин смертності та захворюваності при класичній та пізній формах ХФ. Специфічні методи лікування, зокрема замісна ферментна терапія або застосування фармакологічних шаперонів, мають обмежену ефективність на пізніх стадіях із незворотним ураженням органів. Тому важливо не лише своєчасно діагностувати ХФ та уникати затримок у призначенні терапії, а й забезпечити своєчасну оцінку та лікування серцевих симптомів і ускладнень.

Додаткова інформація. *Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

Список використаної літератури

1. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies / E. Arbelo, A. Protonotarios, J. R. Gimeno [et al.] // Eur Heart J. – 2023. – Vol. 00. – P. 1–124. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194
2. Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Vascular Damage: Unraveling Novel Cardiovascular Risk Factors in Fabry Disease / D. C. Faro, F. L. Di Pino, I. P. Monte // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25 (15). – P. 8273. DOI: 10.3390/ijms25158273
3. 2024 Update of the TSOC Expert Consensus of Fabry Disease / C. L. Hung, Y. W. Wu, L. Kuo [et al.] // Acta Cardiol Sin. – 2024. – Vol. 40 (5). – P. 544–568. DOI: 10.6515/ACS.202409_40(5).20240731A
4. Kim S. H. Management of Hypertension in Fabry Disease / S. H. Kim, S. J. Choi // Electrolytes Amp Blood Press. – 2023. – Vol. 21 (1). – P. 8–17. DOI: 10.5049/ebp.2023.21.1.8
5. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease / A. Linhart, D. P. Germain, I. Olivotto [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22 (7). – P. 1076–1096. DOI: 10.1002/ejhf.1960
6. Pieroni M. Cardiac involvement in Fabry disease: Recent advances, unresolved issues, and unmet needs / M. Pieroni, C. Zocchi, M. Ciabatti // Eur Heart J Suppl. – 2025. – Vol. 27 (Suppl 1). – P. i51–i55. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suae104
7. Arrhythmogenesis in Fabry Disease / A. Roy, M. J. Cumberland, C. O'Shea [et al.] // Curr Cardiol Rep. – 2024. – Vol. 26 (6). – P. 545–560. DOI: 10.1007/s11886-024-02053-2
8. Saeed S. Fabry disease: Definition, Incidence, Clinical presentations and Treatment - Focus on cardiac involvement / S. Saeed, M. Imazio // Pak J Med Sci. – 2022. – Vol. 38 (8). – P. 2337–2344. DOI: https://doi.org/10.12669/pjms.38.8.7063
9. Fabry Disease: Cardiac Implications and Molecular Mechanisms / D. Weissman, J. Dudek, V. Sequeira, C. Maack // Curr Heart Fail Rep. – 2024. – Vol. 21 (2). – P. 81–100. DOI: 10.1007/s11897-024-00645-1

Summary

Cardiac manifestations of Fabry disease

O. O. Butko

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The article focuses on Fabry disease, a rare genetic disorder caused by a deficiency of the enzyme -galactosidase A (-Gal A) due to mutations in the GLA gene. It examines the disease›s mechanisms, particularly the accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) in cells, leading to dysfunction, inflammation, and damage of different organs. The article describes the different phenotypes of the disease: the classic form, which presents with early onset and severe progression, and the non-classic form, which primarily manifests as cardiac complications. Diagnostic methods, especially for detecting cardiovascular manifestations, are discussed in detail. The article also outlines current treatment approaches, including enzyme replacement therapy, chaperone therapy, and symptomatic management.

Keywords: Fabry disease, storage disease, cardiomyopathy

Стаття надійшла в редакцію: 07.03.2025
Стаття пройшла рецензування: 14.03.2025
Стаття прийнята до друку: 21.03.2025

Received: 07.03.2025
Reviewed: 14.03.2025
Published: 21.03.2025

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 2/2025

Фах: кардіологія
Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу
Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:
Позначайте правильну відповідь на запитання.
Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:
1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).
2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».
3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

1. Який фермент є дефіцитним при хворобі Фабрі?
a) Бета-глюкоцереброзидаза;
b) Альфа-галактозидаза А (-Gal A);
c) Сфінгомієліназа;
d) Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа.

2. Як успадковується хвороба Фабрі?
a) Аутосомно-домінантно;
b) Аутосомно-рецесивно;
c) Х-зчеплено;
d) Мітохондріально.

3. Який основний патологічний субстрат накопичується при хворобі Фабрі?
a) Глікоген;
b) Глоботріаозилцерамід (Gb3);
c) Холестерин;
d) Сфінгомієлін.

4. Які органи найбільше уражаються при хворобі Фабрі?
a) Легені;
b) Серце, нирки та мозок;
c) Шлунок;
d) Печінка.

5. Чому в жінок симптоми хвороби Фабрі можуть проявлятися пізніше?
a) Через феномен ліонізації;
b) Через відсутність патогенних варіантів гена GLA;
c) Через інший тип ферментативної активності;
d) Через вплив жіночих статевих гормонів.

6. Фенокопією якої кардіоміопатії є хвороба Фабрі?
a) Дилатаційна кардіоміопатія;
b) Гіпертрофічна кардіоміопатія;
c) Обструктивна кардіоміопатія;
d) Рестриктивна кардіоміопатія.

7. Який з фенотипів хвороби Фабрі характеризується відсутністю активності ферменту?
a) Некласичний фенотип;
b) Класичний фенотип;
c) Латентний фенотип;
d) Легка форма.

8. Який основний механізм розвитку серцевих уражень при хворобі Фабрі?
a) Автоімунна атака;
b) Відкладення Gb3 у клітинах серця;
c) Інфекційне ураження міокарда;
d) Надлишковий синтез колагену.

9. Який біомаркер використовується для діагностики хвороби Фабрі?
a) С-реактивний білок (CRP);
b) Глоботріаозилсфінгозин (Lyso-Gb3);
c) Гемоглобін;
d) Фібриноген.

10. Що може бути першим проявом хвороби Фабрі?
a) Гіпертрофія міокарда;
b) Невропатичний біль;
c) Ниркова недостатність;
d) Гепатомегалія.

11. Який метод діагностики найбільш інформативний для жінок-носіїв хвороби Фабрі?
a) Ферментний аналіз;
b) Генетичне тестування;
c) Біопсія серця;
d) УЗД нирок.

12. Який метод лікування є основою терапії хвороби Фабрі?
a) Шаперонна терапія;
b) Ферментозамісна терапія (ФЗТ);
c) Генна терапія;
d) Терапія відновлення субстрату.

13. Який механізм дії шаперонної терапії?
a) Стабілізація мутантного ферменту для правильного транспорту до лізосом;
b) Руйнування патологічних білків;
c) Блокування синтезу Gb3;
d) Посилення імунної відповіді.

14. В яких випадках пацієнт не є кандидатом для ФЗТ?
a) Наявність легкого ниркового ураження;
b) Термінальна стадія ниркової недостатності та серцева недостатність класу IV за NYHA;
c) Відсутність кардіологічних симптомів;
d) Рання стадія хвороби.

15. Який із препаратів не рекомендується для лікування артеріальної гіпертензії при хворобі Фабрі?
a) Інгібітори АПФ;
b) Блокатори рецепторів ангіотензину II;
c) Бета-блокатори при синусовій брадикардії;
d) Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

16. Яке ускладнення може спричинити застосування аміодарону в пацієнтів із хворобою Фабрі?
a) Підвищений ризик тромбозу;
b) Дисфункція лізосом і накопичення фосфоліпідів;
c) Порушення функції печінки;
d) Гіпертонічний криз.

17. Який метод лікування є пріоритетним при термінальній стадії ниркової недостатності у пацієнтів із хворобою Фабрі?
a) Довічний діаліз;
b) Трансплантація нирки;
c) Гемосорбція;
d) Інфузійна терапія.