



Клинические случаи

УДК – 616.5-07

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2026-105-2-38-47>

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

М. В. ПАШКОВ, Е. И. БАРАНОВА, И. С. ТРУСОВ,
А. И. МЕТЛИНСКАЯ, А. А. КАЦАП, Е. А. МАРШАЛКОВСКАЯ,
С. Е. НИФОНТОВ

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 08.05.2026; одобрена после рецензирования 10.06.2026; принята к публикации 23.06.2026

Резюме

В статье приводится описание клинического случая орфанного наследственного X-сцепленного заболевания – болезни Фабри, характеризующегося накоплением сфинголипидов в различных органах и развитием их дисфункции. Данное заболевание может встретиться в практике врачей различных специальностей и от ранней диагностики зависит своевременная ферментозаместительная терапия и прогноз пациента.

Цель статьи – описать клинический случай кардиологической манифестации болезни Фабри у женщины. В статье рассмотрен патогенез болезни Фабри, симптомы заболевания, особенности терапии и критерии ее эффективности.

Ключевые слова: болезнь Фабри, глоботриазилцерамиды, лизосомальные болезни накопления, X-сцепленное заболевание

Для цитирования: Пашков М. В., Баранова Е. И., Трусов И. С., Метлинская А. И., Кацап А. А., Маршалковская Е. А., Нифонтов С. Е. Болезнь Фабри (описание клинического случая). *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2026;105(2):38–47. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2026-105-2-38-47>.

* **Автор для переписки:** Максим Вадимович Пашков, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: pashkov-31.04@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1286-1488>.

Clinical cases

FABRY'S DISEASE (DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE)

MAXIM V. PASHKOV, ELENA I. BARANOVA, IVAN S. TRUSOV,
ANNA I. METLINSKAYA, ANNA A. KATSAP,
EKATERINA A. MARSHALCOVSKAYA, SERGEY E. NIFONTOV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 08.05.2026; approved after reviewing 10.06.2026; accepted for publication 23.06.2026

Summary

The article describes a clinical case of Fabry's disease – orphan hereditary X-linked disease, characterized by the accumulation of sphingolipids in various organs and the development of their dysfunction. This disease can occur in the practice of doctors of various specialties, and the patient's prognosis depends on early diagnosis and enzyme replacement therapy.

The purpose of the article is to describe a clinical case of cardiological manifestation of Fabry's disease in a woman. The article discusses the pathogenesis of Fabry's disease, the symptoms of the disease, the management and criteria for treatment effectiveness.

Keywords: Fabry's disease, globotriaosylceramides, lysosomal storage diseases, X-linked disease

For citation: Pashkov M. V., Baranova E. I., Trusov I. S., Metlinskaya A. I., Katsap A. A., Marshalkovskaya E. A., Nifontov S. E. Fabry's disease (description of a clinical case). *New St. Petersburg Medical Records.* 2026;105(2):38–47. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2026-105-2-38-47>.

* **Corresponding author:** Maxim V. Pashkov, Pavlov University, 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: pashkov-31.04@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1286-1488>.

Введение

Болезнь Фабри относится к орфанным наследственным X-сцепленным заболеваниям, лизосомным болезням накопления с нарушением расщепления сфинголипидов из-за патогенных вариантов гена GLA, который кодирует фермент альфа-галактозидазу А. В 1898 г. Johann Fabry and William Anderson впервые описали ангиокератомы у пациента – это было первое описание клинического случая болезни, кото-

рая позднее была названа болезнью Андерсона-Фабри. В XX в. были открыты молекулярные механизмы развития болезни Фабри, связанные с аккумуляцией (накоплением) глоботриазилцерамидов (Gb3) и возникающее вследствие этого повреждение лизосом. В 1965 г. была установлена генетическая детерминанта развития заболевания и X-сцепленная форма его наследования. В 1967 г. изучен генетический дефект в ферменте альфа-галактозидаза А, ответственный за развитие данного тизауризмоза [1].

В настоящее время известно, что болезнь Фабри имеет различные фенотипические проявления, зависящие в том числе и от пола пациентов. Считается, что болезнь раньше дебютирует у мужчин и протекает у них более тяжело по сравнению с женщинами. Данная публикация содержит описание болезни Фабри у пациентки женского пола с отягощенной наследственностью по этому заболеванию.

Описание клинического случая

Больная К., 35 лет, госпитализирована в плановом порядке в отделение кардиологии. Жалобы: одышка и дискомфорт в области грудной клетки при умеренной физической нагрузке (подъем по лестнице на 3-й этаж), пастозность голеней по вечерам, периодически возникающее головокружение, гипотония (АД 90/60 мм рт. ст.).

Анамнез заболевания: с 16 лет отмечала жжение в стопах и голенях, плохую переносимость жары и полное отсутствие потоотделения даже при интенсивных физических нагрузках (занятие физкультурой в школе), периодически запоры. С 25-летнего возраста нечасто возникают эпизоды головокружения, головные боли, повышение АД до 140/90 мм рт. ст. В 2017 г. (пациентке было 28 лет) у ее брата 34-х лет с хронической болезнью почек (ХБПС5), получавшего заместительную почечную терапию, по данным нефробиопсии была диагностирована болезнь Фабри. В ходе семейного скрининга у родственников пациента (двух сестер и двух племянников) выявлена гетерозиготная мутация GLA с.227T>C, рM76T, что позволило диагностировать болезнь Фабри у пациентки, ее сестры и племянников. При обследовании в областной больнице г. Екатеринбурга данных за поражение почек, сердца, центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта не выявлено. Учитывая отсутствие клинических проявлений заболевания, проведение ферментозаместительной терапии было отложено. В 2018 г. у пациентки появилась одышка, на ЭКГ была зарегистрирована фибрилляция предсердий, инициирована терапия контроля частоты сердечных сокращений и антикоагулянтная терапия. С 2019 г. – постоянная форма фибрилляции предсердий. Уровень лизоглоботриазилсфингозина (Lyso-Gb3) в 2019 г. – 3,39 нг/мл (норма 0,05 – 3,0 нг/мл). В 2022 г. обследована в Университетской клинической больнице №3 г. Москвы (Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е. М. Тареева), подтвержден диагноз болезни Фабри с поражением сердца (интрамиокардиальный фиброз в базальном, заднебоковом сегментах миокарда

левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ)), периферической нервной системы (нейропатическая боль), желудочно-кишечного тракта. По данным МРТ головного мозга в 2022 г. патологии не выявлено. Рекомендована ферментозаместительная терапия препаратом агалсидаза бета, которая по парамедицинским причинам не была начата. В 2023 г. выполнена электромиография накожная: признаки негрубой сенсомоторной полинейропатии верхних конечностей преимущественно по аксональному типу, более значимые в зоне иннервации локтевых нервов. Синдром запястного канала справа. Данные за умеренно выраженную мотосенсорную полинейропатию нижних конечностей преимущественно по аксональному типу. Признаки нарушения функции нервных корешков уровня L4-S1 с 2-х сторон. В 2023 г. при мониторингировании ЭКГ: фибрилляция предсердий, минимальная ЧСЖ – 46, максимальная – 150, средняя – 72 в мин, 474 паузы с максимальной продолжительностью до 3 сек, признаков ишемии не выявлено. В апреле 2024 г. в связи с жалобами на пресинкопальные и синкопальные состояния в Свердловской областной больнице №24 проведено мониторингирование ЭКГ: фибрилляция предсердий в течении всего времени мониторингирования, при этом выявлена склонность к тахи-брадисистолии – ЧЖС от 31 до 160 в 1 мин (средняя ЧСЖ – 66 в мин), нарушение атрио-вентрикулярной проводимости (679 пауз длительностью более 2 с, максимальная продолжительность паузы – 4 с). Имплантирован ЭКС в режиме VVIR 05.04.2024 г. Рекомендовано продолжить терапию аликсабаном 5 мг 2 раза в день. В апреле 2024 г. перед началом терапии агалсидаза бета (препарат Фабразим) уровень lyso-Gb3 6,95 нг/мл, на фоне лечения – 2,09 нг/мл (в пределах референсных значений). Препарат Фабразим в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели вводился внутривенно. В июне 2024 г. – замена препарата агалсидаза бета Фабразим на Фабагал. В марте 2025 г. lyso-Gb3 3.66 нг/мл – повышен. В мае 2025 г. обследована: при ЭхоКГ – фракция выброса левого желудочка – 65% (Simpson), дилатация обоих предсердий, индекс массы миокарда – 111 г/л, признаков гипокинезии не выявлено, диастолическая дисфункция левого желудочка 3-й степени. Компьютерная томография органов грудной клетки в мае 2025 г. – без очаговых и инфильтративных изменений, признаки легочной гипертензии. Продолжена терапия препаратом аликсабан 5 мг 2 раза в день, назначены препараты: карведилол 12,5 мг 2 раза в день, периндоприл 1,25 мг, эплеренон 25 мг, торасемид 2,5 мг, левотироксин (112 мкг), аторвастатин 40 мг.

Госпитализирована 26.05.2025 г. в отделение кардиологии №1 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова для обследования и при необходимости, коррекции терапии.

Наследственность: у сестры, брата и двух племянников диагностирована болезнь Фабри. Дедушка пациентки умер в возрасте 36 лет от «заболевания сердца», мать и тетя пациентки (сестра матери) умерли в возрасте 48 лет и 47 лет, соответственно, обе от «заболевания сердца».

Перенесенные и сопутствующие заболевания. Ожирение I степени. Дислипидемия. Болезнь Грейвса (диагностирована в 2019 г.), получала тирозол 30 мг в день, в 2021 г. и в 2022 г. – радиоiodтерапия. В 2024 г. отметила сонливость, увеличение массы тела на 26 кг, диагностирован гипотиреоз и начата терапия левотироксином натрия (75 мкг). Миома матки FIGO 5, 6, киста левого яичника. Миомэктомия и резекция левого яичника в 2016 г.

Объективные данные: состояние удовлетворительное, рост – 170 см, масса тела – 98 кг, ИМТ – 33,9 кг/м² (ожирение 1 степени), кожные покровы чистые, ангиокератомы не определяются, периферические лимфоузлы не пальпируются. Тоны сердца аритмичные 78 в мин, приглушены, шумов

нет, пульс – 78 в мин, АД – 125/70 мм рт. ст. ЧД – 18 в 1 мин, дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный.

Инструментальные и лабораторные исследования:

ЭКГ 26.05.2025 г. (рис. 1, 4): ритм электрокардиостимулятора с ЧСС 75 в 1 мин, собственный ритм фибрилляция предсердий ЧСЖ – 90 в мин, гипертрофия левого желудочка с изменениями процессов реполяризации в виде (-) Т II, III, aVF, V4-V6. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭхоКГ 26.05.2025 г. (рис. 2, 3): ФВ – 64%, полости сердца не расширены, ИММ ЛЖ – 125 г/м², МЖП – 13,2 мм, ЗСЛЖ – 13,3 мм. Объем левого предсердия (ЛП) – 110 мл, индекс объема ЛП – 55 мл/м², объем правого предсердия (ПП) – 90 мл, индекс объема ПП – 45 мл/м², в правых камерах сердца лоцируется электрод ЭКС, расчетное давление в легочной артерии 20 мм рт. ст., TAPSE 16 мм, S' 9 см/с.

СМ-ЭКГ 28.05.2025 г.: фибрилляция предсердий, стимуляция в режиме VVI общей длительностью 16,5 ч, собственные комплексы общей длительностью 2 часа ЧСС днем 80/67/131 в мин, ночью – 70/69/89 в мин, неустойчивая мономорфная желудочковая тахикардия (7 с в ночное время), ишемические изменения ЭКГ оценить невозможно.



Рис. 1. Фрагмент записи мониторинга ЭКГ больной К. от 28.05.2025 г.

Fig. 1. Fragment of the ECG monitoring recording of patient K. from 28.05.2025

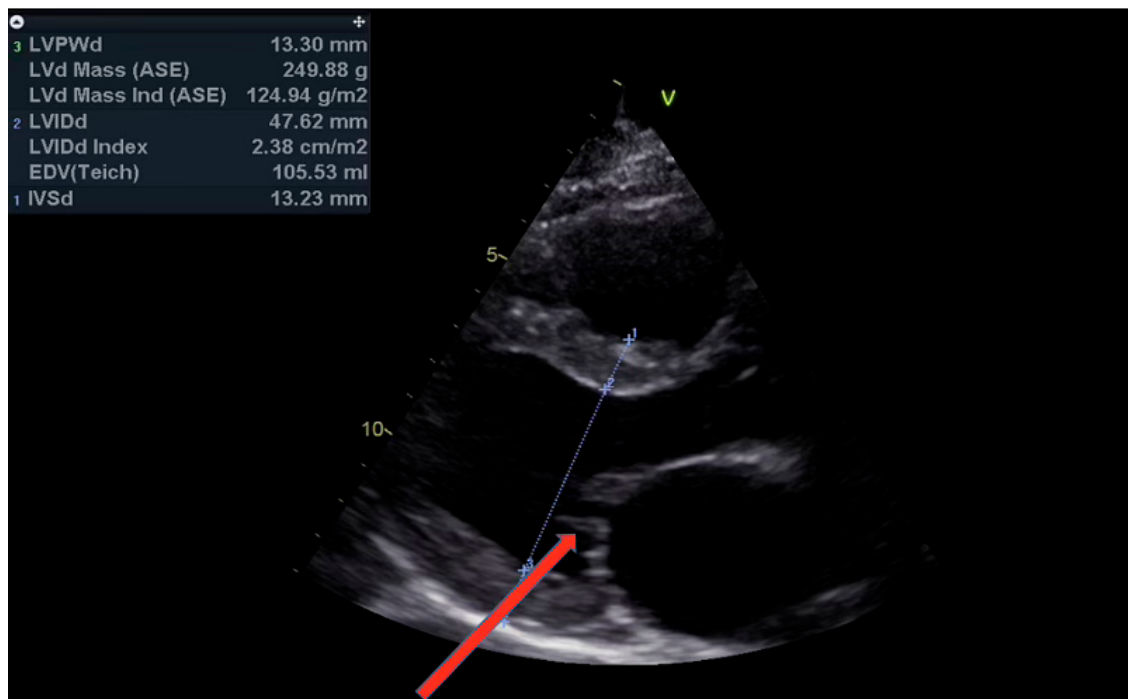


Рис. 2. Эхокардиография больной К. 26.05.2025 г. Красной стрелкой показано утолщение створок митрального клапана, пунктирная линия, ограниченная крестиками, обозначает увеличенную толщину межжелудочковой перегородки
Fig. 2. Echocardiography of patient K. 26.05.2025. The red arrow shows the thickening of the mitral valve flaps, the dotted line, bounded by crosses, indicates the increased thickness of the interventricular septum

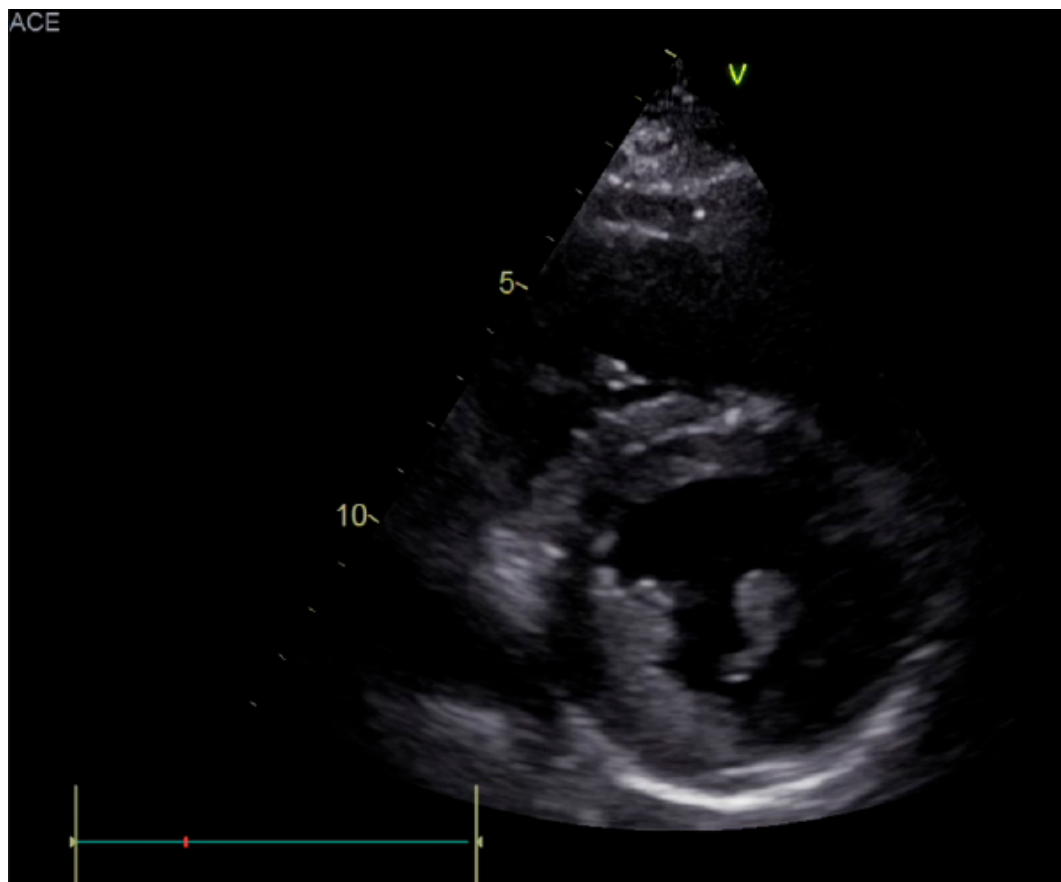


Рис. 3. Эхокардиография больной К. от 26.05.2025. В парастеральном доступе по короткой оси визуализируются утолщенные папиллярные мышцы
Fig. 3. Echocardiography of patient K. dated 26.05.2025. In parasternal access, thickened papillary muscles are visualized along the short axis

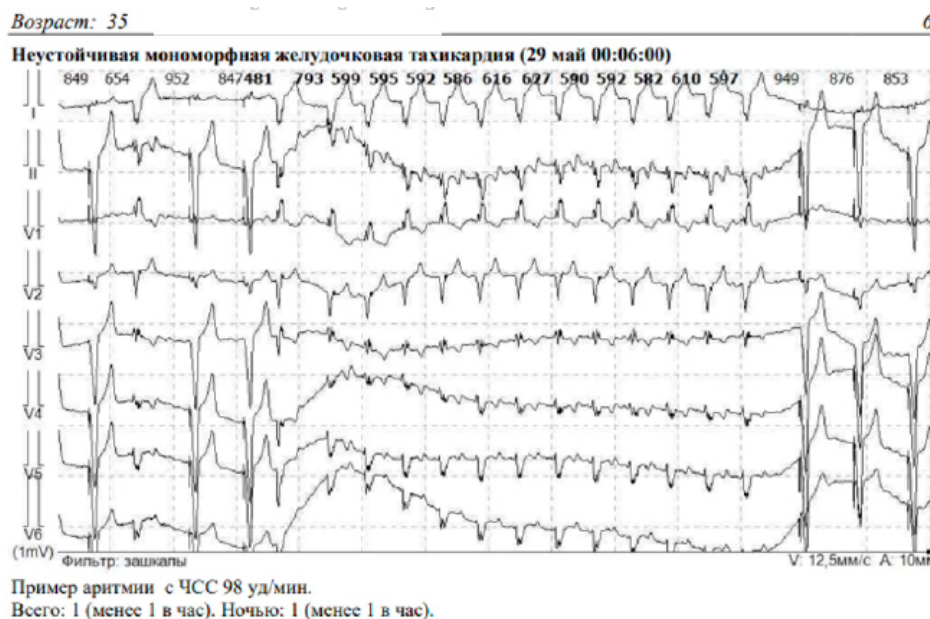


Рис. 4. Фрагмент записи мониторинга ЭКГ больной К. от 28.05.2025 г.

Fig. 4. Fragment of the ECG monitoring recording of patient K. from 28.05.2025

Стресс-ЭхоКГ 02.06.2025 г. (выполнена в связи с болями в грудной клетке подозрительными на ангиальные): достигнута субмаксимальная ЧСС для данного возраста достигнута (88%), тест отрицательный, толерантность к физической нагрузке не снижена, реакция на нагрузку нормотензивная.

Спирометрия 29.05.2025 г. (для оценки вклада в генез одышки возможной патологии легких): ЖЕЛ в пределах нормальных значений (3,44 л), умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких (ОФВ1 – 2,41 л, ОФВ1/ФЖЕЛ – 70,06%), умеренный бронхоспазм (проба с атровентом).

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (05.06.2026 г.): размеры печени на верхней границе нормы, диффузные изменения поджелудочной железы, почки нормальных размеров, желчный пузырь без конкрементов. Селезенка не увеличена.

УЗДГ БЦА (30.05.2025 г.) – патологических изменений сосудов не выявлено.

Лабораторные данные (26.05.2025 г.): клинический анализ крови без патологии, общий анализ мочи – без патологии, соотношение альбумин/креатинин 4,44 мг/г (норма <22,00), суточная протеинурия – 0,22 г/24ч (норма <0,15), NT-proBNP – 142,7 пг/мл; тропонин Т – 10,20 нг/мл (0,00 – 5,00); ТТГ – 21,437 мМЕ/л, Т4 – 8,0 пмоль/л, ТПО-антитела – 199,9 МЕ/24ч (0,0–10,0); ХС – 6,34 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,54 ммоль/л, ТГ – 2,41 ммоль/л, креатинин – 0,086 ммоль/л (рСКФ 75,7 мл/мин/1,73 м²), глюкоза 4,70 ммоль/л, АСТ – 23,3 Е/л, АЛТ – 31,1 Е/л, мочевая кислота – 409 мкмоль/л, СРБ – 4,10 мг/л.

Консультация офтальмолога (05.06.2025 г.): гипертоническая ангиопатия сетчатки. Синдром сухого глаза 1 степени. Дистрофия роговицы Когана OD. Невус хориоидеи OU. Рекомендации: оптинол глубокое увлажнение по 1 кап 2–3 р/д ежедневно в оба глаза.

Консультация эндокринолога (03.06.2025 г.): диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса, состояние после радиоiodтерапии (2021 и 2022 гг.), ремиссия. Аутоиммунный тиреоидит? Гипотиреоз. Дислипидемия. Ожирение 1 ст. Рекомендации: левотироксин 125 мкг в день.

Консультация невролога (02.06.2025 г.): сенсомоторная полинейропатия в рамках болезни Фабри. Рекомендации: Тиоктагид 600 мг 1 т 1 р/д за 30 мин до еды – 1 месяц, нейромультивит 1 т 3 раза в день – 1 месяц.

Консультация дерматолога (05.06.2025 г.): данных за ангиокератомы нет. Рекомендации: наблюдение дерматолога, уход за кожей, фотопroteкция.

После завершения обследования сложилось представление о недостаточной эффективности ферментозаместительной терапии препаратом агалсидаза бета, о чем свидетельствовало повышение уровня лизоглоботриазисфингозина (от 2,09 до 3,66 нг/мл), наличие клинических проявлений сердечной недостаточности и повышенного уровня NT-proBNP (142,70 пг/мл), повышенного уровня тропонина Т (10,2 нг/мл), желудочковых нарушений ритма (неустойчивая монотормная желудочковая тахикардия), альбуминурии (220 мг/24 часа). Рекомендована терапия пегилированной рекомбинантной формой человеческой альфа-галактозидазы А, а также постоянный прием препаратов: апиксабан 5 мг 2 раза в день, эплеренон 25 мг в день, метопролол тартрат 37,5 мг в день, дапаглифлозин 10 мг в день, периндоприл 1,25 мг в день, левотироксин натрия 125 мкг в день под контролем эндокринолога.

Обсуждение

Болезнь Фабри – лизосомальное ферментативное заболевание, вызванное нарушением функции фермента альфа-галактозидазы А (GalA). Мутация гена GLA вызы-

вает дефицит фермента, ответственного за накопление двухнейтральных гликофинголипидов, глоботриаозилцерамида (Gb3) и дигалактозилцерамида (GSL), в лизосомах клеток различных тканей организма, и особенно в лизосомах эндотелия сосудов. Результатом является прогрессирующая мультисистемная, клеточная и микрососудистая дисфункция.

Дефицит гидролизующих ферментов, в том числе альфа-галактозидазы А, приводит к накоплению компонентов цитоплазматической мембраны, в том числе Gb3, что приводит к клеточной дисфункции и деградации. Мутации гена GLA нарушают работу активного центра фермента, отрицательно влияя на стабильность белка. Иные мутации могут приводить к усеченному и нефункциональному типу белка либо к частичному отсутствию нормально функционирующего фермента (рис. 5) [2].

В результате накопления LysoGb3 в кардиомиоцитах происходит альтерация и развитие асептического воспаления, которое можно описать несколькими последовательными стадиями. Каскад реакций включает взаимодействие между рецепторами и DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) – молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением. Стадия разрешения острого воспаления (латентная стадия) характеризуется накоплением Gb3 и LysoGb3, которые действуют как постоянный стимул, активирующий пути эфферентного цитоза (удаление апоптотических телец фагоцитируемыми клетками) из-за снижения количества нейтрофилов. Данная стадия представляет собой не пассивное состояние, возникающее в результате истощения нейтрофилов в тканях после первоначальной инфильтрации, но и является активной фазой болезни, которая характеризуется увеличением уровня специальных липидов и противовоспалительных медиаторов в очаге первичной альтерации. Хроническое воспаление характеризуется длительно протекающим воспалением, преобладанием моноцитарной и Т-лимфоцитарной инфильтрации, активацией и пролиферацией фибробластов и, как следствие, формированием мелкоочагового фиброза миокарда [3]. Фермент α -галактозидаза А кодируется геном GLA, расположенным в Xq22.1. Сам фермент представляет собой полипептид, состоящий из 429 аминокислот. В литературе описано более 900 различных мутаций гена GLA, из которых 69% приходится на миссенс-мутации [4]. Наиболее часто встречающиеся и клинически значимые мутации были описаны в работе S. Pande et al. (2025) [1].

Наличие у пациентки К. болезни Фабри не вызывает сомнений. Диагноз был установлен в процессе семейного скрининга – брат больной умер в 34 года на фоне терминальной почечной недостаточности (получал почечную заместительную терапию системным гемодиализом), точная причина танатогенеза неизвестна. У брата болезнь Фабри была диагностирована по данным нефробиопсии (обнаружено накопление в почке лизоглоботриаозилсфингозина (Lyso-Gb3). При обследовании родственников умершего выявлена мутация гена GLA с.227T>C, рМ76T: у пациентки, ее сестры и племянников.

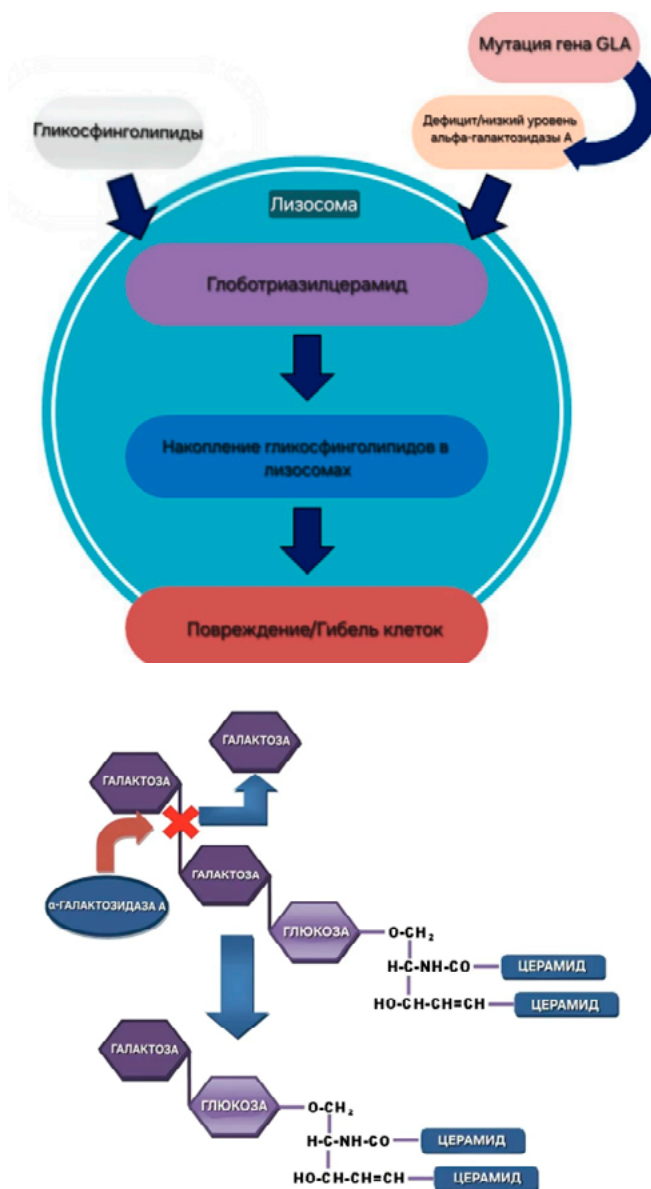


Рис. 5. Биохимическое обоснование патогенеза болезни Фабри.
Адаптировано из статьи [2]

Fig. 5. Biochemical substantiation of the pathogenesis of Fabry's disease.

Adapted from the article [2]

У членов семьи с выявленной мутацией обнаружено повышение Lyso-Gb3 в крови, у пациентки максимальный уровень – 6,97 нг/мл. Семейный скрининг имеет важнейшее значение для выявления больных с данной патологией на ранней стадии заболевания, когда применение ферментозаместительной терапии может предупредить прогрессирование болезни и улучшить прогноз. Недостаточность альфа-галактозидазы А ведет к накоплению гликофинголипидов (глоботриаозилцерамина – Gb3 и глоботриаозилсфингозина – lyso-Gb3) в лизосомах клеток (эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в кардиомиоцитах, эпителиальных клетках различных органов, в центральной нервной системе). Все это определяет поражение разных систем и органов при болезни Фабри.

В данном клиническом случае преобладает патология сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий, нарушение атриовентрикулярной проводимости, что проявлялось выраженной брадикардией (до 31 в мин) и паузами продолжительностью до 4 секунд, синкопальными состояниями, что потребовало имплантации электрокардиостимулятора, пароксизмы желудочковой тахикардии, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Следует подчеркнуть, что тяжелая патология сердца у пациентки молодого возраста возникла без указаний в анамнезе на миокардит, врожденный или приобретенный порок сердца.

Ранее считалось, что из-за X-сцепленного наследования болезни Фабри гетерозиготные женщины – бессимптомные носители патогенного гена. Если у данной женщины рождаются сыновья, имеющие априори единственную X хромосому с патогенным геном, они непременно заболевают данной патологией. Со временем стало очевидно, что у женщин также могут возникать клинические проявления болезни Фабри, а более стертая клиническая картина у женщин по сравнению с мужчинами объясняется явлением лайонизации (инактивацией) одной из X-хромосом в соматических клетках у лиц женского пола (рис. 6) [5]. Существует мнение, что на фенотипическую экспрессию мутантного аллеля у женщин значительное влияние оказывает степень инактивации X-хромосомы [4]. В некоторых исследованиях была выявлена корреляция между тяжестью проявления заболевания и степенью инактивации X-хромосомы [6, 7], другие исследования не подтверждают эти данные [8]. Следует отметить, что на степень клинических проявлений болезни Фабри у женщин влияет не только степень инактивации X-хромосомы, но и эпигенетические модификации промотора гена GLA. Так, например, метилирование CpG-сайтов (цитозиновых сайтов) регулирует степень экспрессии гена с мутацией. Поэтому анализ метилирования ДНК может помочь в объяснении степени вариабельности клинических проявлений (клинических фенотипов) у женщин с болезнью Фабри [9, 10].

Вместе с тем, следует принимать во внимание тот факт, что нередко болезнь Фабри у женщин протекает не менее тяжело, чем у мужчин [5]. У женщин болезнь обычно проявляется фенотипически в более позднем возрасте, чем у мужчин, и характеризуется более медленным прогрессированием. Вариант болезни Фабри с преимущественным поражением сердца характерен для женщин (гетерозигот) и мужчин, у которых первые признаки заболевания появляются в возрасте старше 30 лет (неклассический фенотип). Такой вариант заболевания характеризуется умеренно повышенным уровнем LysoGb3 и дебютом клинических проявлений болезни после 30–40 лет [11]. Поражение сердца характеризуется следующими клиническими проявлениями: нарушения ритма и проводимости сердца, хроническая сердечная недостаточность, возможно развитие инфаркта миокарда [12]. Изменения ЭКГ при болезни Фабри характеризуются укорочением интервала PQ(PR), наличием признаков гипертрофии левого желудочка, блокадами ножек пучка

Гиса, инверсией зубца Т, замедлением атриовентрикулярного проведения и фибрилляцией предсердий [13]. При эхокардиографии нередко выявляются: гипертрофия левого желудочка, резкая гипертрофия папиллярных мышц, диастолическая дисфункция, аномалии митрального клапана, региональные нарушения сократимости [13].

Наряду с поражением сердца у больных с неклассическим фенотипом болезни Фабри наблюдается широкий спектр поражения других органов (кожи, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, режы почек) [11]. Именно такой вариант течения болезни наблюдается у пациентки К. – наряду с патологией сердца отмечается поражение кожи (ангидроз), нервной системы (хроническая аксональная дистальная сенсомоторная полинейропатия конечностей с умеренными дизестезиями, полиневритическими нарушениями чувствительности), желудочно-кишечного тракта (нарушения моторики кишечника), легких (обструктивные нарушения).

В отличие от женщин и мужчин с неклассическим вариантом заболевания классический фенотип характеризуется отсутствием в крови альфа-галактозидазы А или очень низким уровнем фермента (менее 5% от нормы) и высокой концентрацией LysoGb3, что ассоциировано с развитием полиорганной патологии, характерной для болезни Фабри, в детстве. Нередко у больных наблюдается лихорадка, нейропатические боли, гипогидроз, ангиокератомы, потеря слуха, непрозрачность роговицы, симптомы патологии желудочно-кишечного тракта. Полиорганная патология с вовлечением в патологический процесс сердца, почек, центральной нервной системы нередко возникает в подростковом или в раннем взрослом возрасте [11].

Следует акцентировать внимание на том, что нередко клинические проявления болезни Фабри дебютируют с нейропатических болей (жгучие боли в стопах, кистях, акропарестезии) и симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (поносы, запоры, боли в животе), что наблюдалось и у нашей больной. В последующем патология нервной системы может проявиться поражением белого вещества головного мозга, инсультом [12]. Как правило, несколько позже, чем патология нервной системы возникают изменения в сердце (гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца и инфаркт миокарда). Патология почек проявляется альбуминурией, снижением клубочковой фильтрации и развитием терминальной почечной недостаточности [12]. Именно терминальная стадия ХБП наблюдалась как у брата пациентки К. Нарушение функции почек считается основной причиной преждевременной смерти при болезни Фабри [4]. В частности, в работе А. С. Моисеева с соавторами показано, что у мужчин чаще всего встречается почечный фенотип болезни (41,6%), в то время как частота кардиального и церебрального фенотипов была значительно ниже (3,6% и 5,8% соответственно) [14]. У женщин поражение органов-мишеней формировалось примерно на 10 лет позднее, чем у мужчин, а в клинической картине преобладали кардиальный и церебральный фенотипы, которые встречались значительно чаще

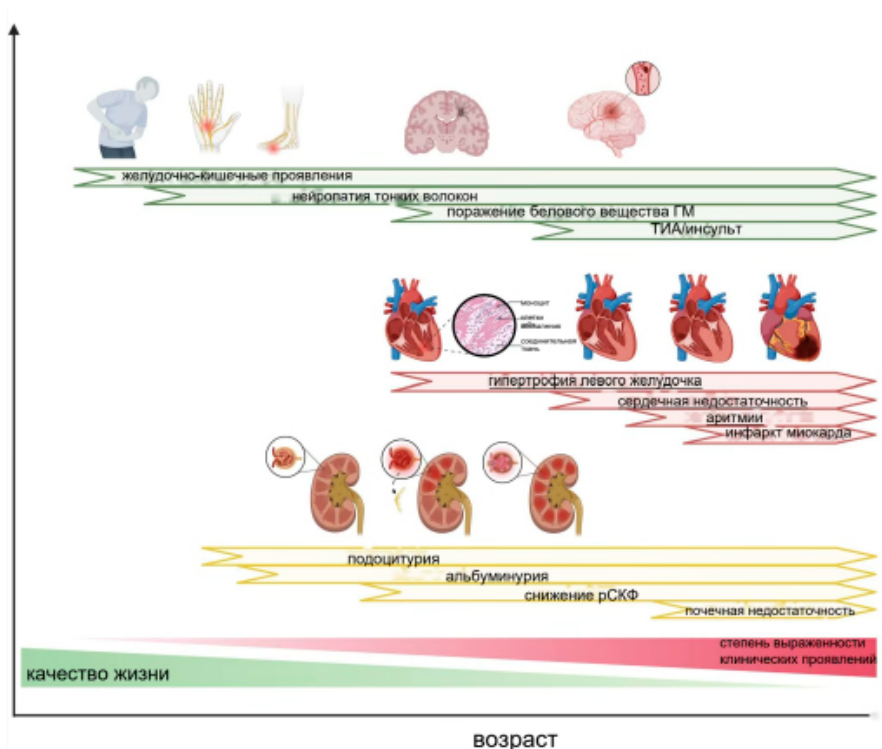


Рис. 6. Клинические проявления болезни Фабри. ГМ – головной мозг; ТИА – транзиторная ишемическая атака; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации. Адаптировано из статьи [12]

Fig. 6. Clinical manifestations of Fabry's disease. GM – brain; TIA – transient ischemic attack; eGFR – estimated glomerular filtration rate. Adapted from the article [12]

(13,9% и 13,9% соответственно), чем тяжелое поражение почек (2,2%) [14]. К другим проявлениям болезни относятся характерные изменения кожи (гипо/ангидроз, ангиокератомы), поражения органов чувств (вихревидная кератопатия, тугоухость) [12].

Диагностический алгоритм при подозрении на болезнь Фабри:

Наличие специфических симптомов и признаков: ангиокератомы, необъяснимое другими причинами снижение функции почек, акропарестезии, гипогидроз, необъяснимые головокружения и нарушения слуха, симптомы поражения органов ЖКТ, а также ГЛЖ, не связанная с интенсивными физическими нагрузками и неконтролируемой АГ, позволяет заподозрить болезнь Фабри.

У пациента с подозрением на болезнь Фабри необходимо тщательно изучить наследственный анамнез. Алгоритмы, предложенные специалистами Европейского кардиологического общества (ESC), предлагают определить уровень активности фермента альфа-галактозидазы А в высушенных пятнах крови или лейкоцитах. Если уровень альфа-галактозидазы А у мужчин нормальный, то заболевание у них исключается [2]. У женщин необходимо провести дополнительно секвенирование гена GLA для исключения заболевания даже при наличии нормальной активности фермента альфа-галактозидазы А, поскольку не исключается гетерозиготное носительство патогенного варианта гена GLA. Если по данным секвенирования гена GLA выявлена ранее неизвестная мутация, то необходимо определить уровень lyso-Gb3 в

периферической крови или провести эндомиокардиальную биопсию [15].

В качестве дополнительного визуализирующего метода обследования, согласно алгоритмам, предложенным специалистами Американского колледжа кардиологов, целесообразно проведение МРТ сердца с контрастированием гадолинием при наличии необъяснимой гипертрофии ЛЖ и в отсутствии кардиальных и экстракардиальных симптомов и признаков [16].

В настоящее время для диагностики болезни Фабри в нашей стране используется единая диагностическая платформа – testfor.life, предназначенная для выявления редких (орфанных) заболеваний. На специальную бумагу следует нанести каплю крови пациента, высушить и отправить в специальный центр для определения концентрации Lyso-Gb3 и активности альфа-галактозидазы А. Женщинам с подозрением на болезнь Фабри и мужчинам с умеренно сниженной активностью альфа-галактозидазы А для подтверждения диагноза следует провести секвенирование гена GLA.

Основным методом этиотропной терапии болезни Фабри является фермент-заместительная терапия. К препаратам первого поколения относятся агалсидаза альфа и агалсидаза бета. В ряде исследований показано, что агалсидаза альфа может замедлять прогрессирование заболевания, в частности, гипертрофию левого желудочка [17]. Препарат второго поколения для ферментозаместительной терапии – пэгунигалсидаза альфа. Пэгунигалсидаза альфа – это химически модифицированный рекомбинантный человеческий альфа-галактозидаза А

(α -Gal-A) фермент со значительно более длительным периодом полураспада в плазме крови по сравнению с другими доступными препаратами первого поколения. В ряде крупных рандомизированных клинических исследований показаны эффективность и безопасность применения пэгуниталзидазы альфа. Применение ферментозаместительной терапии в течение года значимо улучшало функции почек [18, 19]. Наряду с ферментозаместительной терапией пациентам проводится (при наличии показаний) терапия сердечной недостаточности, антиаритмическая терапия, лечение хронической болезни почек, нейропатической боли и т.д.

В настоящее время экспертами Британской группы по изучению наследственных метаболических заболеваний разработаны критерии эффективности ферментозаместительной терапии при болезни Фабри:

- снижение концентрации lysoGb3 на 20% по сравнению с исходным уровнем через 12 месяцев терапии у мужчин с классическим вариантом течения болезни;
- снижение рСКФ менее 4 мл/мин/1,73м² в год при ежегодном определении показателя в течение трех лет;
- отсутствие показаний для почечной заместительной терапии и трансплантации почки;
- прирост индекса массы миокарда ЛЖ по сравнению с исходным значением менее 10 г/м² (по данным МРТ с контрастированием) при трех измерениях за 5 лет;
- отсутствие показаний для имплантации электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибрилятора или устройства для ресинхронизирующей терапии;
- отсутствие развития ХСН II или более высокого функционального класса в сочетании с систолической дисфункцией левого желудочка (по данным global longitudinal strain снижение более 3%) или в сочетании с прогрессированием диастолической дисфункции с повышением давления заполнения левого желудочка (при наличии двух признаков из трех: E/e' > 14, индекс объема левого предсердия > 34 мл/м², скорость трикуспидальной регургитации > 2,8 м/с);
- отсутствие транзиторной ишемической атаки или инсульта;
- уменьшение симптомов нейропатической боли;
- улучшение качества жизни [20].

Пациентке с недостаточной эффективностью ферментозаместительной терапии агалсидаза бета, рекомендована терапия пегилированной рекомбинантной формой альфа-галактозидазы А с оценкой эффективности препарата в процессе динамического наблюдения в соответствии с национальными рекомендациями по болезни Фабри.

Заключение

Болезнь Фабри относится к орфанным X-сцепленным наследственным заболеваниям, характеризуется системными проявлениями с различными вариантами манифестации заболевания, с которым может встретиться врач практически любой специальности. Ранее считалось, что у женщин болезнь Фабри протекает значительно легче по сравнению с мужчинами, однако данный клинический

случай демонстрирует неблагоприятное течение болезни с преимущественным поражением сердца. Ранняя диагностика и назначение фермент-заместительной терапии позволяет замедлить прогрессирование болезни Фабри и улучшить прогноз.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Авторы декларируют отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The authors declare that they had no financial support.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Список источников

1. Pande S., Varzideh F., Gambardella J. et al. Fabry disease cardiomyopathy: A state-of-the-art review // *Prog Cardiovasc Dis*. 2025. Vol. 92. P. 43–65.
2. Amodio F., Caiazza M., Monda E. et al. An Overview of Molecular Mechanisms in Fabry Disease // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12. P. 1460.
3. Kurdi H., Lavalle L., Moon J. C. C., Hughes D. Inflammation in Fabry disease: stages, molecular pathways, and therapeutic implications // *Front. Cardiovasc. Med*. 2024. Vol. 11. P. 1420067.
4. Izhar R., Borriello M., La Russa A. et al. Fabry Disease in Women: Genetic Basis, Available Biomarkers, and Clinical Manifestations // *Genes*. 2024. Vol. 15. P. 37.
5. Faro D. C., Losi V., Rodolico M. S. et al. Sex Differences in Anderson-Fabry Cardiomyopathy: Clinical, Genetic, and Imaging Analysis in Women // *Genes (Basel)*. 2023. Vol. 14, № 9. P. 1804. <https://doi.org/10.3390/genes14091804>.
6. Pieroni M., Namdar M., Olivetto I., Desnick R. J. Anderson-Fabry disease management: role of the cardiologist // *Eur Heart J*. 2024. Vol. 45, № 16. P. 1395–1409. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae148>.
7. Lenders M., Menke E. R., Brand E. Progress and Challenges in the Treatment of Fabry Disease // *BioDrugs*. 2025. Vol. 39, № 4. P. 517–535. <https://doi.org/10.1007/s40259-025-00723-3>.
8. Tognola C., Ruzzenenti G., Maliberti A. et al. Anderson-Fabry Disease: An Overview of Current Diagnosis, Arrhythmic Risk Stratification and Therapeutic Strategies // *Diagnostics*. 2025. Vol. 15, № 139. P. 1–16. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15029139>.
9. Morrone A., Cavicchi C., Bardelli T. et al. Fabry disease: molecular studies in Italian patients and X inactivation analysis in manifesting carriers // *J Med Genet*. 2003. Vol. 40, № 8. P. e103.
10. Bouwman M. G., Rombach S. M., Linthorst G. E. et al. Early cerebral manifestations in a young female with Fabry disease with skewed X-inactivation // *Clin Genet*. 2011. Vol. 80, № 5. P. 500–2.
11. Maier E. M., Osterrieder S., Whybra C. et al. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease // *Acta Paediatr Suppl*. 2006. Vol. 95, № 451. P. 30–8.
12. Di Risi T., Vinciguerra R., Cuomo M. et al. DNA methylation impact on Fabry disease // *Clin Epigenetics*. 2021. Vol. 13, № 1. P. 24.
13. Hossain M. A., Yanagisawa H., Miyajima T. et al. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome // *Mol Genet Metab*. 2017. Vol. 120, № 3. P. 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.01.002>.
14. Моисеев А. С., Тао Е. А., Буланов Н. М. и др. Особенности клинических фенотипов болезни Фабри у взрослых мужчин и женщин // *Клин. фармакол. тер.* 2025. Т. 34, № 2. С. 31–3.
15. Linhart A., Germain D. P., Olivetto I. et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease // *Eur J Heart Fail*. 2020. Vol. 22, № 7. P. 1076–1096. <https://doi.org/10.1002/ehf.1960>.

16. Pieroni M., Moon J. C., Arbustini E. et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 77, № 7. P. 922–936. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024>.
17. Jovanovic A., Miller-Hodges E., Castriota F. et al. Clinical Efficacy and Real-World Effectiveness of Fabry Disease Treatments: A Systematic Literature Review // *J Clin Med*. 2025. Vol. 14, № 14. P. 5131. <https://doi.org/10.3390/jcm14145131>.
18. Holida M., Linhart A., Pisani A. et al. A phase III, open-label clinical trial evaluating pegunigalsidase alfa administered every 4 weeks in adults with Fabry disease previously treated with other enzyme replacement therapies // *J Inher Metab Dis*. 2025. Vol. 48, № 1. P. e12795. <https://doi.org/10.1002/jimd.12795>.
19. Germain D. P., Linhart A. Pegunigalsidase alfa: a novel, pegylated recombinant alpha-galactosidase enzyme for the treatment of Fabry disease // *Front Genet*. 2024. Vol. 15. P. 1395287. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1395287>.
20. British Inherited Metabolic Diseases Group 2025 Guidelines for the treatment of Fabry Disease. URL: <https://bimdg.org.uk/wp-content/uploads/2025/07/2025.05.30.Fabry-Clinical-Guidance.pdf> (accessed: 25.06.26).
9. Morrone A., Cavicchi C., Bardelli T. et al. Fabry disease: molecular studies in Italian patients and X inactivation analysis in manifesting carriers. *J Med Genet*. 2003;40(8):e103.
10. Bouwman M. G., Rombach S. M., Linthorst G. E. et al. Early cerebral manifestations in a young female with Fabry disease with skewed X-inactivation. *Clin Genet*. 2011;80(5):500–2.
11. Maier E. M., Osterrieder S., Whybra C. et al. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;95(451):30–8.
12. Di Risi T., Vinciguerra R., Cuomo M. et al. DNA methylation impact on Fabry disease. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):24.
13. Hossain M. A., Yanagisawa H., Miyajima T. et al. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. *Mol Genet Metab*. 2017;120(3):173–179. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.01.002>.
14. Moiseev A. S., Tao E. A., Bulanov N. M. et al. Features of clinical phenotypes of Fabry's disease in adult men and women. *Klin Farmakol ter*. 2025;34(2):31–36. (In Russ.).
15. Linhart A., Germain D. P., Olivotto I. et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(7):1076–1096. <https://doi.org/10.1002/ehf.1960>.
16. Pieroni M., Moon J. C., Arbustini E. et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922–936. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024>.
17. Jovanovic A., Miller-Hodges E., Castriota F. et al. Clinical Efficacy and Real-World Effectiveness of Fabry Disease Treatments: A Systematic Literature Review. *J Clin Med*. 2025;14(14):5131. <https://doi.org/10.3390/jcm14145131>.
18. Holida M., Linhart A., Pisani A. et al. A phase III, open-label clinical trial evaluating pegunigalsidase alfa administered every 4 weeks in adults with Fabry disease previously treated with other enzyme replacement therapies. *J Inher Metab Dis*. 2025;48(1):e12795. <https://doi.org/10.1002/jimd.12795>.
19. Germain D. P., Linhart A. Pegunigalsidase alfa: a novel, pegylated recombinant alpha-galactosidase enzyme for the treatment of Fabry disease. *Front Genet*. 2024;15:1395287. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1395287>.
20. British Inherited Metabolic Diseases Group 2025 Guidelines for the treatment of Fabry Disease. URL: <https://bimdg.org.uk/wp-content/uploads/2025/07/2025.05.30.Fabry-Clinical-Guidance.pdf> (accessed: 25.06.26).

References

1. Pande S., Varzideh F., Gambardella J. et al. Fabry disease cardiomyopathy: A state-of-the-art review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2025;92:43–65.
2. Amodio F., Caiazza M., Monda E. et al. An Overview of Molecular Mechanisms in Fabry Disease. *Biomolecules*. 2022;12:1460.
3. Kurdi H., Lavalle L., Moon J. C. C., Hughes D. Inflammation in Fabry disease: stages, molecular pathways, and therapeutic implications. *Front. Cardiovasc. Med*. 2024;11:1420067.
4. Izhar R., Borriello M., La Russa A. et al. Fabry Disease in Women: Genetic Basis, Available Biomarkers, and Clinical Manifestations. *Genes*. 2024;15:37.
5. Faro D. C., Losi V., Rodolico M. S. et al. Sex Differences in Anderson-Fabry Cardiomyopathy: Clinical, Genetic, and Imaging Analysis in Women. *Genes (Basel)*. 2023;14(9):1804. <https://doi.org/10.3390/genes14091804>.
6. Pieroni M., Namdar M., Olivotto I., Desnick R. J. Anderson-Fabry disease management: role of the cardiologist. *Eur Heart J*. 2024;45(16):1395–1409. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae148>.
7. Lenders M., Menke E. R., Brand E. Progress and Challenges in the Treatment of Fabry Disease. *BioDrugs*. 2025;39(4):517–535. <https://doi.org/10.1007/s40259-025-00723-3>.
8. Tognola C., Ruzzenenti G., Maliberti A. et al. Anderson-Fabry Disease: An Overview of Current Diagnosis, Arrhythmic Risk Stratification and

Информация об авторах

Пашков Максим Вадимович, студент 5 курса, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), pashkov-31.04@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1286-1488>; **Баранова Елена Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), baranova.grant2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8788-0076>; **Трусов Иван Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, заведующий кардиологическим отделением №1 клиники НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), dr.getsuga@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4869-2195>; **Метлинская Анна Ивановна**, врач-кардиолог кардиологического отделения №1 НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), shaban_anea@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1264-1425>; **Кацап Анна Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), annakatsap@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2698-7977>; **Маршалковская Екатерина Александровна**, клинический ординатор 2 года обучения, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), marshalkovskaya00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3527-8884>; **Нифонтов Сергей Евгеньевич**, врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики №1, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), Sergioni@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8857-7992>.

Information about authors

Maxim V. Pashkov, 5th-year student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), pashkov-31.04@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1286-1488>; **Elena I. Baranova**, Dr. of Sci. (med.), Professor, Department of Faculty Therapy with a course in Endocrinology, Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), baranova.grant2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8788-0076>; **Ivan S. Trusov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Faculty Therapy with a course in endocrinology and Cardiology at the clinic named after Academician G. F. Lang, Head of the Cardiology Department No. 1 of the Clinic of the Research Institute of Cardiovascular Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), dr.getsuga@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4869-2195>; **Anna I. Metlinskaya**, Cardiologist at the Cardiology Department No. 1 of the Research Institute of Cardiovascular Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), shaban_anea@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1264-1425>; **Anna A. Katsap**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Faculty's Department of Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology at the clinic named after Academician G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), annakatsap@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2698-7977>; **Ekaterina A. Marshalkovskaya**, clinical resident for 2 years of study, Faculty Department of Therapy with a course in endocrinology, cardiology with a clinic named after Academician G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), marshalkovskaya00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3527-8884>; **Sergey E. Nifontov**, doctor of ultrasound diagnostics at the Department of Functional Diagnostics No. 1, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Sergioni@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8857-7992>.