

## Современные представления о клинике, диагностике и терапии болезни Фабри

Мазанова Н.Н.<sup>1,2</sup>, Асанов А.Ю.<sup>2</sup>, Баканов М.И.<sup>1</sup>, Чебеляев И.Ю.<sup>2</sup>, Савостьянов К.В.<sup>1</sup>

1 — ФГАУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр здоровья детей» Минздрава России  
119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2

2 — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обзор литературы посвящён болезни Фабри (БФ) – редкому наследственному заболеванию. В нем представлен всесторонний анализ современных эпидемиологических данных и особенностей этиопатогенеза БФ, а также даны клинико-патогенетические характеристики различных типов БФ. Подробно описана роль фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и биомаркера глоботриаосилсфингозина (лизоз-ГБЗ) при БФ. Изложены и указаны ключевые этапы биохимического и молекулярно-генетического поиска в диагностике данной патологии, описаны современные возможности терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, лизосомные болезни накопления, фермент  $\alpha$ -галактозидаза А, глоботриаосилсфингозин, неонатальный скрининг, мутация гена *GLA*.

**Для цитирования:** Мазанова Н.Н., Асанов А.Ю., Баканов М.И., Чебеляев И.Ю., Савостьянов К.В. Современные представления о клинике, диагностике и терапии болезни Фабри. *Медицинская генетика* 2021; 20(6): 3-13.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.06.3-13

**Автор для корреспонденции:** Мазанова Наталья Николаевна; e-mail: maznatik@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 23.05.2021.

### Modern ideas about the clinic, diagnosis and therapy of Fabry disease

Mazanov N.N.<sup>1,2</sup>, Asanov A.Yu.<sup>2</sup>, Bakanov M.I.<sup>1</sup>, Chebelyaev I.G.<sup>2</sup>, Savostyanov K.V.<sup>1</sup>

1 — National Medical Research Center for Children's Health  
Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Moscow, 119991, Russian Federation

2 — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)  
Trubetskaya str. 8, Moscow, 119991, Russian Federation

The focus of the article is Fabry disease – a rare enough hereditary pathology. The authors present the most up-to-date epidemiological data and features of Fabry disease etiopathogenesis. The offer clinical characteristics of the various types of this disease. The role of enzyme  $\alpha$ -galactosidase A and biomarker globotriaosylsphingosine in Fabry disease is describes in detail. The key stages of the biochemical and molecular genetic search in the diagnosis of this pathology are outlined and indicated, the modern possibilities of therapy are described.

**Keywords:** Fabry disease, lysosomal storage disease, enzyme  $\alpha$ -galactosidase A, globotriaosylsphingosine, neonatal screening, mutations of the *GLA* gene.

**For citation:** Mazanova N.N., Asanov A.Yu., Bakanov M.I., Chebelyaev I.G., Savostyanov K.V. Modern ideas about the clinic, diagnosis and therapy of Fabry disease. *Meditinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(6): 3-13. (In Russian).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.06.3-13

**Corresponding author:** Natalia N. Mazanova; e-mail: maznatik@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 23.05.2021.

### Введение

Болезнь Фабри (МКБ-10: У75.2. МКБ-10/ E00-E90 КЛАСС IV Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ) – наследственное заболевание, относящееся к

группе лизосомных болезней накопления (ЛБН), для которых общими механизмами являются нарушения синтеза, катаболизма и транспорта белков в лизосомах [1]. Лизосомы являются эндоэпителиальной системой

клетки и выполняют функцию внутриклеточного гидролиза микромолекул, гликогена, гликозамингликанов, гликопротеинов, продуктов их частичной деградации и других веществ.

Все ЛБН развиваются в результате патологических изменений нуклеотидных последовательностей генов, вызывая дефицитную активность кодируемых ферментов и приводя к накоплению субстратов в различных органах и тканях организма. В принятой классификации ЛБН, которая учитывает молекулярный и структурный дефект лизосом, наряду с другими группами, выделена группа болезней накопления E75.2 Сфинголипидозы, в которую включены на сегодняшний день следующие нозологии:

- GM1- ганглиозидоз (типы I, II и III),
- GM2-ганглиозидоз (болезнь Тэя-Сакса, болезнь Зандоффа),
- болезнь Фабри (БФ),
- болезнь Гоше (тип I, II, III типы, атипичная форма),
- метакромная лейкодистрофия, сульфатидный липидоз,
- метакроматическая лейкодистрофия,
- глобоидно-клеточная лейкодистрофия (болезнь Краббе),
- болезнь Ниманна-Пика, тип А и В,
- болезнь Фарбера,
- дефицит просапозина.

К общеклиническим проявлениям большинства ЛБН можно отнести:

- 1) врожденный характер, т.е. клинические проявления, как правило, обнаруживаются с рождения;
- 2) прогрессиентность;
- 3) различные по продолжительности периоды относительно нормального развития ребенка;
- 4) вовлеченность в патологический процесс многих органов и систем организма;
- 5) задержку умственного и психического развития;
- 6) часто — гепатоспленомегалию, вовлеченность соединительной ткани, поражение сердца, сосудов и т.д.

Несмотря на общность клинических проявлений, порождающую определенные трудности в клинической и дифференциальной диагностике сфинголипидозов, каждая из перечисленных нозологий обладает специфическими клинико-биохимическими и молекулярно-генетическими характеристиками.

### Болезнь Фабри

Болезнь выделена в самостоятельную нозологию с начала 1950-х годов и названа по имени немецкого дерматолога Иоганнеса Фабри, описавшего в 1898 го-

ду симптомы заболевания (дерматологические изменения) у 13-летнего мальчика [2]. В том же году британский хирург Уильям Андерсон, представил описание клинического состояния, которое прогрессировало у 39-летнего пациента в течение 20 лет [3]. В этой связи БФ иногда именуют болезнью Андерсона-Фабри. Известно несколько синонимов БФ: болезнь Андерсона-Фабри (Anderson—Fabry disease), церамидный тригексозидоз (ceramide Trihexosidosis), недостаточность  $\alpha$ -галактозидазы А (alpha-galactosidase A deficiency) и некоторые другие, однако наиболее часто используемое в настоящее время название заболевания — БФ.

### Этиология БФ

Причиной возникновения БФ являются мутации гена *GLA* (MIM 301500), кодирующего фермент  $\alpha$ -галактозидазу А (*GLA*; EC 3.2.1.22,  $\alpha$ -гал А). Ген *GLA*, расположенный в локусе, картированном на длинном плече хромосомы Xq22.1, содержит около 12 т.п.н. и состоит из 7 экзонов [4]. Информационная РНК гена определяет строгий порядок расположения 429 аминокислотных остатков фермента, расщепляющего глико-сфинголипиды. К настоящему времени в базе данных HGMD описано более 1000 различных нуклеотидных вариантов гена *GLA*, в том числе 758 патогенных вариантов, изменяющих свойства и стабильность  $\alpha$ -гал А. Около 70% всех случаев заболевания обусловлены миссенс и нонсенс мутациями, более 20% связаны с небольшими делециями и вставками; мутации сайтов сплайсинга составляют 5%, на долю протяженных делеций, вставок и перестроек приходится оставшиеся 5% всех описанных случаев БФ. [5]. Характерно отсутствие мажорных генетических вариантов, наряду с уникальностью большинства мутаций для единичных семей [6].

БФ наследуется по X-сцепленному типу. Хотя по типу наследования БФ ранее была отнесена к X-сцепленным рецессивным заболеваниям, было обнаружено, что у большинства гетерозиготных женщин с мутантным геном развиваются умеренно выраженные проявления, как правило, с поздней манифестацией и медленным прогрессированием. Однако у некоторых больных женщин развиваются жизнеугрожающие состояния, требующие медицинского вмешательства. В этой связи гетерозиготных женщин с БФ нельзя называть «носителями», так как этот термин недооценивает серьезность заболевания у этих пациенток [7].

### Патогенез заболевания

БФ (OMIM 301500) представляет собой врожденный дефект катаболизма глико-сфинголипидов. Этот ферментативный дефект приводит к накоплению лизосомального глоботриазолцерамида (Гб3) и глоботри-

аозилсфингозина (лизо-Гб3), в плазме крови, лизосомах клеток кровеносных сосудов, гломерул и почечных канальцев, паренхимы внутренних органов (за исключением гепатоцитов), периферической и центральной нервной системы. В связи с этим БФ манифестирует как системное заболевание, проявляющееся прогрессирующей почечной недостаточностью, патологией сердца, цереброваскулярными нарушениями, периферической невропатией, поражениями кожи и другими аномалиями. Широкий клинический полиморфизм заболевания создает значительные трудности для ранней диагностики БФ и приводит к условному подразделению болезни на более тяжелую классическую и менее тяжелые атипичные формы. По-видимому, наблюдаемый клинический полиморфизм БФ может быть рассмотрен в терминах концепции «континуума переходных состояний» [8].

Синтез гликосфинголипидов происходит в печени и костном мозге. Липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) транспортируют лизо-Гб3 из гепатоцитов, которые как лиганды захватываются сложными липопротеиновыми рецепторами клеток различных органов. Следовательно, накопление Гб3 в клетках и органах вызывается повышенным уровнем ЛПВП и ЛПНП. Нарушение обмена мембранных Гб3 является основным источником накопления субстрата при БФ [9].

При дефиците активности фермента, отщепляющего терминальные остатки галактозы, накапливаются нерасщепленные субстраты, что представлено на **рис. 1**.

### Эпидемиология

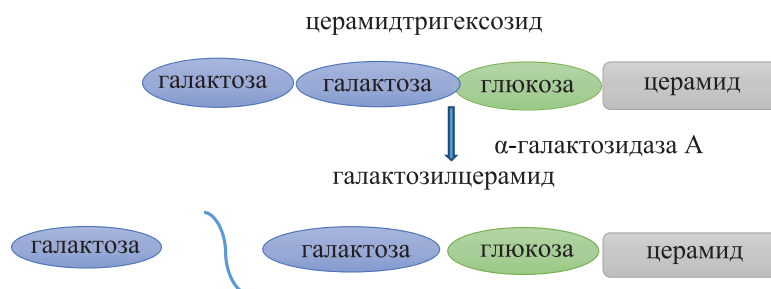
БФ относится к редким (орфанным) наследственным болезням обмена веществ. Заболевание встречается в различных регионах мира у представителей различных популяций и этнических групп. Оценка частоты болезни в различных странах варьирует в широких пределах от 1 на 2400 до 1 на 476000 живых новорожденных. Распространенность БФ в различных регионах мира приведена в **таблице**.

Вместе с тем результаты последних популяционных исследований могут рассматриваться как свидетельство значительной большей распространенности БФ. Так, проведенное в Италии скрининговое исследование частоты новых случаев БФ при обследовании 37104 новорожденных мальчиков показало высокую частоту болезни: 1 из 3100 детей имел низкую активность  $\alpha$ -гал А и мутации в гене *GLA* [24]. Результаты обследования родственников пробандов с более поздним началом БФ показали, что частота фенотипа недооценена среди мужчин. Соотношение пациентов с более поздним началом и пациентов с классической формой составляет 7 случаев к 1. Близкая оценка частоты новых случаев БФ (1:2400 новорожденных мальчиков) отмечена и в выборке детей из Тайваня [25]. Авторы полагают, что более распространенным является легкое, атипичное течение БФ с признаками поражения только одного органа. Поэтому, возможно, многие случаи БФ, манифестирующие как дерматологические, кардиоваскулярные, цереброваскулярные или почечные заболевания, так и остаются не диагностированными. Более высокая частота фенотипа, развивающегося в позднем возрасте у пациентов БФ, поднимает ряд этических проблем, в том числе вопрос о проведении массового скрининга новорожденным.

В международный регистр пациентов с БФ, который составлялся в Европе и Южной Азии, в 2001–2011 гг., включено 3896 больных с подтвержденным диагнозом БФ, из них 1896 пациентов мужского пола и 1973 пациента женского пола. Средний возраст больных 40 лет, 90% составляют пациенты старше 18 лет, в среднем возраст постановки диагноза составил 25–30 лет [26].

### Клинические особенности БФ

Для клинической картины БФ характерна выраженная вариабельность основных симптомов у лиц обоих полов. Даже у членов одной семьи проявления



**Рис. 1.** Схема отщепления галактозы от церамидтригексозида под действием фермента [10].

БФ могут различаться. Для большинства случаев БФ характерно мультисистемное поражение органов и тканей с различной последовательностью появления клинических признаков и их сочетаний [27].

Различают два варианта течения болезни — классический, манифестирующий в детском возрасте и характеризующийся прогрессирующим течением и мультисистемным, полиорганным поражением, и атипичный вариант, когда клинические проявления дебютируют в позднем возрасте (вплоть до шестого десятилетия жизни) с поражения одного или нескольких органов. У этих пациентов может наблюдаться значительная остаточная активность фермента  $\alpha$ -гал А [28].

Клиническая картина заболевания складывается из симптомов поражения ЦНС в виде транзиторных ишемических атак и инсультов, как ишемических, так и геморрагических. У большинства пациентов диагноз БФ устанавливался после перенесенного инсульта [29].

Ранним характерным проявлением, по данным регистра FOS, в 76% случаев у мужчин и 64% у женщин является нейропатическая боль в конечностях. Для пациентов с БФ типичны болевые кризы, которые возникают при перемене погоды и проявляются приступами сильной колющей боли в стопах и ладонях. Боль иррадирует в проксимальные отделы конечностей, продолжается от нескольких часов до суток и не снимается нестероидными анальгетиками. Нейропатические боли возникают из-за поражения ганглиев и мелких нервных волокон в результате накопления сфинголипидов [30].

В большинстве случаев пациенты с БФ имеют высокий риск смертельного исхода от сосудистых осложнений из-за поражения малых сосудов и артерий. До постановки диагноза БФ у многих пациентов развиваются транзиторные ишемические атаки и ишемические или чаще геморрагические инсульты. По данным регистра пациентов с БФ, частота ишемического инсульта составляет 5,6% у мужчин и 4,3% у женщин. Средний возраст большинства перенесших инсульт пациентов составляет 45 лет [31]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов выявляют бессимптомное изменение белого вещества, характерные сосудистые мальформации и поражение мелких сосудов мозга [32].

К наиболее распространенным симптомам поражения сердечно-сосудистой системы при БФ могут быть отнесены гипертрофия левого желудочка, фиброз миокарда, утолщение стенок и изменения клапанов сердца, стенокардия, желудочковые аритмии и нарушения проводимости, выявляемые методами функциональной диагностики [33].

В результате эффективного применения заместительной ферментной терапии (ФЗТ) препаратом агалсидаза  $\alpha$  наблюдается снижение содержания глико-сфинголипидов в миокарде, значительное уменьшение толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, а также уменьшение тяжести сердечно-сосудистой недостаточности у пациентов с БФ [34].

У пациентов с БФ поражение почек начинается во втором десятилетии жизни с протеинурии и ми-

Таблица

Распространенность БФ в различных регионах мира.

| Страна              | Год исследования | Распространенность БФ | Литература |
|---------------------|------------------|-----------------------|------------|
| Австралия           | 1999             | 0,86/100000           | [11]       |
| Венгрия             | 2012             | 1/13341               | [12]       |
| Нидерланды          | 1999             | 0,21/100000           | [13]       |
| Италия              | 2006             | 1/3100                | [14]       |
| Великобритания      | 2001             | жен пол 0,29/100000   | [15]       |
|                     | 2001             | муж пол 0,27/100000   | [16]       |
| Тайвань             | 2009             | 1/2400                | [17]       |
| Турция              | 2004             | 0,015/100000          | [18]       |
| Португалия          | 2004             | 0,12/100000           | [19]       |
| Испания             | 2017             | 0,013/100000          | [20]       |
| Австрия             | 2012             | 25,93 /100000         | [21]       |
| США (штат Иллинойс) | 2017             | 11,83/100000          | [22]       |
| Япония              | 2018             | 0,25/100000           | [23]       |



кроальбуминурии. Отложение гликофинголипидов в эндотелии клубочков, мезангиальных и интерстициальных клетках почечной ткани вызывает развитие гломерулосклероза, приводящего к снижению функции почек вплоть до терминальной стадии хронической почечной недостаточности. С прогрессированием БФ уровень протеинурии повышается у пациентов обоих полов [35]. В большинстве случаев к четвертому либо к пятому десятку жизни развиваются атрофия канальцев, фиброз и склероз почек, приводя к необходимости в заместительной почечной терапии или трансплантации почек [36].

Патогномоничным симптомом поражения глаз при БФ является «завитое» или «спицеобразное» пятно на роговице глаза, которое проявляется передней или задней субкапсулярной катарактой. Кроме того, одним из ранних симптомов БФ является поражение сосудов сетчатки глаз, что может приводить к потере зрения [37].

Пациенты с БФ отмечают слуховые аномалии, которые проявляются в виде шума в ушах с прогрессирующим снижением слуха вплоть до внезапной глухоты. У большинства пациентов обоих полов отмечаются головная боль, головокружение и нарушение походки с прогрессирующей утратой функции вестибулярного аппарата [38].

Наиболее характерным симптомом поражения кожи у пациентов с БФ являются ангиокератомы, представляющие собой плоские красноватые с фиолетовым оттенком высыпания, приподнимающиеся над поверхностью кожи. Они встречаются в любой части тела с преимущественной локализацией на бедрах, в области пупка, паховой области, на ягодицах и нижних конечностях тела и не бледнеют при надавливании, увеличиваясь в размерах с возрастом. У пациентов с классической формой БФ ангиокератомы появляются, начиная с детского возраста, при этом у лиц мужского пола вдвое чаще, чем у лиц женского пола [39].

Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с БФ развиваются из-за отложения гликофинголипидов в сосудах брыжейки и в вегетативных ганглиях кишечника, приводя к спастическим болям в животе после еды. Пациенты отмечают частые вздутия живота и тошноту после принятия пищи, страдая периодическими диареями. У пациентов с БФ возникают трудности в наборе массы тела, особенно у подростков, которые в итоге могут приводить к анорексии [40].

Поражение дыхательной системы является частым симптомом БФ у пациентов обоих полов и проявляется постоянной одышкой, хроническим бронхитом и свистящими хрипами. У пациентов с БФ развивается обструкция дыхательных путей, снижается объем выдо-

ха в секунду и увеличивается функциональная остаточная емкость легких [41].

Многие пациенты с БФ имеют мышечно-скелетные нарушения. По данным ВОЗ, 88% пациентов с БФ имеют изменения в костях и суставах, суставные боли, аваскулярный некроз головки бедренной кости, остеопению или остеопороз. Из-за характерных деформаций межфаланговых суставов наблюдается нарушение подвижности пальцев рук. При развитии остеопороза возникают спонтанные переломы в разных отделах скелета. Встречаются также малые аномалии развития черепно-лицевого скелета [42].

Одним из первых симптомов БФ является боль, описываемая у 80% пациентов обоих полов страдающих БФ. Пациенты различают два вида боли: сильные приступы жгучей боли – «кризы Фабри», которые возникают в конечностях и распространяются в другие части тела, а также хроническую боль в виде покалывания и жжения. Боль провоцируется физической нагрузкой, стрессом, лихорадкой [43]. Пациенты отмечают быструю утомляемость и постоянную и непреходимую хроническую усталость [44].

Пациенты с БФ страдают снижением (гипогидроз) или полным отсутствием потоотделения (ангидроз), которое сочетается с уменьшением слезоотделения и саливации. Причиной является накопление сфинголипидов в потовых, слюнных железах и в стенках кровоснабжающих их сосудов. У пациентов мужского пола выявляется задержка полового развития и скудное оволосение, снижение фертильности. При исследовании биоптата яичек у лиц мужского пола с БФ, страдающих азооспермией, были обнаружены отложения гликофинголипидов [45].

При обследовании пациентов с БФ на эндокринные заболевания был выявлен субклинический гипотиреоз [46]. Многие больные с БФ страдают анемией, часто встречаются умеренная цитопения крови, гиперспленизм [47].

Совокупность поражения нескольких органов и систем организма приводит к ухудшению качества жизни пациентов, что обуславливает присоединение психических проблем, развивается депрессия, сказываясь на ограничении физической активности и процессе социализации, особенно у детей и подростков [48].

По данным исследователей начало заболевания может проявляться в грудном возрасте и носить врожденный характер, в то же время многие пациенты с БФ не имеют клинических симптомов в течение первых 10 лет жизни [49]. Прогноз при БФ зависит от того, насколько своевременно поставлен диагноз и начато лечение. Несмотря на то, что БФ считается редким заболеванием, ее вклад в потерю трудоспособности па-

циентов достаточно велик. Первые симптомы болезни и ее прогрессирование на **рис. 2**.

### Диагностика БФ

Диагноз БФ устанавливается на основании данных биохимических, генетических, клинических и морфологических исследований, а также результатов специальных диагностических тестов. При подозрении на БФ проводят определение активности фермента  $\alpha$ -гал А, измеряют концентрацию биомаркера лизо-Гб3 и анализируют нуклеотидную последовательность гена *GLA*.

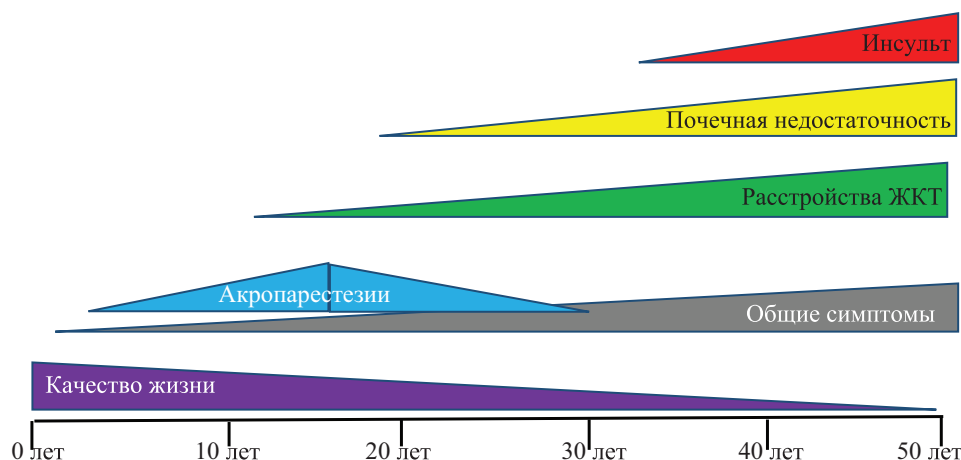
Активность фермента  $\alpha$ -гал А чаще всего измеряют в лейкоцитах крови, либо в сухих пятнах крови. Тандемная масс-спектрометрия (ТМС) — это наиболее производительная технология определения активности фермента в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге [51]. У представителей мужского пола эффективным и надежным методом является определение активности фермента  $\alpha$ -гал А, в том числе и на доклинической стадии, для подтверждения диагноза БФ [52]. У представителей женского пола определение активности фермента  $\alpha$ -гал А не является достоверным способом диагностики, т.к. многие женщины-носители могут иметь нормальное значение активности фермента  $\alpha$ -гал А даже при наличии клинических проявлений вследствие лайонизации X-хромосомы [53]. Существенное диагностическое значение, в особенности для пациентов с минимальными клиническими проявлениями БФ как у лиц мужского, так и женского пола, имеет определение концентрации биомаркера лизо-Гб3. Определение концентрации биомаркера также проводится в пятнах крови, высушенных на фильтро-

вальной бумаге, методом ТМС. Измерение лизо-Гб3 также используют для проведения мониторинга ФЗТ [54]. Следует помнить, что даже при проведении полного набора стандартных диагностических тестов их результат может быть сомнительным. При лабораторной диагностике БФ в некоторых случаях наблюдаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Спектр возможных клинических проявлений БФ крайне широк и может имитировать другие заболевания, что затрудняет диагностику.

Подтверждающим методом диагностики БФ является обнаружение патогенных вариантов в гене *GLA*. Этот метод не применяют для широкомасштабного скрининга ввиду его высокой стоимости и отсутствия мажорных мутаций. Исследования проводят путем анализа всех кодирующих и прилегающих интронных областей гена *GLA* [55]. Секвенирование по Сэнгеру — наиболее точный метод анализа нуклеотидной последовательности и считается на данный момент золотым стандартом диагностики большинства моногенных заболеваний. Учитывая, что у большинства пациентов клиническая картина и биохимическое исследование позволяли диагностировать БФ с высокой эффективностью, еще 10 лет назад многие специалисты не считали нужным верифицировать БФ молекулярно-генетическими методами. Однако в настоящее время клинические рекомендации большинства стран требуют проведения молекулярно-генетической диагностики для верификации диагноза [56].

### Неонатальный скрининг БФ

Массовый скрининг новорожденных на БФ проводился во многих странах мира с применением тех-



**Рис. 2.** Первые симптомы болезни и ее прогрессирование в течение жизни [50].

нологии ТМС для определения активности фермента  $\alpha$ -гал А.

С 2003 по 2005 гг. массовый скрининг новорожденных мужского пола был проведен в Италии. В результате скрининга у 12 новорожденных было выявлено снижение активности фермента  $\alpha$ -гал А, ферментный дефект был подтвержден обнаружением мутаций гена *GLA* у всех 12 новорожденных и их матерей. У восьми новорожденных были выявлены четыре известные мутации гена *GLA*, вызывающие классическую и позднюю форму БФ. У 4 новорожденных были обнаружены новые миссенс-мутации, которые имели структурные характеристики и уровни экспрессии *in vitro*, аналогичные уровням известных миссенс-мутаций, вызывающих БФ с поздним началом. Частота БФ по результатам скрининга составила 1:3100, что в 15–20 раз выше полученных ранее данных 1:40000 [57].

С 2006 по 2008 гг. проведен скрининг новорожденных на Тайване. У 171977 тайваньских новорожденных (90288 — мужского пола и 81689 — женского пола) измеряли активность фермента  $\alpha$ -гал А в сухих пятнах крови. Скрининг выявил в общей сложности 79 новорожденных, у которых была низкая активность  $\alpha$ -гал А, тогда как мутации в гене *GLA* выявлены у 75 новорожденных, включая двух девочек. Частота БФ среди новорожденных мальчиков на Тайване составила 1: 1250, что примерно в 2,5 раза чаще, чем у итальянских новорожденных. Мутация сайта сплайсинга с.640-801G>A, расположенная в интроне 04, была обнаружена у 53 из 75 новорожденных. Транслируемый у пораженных этой мутацией ферментный полипептид состоит из значительно меньшего числа аминокислотных остатков (222 вместо 429) и обладает сниженной ферментативной активностью. Данная мутация была впервые описана у японских пациентов с кардиологическим вариантом БФ с поздним началом [58].

В 2012 г. были исследованы 40024 образца по программе скрининга новорожденных в г. Сегеде, Венгрия. Скрининг проводился методом ТМС в сухих пятнах крови на 4 ЛБН: БФ, болезнь Гоше, болезнь Помпе, болезнь Ниманна-Пика тип А и В. В результате исследования были выявлены 3 новорожденные девочки с нуклеотидным вариантом с.427G>A (p.A143T) в гене *GLA* в гетерозиготном состоянии. По результатам массового неонатального скрининга в Венгрии частота подтвержденных случаев БФ составила 1:13341 новорожденных [12].

### Селективный скрининг пациентов на БФ

В 2002–2003 гг. в Австрии был проведен селективный скрининг на БФ пациентов, проходящих ле-

чение в 50 диализных центрах. В скрининге приняло участие 2480 пациентов (1516 мужчин и 964 женщины), средний возраст пациентов составил  $61,8 \pm 14,5$  лет. В результате скрининга БФ была подтверждена молекулярно-генетически у 4 пациентов мужского пола [59].

В 2007 году в Чехии был проведен селективный скрининг на БФ среди пациентов, находящихся на гемодиализе. В исследовании приняли участие 3370 человек (1521 мужчин и 1849 — женщин). Проведение молекулярно-генетического анализа позволило подтвердить диагноз БФ у 4 мужчин и у 1 женщины. При молекулярно-генетическом обследовании членов семей пробандов выявлено еще 10 случаев БФ [60].

В 2008 году в Бразилии было проведено скрининговое исследование активности фермента  $\alpha$ -гал А у 558 пациентов мужского пола, находящихся на гемодиализе. По результатам исследования БФ была выявлена у 2 пациентов [61].

В медицинских центрах Испании в 2010 году был проведен селективный скрининг БФ у 911 пациентов (543 мужчины и 368 женщины), находившихся на гемодиализе. При измерении активности фермента  $\alpha$ -гал А в сухих пятнах крови снижение было обнаружено в образцах 30 мужчин и 25 женщин. Молекулярно-генетическая диагностика подтвердила БФ у 40 пациентов [62].

С 2010 по 2011 гг. был проведен скрининг 1453 пациентов, включая 50% диализных пациентов мужского пола, в префектуре Ниигата, Япония. У 3 пациентов была выявлена высокая концентрация лизо-Гб3. Все эти пациенты имели нуклеотидные варианты гена *GLA* [63].

С 2014 по 2016 годы в рамках российской программы скрининга на БФ измеряли активность  $\alpha$ -гал А, в сухих пятнах крови у 5572 (3551 мужчины и 2021 женщины) диализных пациентов. Диагноз БФ был подтвержден секвенированием гена *GLA* и оценкой уровня лизо-Гб3 в сухих пятнах крови. БФ диагностирована у 20 (0,36%, 19 мужчин и 1 женщина) пациентов в среднем возрасте 43 года [64].

В 2020 г. был проведен скрининг на БФ у 266 пациентов с гипертрофией левого желудочка из Эдмонтона (n=30) и Гонконга (n=236). Обе когорты пациентов были сопоставимы по демографическим характеристикам и параметрам гипертрофии левого желудочка. Пациенты обеих групп скрининга имели гипертрофию левого желудочка от умеренной до тяжелой. Скрининг в пятнах крови позволил выявить 5 неродственных пациентов с БФ в гонконгской когорте. Мужчины имели низкую активность фермента  $\alpha$ -гал А и сплайснговую мутацию гена *GLA* с.640-801G>A [65].

## Лечение

### *Симптоматическое лечение.*

При лечении пациентов, страдающих БФ, широко используют симптоматическую терапию. При этом подход врача в подборе лечения будет зависеть от степени поражения органа или системы организма и силы болевого синдрома.

При хронической боли и кризах Фабри применяют антиконвульсанты. Для профилактики сердечной недостаточности, инсультов и сосудистых поражений используют антикоагулянты, антиаритмические препараты и антитромбоцитарную терапию. На ранней стадии поражения почек применяют ингибиторы АПФ, и назначают почечную диету с низким содержанием белка и натрия. При развитии хронической почечной недостаточности возникает необходимость в гемодиализе или трансплантации почек. Для поддержания функции желудочно-кишечного тракта используют стимуляторы моторики и применяют диету с низким содержанием жира, увеличивают частоту приема пищи с уменьшением объема порций. Для удаления ангиокератом у пациентов с БФ применяют жидкий азот, хирургическое удаление, электрокоагуляцию и различные варианты лазерной терапии. Для коррекции кохлеовестибулярных симптомов у детей и взрослых применяют слуховые аппараты, а при полной потере слуха выполняется кохлеарная имплантация. При головокружении и тошноте назначают противорвотные препараты. Назначение заместительной гормональной терапии используют при нарушении функции эндокринной системы. Для торможения разрушения костной системы и профилактики развития остеопороза и переломов применяют бисфосфонаты. При коррекции минерального баланса в организме назначают витамин Д. У пациентов с цереброваскулярными проявлениями БФ с целью снижения развития острого нарушения мозгового кровообращения и ишемических атак применяют аспирин и клопидогрель.

Осуществляется помощь при психоэмоциональных нарушениях у детей и взрослых. Проводится адекватная коррекция депрессии, тревоги и суицидального состояния у пациентов с БФ. Для профилактики астении и повышенной нервозности назначают прием витаминов группы В.

### *Заместительная ферментная терапия*

Для патогенетического лечения БФ применяют ФЗТ. В Европе с 2001 года зарегистрированы для лечения БФ два препарата: АГАЛСИДАЗА АЛЬФА (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies, Cambridge, MA, USA), которую получают из линий фибробластов

кожи человека с помощью генной инженерии и применяют в дозе 0,2 мг/кг/14 дней, и АГАЛСИДАЗА БЕТА (Fabrazyme®, Genzyme Corp, Cambridge, MA, USA), которую получают из яичников китайских хомячков и применяют в дозе 1 мг/кг/ 14 дней [66].

Без соответствующего лечения смертельный исход, как правило, наступает на 4–5-ом десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности. При использовании ФЗТ в организме у пациентов с БФ уменьшается концентрация сфинголипидов, восстанавливается физиологический уровень фермента и нормализуются функции внутренних органов. Использование ФЗТ позволяет нормализовать метаболические нарушения и замедлить прогрессирование болезни, уменьшить выраженность болевого и гипертермического синдромов, снизить выраженность других клинических симптомов, отодвигая наступление сердечной и почечной недостаточности, цереброваскулярных нарушений. Своевременно назначенное патогенетическое лечение способно повлечь значительное улучшение состояния пациента и изменить прогноз [67].

## Фенотип-генотипические корреляции

С момента установления генетической причины БФ одной из основных задач является выявление корреляций между конкретными мутациями и особенностями клинической картины заболевания. В этом направлении достигнуты определенные результаты, однако в целом выявление мутаций не позволяет спрогнозировать течение заболевания с достаточной степенью надежности. Сложности в установлении корреляции генотипа и фенотипа могут быть обусловлены большим числом редких мутаций, которые встречаются в единичных семьях, и полиморфизмом клинических проявлений у пациентов с БФ даже среди членов одной семьи. В этой связи проблема поиска генотип-фенотипических корреляций при БФ остается открытой.

Результаты всестороннего изучения БФ как одной из длинного списка редких (орфанных) заболеваний способствуют лучшему пониманию этио-патогенетических особенностей данной группы патологических состояний, совершенствованию методов диагностики, разработке методов терапии (в том числе и на доклинической стадии заболевания) и внедрению в клиническую практику новых путей, форм и методов профилактики орфанных заболеваний.

При своевременной диагностике и адекватном патогенетическом лечении инвалидизация снижается. Прогноз и течение заболевания зависят от сроков по-



становки диагноза: чем раньше поставлен диагноз, тем благоприятней исход БФ. При своевременно начатой пожизненной ФЗТ продолжительность жизни пациентов стремится к общепопуляционной, а качество жизни позволяет вести трудовую и социальную деятельность.

## Литература

- Clarke J. et al. Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases. Cambridge University Press. 2005. P. 358.
- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura Haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Archiv für Dermatologie und Syphilis. Berlin, 1898. No. 43. Pp. 187–200.
- Anderson W.E., Griffing G.T. Type VI Glycogen Storage Disease. Medscape. 2019 (Feb). Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/119873-overview>.
- Пуллин А.А., Фомин В.В., Бровко М.Ю. и др. Трудности диагностики и лечения болезни Фабри. *Клин фармакол тер.* 2014; 23(2): 62–68.
- <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA>
- Bernstein H.S., Bishop D.F., Astrin K.H., et al. Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the  $\alpha$ -galactosidase gene. *J Clin Invest* 1989; 83: 1390–1399.
- Wang R.Y., Lelis A., Mirocha J., et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet. Med.* 2007; 9(1):34–45.
- Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей: Монография. 2-е изд. Москва-Берлин: Direct-Media, 2016. 220 с.
- Ortiz A., Germain D.P., Desnick R.J. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;123(4): 416–27.
- Van der Veen S.J., Hollak C.E.M., van Kuilenburg et al. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2020 Sep;43(5):908–921. doi: 10.1002/jimd.12228.
- Meikle P.J. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Journal of the American Medical Association*. 1999; 281(3):249–254.
- Wittmann J., Karg E., Turi S. et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Hungary. *JIMD Rep*. 2012; 6:117–125.
- Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in Netherlands. *Hum Genet*. 1999; 105:151–156.
- Spada M. et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *American Journal of Human Genetics*. 2006;79(1): 31–40.
- MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of Medical Genetics*. 2001; 38(11):750–760.
- Popli S. et al. Demonstration of Fabry's disease deposits in placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990; 162(2): 464–465.
- Hwu W.L. et al. Newborn screening for fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Human Mutation*. 2009; 30(10): 1397–1405.
- Asuman Özkara H., Topçu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain and Development*. 2004; 26(6): 363–366.
- Pinto R. et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics*. 2004; 12(2):87–92.
- Colon C. et al. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *European Journal of Pediatrics*. 2017; 176(8):1075–1081.
- Mechtler T.P. et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012; 9813 (379): 335–41.
- Burton B.K. et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *The Journal of pediatrics*. 2017;190:130–135.
- Sakuraba H. et al. Fabry disease in a Japanese population-molecular and biochemical characteristics. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2018;17:73–79.
- Spada M., Pagliardini S., Yasuda M. et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79(1): 31–40.
- Hwu W.L., Chien Y.H., Lee N.C. et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum. Mutat.* 2009; 30(10): 1397–1405.
- Sims K., Politei J., Banikazemi M. et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40:788–794.
- Metha A., Ricci R., Widmer U., Dehoul F., Garcia de Lorenzo A., Kampmann C., et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(3):236–242.
- Nakao S., Kodama C., Takenaka T. et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. *Kidney Int.* 2003; 64(3):801–807.
- Ishii S., Nakao S., Nakao., Minamikawa Tachino R. et al. Alternative splicing in the  $\alpha$ -Galactosidase gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. *Am. J. Hum Genet.* 2002; 70(4): 994–1002.
- Biegstraaten M. et al. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol genet Metab* 2012; 106(2):135–41.
- Germain D.P. Fabry disease (alpha-galactosidase-A deficiency): physiopathology, clinical signs, and genetic aspects *J Soc Biol* 2002; 196: 161–173.
- Rost N.S., Cloonan L., Kanakis A.S. et al. Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. *Neurology* 2016; 86(2):1880–6.
- Моисеев С.В. Поражение сердца при болезни Фабри: как заподозрить, диагностировать и лечить? *Клин фармакол тер* 2012;21(3):72–7.
- Hughes D., Elliott P., Shah J. et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94(2):153–8.
- Fervenza F.C., Torra R., Lager D.J. Fabry disease: an underrecognized cause of proteinuria. *Kidney Int* 2008; 73:1193–1199.
- Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M., et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2102–2111.
- Sodi A., Ioannidis A.S., Mehta A., et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:210–214.
- Sakurai Y., Kojima H., Shiwa M., et al. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36:627–632.
- Zampetti et al. Angiokeratoma decision-making and for the diagnosis of Fabry disease. *British J of Dermat* 2012; 166:712–720.
- Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A. et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1447–1453.
- Magage S., Lubanda J.C., Susa Z., et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:790–799.
- Germain D.P. Bone and muscle involvement in Fabry disease. *New York*, 2010:293–298.
- Charrow J. A 14-year-old boy with pain in hands and feet. *Pediatr Ann.* 2009; 38:190–192.
- MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of Medical Genetics*. 2001; 38(11):769–775.

45. Papaxanthos-Roche A., Deminiere C., Bauduer F., et al. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertil Steril* 2007; 88:212.e215-218.
46. Hauser A.C., Gessl A., Lorenz M., et al. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:715-722.
47. Oliveira J.P., Valbuena C., Baldaia Moreira A., et al. Splenomegaly, hypersplenism and peripheral blood cytopenias in patients with classical Anderson-Fabry disease. *Virchows Arch* 2008; 453:291-300.
48. Ries M., Gupta S., Moore D.F., et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115:e344-355.
49. Ramaswami U. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2006; 95(1): 86-92.
50. Meikle J., Hopwood J.J., A. Clague E. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999; 281(3):249-254.
51. Olivova P., der Veen K.V., Culien E. et al. Effect of sample collection on alpha-galactosidase A enzyme activity measurements in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2009; 403: 159-162.
52. Merchesoni C.L., Roa N., Pardal M. et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J. Pediatr*. 2010; 156(5):828-831.
53. Sakuraba H., Togawa T., Tsukimura T. et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring Fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(4): 843-9.
54. Heather J.M., Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics*. 2016;107(1): 1 – 8.
55. Oliveira J.P., Ferreira S. Multiple phenotypic domains of Fabry disease and their relevance for establishing genotype–phenotype correlations. *Appl Clin Genet*. 2019; 12:35–50. doi: 10.2147/TACG.S146022.
56. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of Medical Genetics*. 2001; 38(11):769–775.
57. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of Medical Genetics*. 2001; 38(11):750–760.
58. Kotanko P., Kramar R., Devrnja D. et al. Results of a Nationwide Screening for Anderson-Fabry J. *Am. Soc. Nephrol*. 2004; 15(5):1323-1329.
59. Merta M., Reiterova J., Ledvinova J. et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jan; 22(1):179-86.
60. Porsch D.B., Nunes A.C., Milani V. et al. Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. *Ren. Fail*. 2008; 30(9): 825-830.
61. Gaspar P., Herrera J., Rodrigues D. et al. Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. *BMC Med Genet*. 2010; 11: 19.
62. Maruyama H., Takata T., Tsubata Y. et al. Screening of Male Dialysis Patients for Fabry Disease by Plasma Globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Apr 5; 8(4): 629–636.
63. Moiseev S., Fomin V., Savostyanov K. et al. The Prevalence and Clinical Features of Fabry Disease in Hemodialysis Patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Clin Pract*. 2019 Apr; 141(4): 249–255.
64. Sadasivan C., Chow J.T.Y., Sheng B., et al. Screening for Fabry Disease in patients with unexplained left ventricular hypertrophy. *PLoS One*. 2020 Sep 28; 15(9):e0239675. doi: 10.1371/journal.pone.0239675.
65. Sakuraba H., Murata-Ohsawa M., Kawashima I. et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006; 51:180-188.
66. Pisani A., Spinelli L., Visciano B. et al. Effects of switching from agalsidase beta to agalsidase alfa in 10 patients with Anderson-Fabry disease. *JIMD Rep*. 2013; 9:41-48.
67. Neufeld E.F. Lysosomal Storage Diseases. *Annual Review of Biochemistry*. 1991; 60(1): 257–280.
2. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura Haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Archiv für Dermatologie und syphilis*. Berlin, 1898. No. 43. Pp. 187-200.
3. Anderson W.E., Griffing G.T. Type VI Glycogen Storage Disease. *Medscape*. 2019 (Feb). Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/119873-overview>.
4. Pulin A.A., Fomin V.V., Brovko M.Yu., et al. Trudnosti diagnostiki i lecheniya bolezni Fabri [Difficulties in diagnosis and treatment of Fabry disease]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical pharmacology and therapy]. 2014; 23(2):62-8. (In Russ.)
5. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA>
6. Bernstein H.S., Bishop D.F., Astrin K.H., et al. Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the alphasgalactosidase gene. *J Clin Invest* 1989; 83: 1390-1399.
7. Wang R.Y., Lelis A., Mirocha J., et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet. Med*. 2007; 9(1):34-45.
8. Kobrinsky B.A. Kontinuum perekhodnykh sostoyaniy organizma i monitoring dinamiki zdorov'ya detey: Monografiya. 2-ye izd. [Continuum of transitional states of the organism and monitoring of the dynamics of children's health: Monograph. 2nd ed.]. Moscow-Berlin: Direct-Media, 2016. 220 p. (In Russ.)
9. Ortiz A., Germain D.P., Desnick R.J. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;123(4): 416-27.
10. Van der Veen S.J., Hollak C.E.M., van Kuilenburg et al. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2020 Sep;43(5):908-921. doi: 10.1002/jimd.12228.
11. Meikle P.J. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Journal of the American Medical Association*. 1999; 281(3):249–254.
12. Wittmann J., Karg E., Turi S. et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Hungary. *JIMD Rep*. 2012; 6:117–125.
13. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in Netherlands. *Hum Genet*. 1999; 105:151-156.
14. Spada M. et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *American Journal of Human Genetics*. 2006;79(1): 31–40.
15. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of Medical Genetics*. 2001; 38(11):750–760.
16. Popli S. et al. Demonstration of Fabry's disease deposits in placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990; 162(2): 464–465.
17. Hwu W.L. et al. Newborn screening for fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Human Mutation*. 2009; 30(10): 1397–1405.
18. Asuman Özkara H., Topçu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain and Development*. 2004; 26(6): 363–366.
19. Pinto R. et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics*. 2004; 12(2):87–92.
20. Colon C. et al. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *European Journal of Pediatrics*. 2017; 176(8):1075–1081.
21. Mechtler T.P. et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012; 9813 (379): 335–41.
22. Burton B.K. et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *The Journal of pediatrics*. 2017;190:130–135.
23. Sakuraba H. et al. Fabry disease in a Japanese population-molecular and biochemical characteristics. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2018;17:73–79.
24. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M. et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am. J. Hum. Genet*. 2006; 79(1): 31-40.
25. Hwu W.L., Chien Y.H., Lee N.C. et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA

## References

1. Clarke J. et al. *Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. Cambridge University Press. 2005. P. 358.

- mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum. Mutat.* 2009; 30(10): 1397-1405.
26. Sims K., Politei J., Banikazemi M. et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40:788-794.
  27. Metha A., Ricci R., Widmer U., Dehouli F., Garcia de Lorenzo A., Kampmann C., et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(3):236-242.
  28. Nakao S., Kodama C., Takenaka T. et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int.* 2003; 64(3):801-807.
  29. Ishii S., Nakao S., Nakao., Minamikawa Tachino R. et al. Alternative splicing in the  $\alpha$ -Galactosidase A gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. *Am. J. Hum Genet.* 2002; 70(4): 994-1002.
  30. Biegstraaten M. et al. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol genet Metab* 2012; 106(2):135-41.
  31. Germain D.P. Fabry's disease (alpha-galactosidase-A deficiency): physiopathology, clinical signs, and genetic aspects *J Soc Biol* 2002; 196: 161-173.
  32. Rost N.S., Cloonan L., Kanakis A.S. et al. Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. *Neurology* 2016; 86(2):1880-6.
  33. Moiseev S.V. Porazheniye serdtsa pri bolezni Fabri: kak zapodozrit', diagnostirovat' i lechit'? [Heart disease in Fabry disease: how to suspect, diagnose and treat?]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical pharmacology and therapy]. 2012;21(3):72-7. (In Russ.)
  34. Hughes D., Elliott P., Shah J. et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94(2):153-8.
  35. Fervenza F.C., Torra R., Lager D.J. Fabry disease: an underrecognized cause of proteinuria. *Kidney Int* 2008; 73:1193-1199.
  36. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M., et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2102-2111.
  37. Sodi A., Ioannidis A.S., Mehta A., et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:210-214.
  38. Sakurai Y., Kojima H., Shiwa M., et al. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36:627-632.
  39. Zampetti et al. Angiokeratoma decision-making and for the diagnosis of Fabry disease. *British J of Dermat* 2012; 166:712-720.
  40. Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A. et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1447-1453.
  41. Magage S., Lubanda J.C., Susa Z., et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Interit Metab Dis* 2007; 30:790-799.
  42. Germain D.P. Bone and muscle involvement in Fabry disease. *NewYork*, 2010:293-298.
  43. Charrow J. A 14-year-old boy with pain in hands and feet. *Pediatr Ann.* 2009; 38:190-192.
  44. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of Medical Genetics.* 2001; 38(11):769-775.
  45. Papaxanthos-Roche A., Deminiere C., Bauduer F., et al. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertil Steril* 2007; 88:212.e215-218.
  46. Hauser A.C., Gessl A., Lorenz M., et al. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson-Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2005; 28:715-722.
  47. Oliveira J.P., Valbuena C., Baldaia Moreira A., et al. Splenomegaly, hypersplenism and peripheral blood cytopenias in patients with classical Anderson-Fabry disease. *Virchows Arch* 2008; 453:291-300.
  48. Ries M., Gupta S., Moore D.F., et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115:e344-355.
  49. Ramaswami U. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics.* 2006; 95(1): 86-92.
  50. Meikle J., Hopwood J.J., A. Clague E. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999; 281(3):249-254.
  51. Olivova P., der Veen K.V., Culien E. et al. Effect of sample collection on alpha-galactosidase A enzyme activity measurements in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2009; 403: 159-162.
  52. Merchesoni C.L., Roa N., Pardo M. et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J. Pediatr.* 2010; 156(5):828-831.
  53. Sakuraba H., Togawa T., Tsukimura T. et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring Fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(4): 843-9.
  54. Heather J.M., Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics.* 2016;107(1): 1 - 8.
  55. Oliveira J.P., Ferreira S. Multiple phenotypic domains of Fabry disease and their relevance for establishing genotype-phenotype correlations. *Appl Clin Genet.* 2019; 12:35-50. doi: 10.2147/TACG.S146022.
  56. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of Medical Genetics.* 2001; 38(11):769-775.
  57. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of Medical Genetics.* 2001; 38(11):750-760.
  58. Kotanko P., Kramar R., Devrnja D. et al. Results of a Nationwide Screening for Anderson-Fabry J. *Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15(5):1323-1329.
  59. Merta M., Reiterova J., Ledvinova J. et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Jan; 22(1):179-86.
  60. Porsch D.B., Nunes A.C., Milani V. et al. Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. *Ren. Fail.* 2008; 30(9): 825-830.
  61. Gaspar P., Herrera J., Rodrigues D. et al. Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. *BMC Med Genet.* 2010; 11: 19.
  62. Maruyama H., Takata T., Tsubata Y. et al. Screening of Male Dialysis Patients for Fabry Disease by Plasma Globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Apr 5; 8(4): 629-636.
  63. Moiseev S., Fomin V., Savostyanov K. et al. The Prevalence and Clinical Features of Fabry Disease in Hemodialysis Patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Clin Pract.* 2019 Apr; 141(4): 249-255.
  64. Sadasivan C., Chow J.T.Y., Sheng B., et al. Screening for Fabry Disease in patients with unexplained left ventricular hypertrophy. *PLoS One.* 2020 Sep 28;15(9):e0239675. doi: 10.1371/journal.pone.0239675.
  65. Sakuraba H., Murata-Ohsawa M., Kawashima I. et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006; 51:180-188.
  66. Pisani A., Spinelli L., Visciano B. et al. Effects of switching from agalsidase beta to agalsidase alfa in 10 patients with Anderson-Fabry disease. *JIMD Rep.* 2013; 9:41-48.
  67. Neufeld E.F. Lysosomal Storage Diseases. *Annual Review of Biochemistry.* 1991; 60(1): 257-280.