

# Стратегия лечения болезни Фабри

С.В.Моисеев<sup>✉1</sup>, Е.А.Каровайкина<sup>1</sup>, Н.М.Буланов<sup>1</sup>, А.С.Моисеев<sup>1,2</sup>, В.В.Фомин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

<sup>✉</sup>clinpharm@mtu-net.ru

Болезнь Фабри – это орфанное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, которое характеризуется поражением различных органов, в том числе почек, сердца, центральной и периферической нервной системы, кожи, органа зрения и др. Учитывая системность заболевания, необходимо проводить лечение сопутствующих нарушений. Однако проявления болезни Фабри часто отличаются у разных пациентов, поэтому терапевтические цели должны быть индивидуальными. Необходимо регулярно переоценивать цели лечения с учетом изменяющихся представлений о течении заболевания. В статье рассматриваются практические рекомендации по лечению болезни Фабри.

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, цели лечения, ферментозаместительная терапия, лечение заболевания.

**Для цитирования:** Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М. и др. Стратегия лечения болезни Фабри. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 94–98. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000001

## Journal Article

### Fabry disease treatment strategy

S.V.Moiseev<sup>✉1</sup>, E.A.Karovaikina<sup>1</sup>, N.M.Bulanov<sup>1</sup>, A.S.Moiseev<sup>1,2</sup>, V.V.Fomin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

<sup>2</sup>M.V.Lomonosov Moscow State University. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie gory, d. 1

<sup>✉</sup>clinpharm@mtu-net.ru

#### Abstract

Fabry disease is a rare X-linked inherited disorder involving kidneys, heart, central and peripheral nervous system, skin, eyes and other organs. As Fabry disease causes tissue damage in a number of organ systems, patients with Fabry disease often also receive adjunctive therapies for complications. However, manifestations of Fabry disease often vary in different patients; therefore, therapeutic goals need to be individualized. Furthermore, as our understanding of Fabry disease improves, it is important to regularly reevaluate the therapeutic goals. The authors present practical guidelines on treatment of Fabry disease and individual therapeutic goals.

**Key words:** Fabry disease, therapeutic goal, enzyme replacement therapy, disease management.

**For citation:** Moiseev S.V., Karovaikina E.A., Bulanov N.M. et al. Fabry disease treatment strategy. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 94–98. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000001

Болезнь Фабри (БФ) – это наследственная сцепленная с X-хромосомой болезнь накопления, которая характеризуется нарушением обмена гликофинголипидов вследствие снижения или полного отсутствия активности фермента  $\alpha$ -галактозидазы А. В основе патогенеза лежит нарушение обмена нейтральных гликофинголипидов, преимущественно глоботриозилцерамида, в результате чего происходит их накопление в лизосомах различных тканей и органов [1]. Процесс отложения гликофинголипидов начинается еще во внутриутробном периоде [2, 3], однако первые клинические проявления БФ, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, желудочно-кишечные нарушения, регистрируются на первом десятилетии жизни [4]. В возрасте 20–40 лет присоединяются поздние симптомы, связанные с поражением внутренних органов, в том числе почек (протеинурия и прогрессирующее снижение функции), центральной нервной системы (инсульт и мелкоочаговые изменения при магнитно-резонансной томографии – МРТ) и сердца (гипертрофия миокарда и участки фиброза) [5].

В 2013–2018 гг. в клинике им. Е.М.Тареева были обследованы 95 взрослых пациентов с БФ (табл. 1). Медиана срока от первых симптомов до установления диагноза составила 18 (9; 27) лет, а диапазон варьировался от 0 до 51 года, причем у большинства пациентов диагноз не был заподозрен врачами, несмотря на наличие классических проявлений БФ. Важность своевременной диагностики определяется возможностью ферментозаместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантными препаратами  $\alpha$ -галактозидазы А, которая проводится с 2001 г. [7–9]. С этой целью используют

агалсидазу  $\alpha$  (Реплагал, Shire) в дозе 0,2 мг/кг и агалсидазу  $\beta$  (Фабразим, Sanofi Genzyme) в дозе 1,0 мг/кг, которые вводят внутривенно каждые 2 нед [8]. Данные препараты производят с применением различных генно-инженерных технологий, что обуславливает разные режимы дозирования двух препаратов. Агалсидаза  $\alpha$  производится на линии клеток человека, а агалсидазу  $\beta$  получают с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка [9, 10]. С 2016 г. в Европейском союзе для лечения БФ одобрен пероральный препарат мигаластат, который стабилизирует структуру  $\alpha$ -галактозидазы А при определенных мутациях гена GLA [11–13].

Учитывая системный характер поражения при БФ, необходимо проводить коррекцию сопутствующих нарушений. Кроме того, проявления БФ часто отличаются у разных пациентов; поэтому терапевтические цели должны быть индивидуальными.

#### Нейропатическая боль

Нейропатическая боль – наиболее частое и одно из ранних проявлений БФ, которое в значительной мере определяет качество жизни пациентов [14, 15]. Поражение периферической нервной системы наблюдалось у 80% обследованных нами пациентов (см. табл. 1). Описано несколько типов боли: акропарестезии, постоянное жжение в ладонях и стопах и болевые приступы, возникающие в конечностях при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды [16]. Патогенез нейропатической боли обусловлен накоплением сфинголипидов в ганглиях дорсальных корешков спинного

Показатели	Все (n=95)	Мужчины (n=64)	Женщины (n=31)	p
Возраст, лет	39 (31; 49)	39 (32; 47)	39 (30; 54)	0,44
Возраст дебюта БФ, лет	12,5 (7; 20)	11 (7; 17)	17 (10; 35)	0,031
Классические проявления, n (%)	86 (90,5)	57 (89,1)	29 (93,5)	0,39
Нейропатическая боль	76 (80,0)	51 (79,7)	25 (80,6)	0,57
Ангиокератомы	42 (44,2)	37 (57,8)	5 (16,1)	0,0001
Вихревидная кератопатия	46/75 (61,3)	25/46 (54,3)	21/29 (72,4)	0,093
Гипогидроз/ангидроз	51 (53,7)	41 (64,1)	10 (32,3)	0,0034
Поражение почек, n (%)	83 (87,4)	60 (93,6)	23 (74,2)	0,011
<i>Поражение головного мозга, n (%)</i>				
Очаги в белом веществе на МРТ	46/82 (56,1)	31/54 (57,4)	15/28 (53,6)	0,46
Инсульт	16 (16,8)	13 (20,3)	3 (9,7)	0,16
<i>Поражение сердца, n (%)</i>				
Гипертрофия миокарда	55 (57,9)	43 (67,2)	12 (38,7)	0,008
Очаги фиброза на МРТ	18/73 (24,7)	13/46 (28,3)	5/27 (18,5)	0,26
Лечение ФЗТ, n (%)	22 (23,2)	18 (28,1)	4 (12,9)	0,14
Агальсидаза α	12 (12,6)	9 (14,1)	3 (9,7)	0,4
Агальсидаза β	10 (10,5)	9 (14,1)	1 (3,2)	0,1
Длительность лечения ФЗТ, месяцы	28,5 (12,5; 55)	39 (22,5; 57,5)	12,5 (10,5; 16)	0,038
<i>Индекс MSSI, n (%)</i>				
<20	32/80 (40,0)	17/55 (30,9)	15/25 (60,0)	0,014
20–40	35/80 (43,8)	26/55 (47,3)	9/25 (36,0)	0,24
>40	13/80 (16,2)	12/55 (21,8)	1/25 (4,0)	0,039

Клинические проявления	Цель лечения
Периферическая сенсорная нейропатия • Легкая степень • Тяжелая степень	• Уменьшить интенсивность и частоту болевых приступов • Уменьшить интенсивность боли
Боль, провоцируемая внешними факторами	• Избегать провоцирующих факторов • Уменьшить интенсивность боли

мозга, а также уменьшением плотности мелких миелинизированных Аδ-волокон и немиелинизированных С-волокон [17, 18].

Европейский комитет экспертов предложил индивидуальный подход к лечению боли у пациентов с БФ (табл. 2). Цель лечения определяется степенью выраженности боли на момент начала терапии. Для объективизации тяжести болевого синдрома необходимо регулярно производить его оценку с использованием специальных опросников [19]. При наличии у пациента постоянных акропарестезий цель лечения будет зависеть от степени выраженности нейропатической боли. При легкой степени оптимальной целью может быть полное купирование боли, в то время как при выраженном болевом синдроме реальной задачей будет уменьшение интенсивности и частоты болевых приступов. При наличии эпизодической боли, провоцируемой внешними факторами, пациенту рекомендовано в первую очередь изменить образ жизни, а при недостаточной эффективности – медикаментозный контроль [20]. Длительная ФЗТ сопровождается улучшением потоотделения. Этот эффект имеет важное значение, так как гипогидроз/ангидроз ухудшает переносимость изменений температуры окружающей среды, которые являются одним из основных факторов, вызывающих приступы боли. В некоторых исследованиях показана эффективность ФЗТ в лечении нейропатической боли [6, 15]. Тем не менее пациенты с хрониче-

ской болью нередко нуждаются в приеме симптоматических препаратов. Средствами первой линии в лечении нейропатической боли считают карбамазепин, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, прегабалин и габапентин. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов не рекомендуется из-за низкой эффективности и неблагоприятного действия на функцию почек [21].

Y.Schuller и соавт. в систематизированном обзоре литературы обобщили опыт применения разных симптоматических средств у 55 пациентов с БФ и нейропатической болью [22]. Наиболее эффективным препаратом оказался карбамазепин, который уменьшал или купировал боль у 22 (88%) из 25 пациентов (полный эффект – у 5, частичный – 17). Лечение фенитоином привело к полному купированию или частичному уменьшению боли у 13 (68%) из 19 пациентов, а у 8 больных отмечалось значительное уменьшение частоты приступов боли. При применении габапентина акропарестезии уменьшились у 6 из 7 пациентов. Учитывая ограниченный опыт изучения противосудорожных препаратов и антидепрессантов, тактику лечения акропарестезий при БФ следует определять индивидуально с учетом общих рекомендаций по лечению нейропатической боли. Могут быть использованы карбамазепин (200–800 мг/сут), габапентин (100–2400 мг/сут) и фенитоин (300 мг/сут), а также прегабалин (75–300 мг/сут), трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин) [23].

### Поражение сердца

Поражение сердца при БФ выявляется клинически к четвертому десятилетию жизни [24]. Наиболее частое проявление поражения сердца при данном заболевании – гипертрофия миокарда левого желудочка [25]. Другими признаками вовлечения сердца могут быть миокардиальный фиброз, поражение проводящей системы и клапанного аппарата сердца [26, 27]. В основе патогенеза лежит не толь-

Таблица 3. Терапевтические цели при поражении сердца [8]	
Клинические проявления	Цель лечения
<i>Гипертрофия миокарда</i>	
• Нет • Есть	• Предотвратить развитие гипертрофии • Предотвратить прогрессирование и развитие осложнений, стабилизировать массу миокарда
<i>Фиброз миокарда</i>	
• Нет • Есть	• Предотвратить развитие фиброза • Стабилизировать и предотвратить прогрессирование
Сердечная недостаточность	• Увеличить толерантность к физическим нагрузкам • Предотвратить смертность
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	• Модификация образа жизни • Нормализация артериального давления
Фибрилляция предсердий	• Восстановление синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений • Предотвратить инсульт (прием пероральных антикоагулянтов)
Желудочковые аритмии	• Предотвратить внезапную сердечную смерть (имплантация кардиовертера-дефибриллятора)
Брадикардия	• Предотвратить внезапную сердечную смерть (имплантация электрокардиостимулятора)

ко накопление гликофинголипидов в кардиомиоцитах и проводящей системе сердца, но и индуцируемое ими ремоделирование миокарда левого желудочка с развитием гипертрофии и заместительного фиброза [18, 28].

Цель лечения поражения сердца при БФ – предотвратить развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, а при ее наличии – стабилизировать массу миокарда (табл. 3). Эффективность ФЗТ в профилактике кардиомиопатии установлена во многих проспективных исследованиях. В результате лечения препаратами рекомбинантной  $\alpha$ -галактозидазы А можно достигнуть стабилизации или уменьшения массы миокарда левого желудочка, а также уменьшения тяжести сердечной недостаточности по крайней мере на один функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [29–31]. Однако лечение следует начинать до развития необратимого поражения миокарда, так как в этом случае можно ожидать более значительного регресса гипертрофии левого желудочка и улучшения его функции. Для точной оценки массы миокарда рекомендовано выполнять МРТ сердца с контрастированием гадолинием. Кроме того, при использовании данного метода можно определить наличие миокардиального фиброза, являющегося неблагоприятным прогностическим фактором. По данным МРТ мы выявили гипертрофию миокарда у 55 (57,9%), а очаги фиброза – у 18 (24,7%) взрослых пациентов с этим заболеванием (см. табл. 1). В разных исследованиях было показано, что ФЗТ не оказывает влияния на фиброзные изменения миокарда [32], поэтому целью лечения при наличии участков фиброза является предотвратить его дальнейшее прогрессирование. Кроме ФЗТ необходим контроль общих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Объективных данных об эффективности ФЗТ в отношении нарушений сердечного ритма при БФ на настоящий момент не получено, поэтому вести таких пациентов необходимо совместно с кардиологами (см. табл. 2). Не рекомендуется применение амиодарона из-за его возможного взаимодействия с  $\alpha$ -галактозидазой А.

### Поражение почек

Поражение почек при БФ является одним из наиболее частых проявлений, определяющих прогноз пациентов (см. табл. 1) [33]. Первые симптомы – альбуминурия и гиперфилтрация, которые отмечаются в возрасте 20–30 лет [5]. Сфинголипиды накапливаются во всех структурах нефрона, вследствие чего развиваются гиалиноз артерий, склероз клубочков и интерстициальный фиброз [34]. Нефропатия Фабри неизбежно приводит к преждевременной инвалидизации пациентов, поскольку прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) до терминальной стадии происходит к началу пятого десятилетия жизни [35, 36]. Своевременное начало ФЗТ способствует замедлению

темпов снижения функции почек. Лечение наиболее эффективно на ранних стадиях заболевания, когда еще отсутствуют протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [37, 38]. Стабилизацией функции почек можно считать снижение СКФ на 1–3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год [39]. Снижение СКФ более чем на 3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год должно расцениваться как прогрессирование ХБП. В этом случае цель лечения – замедлить темп снижения СКФ до оптимального уровня (1–3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). При быстром снижении СКФ (>5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) целью является замедление времени наступления терминальной стадии почечной недостаточности (табл. 4).

ФЗТ должна сочетаться с нефропротекцией. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы дополнительно снижают протеинурию и замедляют ухудшение почечной функции [40]. Если у пациента с БФ развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН), то методом выбора почечной заместительной терапии считают трансплантацию почек. По данным T.Shah и соавт., 5-летняя выживаемость почечного трансплантата у 197 (74%) пациентов с БФ была выше, чем у пациентов с нефропатиями другого происхождения (69%), но сопоставимой с таковой в когорте больных, подобранных по возрасту [41]. Пятилетняя выживаемость пациентов с БФ после трансплантации почек составила 81% и была сходной с выживаемостью больных с другими нефропатиями, но ниже, чем у пациентов, подобранных по возрасту (90%). По мнению экспертов, терминальная ХПН (даже если не планируется трансплантация почки) не является основанием для отказа от ФЗТ, учитывая ее благоприятное влияние на другие проявления БФ, например нейропатическую боль или гипертрофию миокарда [42]. Тем не менее решение о назначении ФЗТ следует принимать индивидуально с учетом тяжести поражения других органов, а также желания пациента.

### Поражение центральной нервной системы

К цереброваскулярным проявлениям БФ относятся транзиторная ишемическая атака, инсульт и изменения, выявляемые по данным МРТ головного мозга. Накопление глоботриаозилцерамида происходит в эндотелии мелких сосудов головного мозга, что ведет к микроангиопатии и увеличивает риск развития инсульта, чаще по ишемическому типу [43]. Среди пациентов с БФ распространенность острого нарушения мозгового кровообращения выше, а возраст на момент первого инсульта ниже чем в общей популяции. В нашей когорте инсульт перенесли 16 из 95 пациентов (см. табл. 1). В настоящее время мы наблюдаем двух сестер в возрасте 28 и 25 лет, которые перенесли нарушение мозгового кровообращения в возрасте 19 и 23 лет соответственно. У обеих женщин другие про-

Клинические проявления	Цель лечения
<i>ХБП, стадия</i>	
I	Поддерживать СКФ на уровне, соответствующем возрасту
II	Предотвратить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек
IIIА–IIIБ	Предотвратить прогрессирование ХБП и замедлить наступление терминальной ХПН
IV	Замедлить наступление терминальной ХПН
Терминальная ХПН	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Заместительная почечная терапия</li> <li>• Продолжать ФЗТ для замедления прогрессирования поражения сердца и головного мозга</li> </ul>
Альбуминурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Удерживать на максимально низком уровне</li> </ul>
<300 мг/сут	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормализовать или стабилизировать</li> </ul>
>300 мг/сут	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижать &lt;300 мг/сут</li> </ul>

явления БФ до инсульта отсутствовали, а диагноз был установлен в результате семейного скрининга.

Эффективность ФЗТ в профилактике инсульта у пациентов с БФ не доказана. Установить ее сложно, так как для этого необходимы крупные и длительные плацебо-контролируемые исследования. Развитие инсульта на фоне ФЗТ не исключает благоприятный эффект лечения, так как применение рекомбинантных препаратов  $\alpha$ -галактозидазы А, особенно начатое на поздних этапах развития болезни, не всегда позволяет остановить ее естественное прогрессирование, однако может его замедлить. В ряде исследований описано уменьшение под влиянием ФЗТ выраженности мелкоочаговых изменений головного мозга по данным МРТ [44]. У всех пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, необходимо проводить вторичную профилактику – применение антиагрегантов и статинов, а также эффективно контролировать артериальное давление. Целесообразность назначения ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики нарушений мозгового кровообращения у пациентов с признаками поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ не доказана. Первичная профилактика может быть обоснованной при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как пожилой возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия и др. Целью лечения на ранней стадии БФ является уменьшение риска развития осложнений со стороны центральной нервной системы, а при наличии в анамнезе острого нарушения кровообращения – предотвращение возникновения повторных сердечно-сосудистых событий (табл. 5).

### Другие проявления БФ

К частым ранним проявлениям БФ относятся желудочно-кишечные расстройства, в том числе боль в животе, диарея, запоры, тошнота и рвота. Возможной причиной диспептических нарушений считают отложение гликофосфолипидов в вегетативных ганглиях кишечника и мезентериальных сосудов [45]. Другим характерным проявлением БФ является поражение кожи – ангиокератомы, расположенные преимущественно в околопупочной и паховой зонах. Часто отмечается помутнение роговицы (*cornea verticillata*), которое может быть выявлено с помощью щелевой лампы. При БФ могут наблюдаться изменения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата, такие как шум в ушах или головокружение. ФЗТ замедляет прогрессирующее снижение слуха, однако не улучшает его. Внезапная потеря слуха не восстанавливается под влиянием ФЗТ. В данном случае для улучшения качества жизни пациента необходимо использовать слуховой аппарат [46]. Реже наблюдаются изменения со стороны системы дыха-

Клинические проявления	Цель лечения
<i>Транзиторная ишемическая атака/инсульт</i>	
• Не было	• Предотвратить и замедлить время наступления события
• Было	• Предотвратить повторные события
Изменения на МРТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предотвратить развитие</li> <li>• Замедлить прогрессирование</li> </ul>

ния (одышка, кашель, признаки обструкции дыхательных путей), снижение минеральной плотности костной ткани, депрессия. Данные о влиянии ФЗТ на другие проявления БФ ограничены.

### Заключение

В результате ФЗТ у пациентов с БФ можно добиться замедления ухудшения функции почек, регресса гипертрофии миокарда, уменьшения нейропатической боли, улучшения слуха и потоотделения. Результаты лечения в значительной степени зависят от возраста, в котором назначена ФЗТ. Более ранняя терапия, начатая до развития необратимого поражения внутренних органов, позволяет добиться большего эффекта. Цель лечения пациентов с БФ заключается не только в замедлении прогрессирования основного заболевания, но и в уменьшении влияния сопутствующей патологии на общее состояние пациента. Тактику симптоматической терапии БФ определяют, исходя из особенностей клинической картины заболевания у конкретного больного.

### Литература/References

- Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008; 372 (9647): 1427–35.
- Popli S, Leehey DJ, Molnar ZV et al. Demonstration of Fabry's disease deposits in placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162 (2): 464–5.
- Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29 (1): 106–11.
- Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008; 64 (5): 550–5.
- Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (2): 184–92.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285 (21): 2743–9.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox RW et al. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345 (1): 9–16.
- Wanner C, Arad M, Baron R et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018; 124 (3): 189–203.
- Beck M. Agalsidase alfa – a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson–Fabry disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11 (6): 851–8.
- Keating GM, Simpson D. Agalsidase beta: A review of its use in the management of Fabry disease. *Drugs* 2007; 67 (3): 435–55.
- Germain DP, Hughes DA, Nicholls K et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375 (6): 545–55.
- Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017; 54 (4): 288–96.
- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 416–27.
- Gibas AL, Klatt R, Johnson J et al. A survey of the pain experienced by males and females with Fabry disease. *Pain Res Manag* 2006; 11 (3): 185–92.
- Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy – A retrospective analysis from the Fabry outcome survey. *Clin J Pain* 2007; 23 (6): 535–42.
- Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D et al. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain* 2014; 30 (10): 915–20.
- Schiffmann R. Neuropathy and Fabry disease: pathogenesis and enzyme replacement therapy. *Acta Neurol Belg* 2006; 106 (2): 61–5.

18. Biegstraaten M, Hollak CEM, Bakkens M et al. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2012; 106 (2): 135–41.
19. Üçeyler N, Magg B, Thomas P et al. A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. *Pain* 2014; 155 (11): 2301–5.
20. Burlina AP, Sims KB, Politei JM et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: The report of an expert panel. *BMC Neurol* 2011; 11 (1): 61.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline. 2013; p. 173.
22. Schuller Y, Linthorst GE, Hollak CEM et al. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease – a systematic review. *BMC Neurol* 2016; 16 (1): 25.
23. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. *Клин. фармакология и терапия*. 2016; 25 (4): 63–70. / Moiseev S.V., Novikov P.I., Fomin V.V. Lechenie bolezni Fabri. *Klin. farmakologija i terapija*. 2016; 25 (4): 63–70. [in Russian]
24. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007; 28 (10): 1228–35.
25. Kampmann C, Linhart A, Baehner F et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130 (3): 367–73.
26. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Dabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96 (6): 842–6.
27. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M et al. Heart Valve Involvement in Fabry Cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35 (5): 730–5.
28. Seydelmann N, Wanner C, Störk S et al. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29 (2): 195–204.
29. Hughes DA, Elliot PM, Shah J et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94 (2): 153–8.
30. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: A prospective longterm cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009; 95 (13): 1103–7.
31. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10 (1): 21–7.
32. Weidemann F, Niemann M, Störk S et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: Evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013; 274 (4): 331–41.
33. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. *Клин. фармакология и терапия*. 2018; 27 (4): 46–52. / Karovaikina E.A., Moiseev S.V., Bulanov N.M. i dr. Rasprostranennost' i osnovnye proiavleniia porazheniia pochek u patsientov s bolezni'u Fabri. *Klin. farmakologija i terapija*. 2018; 27 (4): 46–52. [in Russian]
34. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: Report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (7): 2168–77.
35. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38 (11): 750–60.
36. Schiffmann R, Warnock DG, 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 (7): 2102–11.
37. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (3): 1042–9.
38. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PLoS One* 2017; 12 (8): e0182379.
39. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (12): 2220–8.
40. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet* 2015; 52 (12): 860–6.
41. Shah T, Gill J, Malhotra N et al. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009; 87 (2): 280–5.
42. Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. *Heart* 2015; 101 (4): 287–93.
43. 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 (3): 788–94.
44. Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K et al. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38 (6): 448–56.
45. 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 (12): 1447–53.
46. Sunjtens EB, Smid BE, Biegstraaten M et al. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38 (2): 351–8.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Моисеев Сергей Валентинович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: clinpharm@mtu-net.ru

**Каровайкина Екатерина Александровна** – мл. науч. сотр. НИО здоровьесберегающих технологий НТПБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: karovaikinaea@gmail.com

**Буланов Николай Михайлович** – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: nmbulanov@gmail.com

**Моисеев Алексей Сергеевич** – ординатор каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: moiseev7alexey@gmail.com

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и ДПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»