

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНА ДИТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ «ОХМАТДИТ»

ХВОРОБА ФАБРИ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Укладачі

Горовенко Наталія Григорівна	завідувач кафедри медичної і лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.;
Дороніна Яна Ігорівна	лікар-педіатр Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України;
Іванова Тетяна Павлівна	Заступник головного лікаря Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.мед.н.;
Ольхович Наталія Вікторівна	завідувач лабораторії медичної генетики медико-генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, д.б.н.;
Пічкур Наталія Олександрівна	завідувач Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.мед.н.;
Росоха Зоя Іванівна	директор референс-центру з молекулярної діагностики МОЗ України, к.м.н.;
Самоненко Наталія Вячеславівна	лікар-педіатр Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України;
Фоміна Світлана Петрівна	провідний науковий співробітник відділу дитячої нефрології Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», д.мед.н., ст.н.с.;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Рубцова Євгенія Ігорівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Колесник Микола
Олексійович

директор Державної установи "Інститут нефрології Національної академії медичних наук України", член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України у галузі науки і техніки, д. мед. н., професор;

Майданник Віталій
Григорович

завідувач кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, академік НАМН України, заслужений лікар України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, д. мед. н., професор.

Перегляд клінічної настанови: жовтень 2021 року

Передмова від укладачів клінічної настанови

Доказовою базою для даної настанови є результат пошуку в електронних базах даних PubMed та Medline за період 2011-2018 роки. Всього знайдено 1133 джерел, для настанови відібрано 47 (повний перелік знайдених джерел зберігається в матеріалах робочої групи). В основу даної клінічної настанови покладено адаптовану для системи охорони здоров'я України версію клінічних рекомендацій **Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients** (Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politeid J, Mauere M, Burlina F, Engg C, et al. *Mol. Genet. Metab.* 2018;123:416–27. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014; режим доступу до онлайн версії англomовної статті: [https://www.mgmtjournal.com/article/S1096-7192\(17\)30768-0/fulltext](https://www.mgmtjournal.com/article/S1096-7192(17)30768-0/fulltext)), що були обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Фабрі (ХФ), і ґрунтуються на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Окремі положення клінічної настанови було доповнено даними щодо діагностики, лікування та моніторингу пацієнтів з ХФ, які представлено в **The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective** (Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, Wilcox WR, on behalf of the Fabry Pediatric Expert Panel. *Mol. Genet. Metab.* 2015;117:104–13. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007); **Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference** (Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, West ML, Wanner C. *Kidney International.* 2017;91:284-93. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.004); **Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document** (Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. *Orphanet J. Rare Diseases.* 2015;10:36. DOI 10.1186/s13023-015-0253-6) та інших актуальних наукових джерел.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та інших обставин. Клінічна настанова «Хвороба Фабрі», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги. Була уточнена інформація щодо діагностичної цінності методів лабораторної діагностики, моніторингу та лікування пацієнтів з ХФ, а також застосування лікарських засобів (в тому числі нових зареєстрованих лікарських засобів) для ферментної замісної терапії при ХФ в Україні.

Підтверджуюча лабораторна діагностика ХФ здійснюється в Центрі орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ». Даний перегляд клінічної настанови чітко відзначає цінність та достовірність лабораторних методів обстеження, які на сьогоднішній день використовують в Україні.

Станом на 01.10.2018 року в Україні зареєстровано два лікарських засоби для проведення ферментозамісної терапії (ФЗТ): агалсидаза альфа та агалсидаза бета.

Призначення ФЗТ пацієнтам з ХФ здійснює комісія в установленому порядку.

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

AB	атріовентрикулярний
AP	асоційована з інфузією реакція
AU	альбумінурія
BRA	блокатор рецепторів ангіотензину
в/в	внутрішньовенний
ВНЗ	варіанти невідомого значення
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ІАПФ	інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІМЛШ	індекс маси лівого шлуночка
ЕКГ	електрокардіографія
ЕхоКГ	ехокардіографія
КТ	комп'ютерна томографія
ЛОР	оториноларингологічний
ЛШ	лівий шлуночок
МПК	метаболичні порушення з боку кісток
МРТ	магнітно-резонансна томографія
рШКФ	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
ТІА	транзиторна ішемічна атака
УЗД	ультразвукова діагностика
ХФ	хвороба Фабрі
ХХН	хронічна хвороба нирок
ХНН	хронічна ниркова недостатність
тХНН	термінальна ХНН
ФЗТ	ферментозамісна терапія
ЦНС	центральна нервова система
ШК	шлунково-кишковий
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ЦНС	центральна нервова система
α -Gal A	α -галактозидаза А
DBS	метод «сухої краплі» крові (dried blood spots)
GL-3	глоботріаозилцерамід
GVUS	генетичний варіант ВНЗ (genetic variant of unknown significance)
IENFD	щільність внутрішньоепідермальних нервових волокон
IgE	імуноглобулін Е
FOS	опитування щодо наслідків ХФ (Fabry Outcome Survey)
lysoGL-3	глоботріаозилсфінгозин
NG	не класифіковано (not graduated)
TOF MRA	часопролітна магнітно-резонансна ангіографія (голови і шиї)
TRPV1	ванілоїд 1 транзиторного рецепторного потенціалу

АНОТАЦІЯ

<i>Ключові слова:</i>	<p>Хвороба Фабрі – це Х-зчеплена лізосомна хвороба накопичення, яка викликається мутаціями в гені GLA, що призводять до недостатньої активності α-галактозидази А, накопичення глікофінголідів та небезпечних для життя ускладнень. Зустрічаються фенотипи від «класичного», з початком у дитячому віці та поліорганним ураженням, до фенотипу з більш пізнім початком і переважним ураженням серця. Прояви у пацієнтів жіночої статі можуть бути досить варіабельними, частково через різний ступінь залишкової активності ферментів та різний характер інактивації Х-хромосоми. Ферментозамісна терапія (ФЗТ) та допоміжні методи лікування можуть забезпечити значну клінічну користь. Проте на сьогоднішній день у більшості публікацій повідомляється лише про результати після пізнього початку ФЗТ, коли вже відбулися істотні зміни у внутрішніх органах. Нещодавно були опубліковані оновлені рекомендації щодо моніторингу та лікування дітей з хворобою Фабрі. Було скликано експертну групу лікарів для розробки оновлених спеціальних рекомендацій для лікування дорослих пацієнтів. Ведення дорослих пацієнтів залежить від наступного: 1) персоналізований підхід до лікування, який відображає природний перебіг конкретного фенотипу хвороби; 2) комплексна оцінка ступеня ураження перед початком ФЗТ; 3) ранній початок ФЗТ; 4) ретельний рутинний моніторинг щодо ознак ураження органів у пацієнтів з некласичним фенотипом хвороби із безсимптомним перебігом та щодо відповіді на терапію у пацієнтів, які проходять лікування; 5) застосування допоміжної терапії для лікування специфічних проявів хвороби; 6) ведення пацієнта мультидисциплінарною групою досвідчених лікарів.</p>
Хвороба Фабрі	
Діагностика	
Мутація	
Ведення	
Лікування	

1. Вступ

Хвороба Фабрі (номер у базі даних OMIM 301500) – це лізосомна хвороба накопичення, яка викликається мутаціями в гені GLA та успадковується за X-зчепленим типом. Значне зниження або повна відсутність активності ферменту α -галактозидази А (α -Gal A, EC 3.2.1.22) [1,2] призводить до прогресуючого накопичення гліколіпідів, у першу чергу глоботріаозилцераміду (GL-3, Gb₃) та його деацильованої форми, глоботріаозилсфінгозину (lyso-GL-3), в плазмі крові та у багатьох видах клітин у всьому організмі. До їхнього числа входять і ті, які є особливо важливими для патогенезу захворювання (наприклад, ендотеліальні клітини судин, подоцити, кардіоміоцити, клітини гладеньких м'язів артерій) та інші види клітин у нирках, нервовій системі та інших органах [1,2]. На даний час клінічний досвід застосування ферментозамісної терапії (ФЗТ) для лікування хвороби Фабрі (ХФ) налічує 15 років [3,4].

Вперше ХФ була описана у чоловіків із тяжким клінічним фенотипом, зараз відомим як «класична» ХФ [1,2]. Ці пацієнти характеризуються відсутністю або серйозним зниженням (<1% середньої норми) активності α -Gal A, значним накопиченням GL-3 в ендотеліальних клітинах судин, кардіоміоцитах, клітинах гладенької мускулатури та подоцитах, появою симптомів в дитячому або підлітковому віці і наступним прогресуванням до поліорганної недостатності і, зрештою, смерті [1,2]. Проте більша частина пацієнтів має фенотипи з пізнім початком захворювання і з різними рівнями залишкової активності α -Gal A, віком початку та проявами [2]. За даними досліджень зі скринінгом новонароджених (СНН), захворюваність для класичного фенотипу та фенотипу з пізнім початком становить до 1 на 22 570 чоловіків та 1 на 1390 чоловіків відповідно [5]. Спектр тяжкості захворювання у гетерозиготних жінок варіюється від безсимптомного до тяжкого фенотипу, який нагадує той, що спостерігається у чоловіків із класичним фенотипом, і частково залежить від мутації та профілю інактивації X-хромосоми (лайонізації) [2,6-8]. Про тяжкі клінічні прояви повідомлялося у принаймні 43% жінок, які є облігатними носіями [7,9,10]. Повідомлялося про численні мутації GLA [11-15], і наразі проводиться робота для встановлення зв'язку між мутаціями GLA та основними фенотипічними підтипами [16].

Минуле десятиліття ознаменувалося розвитком більш глибокого розуміння патогенезу, природного перебігу і поширеності ХФ, а також ефективності й обмежень ФЗТ. Ці досягнення змінили наш підхід до моніторингу захворювання та терапевтичного втручання, а отже, виникла необхідність переглянути й оновити рекомендації щодо моніторингу та лікування при полісистемному ураженні у дорослих пацієнтів з ХФ, які були опубліковані в 2006 році [17]. Цей документ доповнює деякі інші документи, присвячені невирішеним питанням (KDIGO [18]) або аспектам діагностики та ведення хвороби, які зазвичай зосереджували увагу на окремих органах [19-28]. Крім того, ці оновлені рекомендації підкреслюють важливість раннього початку лікування як у чоловіків, так і у жінок і наголошують на значенні індивідуалізації медичної допомоги пацієнтам та міждисциплінарного підходу до ведення захворювання. Рекомендації щодо припинення терапії не включені до цієї статті, оскільки клінічні наслідки припинення терапії в порівнянні з продовженням ФЗТ поки залишаються нез'ясованими [29].

Розробка цих рекомендацій була розпочата в липні 2014 року на засіданні міжнародної групи експертів з ХФ, до якої увійшли представники семи спеціальностей, включаючи нефрологію, кардіологію, неврологію, генетику, генетичне консультування, педіатрію та метаболічні розлади, скликаному в Атланті, штат Джорджія, США, з метою переглянути існуючі рекомендації щодо лікування дорослих з ХФ [17]. Подальші обговорення проходили під час засідання групи в лютому 2015 року в Орландо, штат

Флорида, США. Лікування дітей у цих обговореннях не розглядалося; рекомендації щодо моніторингу та ведення пацієнтів дитячого/підліткового віку вже розроблялися групою експертів з ХФ у дітей та були нещодавно опубліковані [30]. Грунтуючись на цих безпосередніх обговореннях між учасниками групи, незалежний координатор підготував проект оновлених рекомендацій щодо клінічного ведення дорослих пацієнтів з ХФ. Кожен член групи вносив свої поправки до рекомендацій, виходячи зі свого тривалого клінічного досвіду та глибокого знання літератури; у зв'язку з цим систематичний огляд літератури щодо клінічних результатів не проводився, і ступінь обґрунтованості даних рекомендацій не оцінювалася. Рекомендації переглядалися в декілька етапів, поки не було досягнуто консенсусу між усіма учасниками групи, з урахуванням важливих нещодавно опублікованих даних та перспективи.

Коментар робочої групи:

ХФ відносять до пан-етнічних захворювань з поширеністю від одного випадку на 40000–60000 чоловіків до 117000 в загальній популяції Австралії, 476000 – Нідерландів, 15000 - Нової Шотландії [1,2]. За даними Національного реєстру пацієнтів з хворобою Фабрі США (National Fabry Disease Population, режим доступу: <https://www.fabrydisease.org/index.php/about-fabry-disease/how-many-people-have-fabry-disease>) поширеність ХФ серед чоловіків складає 1 хворий на 40000-60000 відповідного населення; поширеність мутацій, що успадковуються за Х-зчепленим типом, у жінок – вдвічі більше, а кількість жінок з проявами ХФ за наявності мутацій - 69%. При перерахунку цих цифр на чоловіче населення України станом на 01.01.2017 (19644580 чоловіків за даними Демографічного щорічника "Населення України за 2016 рік") – розрахункова кількість пацієнтів становить від 778 до 1166 осіб (хворих чоловіків та жінок з проявами ХФ).

Програми скринінгу новонароджених, нещодавно запроваджені в окремих країнах, визначили наявність патологічного гену у одного хлопчика з 3000-1300 обстежених, у однієї дівчинки з 400 [3-6]. Екстраполяція цих цифр на кількість новонароджених за рік в Україні показує можливість народження від 273 до 480 носіїв патологічного гену тільки за 2016 рік.

Наразі, в період з 2005 по 2018 роки в Україні було діагностовано 14 пацієнтів з ХФ (з них 3 жінки), один з них помер у віці 34 років. Станом на 01.10.2018 року в електронну базу Центру органних захворювань внесено 13 пацієнтів з ХФ: 3 дитини та 10 дорослих. Шість з них отримують ФЗТ.

2. Прояви захворювання

При класичній ХФ перші симптоми, в тому числі хронічний невропатичний біль та епізодичні тяжкі больові кризи, звичайно виникають у дитинстві (**табл. 1**). Крім цього, іншими частими ранніми проявами хвороби є гіпогідроз, порушення з боку шкіри (ангіокератоми), шлунково-кишкові (ШК) розлади (здуття живота, діарея, біль у животі) та характерне безсимптомне помутніння рогівки (воронкоподібна кератопатія) [1,2]. Приховане ураження нирок може виникнути в молодому віці, включаючи альбумінурію (визначальна ознака хронічної хвороби нирок [ХХН]) та гломерулосклероз [33,43,44]. Симптомні ускладнення з боку внутрішніх органів звичайно з'являються у молодих дорослих пацієнтів, у тому числі прогресування ХХН до ниркової недостатності та гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), яка супроводжується фіброзом міокарда та аритміями, втрата слуху, транзиторні ішемічні атаки (ТІА), інсульти та, зрештою, передчасна смерть [7,32,45-50]. Прояви з боку серця, ймовірно, обумовлені накопиченням GL-3 у тканинах серця, а також запальними та нейрогормональними механізмами, що приводять до дисфункції клітин серця і судин [45]. Повідомлялося про прояви з боку легень (наприклад,

задишка, свистяче дихання, сухий кашель) [39]. У пацієнтів з фенотипом з пізнім початком характерні симптоми з боку серця (такі як ГЛШ, аритмія, відхилення від норми на зображеннях магнітно-резонансної томографії серця [МРТ]) та, в рідкісних випадках, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) виникають на четвертому-сьомому десятилітті життя, що відображає пізній початок і більш повільне прогресування захворювання [2,51,52]. Спектр захворювання у гетерозиготних жінок варіює від безсимптомного або з легким фенотипом з пізнім початком, коли уражаються, як правило лише декілька органів або один орган, до тяжкого фенотипу (як це спостерігається у чоловіків з класичним фенотипом хвороби) [2,6-8]. Дані реєстру свідчать про те, що кардіоміопатія та інсульти також часто зустрічаються у жінок і що ускладнення хвороби у жінок звичайно розвиваються у більш старшому віці порівняно з чоловіками, хоча ниркова недостатність може проявлятися у подібному середньому віці [53,54] у жінок із нетиповим характером інактивації X-хромосоми та з переважною експресією мутантного алеля GLA [6,7,34,46-48,53,54]. Більш детальний опис клінічних ознак і симптомів ХФ наведений у **табл. 1** та в **додатках А, Б, В, Г та Д** (нирки, серце, периферична нервова система, центральна нервова система (ЦНС) та інші системи організму відповідно).

Таблиця 1

Клінічні прояви класичної хвороби Фабрі

Система органів	Характеристики	Патології	Типовий вік початку (десятиліття)
1	2	3	4
Периферична нервова система	Нейропатичний біль (раніше називався акропарастезією), больові кризи, атипові (за характеристиками та локалізацією болю) хронічні або епізодичні болі; непереносимість спеки та/або холоду; порушення функції потовиділення (гіпогідроз)	Нейропатія тонких волокон, втрата тонких мієлінізованих та немієлінізованих волокон, накопичення GL-3 в дорсальних корінцевих гангліях, ектопічні розряди, можливо, через підвищення активності Na ⁺ каналів (Nav1.8) і TRPV1; [31] аксональна дегенерація внаслідок ішемії, вторинна по відношенню до масивного накопичення GL-3 в ендотеліальних клітинах мікросудин; гіпогідроз також може бути пов'язаний з відкладеннями GL-3 у потових залозах	Перше [19]
	Втрата слуху, відчуття шуму/дзвону у вухах; запаморочення, вертиго	Можливо, через звуження кохлеарних і вестибулярних судин, відкладання GL-3 у спіральних гангліях та вестибулярних структурах; ішемічна слухова нейропатія	Починається на третьому десятилітті і посилюється з віком [32]
Дерматологічна	Анжіокератоми	Ослаблені стінки капілярних судин та ектазія в дерму через накопичення GL-3 в ендотеліальних клітинах мікросудин	Перше/друге [2]
Шлунково-кишкова	Нудота, блювання, чергування діареї та запорів; біль у животі та/або здуття живота; проблеми з набором маси тіла в дитинстві	Звуження мезентеріальних кровоносних судин через накопичення GL-3 в ендотелії мікросудин; ураження мезентеріального та підслизового сплетення; накопичення GL-3 у вегетативних гангліях кишечника; вегетативна нейропатія	Перше [2,30]
Офтальмологічна	Воронкоподібна кератопатія; васкулопатія кон'юнктиви та сітківки, катаракта, оклюзія центральної артерії сітківки (рідко), зменшення слезовиділення	Смуги в епітелії рогівки, васкулопатія	Перше/друге (звичайно присутні від народження) [1]

1	2	3	4
Нирки	Патологічна альбумінурія/протеїнурія	Накопичення GL-3 в подоцитах та різних видах ниркових клітин; ураження подоцитів (згладжування «ніжок» подоцитів передуює патологічній альбумінурії)	Перше/друге [33]
	Зниження швидкості клубочкової фільтрації, яке прогресує до ниркової недостатності	Гломерулосклероз, вторинний по відношенню до втрати подоцитів, канальцева атрофія, інтерстиційний фіброз, накопичення GL-3 в ендотелії мікросудин та ураження артеріол	Середній вік настання ниркової недостатності: 40 років [34]
Серце	Кардіоміопатія (особливо гіпертрофічна кардіоміопатія з концентричною гіпертрофією та мінімальною/відсутньою обструкцією вихідного відділу шлуночка); зниження переносимості фізичних навантажень; синкопе; серцевий фіброз; серцева недостатність (переважно зі збереженою фракцією викиду). Брадикардія – хронотропна некомпетентність; фібриляція передсердь, шлуночкова тахікардія; раптова серцева смерть	Відхилення на ЕКГ (скорочений інтервал PR – лише на ранніх стадіях, інверсія зубця T), ГЛШ (ЕхоКГ та МРТ серця), що призводить до гіпертрофічної кардіоміопатії та фіброзу міокарда (пізні ущільнення задньої нижньобазальної стінки на МРТ серця)	Четверте/п'яте (звичайно без симптомів, доки пацієнт не досягне середнього віку) [35]
Судинна	Аортальна ригідність	Збільшення товщини інтими-медіа	Невідомо [36]
Цереброваскулярна	ТІА; ішемічний інсульт і (рідше) геморагічний інсульт; церебральний венозний тромбоз; розшарування шийного сегмента сонної артерії	Оклюдія дрібних судин, доліхоектазія (особливо базилярної артерії), хронічні гіперінтенсивні вогнища білої речовини, ТІА та інсульт через серцеву аритмію	Третє та четверте [37]
Нервово-психічна	Часто: депресія; тривожність; панічні атаки; труднощі із соціальною адаптацією. Рідко: зниження когнітивної функції і деменція	Потенційно пов'язані з життям із хронічним захворюванням, плюс нейропатичний біль та оклюдія дрібних судин, а також знижений гіпокампальний об'єм, множинні інфаркти та оклюдія дрібних судин; вогнища ураження білої речовини	Третє та четверте [38]

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Дихальна	Задишка, свистяче дихання; сухий кашель; порушення дихання уві сні	Обструктивні зміни в дихальних шляхах (з рестриктивними наслідками або без них), зменшені спірометричні параметри; на пізніх стадіях – відхилення від норми на рентгенограмі / КТ-знімку (легеневі інфільтрати, фіброз, експіраторне закриття дихальних шляхів); накопичення гліколіпідів у клітинах дихальних шляхів малого та середнього калібру	Невідомо [39]
Лімфатична	Лімфатичний набряк у всіх або окремих кінцівках (також під очима), набряк з виникненням ямки при натисканні	Накопичення гліколіпідів в лімфатичних судинах; фрагментація мікролімфатичної мережі	Четверте [40]
Опорно-руховий апарат	Остеопенія, остеопороз	Зниження мінеральної щільності кісток поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки	Друге та третє [2,41]
Інші	Легкий дисморфізм обличчя	Можливо, через безперервне накопичення GL-3 у кістках обличчя та сполучних тканин обличчя по мірі їхнього росту і розвитку	Невідомо [42]

КТ комп'ютерна томографія; ЕКГ електрокардіографія; GL-3 глоботріазилцерамід; ГЛШ гіпертрофія лівого шлуночка; МРТ магнітно-резонансна томографія; ТІА транзиторна ішемічна атака; TRPV1 ванілоїд 1 транзиторного рецепторного потенціалу.

Коментар робочої групи:

ХФ як мультисистемному захворюванню притаманний значний клінічний поліморфізм з широким спектром між- та внутрішньосімейної мінливості симптомів [2]. Співвідношення фенотипів 1 (класичний) та 2 (пізній початок) складає 1 до 7 [7]. Залежно від фенотипових ознак виділяють різні варіанти ХФ [2,7-17] (табл. 2).

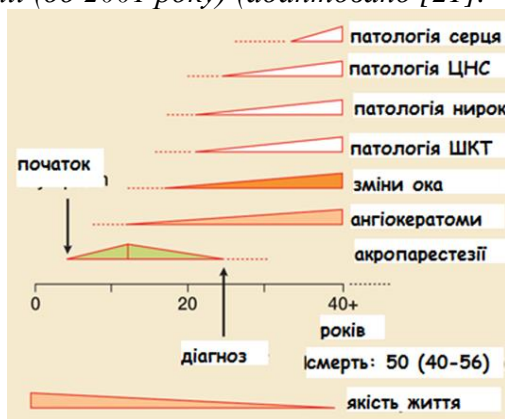
Таблиця 2

Варіанти хвороби Фабрі залежно від наявності фенотипових ознак

Тип 1: класичний	ранній початок (переважно в дитинстві)	мультиорганність ураження з типовими симптомами та ускладненнями	обумовлений класичними мутаціями, які мають 100% патогенність
Тип 2: некласичний (атиповий, "м'який")	пізній початок (після 20-ти років)	частіше «моносистемний» (умовно) варіант: кардіальний, нирковий, інсультний, інші	обумовлений мутаціями з варіабельною патогенністю
Генетичний варіант невизначеної клінічної значущості (ВНЗ – варіант невідомого значення, GLA GVUS - genetic variant of unknown significance)	будь-який вік	клінічний поліморфізм	
Носійство патологічного гену	будь-який вік (жінки)	клінічні прояви відсутні	обумовлений мутаціями в гетерозиготному стані з варіабельною патогенністю

Природний перебіг ХФ передбачає поступове накопичення ознак ураження різних систем організму (рис. 1), погіршення якості життя та скорочення його тривалості (на 20 років у чоловіків, 10–15 років - у жінок) [2,9,17-19].

Рис. 1 Природний перебіг хвороби Фабрі, притаманний захворюванню до ери ферментозамісної терапії (до 2001 року) (адаптовано [21]).



- Прояви ХФ та швидкість прогресування і залежать від [1,5,11,12,20, 22-24]:
- статі хворого (табл. 3);
 - локалізації накопиченого субстрату (органоспецифічність; розвиток «моносистемного» варіанту);
 - віку (клінічні ознаки з'являються з часом в різній послідовності) (табл. 4).

Таблиця 3

Клінічні особливості хвороби Фабрі залежно від статі хворого

чоловіки (гемізиготи)	жінки (гетерозиготи, але відомі декілька унікальних сімей з підтвердженням гомозиготним варіантом)
завжди є прояви захворювання, переважає 1 тип (класичний варіант)	можливий розвиток 1 типу (класичний варіант), 2 типу (з пізнім початком) та асимптоматичний варіант (т.з. носійство)
середній вік початку 1 типу (класичного варіанту) – 6 років	середній вік початку 1 типу (класичного варіанту) – 9 років
2 тип частіше маніфестує нирковим варіантом або ранніми інсультами	2 тип частіше маніфестує більш важким кардіальним варіантом
клінічні ознаки з'являються раніше	більш пізня маніфестація – на 10-15 років
більш важка клінічна картина	можлива менш важка клінічна картина та повільніше прогресування
основна причина смерті – термінальна ниркова недостатність	основна причина смерті – серцева недостатність

Таблиця 4

Маніфестація хвороби Фабрі у різних вікових групах: найбільш часті симптоми (адаптовано [7])

Вік		
<16-ти років	16-30 років	>30-ти років
акропарестезії, больові кризи		
ангіокератоми	збільшення кількості та діаметра ангіокератом	
офтальмологічні дефекти: кератопатія, катаракта, судинні ураження		
приглухуватість		глухота, «дзвін» у вухах
зменшення чи відсутність потовиділення (гіпо- чи агідроз)		
АУ >30 мг/доба	зростання рівня АУ >1 г/доба; ліпідурія; гематурія	ХХН (прогресування до тХНН)
неспецифічні порушення з боку ШКТ	діарея, абдомінальний біль	
млявість, втома		
набряки, лімфостаз		
періодичні підвищення температури до субфебрильної, лихоманка		
лімфаденопатія		
чутливість до холоду та спеки, термолабільність		
субклінічні зміни з боку серця		хвороба серця, артеріальна гіпертензія
		інсульт, гостре порушення мозкового кровообігу

Перелік проявів ХФ, окрім згаданих, можуть доповнювати і інші: анемія, гіпотиреоз, затримка статевого розвитку, безпліддя тощо [12,17,20].

Більшість проявів ХФ неспецифічні і можуть маскуватися під будь-який стан чи захворювання. Найбільш обмежені клінічні прояви ХФ у дітей. У віковій групі від 5 до 16-ти років захворювання найчастіше визначають за наявністю одного з симптомів: акропарестезії, больового кризу, ангіокератом, млявості, втомлюваності, субфебрилітету або гіпертермії, приглухуватості, альбумінурії, неспецифічних порушень з боку системи травлення [7,19,22,24].

3. Генетика

α -Gal A – це гомодимерний глікопротеїн, який кодується геном *GLA*, що знаходиться на довгому плечі X-хромосоми [1,2]. В даний час в базах даних мутацій генів описано 919 перебудов в гені *GLA*, 720 з яких – патогенні [11-15]. ХФ викликають міссенс-, нонсенс-мутації, мутації сайту сплайсингу, великі та малі делеції, інсерції та інверсії, а також комплексні мутації (рис. 2). У цілому нонсенс-мутації, мутації сайту сплайсингу та більшість мутацій зі зсувом рамки призводять до дуже низької або повністю відсутньої активності ферменту α -Gal A і асоціюються з класичним фенотипом. На відміну від цього, деякі міссенс-мутації можуть кодувати ферменти із залишковою активністю α -Gal A, що може пояснити фенотипи з пізнім початком. За винятком останніх публікацій [55], загальні реєстри та клінічні дослідження не класифікували пацієнтів Фабрі за генотипом.



У гетерозиготних жінок відбувається випадкова інактивація ділянок X-хромосоми, і прогнозувати майбутній перебіг захворювання у них досить складно. Нетиповий характер інактивації X-хромосоми (який зареєстрували у 29% жінок з ХФ у недавньому дослідженні [6]), при якому відбувається переважна експресія мутації, що викликає ХФ, значною мірою сприяє фенотиповій мінливості [6]. Так, у гетерозиготних жінок, у яких переважно

експресується нормально функціонуючий алель *GLA* («дикого типу»), будуть виникати, якщо вони взагалі будуть, лише деякі симптоми, тоді як у жінок, у яких переважно експресується мутантний алель *GLA*, перебіг захворювання може бути аналогічним перебігу у чоловіків – з класичним фенотипом або з пізнім початком, в залежності від особливості мутації *GLA* в цій родині [2,6].

Методи оцінки нетипового характеру інактивації X-хромосоми можуть бути багатообіцяючим інструментом для прогнозування формування важкого клінічного фенотипу у жінок з класичною мутацією [6].

Більшість патогенних мутацій в гені *GLA* є унікальними, тобто зустрічаються лише в одній або декількох родинях. При ХФ спостерігається внутрішньосімейна фенотипова варіабельність, що ускладнює вивчення кореляції між генотипом та фенотипом [2]. Було виявлено кілька кореляцій, наприклад міссенс-мутація p.N215S стабільно виявляється у пацієнтів з переважно серцевими проявами (ГЛШ та гіпертрофічною кардіоміопатією) [51,52]. Явні ознаки ураження нирок у пацієнтів з цією мутацією зустрічаються рідко, і у випадку їхньої наявності слід виключити інші причини, окрім ХФ [51].

Прояви захворювання у пацієнтів з однією і тією ж мутацією генів, навіть у чоловіків з однієї сім'ї, можуть відрізнятися, що ускладнює консультування. Фактори, які, ймовірно, можуть змінювати прояв певної мутації, включають наявність додаткових патогенних варіантів *GLA* або варіантів невідомого генезу (ВНЗ, можуть бути на алелі *GLA* у чоловіків і жінок з цис-ізомерами або на іншому алелі *GLA* у жінок з транс-ізомерами), а також генетичний фон пацієнта, супутні захворювання та фактори навколишнього середовища. Наприклад, нещодавно було показано, що –10Т поліморфізм, який знаходиться в цис-формі в межах мутації p.A143T, може впливати на ступінь тяжкості та час маніфестації захворювання [56].

Деякі мутації, такі як IVS4 + 919G > A (с.936 + 919G > A), що є дуже поширеними у Тайвані та на півдні Китаю, демонструють меншу частоту прояву в інших країнах [57]. Тоді як, деякі мутації в гені *GLA*, такі як p.D313Y, p.E66Q і, ймовірно, p.R118C, мають досить високу частоту розповсюдження серед деяких загальних популяцій, на відміну від зареєстрованих клінічних груп пацієнтів з ХФ [57-60]. Ці мутації є, ймовірно, доброякісними поліморфізмами, оскільки немає опублікованих доказових даних про лізосомальне накопичення субстратів у тканинах, які їх експресують. В ході скринінгових досліджень ХФ можуть бути виявлені особи з новими генетичними варіантами, експресія яких ще не відома [60].

Коментар робочої групи:

Через шлях успадкування ХФ частіше діагностують у гемізігот чоловічої статі, але й до 69% жінок-носіїв дефектного гена мають прояви захворювання (маніфестне носійство) за рахунок сегрегації ознак [11,25]. Пацієнтам жіночої статі (гетерозиготним носіям), на відміну від інших Х-зчеплених рецесивних захворювань, притаманна більша гетерогенність клінічних симптомів через послідовну мозаїчність X-хромосом з випадковим вибором однієї з двох копій для X-інактивації (за гіпотезою Лайона) або особливостями розподілу і транспорту ферментів лізосом [1,20].

4. Підтвердження діагнозу

Тестування активності α -Gal A має діагностичне значення для чоловіків. Але у будь-якому випадку підтвердження мутації в гені *GLA*, що викликає захворювання, є важливим для встановлення фенотипу хвороби, виключення доброякісних поліморфізмів, які призводять до зниження рівня активності α -Gal A, а також для проведення молекулярно-генетичного тестування членів сім'ї з групи ризику. У жінок має бути підтверджено наявність мутації, яка викликає хворобу в гені *GLA*, оскільки активність ферменту α -Gal A

у плазмі часто знаходиться в межах норми, при цьому активність даного ферменту в лейкоцитах може бути зниженою [6]. Ферментативну активність звичайно вимірюють у плазмі крові, лейкоцитах або в зразках сухих плям крові (СПК) [2]. У пацієнтів з мутаціями ВНЗ в гені *GLA* для визначення патогенної дії мутації необхідні клінічні, біохімічні та гістопатологічні докази наявності ХФ. Крім того, сімейний клініко-генеалогічний аналіз може допомогти передбачити ймовірний прояв патогенності для виявленої мутації в гені *GLA*. «Золотим стандартом» для з'ясування того, чи є нова мутація патогенною або, ймовірно, доброякісною, є кількісні аналізи експресії *GLA* мутацій *in vitro* (доступні тільки в спеціалізованих дослідницьких лабораторіях) [5]. Необхідно оцінити характерні клінічні ознаки ХФ (нейропатичний біль, кардіоміопатія, ниркова недостатність). Виявлення підвищеного рівня GL-3 в плазмі крові та/або сечі або підвищеного рівня lysoGL-3 та його аналогів в плазмі крові при оцінці чоловіків або жінок з ВНЗ, та жінок з нормальною або зниженою активністю α -Gal A, дозволяє отримати додаткову діагностичну інформацію, але роль цих біомаркерів у таких пацієнтів все ще потребує підтвердження [61,62]. Чоловіки з ВНЗ та нормальною активністю α -Gal A не мають ХФ.

Докази лізосомного накопичення GL-3 за даними біопсії нирок або серця, хоча це й інвазивні методи, можуть знадобитися, коли інтерпретація мутації в гені *GLA* є ускладненою [26-28], особливо коли клінічні ознаки є неспецифічними, коли розглядаються альтернативні або додаткові діагнози або ж у випадках, коли існує невизначеність щодо того, чи слід розпочинати ФЗТ. Тому для інтерпретації патогенності будь-якої ВНЗ необхідно звернутися за консультацією до спеціаліста з генетики та лікування ХФ.

Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document (Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Orphanet J. Rare Diseases. 2015;10:36. DOI 10.1186/s13023-015-0253-6).

Узагальнюючі критерії для встановлення діагнозу ХФ підсумовано в **табл. 5**.

Таблиця 5

Критерії діагнозу хвороби Фабрі

Критерій	Наявність ознаки та діапазон змін	
	чоловіки	жінки
активність лізосомної гідролази α -GAL A в лейкоцитах	$\leq 5\%$ від середнього показника норми	понижена або норма
мутація в гені <i>GLA</i>	+	+
хоча б один характерний клінічний прояв (невропатичний біль, ангіокератоми, кератопатія)	наявність одного критерію	
підвищення рівня лізосомального Gb3 у плазмі крові		
член родини з ХФ, який має таку ж мутацію в гені <i>GLA</i>		

Коментар робочої групи:

Первинна діагностика ХФ через поліморфність клінічних ознак надскладна і потребує етапності:

1 етап - клінічна складова. Насторожити клініциста мають мультисистемність ураження та наявність характерних клінічних критеріїв (акропарестезій, ангіокератом, кератопатії). Ознаки «характерних клінічних критеріїв» ХФ представлено в **табл. 6** [2].

Характерні клінічні критерії Хвороби Фабрі

акропарестезії	нейропатичний біль - постійна (або періодична) надчутливість, печія, дискомфорт, поколювання в руках та ногах (частіше – долоні та ступні), розповсюджується в напрямку від пальців до тулуба; залежить від змін температури середовища та тіла, стресу, фізичних вправ, алкоголю; виникає у віці до 18-ти років; вираженість болю, тривалість зростає з роками, скорочуються проміжки часу без болю, але з часом може зникати через незворотні пошкодження нервових закінчень
ангіокератоми	темно-червоні плями гронаподібної форми, невеликі (1-2 мм), підняті над рівнем шкіри; розташовані частіше в місцях механічного навантаження на шкіру або там, де вона ніжна і тонка (нижня частина тулуба, зона геніталій, долоні, пупок, можливо - слизова ротової порожнини, губи; з часом поширюються по тілу, можуть бути причиною кровотечі
кератопатія	(>70% випадків): специфічне помутніння рогівки (<i>vortex keratopathy</i> , <i>cornea verticillata</i>) - золотаво-коричнева або сіра опалесценція, як правило двостороння, яка відходить від зіниці до нижнього краю рогівки (воронкоподібна, мутовчата)

2 етап – ферментодіагностика. Дослідження активності α -GAL A в біологічному середовищі (плазмі, висушеному взірці крові, культурі фібробластів шкіри, сльози, лейкоцитах периферійної крові) - метод відносно маловартісний та доступний. Ефективне використання модифікованого протоколу діагностики [20]. Активність ферменту в гомогенаті лейкоцитів периферичної крові у здорових осіб знаходяться в межах 43-67 нМ/мг/годину.

Ферментодіагностика визнана найкращим методом діагностики ХФ у чоловіків у випадку зниження активності α -GAL A (за різними протоколами від 10% до 5% величини здорових осіб) [2,9,12,26-28]. У жінок нормальні показники рівню активності α -GAL A не виключають наявності ХФ через особливості інактивзації X-хромосоми. Крім того, відомі випадки, коли зниження активності ферменту обумовлено наявністю алелю псевдо дефіциту [20].

3 етап - дослідження генотипу. Молекулярно-генетичний аналіз з виявленням мутантного гену є обов'язковим для пацієнтів обох статей [20,29,30]. У чоловіків його використовують для підтвердження діагнозу (за відомого зменшеного рівня активності ферменту) та виключення варіанту з алелями псевдодефіциту. У жінок він є єдиним методом діагностики ХФ.

Варіант визначення генотипу для мутацій гена GLA залежить від локальних можливостей і може включати пряме секвенування кодуючих екзонів (в тому числі - суміжні інтрон-екзон поєднання) та секвенування нової генерації (NGS) [28].

Додаткові етапи:**А. Патогістологічне дослідження.**

Накопичення характерних субстратів (глікофінголіпідів - GL-3) в уражених органах (серці, нирках) є класичним методом діагностики, що підтверджує діагноз ХФ [20,27]. У пацієнтів з певним діагнозом (GVUS), для яких характерно відсутність фенотипових ознак або біохімічних змін, але присутні неспецифічні клінічні прояви (інсульт, гіпертрофія лівого шлуночка, протеїнурія тощо), обов'язковим є гістологічне дослідження та виявлення характерного накопичення в ураженому органі [8,9,28].

Включення глікофінголіпідів (Gb3) виявляють і при гістологічному дослідженні біоптату ендокардіальної тканини [8,14].

Біопсію шкіри, яка при ХФ демонструє зниження щільності волокон епідермісу, не відносять до доказової [11,31].

Б. Мікроскопія сечового осаду.

При фазово-контрастній мікроскопії (зб.: x 400) сечового осаду можуть з'являтися специфічні фігури, схожі на малинові ягоди, - так звані "малинові тільця", які утворюють глікофінголіпиди в дистальних каналцях. При дослідженні з використанням поляризованого світлового фільтру в цих тільцях візуалізуються асиметричні хрестоподібні фігури ("Мальтійські хрести") [32,33]. Ці зміни типові для відтермінованих стадій ХФ, але можуть бути знахідкою і при первинному обстеженні потенційного хворого з без клінічних проявів.

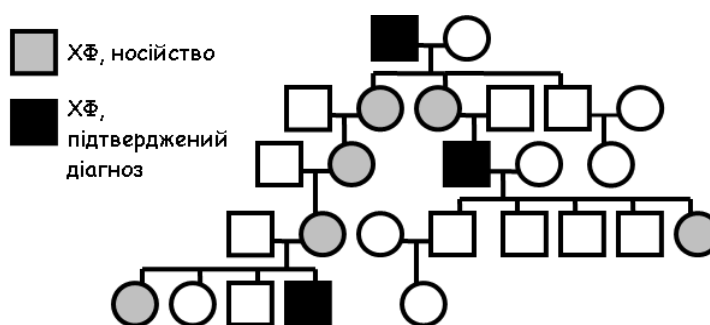
В. Біохімічна складова.

Перспективна методика, яку поки не використовують в Україні. Збільшення рівню Gb3 (в першу чергу - лізосомального) у плазмі крові або сечі (до показників, які характерні для чоловіків із встановленим остаточним діагнозом ХФ) підтверджує діагноз [28].

Аналіз родоходу (сімейний каскадний скринінг)

Успадкування за схемою, пов'язаною з X-хромосомою, передбачає передачу патологічного гену від хворого чоловіка всім дочкам, від жінки – дітям обох статей з можливою частотою до 50% за випадковим принципом (всім чи нікому). Аналіз родоходу пацієнта з підтвердженим діагнозом ХФ охоплює як мінімум 3 покоління і має високу ефективність по виявленню осіб, які потребують додаткового обстеження через високу вірогідність захворювання (в тому числі через наявність кардіоміопатії, інсультів чи хвороби нирок), рівень рекомендації 1 (рис. 3) [9,20].

Рис. 3 Аналіз родоходу умовного хворого з ХФ.



Дослідження генеалогії обмежено через можливість мутації *de novo* (виникла в ураженої особи першої в сім'ї) та відмова від співпраці з боку родичів хворого (страх перед діагнозом, почуття вини перед дітьми, розкриття таємниць приватного життя, непевність в батьківстві).

Узагальнюючі рекомендації щодо скринінгу ХФ з уточненням класу доведеності представлено в табл. 7.

Рекомендації для скринінгу при хворобі Фабрі

Клас доведеності	Рекомендація
NG	не проводити в загальній популяції
NG	отримати інформовану згоду на обстеження, яку складено спільно з генетиками
IC	обговорювати з пацієнтом проведення генетичного дослідження, залучати до цього процесу родичів, які мають ризик ХФ
NG	рекомендувати чоловікам віком до 50-ти років, у яких діагностовано ХХН, але не уточнено нозологічну форму захворювання нирок
NG	пропонувати жінкам будь-якого віку з ХХН (без уточненої нозологічної форми) або за наявності інших нез'ясованих симптомів, які ймовірно можуть бути обумовлені ХФ
NG	визначати активність ферменту α -GAL A, як найкращого методу діагностики у чоловіків, а у випадку її зниження (позитивний результат) - подальше підтвердження за допомогою аналізу мутації гену
NG	застосовувати аналіз мутації гену α -GAL A як найкращого методу діагностики ХФ у жінок

Примітка. NG not graduated (не класифіковано).

5. Клінічне ведення дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі

Стає все більш очевидним, що комплексне та своєчасне лікування дорослих пацієнтів з ХФ має бути спрямоване на запобігання подальшого прогресування до необоротного ураження тканин та органної недостатності. Комплекс медичних заходів має включати ФЗТ і допоміжну терапію для зменшення симптомів, які виникають внаслідок ураження тканин, та запобігання неспецифічному прогресуванню ураження тканин. В ідеалі лікування та обстеження після його початку для оцінки відповіді на терапію повинні здійснюватися під керівництвом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з ХФ, із залученням лікарів інших спеціальностей, які також мають досвід лікування ХФ, в рамках міждисциплінарної клінічної групи, до якої повинні входити невропатолог, нефролог, кардіолог, медичний генетик, консультант з генетичних питань, психолог і медсестра.

5.1. Наявні види ферментозамісної терапії

ФЗТ наразі доступна у вигляді агалсидази альфа (препарат Реплагал[®], виробник Shire HGT, Inc., Кембридж, штат Массачусетс, США) та агалсидази бета (Фабразим[®], Sanofi Genzyme, Кембридж, штат Массачусетс, США). Агалсидаза альфа призначена для застосування в дозі 0,2 мг/кг маси тіла один раз на два тижні у вигляді внутрішньовенної (в/в) інфузії [4] і схвалена багатьма країнами світу. Агалсидаза бета застосовується у дозі 1,0 г/кг маси тіла один раз на два тижні у вигляді в/в інфузії [3] і схвалена в багатьох країнах. Питання, пов'язані з виконанням інфузій препаратами ФЗТ, включаючи інфузії в домашніх умовах, переносимість та небажані інфузійні реакції, обговорюються в Додатку Е.

Коментар робочої групи:

Аргументовані свідчення щодо переваг одного з препаратів, клінічної ефективності, доцільності заміни лікарського засобу на альтернативний, перегляду схеми прийому та дози відсутні [22,34]. Однак, у разі досягнення терапевтичних цілей при використанні

адекватної дози лікарського засобу та за відсутності побічних реакцій зміна одного препарату на інший при ФЗТ невиправдана.

Застосування рекомбінантного ензиму (*rh-βGalactosidase A*) зменшує важкість симптомів та уповільнює прогресування ХФ за рахунок внутрішньоклітинного кліренсу Gb3 і є позитивним [30,35,36]. В процесі терапії доза може бути зменшена при стабілізації стану хворого, однак однозначного визначення стабільності стану сьогодні немає [9].

В Україні зареєстровано два лікарські засоби для проведення ФЗТ у пацієнтів з ХФ: агальсидаза альфа (*Replagal®*) та агальсидаза бета (*Fabrazyme®*). На даний час пацієнти отримують лікування препаратом агальсидази бета, який частково закуповується централізовано за кошти державного бюджету (2 пацієнта) та за рахунок гуманітарної допомоги, яку надає компанія *Sanofi Genzyme* (4 пацієнта).

5.2. Початок ферментозамісної терапії

Рівні ефективності лікування ХФ як для агальсидази альфа, так і агальсидази бета, включаючи дані опорних досліджень та відповідних відкритих розширених досліджень [64-68], документуються в клінічній літературі, хоча надання детального огляду всіх наявних публікацій не входить до цілей цієї статті. Проте ми не можемо обійти увагою одне з ключових питань – час для початку ФЗТ. Важливе значення раннього початку ФЗТ було висвітлене в рекомендаціях для лікування дітей з ХФ (розроблених групою експертів з питань ХФ в США [30]). Як і рекомендації щодо початку та припинення ФЗТ, розроблені Європейською робочою групою з питань ХФ [25], ці рекомендації радять розглядати доцільність ФЗТ у пацієнтів чоловічої статі з класичним фенотипом і з безсимптомним перебігом ще до досягнення дорослого віку (<18 років).

В систематичному дослідженні біоптатів нирок оцінювали довгостроковий ефект ФЗТ на ранні патологічні зміни нирок при ХФ у молодих пацієнтів з ХФ з класичним фенотипом (n=12, медіана віку 16,5 роки, діапазон 7-33 роки) [43]. Це дослідження показало, що ФЗТ агальсидазою альфа або агальсидазою бета може призвести до повного кліренсу GL-3 з мезангіальних та гломерулярних ендотеліальних клітин і до кумулятивного дозозалежного кліренсу GL-3 з подоцитів протягом 5 років терапії [43]. Кореляція між кліренсом GL-3 з подоцитів і кумулятивною дозою агальсидази була нещодавно підтверджена у більшій групі пацієнтів (n=20) з більш високою медіаною віку (21 рік), більш широким діапазоном віку (7-62 роки) та більш тривалим періодом терапії (9,4 року) агальсидазою альфа та/або бета [44]. Кращі результати для нирок були досягнуті у пацієнтів, у яких застосування агальсидази бета було розпочато незабаром після виникнення симптомів і до того, як співвідношення білка до креатиніну в сечі досягне величини ≥ 1 г/г [69]. Подібним чином у пацієнтів з нижчою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) та більш низькими рівнями протеїнурії, які отримували агальсидазу альфа, повідомлялося про помірне погіршення функції нирок, у той час як у пацієнтів з вищими вихідними рівнями цих показників спостерігалось більш суттєве зниження ШКФ [70,71]. Покращання маси лівого шлуночка було більш суттєвим у чоловіків, які почали отримувати агальсидазу бета до досягнення віку 40 років, ніж у тих, хто почав терапію більш у старшому віці [72], а пацієнти, які почали отримувати ФЗТ до розвитку фіброзу міокарда, мали більш значне покращання ГЛШ і функції серця, ніж ті, хто вже мав фіброз міокарда [73]. Покращання були очевидними після 1 року терапії у пацієнтів з індексом маси лівого шлуночка (ІМЛШ) ≥ 50 г/м [2,7] до початку застосування агальсидази альфа; пацієнти чоловічої статі продовжували отримувати користь від терапії навіть через 10 років, а у жінок вдавалося контролювати погіршення стану [74]. У 10-річному дослідженні з вивчення результатів терапії за участю 52 пацієнтів з класичною ХФ з оригінального опорного клінічного дослідження початок застосування агальсидази бета у більш молодому віці у пацієнтів з меншим ступенем ураження нирок було асоційовано з більшою клінічною користю [68].

Нарешті, в нещодавньому обсерваційному дослідженні було показано, що тривалість періоду терапії агалсидазою бета понад 5 років асоціюється зі зменшенням частоти виникнення тяжких явищ, незважаючи на старіння пацієнта [55]. Таке зменшення частоти спостерігалось як у осіб з підвищеним ризиком (тобто у пацієнтів з тяжкими клінічними проявами до початку ФЗТ, пацієнтів старше 40 років та пацієнтів чоловічої статі), так і у осіб з меншим ризиком (таких як пацієнти без тяжких клінічних явищ до початку ФЗТ, пацієнти віком <40 років і пацієнти жіночої статі). В цілому ці спостереження узгоджувалися з позитивними результатами плацебо-контрольованого дослідження із застосуванням агалсидази бета, яке включало комбіновану кінцеву точку «тяжкі клінічні явища» як первинну кінцеву точку [75]. Що стосується біохімічної відповіді, досягнуто покращених результатів у пацієнтів з класичною ХФ, у яких ФЗТ було розпочато у віці до 25 років, порівняно з тими, хто почав отримувати терапію в більш старшому віці. Більш високі рівні γ GL-3 в останній групі можуть відображати більше остаточне навантаження хвороби [76]. Подальше обговорення прямих порівняльних досліджень та метааналізів наведено в Додатку Є.

5.2.1. Рекомендації експертної групи щодо початку ферментозамісної терапії у дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі

Рекомендації щодо початку ФЗТ у пацієнтів, які потрапляють до лікаря в дорослому віці або яким діагноз було встановлено пізно в ході скринінгу на ХФ серед популяцій з високим ризиком або сімейного скринінгу, представлені в **табл. 8**. Початок ФЗТ вимагає повністю підтвердженого діагнозу ХФ; вплив терапії слід спочатку необхідно обговорити з пацієнтом/членами його/її родини.

5.2.1.1. *Пацієнти з хворобою Фабрі з класичними мутаціями.* У пацієнтів з класичною ХФ, діагностованою в дитинстві (у віці до 18 років), ФЗТ звичайно розпочинали в дитинстві [30]. Показання до початку ФЗТ для чоловіків з класичною мутацією, які досягли повноліття без застосування ФЗТ, і для дорослих жінок підсумовані в **табл. 8**.

Таблиця 8

Рекомендації щодо початку ФЗТ у дорослих чоловіків та жінок з класичним фенотипом або фенотипом з пізнім початком або з варіантами GLA невідомого значення

Популяція дорослих пацієнтів	Рекомендація щодо започаткування ФЗТ
1	2
Класичний фенотип ХФ	
Чоловік, з симптомним або безсимптомним перебігом хвороби	Слід розглянути доцільність ФЗТ, і вона є прийнятною для всіх пацієнтів, у будь-якому віці на момент діагностування ^a
Жінка, з симптомним перебігом хвороби	Ознаки/симптоми, що вказують на ураження життєво важливих органів, вимагають початку ФЗТ: <ul style="list-style-type: none"> - нейропатичний біль, больові кризи, нейропатія, асоційована з ХФ; - протеїнурія/альбумінурія, НЕ пов'язана з іншими причинами; ознаки порушення функції нирок (може бути необхідна біопсія нирок, якщо воно є ізольованим); - інсульт або ТІА; - симптомне захворювання серця, не пов'язане з іншими причинами (задишка, посилене серцебиття, синкопе, біль у грудній клітці); - рецидивуюча діарея; хронічна, інвалідизуюча ШК дисфункція (якщо виключені альтернативні причини); - непереносимість фізичних навантажень і порушення потовиділення.

1	2
Жінка, з безсимптомним перебігом хвороби ^b	Слід розглянути доцільність ФЗТ, якщо існують лабораторні, гістологічні або візуалізаційні ознаки ураження нирок, серця або ЦНС: - хвороба нирок: зменшення ШКФ (< 90 мл/хв/1,73 м ² з поправкою на вік > 40 років [категорія ШКФ ≥ G2], персистуюча альбумінурія > 30 мг/г [категорія альбумінурії A2 чи A3]), згладжування «ніжок» подоцитів або гломерулосклероз за даними біопсії нирок; включення GL-3 помірного або тяжкого ступеня в ряді видів ниркових клітин; - «німий» інсульт, вогнища ураження білої речовини головного мозку (на МРТ головного мозку); ^c - безсимптомне захворювання серця (кардіоміопатія або аритмія, серцевий фіброз за даними МРТ серця з контрастуванням). Доцільність ФЗТ також слід розглядати, якщо був виявлений нетиповий характер інактивації X-хромосоми з переважною експресією мутантного алеля GLA, з дуже низькою активністю або з відсутньою активністю α-Gal A, за присутності ознак і симптомів хвороби Фабрі.
Фенотип ХФ з пізнім початком або міссенс-мутація GLA невідомого значення	
Чоловіки та жінки	ФЗТ є доцільною та прийнятною, якщо існують лабораторні, гістологічні чи візуалізаційні докази ураження нирок, серця або ЦНС, як описано вище, навіть за відсутності типових симптомів ХФ. Ці відхилення від норми повинні бути обумовлені саме ХФ; для підтвердження цього може знадобитися гістологічна оцінка або біохімічні докази накопичення GL-3. Для інтерпретації патогенності будь-якої ВНЗ необхідно звернутися за консультацією до спеціаліста з генетики та лікування ХФ. У осіб з добре охарактеризованим доброякісним поліморфізмом гена GLA не слід застосовувати ФЗТ. За відсутності доведених патологій тканин, пов'язаних з ХФ, або клінічних симптомів ФЗТ може бути недоцільною, особливо у гетерозиготних жінок. За такими пацієнтами повинна регулярно спостерігати міждисциплінарна група лікарів.

ЦНС центральна нервова система; ФЗТ ферментозамісна терапія; α-Gal A α-галактозидаза A; ШКФ швидкість клубочкової фільтрації; ШК шлунково-кишковий; GL-3 глоботріаозилцерамід; МРТ магнітно-резонансна томографія; ТІА транзиторна ішемічна атака; ВНЗ варіанти невідомого значення.

^a На рішення про лікування можуть вплинути дуже похилий вік пацієнта та наявність тяжких супутніх захворювань.

^b При прийнятті рішення щодо терапії у жінок можна керуватися профілем інактивації X-хромосоми, якщо він був оцінений. Переважна експресія мутантного алеля GLA, як правило, асоціюється зі швидким прогресуванням захворювання, що вимагає більш ретельного моніторингу та раннього терапевтичного втручання [6].

^c Див. також **Додаток Г**.

5.2.1.2. Пацієнти з фенотипом хвороби Фабрі з пізнім початком або з варіантами GLA мутацій невідомого значення. У дорослих чоловіків та жінок з фенотипом ХФ з пізнім початком або з міссенс-мутаціями в гені GLA невідомого значення може розглядатися доцільність ФЗТ, і ФЗТ є прийнятною, коли існують біохімічні, гістологічні або доведені візуальними методами докази ураження нирок, серця або ЦНС, асоційовані з ХФ, навіть за відсутності інших типових симптомів хвороби Фабрі (**табл. 3**).

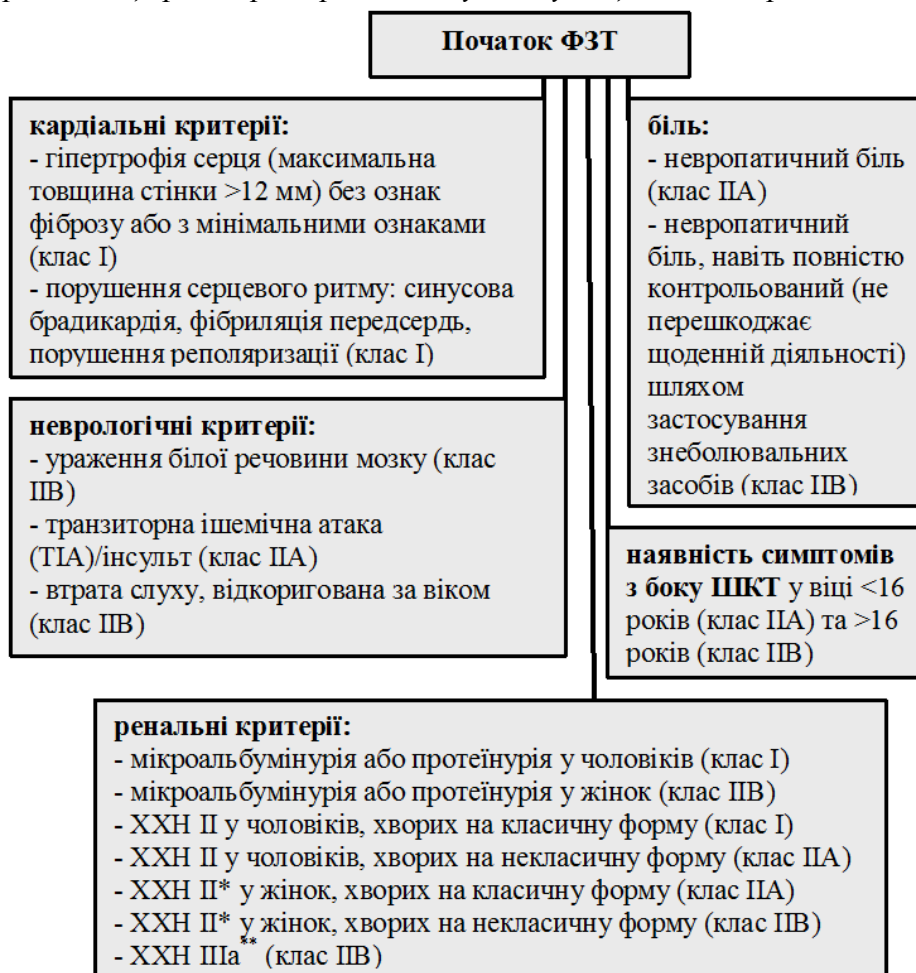
Коментар робочої групи:

Критерії для початку ФЗТ залежать від клінічного варіанту захворювання та статі хворого, і мають бути узгоджені з діагнозом ХФ - надважливо призначати лікування при остаточній впевненості в діагнозі, а можливі зміни на фоні медикаментозної корекції - спочатку обговорити з хворим та його сім'єю.

При класичному варіанті ФЗТ призначають при маніфестації ранніх ознак ураження нирок, серця або головного мозку, які узгоджуються з діагнозом ХФ [2,37]. У чоловіків доцільний початок до появи клінічних ознак або симптомів – так званий ранній початок. Термін «ранній» залежить від багатьох складових, його чітко визначення відсутнє – звичайно трактується як 16 або 18 років з дня народження. У пацієнтів з класичним варіантом ХФ без симптомів або клінічних ознак ураження органів, що діагностовано у віці 0-5 років, ФЗТ не проводять. У старших дітей (після 6-ти років) питання ініціації ФЗТ розглядають та вирішують індивідуально, враховуючи можливий негативний вплив терапії на нормальний розвиток дитини та якість життя [17,19,24,38,39]. Також доцільність ФЗТ розглядається окремо у пацієнтів старшої вікової групи та хворих з важкими супутніми станами (коморбідністю).

Позитивному рішенню про початок ФЗТ сприяє наявність органоспецифічних критеріїв (рис. 4) [7-9,13,14,30,40-42].

Рис. 4 Органоспецифічні критерії початку ФЗТ у пацієнтів, хворих на ХФ.



Примітки:

1. *розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) 60-90 мл/хв./1.73 м²;
2. **ШКФ 45-60 мл/хв./1.73 м².

Додатково при прийнятті рішення щодо ФЗТ враховують функцію нирок та стан ШКТ (табл. 9) [2,7,30,42].

Таблиця 9

Додаткові фактори, що впливають на ініціацію ФЗТ

Патологія нирок	<i>можливий початок у пацієнтів з ХХН IIIb-V (ШКФ <45 мл/хв./1.73 м²), в тому числі тих, що отримують діаліз (навіть якщо трансплантація неможлива)</i>
	<i>проводять в разі потреби пацієнтам, які отримують замісну ниркову терапію методом гемодіалізу, під час сеансу гемодіалізу</i>
Стан ШКТ	<i>проводять при тяжких симптомах (невищухаючий біль в животі, діарея), які не піддаються лікуванню іншими засобами впродовж >6-ти міс. або пов'язані з затримкою росту чи значним погіршенням якості життя</i>

Узагальнюючі рекомендації щодо ініціації ФЗТ при ХФ з уточненням класу доведеної представлено в табл. 10.

Таблиця 10

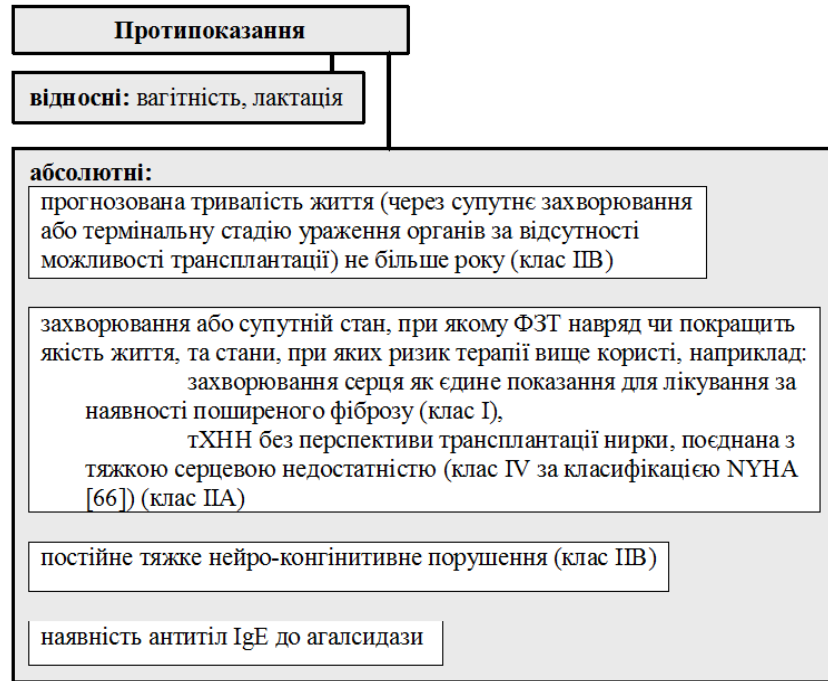
Рекомендації для ініціації ФЗТ при хворобі Фабрі

<i>Клас доведеної</i>	<i>Рекомендація</i>
<i>I</i>	<i>необхідно отримати інформовану згоду на лікування, бажано з боку самого пацієнта</i>
<i>IIb</i>	<i>починати лікування чоловіків, хворих на класичну форму ХФ, у віці ≥ 16 років навіть за відсутності ознак або клінічних симптомів ураження органів</i>
<i>I</i>	<i>починати лікування хворих з класичною формою ХФ, при ранніх ознаках ураження органів (нирок, серця та/або ЦНС), які узгоджуються з діагнозом ХФ, та існування яких не вдається повністю пояснити іншою патологією</i>
<i>I</i>	<i>починати лікування чоловіків, хворих на некласичну форму ХФ, при ранніх ознаках ураження органів (нирок, серця та/або ЦНС), які узгоджуються з діагнозом ХФ, та існування яких не вдається повністю пояснити іншою патологією</i>
<i>IIb</i>	<i>можливо починати лікування жінок, хворих на некласичну форму ХФ, і ранніми клінічними ознаками, сумісними із ХФ</i>

ФЗТ не рекомендують починати за наявності протипоказань (рівень доведеної II-IE) (рис. 5) [9,30]. При незворотному пошкодженні органів (фіброз серця, термінальна ниркова недостатність), коли ефективність ФЗТ сумнівна, питання започаткування її вирішують індивідуально [8,14,22].

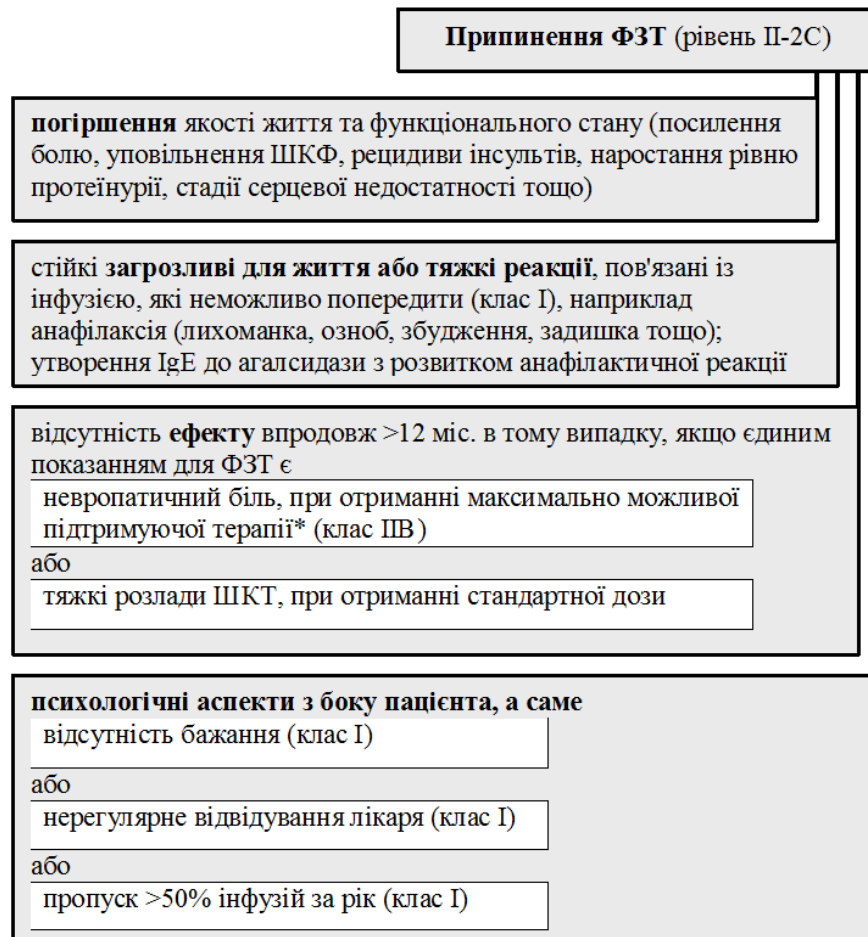
Припиняють ФЗТ після ініціації в разі появи протипоказань в процесі лікування (див. рис. 5) та за наявності додаткових критеріїв (рис. 6).

Рис. 5 Протипоказання до ініціації ФЗТ.



Примітка. NYHA New York Heart Association (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація).

Рис. 6 Критерії для відмови від ФЗТ або її припинення.



Примітка. *не застосовують у пацієнтів чоловічої статі з класичним варіантом ХФ через високий ризик швидкого розвитку клінічних ознак ураження органів.

Індивідуально вирішується питання припинення ФЗТ у чоловіків з ХХН IIIb-V ст. (ШКФ <45 мл/хв./1,73 м² з корекцією за віком) та у пацієнтів з рецидивами інсульту [37].

5.2.2. Додаткові міркування щодо початку ферментозамісної терапії

Амінокислотні послідовності агалсидази бета й альфа є аналогічними, з порівнянною питомою активністю на мг, але характер глікозилювання у них відрізняється [77,78]. Рекомендується періодично перевіряти наявність імуноглобулінів G (IgG) антитіл до агалсидази у пацієнта. Утворення IgG антитіл є відносно частим явищем та повідомлялося для обох форм рекомбінантної агалсидази у пацієнтів чоловічої статі з більш тяжкими мутаціями (особливо у тих, у яких повністю відсутній синтез α -Gal A) [79]. Міжнародні стандарти тестування антитіл відсутні, і для оцінки утворення антитіл у відповідь на два препарати агалсидази в клінічних дослідженнях використовувались різні критерії, що унеможливило порівняння даних. Дослідження вказують, що титри імунореактивності по відношенню до агалсидази альфа або агалсидази бета у чоловіків не відрізняються значною мірою [80-82]. Крім того, була показана повна перехресна реактивність антитіл [81], хоча вплив IgG антитіл на клінічну ефективність двох режимів дозування вимагає подальшого вивчення. Результати недавнього дослідження свідчать про те, що інгібування препарату ФЗТ, опосередковане сироваткою, не залежить від використовуваної вихідної форми ФЗТ та що у чоловіків основним фактором ризику для розвитку інгібування є наявність нонсенс-мутації [83]. У випадку несприятливих клінічних наслідків на фоні застосування ФЗТ дослідники рекомендують виконувати тест на інгібування агалсидази антитілами; також дослідники припускають, що можуть знадобитися більш високі дози, ніж 1,0 мг/кг кожні 2 тижні, для подолання впливу антитіл у пацієнтів з більш тяжкими формами захворювання [83].

У декількох пацієнтів застосування агалсидази бета призводило до синтезу IgE антитіл [74,84,85]. Терапію агалсидазою бета можна безпечно поновити у пацієнтів з синтезом IgE антитіл в анамнезі або з позитивним результатом шкірної проби на агалсидазу бета, використовуючи протокол проби з повторним призначенням інфузії [86].

З огляду на біохімічну аналогічність двох продуктів, п'ятикратна різниця в рекомендованих дозах (і відповідна різниця в тривалості інфузії) та необхідність ефективного раннього лікування для запобігання або уповільнення прогресування захворювання, вибір препарату ФЗТ повинен ґрунтуватися на дозі, необхідній для оптимізації клінічних результатів (Додаток Є).

Коментар робочої групи:

Найбільш частими побічними реакціями при проведенні ФЗТ є назофарингіт та головний біль. До типових ускладнень відносять інфузійні інфекції та утворення антитіл до лікарського засобу (IgE до агалсидази). Лікування інфекції проводять згідно прийнятих локальних протоколів.

Дослідження IgE до агалсидази в Україні на 10.2018 не виконують. В світовій практиці для подолання впливу антитіл використовують стандартні протоколи десенсибілізації, в окремих випадках – після титрування дози препарату (з мінімальних до терапевтичних) включають протокол відновлення інфузії або відмовляються від ФЗТ.

5.3. Допоміжна терапія

Застосування ФЗТ необхідно поєднувати з підтримуючими терапевтичними заходами, якщо вони показані, для клінічного лікування ускладнень з боку нирок, серця, неврологічних та інших порушень, пов'язаних з хронічним ураженням тканин, спричиненим ХФ (табл. 11). Обґрунтування цих рекомендацій та більш детальні дані наведено в **Додатках А** (нирки), **Б** (серце), **В** (периферична нервова система), **Г** (центральна

нервова система) та Д (ураження інших органів). Необхідно підкреслити, що для контролю активних клінічних симптомів ХФ неприпустимо застосовувати лише симптоматичні методи лікування, такі як знеболюючі засоби, оскільки вони не впливають на патогенетичні механізми ХФ. Профілактичні заходи (наприклад, профілактика інсульту за допомогою антитромбоцитарних засобів) та корекція способу життя (наприклад, уникнення занадто високих та занадто низьких температур) також є важливими аспектами медичної допомоги пацієнтам [2,19] і повинні додатково застосовуватися до симптоматичного лікування.

Таблиця 11

Додаткові заходи при веденні дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі

Система органів	Підтримуюча/симптоматична терапія та профілактичні заходи
1	2
Загальні розлади	Генетичне консультування (на момент діагностики та в підлітковому віці / до вагітності, під час вагітності або періодично при виникненні нових проблем) [20]
Ускладнення з боку нирок	Стандартний підхід до ведення ХХН: - застосовують ІАПФ або БРА для досягнення цільового рівня альбумінурії < 30 мг/г креатиніну, якщо вихідний рівень становить 30-300 мг/г, або цільового рівня < 300 мг/г, якщо вихідний рівень > 300 мг/г (приблизно еквівалент протеїнурії > 500 мг/г); терапію проводити з великою обережністю, якщо пацієнт має артеріальну гіпотензію на вихідному рівні; обмеження солі в раціоні харчування; - загальні заходи з ведення ХХН щодо призначення статинів та профілактики ХХН-МПК та лікування відповідно до рекомендацій [87-90]; - розглянути доцільність оцінки рівня 25-ОН вітаміну D та призначити замісну терапію в разі його дефіциту [87]; - діаліз або трансплантація нирки для пацієнтів, у яких починається ниркова недостатність (у випадку використання нирки від живого донора, який є родичем пацієнта, – скринінг на відсутність ХФ).
Ускладнення з боку серця	Розглянути доцільність застосування ІАПФ або БРА; бета-блокатори слід застосовувати з обережністю, а застосування аміодарону слід уникати у пацієнтів, які отримують ФЗТ. a У випадку симптомної брадикардії / хронотропної некомпетентності або значного порушення атріовентрикулярної провідності – оцінити доцільність постійної електрокардіостимуляції. Якщо є докази фібриляції передсердь, слід розпочати довічну антикоагулянтну терапію; перевагу слід віддати підтримці синусового ритму, тоді як застосування аміодарону за можливості слід уникати. Якщо є докази або обґрунтована підозра на злюкисні аритмії, слід розглянути доцільність встановлення імплантованого кардіовертера-дефібрилятора.
Цереброваскулярні ускладнення	Профілактика інсульту шляхом застосування антитромбоцитарних засобів (аспірину або клопідогрелю) показана як вторинна профілактика; даних щодо первинної профілактики наразі немає. Профілактика інсульту за допомогою антикоагулянтів (варфарину або нових антикоагулянтів за відсутності ниркової недостатності), якщо необхідно, наприклад у пацієнтів з фібриляцією передсердь [17].

1	2
Периферична нервова система	Індивідуалізація стратегії контролю нейропатичного болю. Препарати першої лінії включають протисудомні засоби (наприклад, карбамазепін, габапентин, прегабалін); можуть розглядатися й інші лікарські засоби згідно з чинними міжнародними рекомендаціями щодо лікування нейропатичного болю [19]. Больові кризи: розглянути доцільність опіоїдних агоністів (необхідний ретельний контроль, щоб уникнути погіршення ШК порушень) [19]. Пацієнт має уникати тригерів болю шляхом корекції способу життя (наприклад, уникати занадто високих і занадто низьких температур, підтримувати належну гідратацію, використовувати кондиціонер, охолоджуючі жилети, аерозолі/спреї для обличчя) [19].
Шлунково-кишкові ускладнення	Симптоми затримки опорожнення шлунка та диспепсії можуть бути успішно зменшені метоклопрамідом та блокаторами H-2 відповідно; порушення моторики і діарею можна лікувати шляхом корекції раціону харчування (збільшення споживання клітковини, їсти часто і потроху) та медикаментозної терапії.
Ускладнення з боку легень	Бронходилататори забезпечують полегшення при обструкції дихальних шляхів.
Ускладнення з боку органа зору	Поляризовані окуляри можуть допомогти уникнути труднощів при керуванні автотранспортом уночі (при засліпленні фарами); мазь – штучні сльози.
Ускладнення з боку органа слуху	Слухові апарати, кохлеарні імплантати.
Ускладнення з боку шкіри	Ефективність лазерної/косметичної терапії при ангіокератомах не доведена; компресійні панчохи можуть покращити стан при лімфедемі.

ІАПФ інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА блокатор рецепторів ангіотензину; АВ атріовентрикулярний; ХХН хронічна хвороба нирок; ШК шлунково-кишковий; МПК метаболічні порушення з боку кісток.

^a Застосування бета-блокаторів вимагає ретельного моніторингу через ризик загострення брадикардії та хронотропної некомпетентності. Необхідно також обмежити застосування аміодарону, оскільки він може справляти інгібуючий ефект на активність α -GAL. Див. також **Додаток Б**, розділ 3.2.

Коментар робочої групи:

Пацієнти з ХФ мають отримувати оптимальну підтримуючу терапію (терапію супроводу), яка потребує міждисциплінарного підходу через різноманітність симптомів із залученням міжнародних та національних протоколів (зокрема - рекомендації American Stroke Association/Американської асоціації з питань інсульту, European Society of Cardiology/Європейського товариства з кардіології, American Heart Association/Американської кардіологічної асоціації, Kidney Disease: Improving Global Outcomes/Покращення Глобальних Наслідків Хвороб Нирок, інші) [2,13,14,23,30,41].

Основні факторів ризику, які потребують корекції при ХФ, представлено в табл. 12.

Таблиця 12

Основні фактори ризику прогресування хвороби Фабрі та заходи щодо їх корекції

модифікація способу життя	уникати факторів, які провокують кризи - змін температури оточуючого середовища, фізичного навантаження, втоми
дієта	зменшення вмісту жирів в меню, збільшення споживання клітковини
	частий прийом їжі невеликими порціями
	обмеження солі при артеріальній гіпертензії
режим	достатній сон
	дозоване фізичне навантаження
шкідливі звички	відмова від паління
контроль над хронічними захворюваннями	цукровий діабет
	ожиріння
	остеопороз (препарати кальцію, вітаміну Д, алендронат)
контроль лікарських засобів	обмеження лікарських засобів, які провокують кровотеч, гостре порушення мозкового кровообігу (наприклад – контрацептиви), тощо

5.4. Методи лікування, не пов'язані з ФЗТ, для пацієнтів зі специфічними мутаціями

Поки готувався цей рукопис, в Європі та Канаді отримав схвалення пероральний низькомолекулярний фармакологічний шаперон мігаластат (препарат Галафолд™; Amicus Therapeutics, Кренбері, штат Нью-Джерсі, США) для лікування субпопуляції пацієнтів з ХФ з мутаціями, які, як прогнозується, будуть «чутливими» до мігаластату, що має бути показано в ході аналізу *in vitro* на людських ембріональних клітинах нирок (human embryonic kidney, НЕК), трансфікованих мутантною ДНК GLA.

У 6-місячному подвійному-сліпому рандомізованому (1 : 1) плацебо-контрольованому дослідженні 67 пацієнтів (64% жінок, середній вік 42 роки, середня рШКФ_{СКД-ЕРІ} 95 мл/хв/1,73 м²) з потенційно «чутливими» мутаціями GLA отримували мігаластат або плацебо [91]. Придатні для участі пацієнти раніше ніколи не отримували ФЗТ або не отримували ФЗТ протягом ≥ 6 місяців і мали рШКФ > 30 мл/хв/1,73 м². Первинна кінцева точка (відсоток пацієнтів, які через 6 місяців мали відповідь, яка визначалася як зменшення кількості включень GL-3 в ендотеліальних клітинах на $\geq 50\%$ на інтерстиціальні капіляри [ІК] кожної нирки), не показала статистично значущого ефекту терапії (мігаластат – 41% пацієнтів, плацебо – 28%; $p=0,30$). Виходячи з модифікованого аналізу «чутливості» на клітинах НЕК, який був розроблений під час дослідження [91,92], мутації GLA у 17 з 67 пацієнтів (25%) не відповідали новим критеріям «чутливості». Апостеріорний аналіз, який охопив нерандомізованих пацієнтів з «чутливими» мутаціями ($n=50$), показав статистично значуще зниження включень GL-3 в ІК нирок у пацієнтів, які отримували мігаластат протягом 6 місяців, порівняно з тими, хто отримував плацебо ($-0,25 \pm 0,10$ порівняно з $0,07 \pm 0,13$ включень GL-3 в ендотеліальних клітинах в ІК кожної нирки відповідно; $p=0,008$), але для цих пацієнтів дані щодо первинної кінцевої точки не повідомлялися. За даними 24-місячного подальшого спостереження, яке проводилося лише за пацієнтами, що мали «чутливі» мутації і отримували мігаластат, функція нирок залишалася стабільною; ІМЛШ статистично значущо знизився, з тенденцією до більш вираженого зменшення у пацієнтів з ГЛШ на вихідному рівні; також знижувалася тяжкість ШК симптомів.

У ході 18-місячного рандомізованого відкритого дослідження проводили оцінку впливу мігаластату на функцію нирок у пацієнтів з «чутливими» мутаціями GLA, які раніше отримували ФЗТ [93]. 57 пацієнтів (56% жінок, середній вік 49 років, вихідне середнє значення рШКФ_{СКД-ЕРІ} 92 мл/хв/1,73 м², середня протеїнурія 0,3 г/добу), які раніше отримували ФЗТ (65% – агалсидазу альфа 0,2 мг/кг один раз на 2 тижні, 33% – агалсидазу бета 1,0 мг/кг один раз на 2 тижні) протягом ≥ 12 місяців до початку дослідження, були рандомізовані (1,5 : 1) для прийому мігаластату (без періоду вимивання) або свого

поточного препарату ФЗТ. У пацієнтів, які отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та/або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), доза повинна була залишатися стабільною протягом ≥ 4 тижнів. Первинний аналіз ефективності проводили з використанням даних лише для пацієнтів з «чутливими» мутаціями на основі модифікованого аналізу на клітинах НЕК (мігаластат n=34, інші препарати ФЗТ n=19) замість початково запланованого класичного аналізу на НЕК. Попередньо визначені критерії були розроблені для визначення порівнянності результатів вимірювання ШКФ. Функція нирок, нормальна на вихідному рівні, залишалася стабільною після 18 місяців застосування мігаластату та ФЗТ; протеїнурія та альбумінурія збільшилися порівняно з вихідним рівнем в обох групах. ІМЛШ статистично значущо знизився у пацієнтів, які були переведені на мігаластат, тоді як у тих, хто продовжував отримувати інші препарати ФЗТ, спостерігалися менші, статистично незначущі зміни. Не було статистично значущої різниці у відсотках пацієнтів, у яких виникали явища з боку нирок, серця або цереброваскулярні явища. Рівні Iyso-GL-3 в плазмі крові залишалися низькими і стабільними в обох групах, а результати, повідомлювані пацієнтами, залишалися стабільними. У 12-місячному відкритому розширеному дослідженні із застосуванням мігаластату було показано, що ці ефекти зберігаються.

Ці результати показують, що мігаластат може мати значущий вплив на деякі аспекти перебігу ХФ в підгрупі пацієнтів з «чутливими» мутаціями, хоча відповідь на терапію була неоднаковою. Інтерпретація результатів дослідження із застосуванням мігаластату в цій групі пацієнтів ускладнюється тим, що дані для пацієнтів, які отримували агалсидазу альфа та агалсидазу бета, були об'єднані, а досліджувані популяції склалися в основному з пацієнтів з некласичними фенотипами ХФ, які, як вважається, мають більш повільні темпи прогресування захворювання, ніж у пацієнтів з класичним фенотипом.

Оскільки мігаластат був схвалений тільки в небагатьох країнах, експерти з ХФ ще не отримали достатнього клінічного досвіду, щоб надавати рекомендації щодо застосування цього препарату на даний час. На цьому етапі різні клінічні характеристики пацієнтів, включених до опорних досліджень з вивчення інших препаратів ФЗТ (переважно чоловіків) та тих, хто був включений до опорних досліджень з вивчення мігаластату (переважно жінок) та різний спектр мутацій, які можуть відповідати на терапію (всі – на препарати ФЗТ та лише деякі – на мігаластат) ускладнюють узагальнення інформації та визначення місця мігаластату серед препаратів для лікування ХФ.

Коментар робочої групи:

В Україні пероральний низькомолекулярний фармакологічний шаперон мігаластат (препарат Галафолд™; Amicus Therapeutics, Кренбері, штат Нью-Джерсі, США) на 01.10.2018 року не зареєстровано.

5.5. Моніторинг у дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі

Кожна система органів, яка може бути потенційно уражена внаслідок хвороби, повинна бути ретельно оцінена при діагностиці. У пацієнтів, які (ще) не почали отримувати ФЗТ, необхідно проводити моніторинг з належними інтервалами часу, використовуючи заходи, які ефективно стримують очікуване прогресування захворювання, якщо є доступні дані про генотип-фенотип кореляцію (**табл. 13**). Для пацієнтів, у яких вже розпочато ФЗТ, настійно рекомендується регулярно оцінювати вплив ФЗТ на всі уражені системи та органи. Біопсія тканин, особливо нирок, на вихідному рівні може служити потенційним маркером для оцінки прогресування захворювання, якщо стан пацієнта погіршиться [97]. Обґрунтування та деталі запропонованих методів обстежень і моніторингу наведено в **Додатках А** (нирки), **Б** (серце), **В** (периферична нервова система), **Г** (центральна нервова система) та **Д** (ураження інших органів).

У пацієнтів з фенотипом ХФ з пізнім початком, які раніше не отримували ФЗТ, ретельний моніторинг може бути особливо складним, оскільки ознаки та симптоми можуть розвинутися у віці, коли частота захворювань нирок, серця та ЦНС, не пов'язаних з ХФ, в загальній популяції вже сама по собі підвищена. Таким чином, у деяких вже симптомних випадках біопсія тканин може допомогти відрізнити порушення з боку нирок чи серця, пов'язані з ХФ, від порушень іншої етіології.

Як згадувалося вище, наявність мутації в гені *GLA* у гетерозиготних жінок не дозволяє прогнозувати її форму захворювання, хоча в цьому відношенні багатообіцяючими є методи оцінки нетипового характеру інактивації Х-хромосоми [6]. В цілому для жінок рекомендуються такі самі обстеження і моніторинг (табл. 13), як і для чоловіків (тобто повне обстеження на вихідному рівні, а потім щорічні обстеження), хоча для безсимптомних жінок можуть розглядатися більш тривалі інтервали між обстеженнями, особливо коли продемонстровано нетиповий характер інактивації Х-хромосоми з переважною експресією алеля *GLA* «дикого типу» [6]. На відміну від цього, для безсимптомних жінок з фенотипом з пізнім початком обстеження на вихідному рівні можуть проводитися за класичною схемою, рекомендованою для чоловіків, але допускаються більш тривалі інтервали між подальшими періодичними обстеженнями. Важливо пам'ятати, що клінічний нагляд і регулярний моніторинг є вкрай необхідними, оскільки відсутність симптомів на вихідному рівні або при подальших обстеженнях не виключає можливого розвитку порушень функції деяких органів у майбутньому. Наприклад, жінки з ХФ можуть мати фіброз серця без розвитку ГЛШ [98]. З цієї причини МРТ серця з гадолінієм (для виявлення пізнього посилення, яке свідчить про фіброз) слід вважати діагностичним підходом першої лінії при оцінці функції серця у жінок з ХФ. Незважаючи на те, що у більшості жінок вагітність перебігає без ускладнень [99], такі ознаки, як протеїнурія, мають ретельно відстежуватися спеціалістами, оскільки вони можуть прогресувати під час вагітності [99], і повинно проводитися генетичне консультування відповідно до поточних рекомендацій [2,20]. Більш детальна інформація щодо вагітності та лактації наведена в Додатку Ж.

Коментар робочої групи:

Додатково у пацієнтів з підозрою на ХФ звертають увагу на зміни ЕКГ (при QRS ≥ 110 мс - контроль брадиаритмії), ЕхоКГ (гіпертрофію стінки лівого шлуночка діагностують при індексі маси лівого шлуночка >48 г/м у жінок, >50 г/м у чоловіків або при товщині його стінки > 12 мм) [14,26].

Диференційна діагностика ХФ залежить від основних ознак та симптомів; стани, що трапляються найчастіше, перелічено в табл. 14.

Таблиця 14

Хвороба Фабрі: диференційна діагностика за провідними симптомами

<i>Анжіокератома: петехії при менінгококовій інфекції (менігококцемія); спадкові геморагічні телеангіоектазії; спадкові лізосомні хвороби накопичення (хвороба Фордайса, хвороба Шиндлера, фукоцидоз, сіалідоз); системний червоний вовчак</i>
<i>Біль: ревматоїдний артрит; ревматична лихоманка; хвороба Рейно; "біль росту"</i>
<i>Неврологічні симптоми: демієлінізуючі захворювання (розсіяний склероз, інші); гостре порушення мозкового кровообігу (васкуліт, тромбофілія, тощо); полінейропатія</i>
<i>Ураження нирок: хронічна хвороба нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит, інтерстиціальний нефрит, амілоїдоз, тощо)</i>
<i>Захворювання серця: кардіоміопатія (гіпертрофічна, рестриктивна); амілоїдоз; хронічна серцева недостатність; захворювання коронарних судин</i>
<i>ШКТ: апендицит; спастичний коліт; панкреатопатія</i>

Таблиця 13

Рекомендовані обстеження та графік моніторингу ускладнень з боку внутрішніх органів у дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі

Система органів	Обстеження	Періодичність моніторингу
1	2	3
Загальні розлади	Повний анамнез та загальний медичний огляд, включаючи сімейний анамнез та оцінку якості життя [94], симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, продуктивність на роботі / в навчанні, рівень депресії/тривожності	На кожному візиті до клініки
	Активність ферменту α -Gal A та аналіз мутацій GLA	Якщо раніше не визначалося
Нирки	Швидкість клубочкової фільтрації (вимірювана ШКФ [бажано] або розрахункова [рШКФ] з використанням відповідних формул)	Щорічно – при низькому ризику, кожні 6 місяців – при помірному ризику та кожні 3 місяці, якщо ризик від високого до дуже високого ступеня; вимірювання ШКФ проводять лише один раз на рік у зв'язку зі складністю
	Альбумінурія (бажано, більш чутливий показник) та/або протеїнурія (24-годинна або аналіз плями сечі на співвідношення «загальний білок/креатинін» та «альбумін/креатинін»)	Щорічно – при низькому ризику, кожні 6 місяців – при помірному ризику та кожні 3 місяці, якщо ризик від високого до дуже високого ступеня
	Визначення рівня 25 ОН вітаміну Д	За клінічними показаннями; рівень вітаміну Д вимірюють у період пізньої осені/ранньої зими
	Біопсія нирок	За клінічними показаннями. Згладжування «ніжок» подоцитів може передувати патологічній альбумінурії
Серце	Артеріальний тиск та серцевий ритм	На кожному візиті до клініки
	ЕКГ та ехокардіографія	Щорічно та за наявністю клінічних показань
	48-годинне моніторування за Холтером для виявлення непостійних порушень ритму [95]; імплантований петльовий реєстратор рекомендується для пацієнтів зі значною гіпертрофічною кардіоміопатією [96]	Щорічно, але може оцінюватися з більшими або меншими інтервалами, залежно від віку та інших факторів ризику; якщо виявляються аритмії, слід розпочати більш частий/детальний контроль ритму (графік визначається індивідуально)
	МРТ серця з гадолінієм	Якщо доступно, коли існують докази клінічного прогресування захворювання або регулярно, з інтервалами >2 років
	МРТ серця з T1 картографуванням	Дослідницький метод, результати слід інтерпретувати з обережністю

1	2	3
	Натрійуретичний пептид головного мозку	Як мінімум щорічно для пацієнтів з кардіоміопатією або брадикардією
Цереброваскулярні ускладнення	MPT головного мозку (TOF MRA при першому обстеженні у чоловіків віком старше 21 року та жінок старше 30 років, а потім – відповідно до клінічної картини)	Кожні 3 роки та коли це клінічно необхідно (наприклад, при наявності неврологічних змін, які потенційно можуть бути пов'язаними з інсультом) [37]
	КТ-візуалізація	У випадку гострого інсульту та лише в тому випадку, якщо МРТ протипоказана через наявність кардіостимулятора
Периферична нервова система	Оцінка болю та вивчення відповідного анамнезу: шкала вимірювання болю, така як Опитувальник щодо симптомів нейропатичного болю чи Короткий опитувальник для оцінки болю	Щорічно
	Оцінка непереносимості холоду та спеки, вібраційних порогів (кількісне сенсорне тестування, якщо доступно)	Щорічно (у пацієнтів більш старшого віку – менш часто)
	Оцінка вегетативної симптоматики шляхом вимірювання ортостатичного артеріального тиску	Щорічно
	Біопсія шкіри (для оцінки щільності внутрішньоепідермальних нервових волокон [IENFD], якщо доступно)	Розглянути доцільність
ЛОР-органи	Аудиометрія [17]	За необхідності
Дихальна система	Спірометрія, включаючи відповідь на бронходилататори, стрес-тест на біговій доріжці, оксиметрія, рентгенографія грудної клітки	Кожні 2 роки або, за наявності клінічних показань, – частіше ¹⁷ ; рентгенографія грудної клітки відповідно до клінічних показань
Шлунково-кишкові розлади	Направити пацієнта до гастроентеролога для ендоскопічної або рентгенографічної оцінки	Якщо симптоми персистують або посилюються, незважаючи на лікування
Загальне гліколіпідне навантаження	Визначення lyso-GL-3, GL-3 в плазмі крові та в осаді сечі	На вихідному рівні, а потім щорічно (на даний момент це виконують лише для дослідницьких цілей); рекомендується зберігання зразків плазми/сироватки крові і біоархівах, якщо це можливо

1	2	3
Опорно-руховий апарат	Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія кісток (DEXA)	Розглянути доцільність
Порушення з боку органа зору	Офтальмологічний скринінг	Офтальмологічний скринінг за наявності клінічних показань

Обґрунтування та більш детальні дані для кожної системи органів наведено в **Додатках А** (нирки), **Б** (серце), **В** (периферична нервова система), **Г** (центральна нервова система) та **Д** (ураження інших органів). Завжди слід вимірювати значення вихідного рівня; більш тривалі інтервали між більш складними обстеженнями органів можуть розглядатися у безсимптомних жінок з нормальними результатами обстежень вихідного рівня та/або сприятливим характером інактивації X-хромосом.

ХХН хронічна хвороба нирок; КТ комп'ютерна томографія; ЕКГ електрокардіографія; рШКФ розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ЛОР оториноларингологічний; ШКФ швидкість клубочкової фільтрації; ПЕНFD щільність внутрішньоепідермальних нервових волокон; МРТ магнітно-резонансна томографія; TOF MRA часопротітна магнітно-резонансна ангіографія (голови і шиї).

^a Рівні ризику на основі схеми класифікації хронічної хвороби нирок, запропонованої в рамках програми «Хвороби нирок: покращання світових результатів лікування» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO 2012). Низький ризик, ХХН стадії G1/2 A1; середній ризик, ХХН стадії G3a A1, G1/2 A2; від високого до дуже високого ризику – ХХН стадії G4 або 5, G3b A1, G3 A3 [90]. Див. також **Додаток А**, включаючи **рис. 7**.

6. Рекомендації для скринінгу

Клінічний та генетичний скринінг членів сімей пацієнтів з вперше встановленим діагнозом, які знаходяться в групі ризику, має критично важливе значення, оскільки у будь-якого окремого пацієнта можуть бути виявлені родичі, які також мають ХФ. В одному дослідженні з аналізом генетичних даних було показано, що у одного пацієнта з вперше діагностованою ХФ було в середньому щонайменше п'ятеро членів сім'ї, які також мають цю хворобу [100]. У цих членів сім'ї захворювання може бути діагностоване на відносно ранніх стадіях. Програми масового скринінгу новонароджених (МНС) на основі кількісних аналізів активності ферменту α -Gal A дозволяють ідентифікувати та моніторувати осіб (переважно чоловічої статі) з мутаціями, що викликають ХФ, з раннього віку [5,101], а також виявити дорослих осіб у цій родині з відповідними порушеннями. Такі програми були започатковані в деяких штатах США [20,102], в декількох європейських країнах [20,103,104] та у Тайвані [57,105]. Хоча використання програм МНС для виявлення ХФ залишається етичною проблемою, декілька публікацій про досвід участі пацієнтів у програмах МНС для виявлення ХФ вказують на те, що більшість пацієнтів хотіли би бути поінформованими [106-108]. Найбільш поширеними причинами такого бажання пацієнтів є усунення «відчуття, що їх не розуміють» батьки, вчителі та лікарі, звичайно через больові симптоми; можливість початку лікування на ранній стадії та запобігти ускладненням, а також краща основа для прийняття рішень щодо планування сім'ї та дітей [106,107]. Проте пацієнти-жінки також зазначали, що знання про свої генетичні особливості спричиняє відчуття «ніби на них повісили ярлик хворої людини», навіть якщо у них не було симптомів [106]; деякі пацієнти, як чоловіки, так і жінки, зазначили, що рання діагностика також призвела до втрати безтурботного життя та посилення стурбованості майбутнім [106]. Пацієнтам, які були ідентифіковані в ході програм МНС, має бути надано генетичне консультування [30]. Проте консультування осіб (та членів їхніх сімей), які мають міссенс-мутації невідомого значення, що були виявлені за допомогою таких скринінгових програм, залишаються складним завданням (див. також розділ 4 «Підтвердження діагнозу»).

Коментар робочої групи:

Мультисистемність ураженням та різноманітність клінічних ознак ХФ ускладнює своєчасний діагноз. Розширений скринінг серед хворих, які страждають на ХХН, гіпертрофічну кардіопатію, мали ішемічні інсульту в анамнезі, збільшує можливість діагностики ХФ і дозволяє віднести наявність цих станів до групи ризику. Так само і скринінг серед груп пацієнтів з високим ризиком за клінічними параметрами (наявність хронічних захворювань, обтяженого родооводу, акропарестезій та додаткових клінічних ознак, можливих при ХФ), зменшує коло осіб для подальшого високовартісного (біохімічного та генетично-молекулярного) обстеження та оптимізує діагностику захворювання. Обстеження в спеціальних групах збільшує вірогідність виявлення осіб з мутантним геном в 3-90 разів [7,8,28].

7. Рекомендації щодо генетичного консультування

ХФ має глибокий емоційний та фізичний вплив на уражену особу та членів її сім'ї. Для того щоб допомогти пацієнтам краще зрозуміти ХФ, генетичне консультування пацієнтів та членів їхніх сімей/партнерів медичним генетиком або консультантом з досвідом ведення ХФ має вирішальне значення після встановлення діагнозу та є важливою частиною міждисциплінарного підходу до лікування ХФ.

Перший сеанс генетичного консультування має зосереджувати увагу на Х-зчепленому характері успадкування ХФ, можливих варіантах генетичного тестування, доступних для пацієнтів, та виявленні членів сім'ї з групи ризику шляхом складання та

інтерпретації детального сімейного анамнезу. Важливо також переконатися, що пацієнти розуміють, що жінки також можуть істотно постраждати від захворювання і не повинні розглядатися просто як носії хвороби [6,7,20]. У відповідних випадках сеанси генетичного консультування також повинні вирішувати психологічні проблеми, які можуть виникнути після діагностування ХФ, такі як тривога щодо прогресування захворювання; відчуття провини, пов'язане з передачею хвороби дітям; заперечення прогресування хвороби та інші сильні емоції, наприклад гнів, горе, відчуття вини, безнадійність і вплив на самооцінку та самосвідомість. За необхідності також слід розглянути/обговорити економічні, соціальні аспекти, інвалідність, питання працевлаштування та страхування життя [20,101]. Надання інформації про групу підтримки для пацієнтів з ХФ та додаткові інформаційні ресурси пацієнтам та членам їхніх сімей може допомогти їм краще зрозуміти цей діагноз та зменшити можливе відчуття ізоляції. Усім пацієнтам чоловічої та жіночої статі репродуктивного віку необхідно пропонувати генетичне консультування перед зачаттям або у пренатальний період, при цьому слід обговорити Х-зчеплений характер успадкування ХФ, повідомити про наявність як пренатальної діагностики з використанням культивованих амніоцитів чи ворсин хоріону для молекулярного тестування, так і передімплантаційної генетичної діагностики, яка дозволяє вибрати здорові ембріони. Генетичне консультування перед зачаттям має дуже важливе значення, якщо пацієнтка планує вагітність, оскільки деякі допоміжні лікарські засоби, які звичайно використовуються для лікування симптомів ХФ, є тератогенними та можуть становити ризик для розвитку плода [99].

Коментар робочої групи:

При проведенні консультація слід враховувати, що для пацієнтів з ХФ притаманні психологічні зміни, які зазвичай маніфестують з 3 та 4-ї декади життя [20,41,46]. Це неспецифічні ознаки - порушення концентрації, уваги, пам'яті, які призводять до труднощів в навчанні, проблем соціальної адаптації; зміна поведінки з широким діапазоном (депресія, тривога, панічні атаки, порушення функції перцепції, дратівливість, нетерпимість тощо) та відтерміновані зміни до помірної деменції

Існує точка зору, що доцільність пренатальної діагностики сумнівна через етичні та медичні аспекти з огляду на те, що хвороба лікується. Молекулярно-генетичний аналіз може бути виконано на 10-му тиждні вагітності у вирощеній культурі ворсинок хоріона, або на 14-му тиждні вагітності - в культурі амніотичних клітин [3,22,40,43,44].

8. Обговорення

Клінічна варіабельність ХФ вимагає індивідуального підходу до лікування пацієнтів, з урахуванням генотипу, статі, сімейного анамнезу, фенотипу та ступеня тяжкості специфічних клінічних симптомів у конкретного пацієнта. ФЗТ із застосуванням агалсидази є основою терапії, і з'являється все більше доказів того, що клінічна відповідь на терапію є кращою при ранньому початку ФЗТ. В ідеалі дорослі чоловіки з ХФ з класичною мутацією повинні негайно почати отримувати ФЗТ, незалежно від симптомів хвороби, в комбінації з відповідною допоміжною терапією для симптоматичного лікування. У дорослих жінок з ХФ з класичними мутаціями слід розглянути доцільність застосування ФЗТ, якщо у них є симптоми, що вказують на ураження життєво важливих органів або, за відсутності симптомів, – при наявності лабораторних, гістологічних даних чи даних візуалізаційних обстежень, які вказують на ураження життєво важливих органів. Остання вимога також застосовується для пацієнтів з фенотипом ХФ з пізнім початком або з варіантами *GLA* мутацій невідомого значення. Таким чином, оцінка патологічних змін тканин при хворобі Фабрі може допомогти у прийнятті рішення про початок ФЗТ та іноді може бути корисною для оцінки прогресування захворювання і відповіді на терапію під час подальшого спостереження. Дорослі жінки без ознак або симптомів ХФ повинні регулярно

проходити обстеження для своєчасного виявлення ознак ураження органів. Таким чином, довгострокове ведення дорослих пацієнтів з ХФ має включати своєчасне призначення ФЗТ, регулярну оцінку прогресування захворювання у всіх пацієнтів та застосування належних засобів допоміжної терапії міждисциплінарною групою лікарів для полегшення контролю орган-специфічних ускладнень.

Перелік літератури

1. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease (OMMBID), Available at: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62644837&jumpsectionID=62644922#1102896682> , Accessed date: 19 October 2017.
2. D.P. Germain, Fabry disease, Orphanet. J. Rare Dis. 5 (2010) 30.
3. Fabrazyme® Prescribing Information, Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103979s51351bl.pdf, (2010) , Accessed date: 19 October 2017.
4. Replagal® Summary of Product Characteristics, Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf, (2014) , Accessed date: 19 October 2017.
5. D. Matern, D. Gavrilov, D. Oglesbee, K. Raymond, P. Rinaldo, S. Tortorelli, Newborn screening for lysosomal storage disorders, Semin. Perinatol. 39 (2015) 206–216.
6. L. Echevarria, K. Benistan, A. Toussaint, et al., X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease, Clin. Genet. 89 (2015) 54–64.
7. W.R. Wilcox, J.P. Oliveira, R.J. Hopkin, et al., Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry registry, Mol. Genet. Metab. 93 (2008) 112–128.
8. M. Arends, C. Wanner, D. Hughes, et al., Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study, J. Am. Soc. Nephrol. 28 (2017) 1631–1641.
9. K.D. MacDermot, A. Holmes, A.H. Miners, Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females, J. Med. Genet. 38 (2001) 769–775.
10. R.Y. Wang, A. Lelis, J. Mirocha, W.R. Wilcox, Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life, Genet. Med. 9 (2007) 34–45.
11. The Fabry disease mutation database, Available at: <http://fabry-database.org/mutants/> , Accessed date: 19 October 2017.
12. The Human Gene Mutation Database (HGMD®), Available at: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA> , Accessed date: 19 October 2017.
13. International Fabry Disease Genotype-Phenotype Database (dbFGP), <http://dbfgp.org/dbFgp/fabry/> , Accessed date: 5 October 2017.
14. Genome Aggregation Database (gnomAD), Available at: <http://gnomad.broadinstitute.org> , Accessed date: 7 November 2017.
15. ClinVar Database, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> , Accessed date: 7 November 2017.
16. J. Lukas, A.K. Giese, A. Markoff, et al., Functional characterisation of alpha-galactosidase a mutations as a basis for a new classification system in Fabry disease, PLoS Genet. 9 (2013) e1003632.
17. C.M. Eng, D.P. Germain, M. Banikazemi, et al., Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement, Genet. Med. 8 (2006) 539–548.
18. R. Schiffmann, D.A. Hughes, G.E. Linthorst, et al., Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “kidney disease: improving global outcomes” (KDIGO) controversies conference, Kidney Int. 91 (2017) 284–293.
19. J.M. Politei, D. Bouhassira, D.P. Germain, et al., Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment, CNS Neurosci. Ther. 22 (2016) 568–576.

20. D.A. Laney, R.L. Bennett, V. Clarke, et al., Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors, *J. Genet. Couns.* 22 (2013) 555–564.
21. G.E. Linthorst, A.P. Burlina, F. Cecchi, et al., Recommendations on reintroduction of agalsidase beta for patients with Fabry disease in Europe, following a period of shortage, *JIMD Rep.* 8 (2013) 51–56.
22. A. Gal, D.A. Hughes, B. Winchester, Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group, *J. Inherit. Metab. Dis.* 34 (2011) 509–514.
23. G.E. Linthorst, D.P. Germain, C.E. Hollak, et al., European Medicines Agency. Expert opinion on temporary treatment recommendations for Fabry disease during the shortage of enzyme replacement therapy (ERT), *Mol. Genet. Metab.* 102 (2011) 99–102.
24. A. Ortiz, J.P. Oliveira, C. Wanner, B.M. Brenner, S. Waldek, D.G. Warnock, Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults, *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 4 (2008) 327–336.
25. M. Biegstraaten, R. Arngrímsson, F. Barbey, et al., Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document, *Orphanet. J. Rare Dis.* 10 (2015) 36.
26. B.E. Smid, L. van der Tol, F. Cecchi, et al., Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance, *Int. J. Cardiol.* 177 (2014) 400–408.
27. L. van der Tol, D. Cassiman, G. Houge, et al., Uncertain diagnosis of Fabry disease in patients with neuropathic pain, angiokeratoma or cornea verticillata: consensus on the approach to diagnosis and follow-up, *JIMD Rep.* 17 (2014) 83–90.
28. L. van der Tol, E. Svarstad, A. Ortiz, et al., Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis, *Mol. Genet. Metab.* 114 (2015) 242–247.
29. M. Arends, G.E. Linthorst, C.E. Hollak, M. Biegstraaten, Discontinuation of enzyme replacement therapy in Fabry disease in the Dutch cohort, *Mol. Genet. Metab.* 117 (2016) 194–198.
30. R.J. Hopkin, J.L. Jefferies, D.A. Laney, et al., The management and treatment of children with Fabry disease: a United States-based perspective, *Mol. Genet. Metab.* 117 (2016) 104–113.
31. J. Lakoma, R. Rimondini, V. Donadio, R. Liguori, M. Caprini, Pain related channels are differentially expressed in neuronal and non-neuronal cells of glabrous skin of Fabry knockout male mice, *PLoS One* 9 (2014) e108641.
32. D.P. Germain, P. Avan, A. Chassaing, P. Bonfils, Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients, *BMC Med. Genet.* 3 (2002) 10.
33. B. Najafian, E. Svarstad, L. Bostad, et al., Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease, *Kidney Int.* 79 (2011) 663–670.
34. A. Ortiz, B. Cianciaruso, M. Cizmarik, et al., End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry, *Nephrol. Dial. Transplant.* 25 (2010) 769–775.
35. C. Kampmann, A. Linhart, F. Baehner, et al., Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy, *Int. J. Cardiol.* 130 (2008) 367–373.
36. P. Boutouyrie, S. Laurent, B. Laloux, O. Lidove, J.P. Grunfeld, D.P. Germain, Arterial remodelling in Fabry disease, *Acta Paediatr. Suppl.* 91 (2002) 62–66.
37. E. Kolodny, A. Fellgiebel, M.J. Hilz, et al., Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge, *Stroke* 46 (2015) 302–313.
38. F.E. Bolsover, E. Murphy, L. Cipolotti, D.J. Werring, R.H. Lachmann, Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review, *J. Inherit. Metab. Dis.* 37 (2014) 177–187.
39. C.K. Svensson, U. Feldt-Rasmussen, V. Backer, Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation - a systematic review, *Eur. Clin. Respir. J.* 2 (2015 Jun 26), <http://dx.doi.org/10.3402/ecrj.v2.26721>.

40. C.H. Orteu, T. Jansen, O. Lidove, et al., Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey, *Br. J. Dermatol.* 157 (2007) 331–337.
41. D.P. Germain, K. Benistan, P. Boutouyrie, C. Mutschler, Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease, *Clin. Genet.* 68 (2005) 93–95.
42. J. Cox-Brinkman, A. Vedder, C. Hollak, et al., Three-dimensional face shape in Fabry disease, *Eur. J. Hum. Genet.* 15 (2007) 535–542. [43] C. Tøndel, L. Bostad, K.K. Larsen, et al., Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 24 (2013) 137–148.
44. R. Skrunes, C. Tøndel, S. Leh, et al., Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 12 (2017) 1470–1479.
45. M. Namdar, Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease, *Front. Cardiovasc. Med.* 3 (2016) 7
46. A. Ortiz, J.P. Oliveira, S. Waldek, D.G. Warnock, B. Cianciaruso, C. Wanner, Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy, *Nephrol. Dial. Transplant.* 23 (2008) 1600–1607.
47. M.R. Patel, F. Cecchi, M. Cizmarik, et al., Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the Fabry registry, *J. Am. Coll. Cardiol.* 57 (2011) 1093–1099.
48. K. Sims, J. Politei, M. Banikazemi, P. Lee, Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry, *Stroke* 40 (2009) 788–794.
49. S. Waldek, M.R. Patel, M. Banikazemi, R. Lemay, P. Lee, Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry, *Genet. Med.* 11 (2009) 790–796.
50. H.C. Wilson, R.J. Hopkin, P.C. Madueme, et al., Arrhythmia and clinical cardiac findings in children with Anderson-Fabry disease, *Am. J. Cardiol.* 120 (2017) 251–255.
51. D.P. Germain, E. Brand, A. Burlina, et al., Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female Fabry patients: a multicenter Fabry Registry study, *Mol. Genet. Genomic. Med.* (2018) (accepted for publication).
52. V. Patel, C. O'Mahony, D. Hughes, et al., Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry disease, *Heart* 101 (2015) 961–966.
53. P.B. Deegan, A.F. Baehner, M.A. Barba Romero, et al., Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey, *J. Med. Genet.* 43 (2006) 347–352.
54. A. Linhart, C. Kampmann, J.L. Zamorano, et al., Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry Outcome Survey, *Eur. Heart J.* 28 (2007) 1228–1235.
55. A. Ortiz, A. Abiose, D.G. Bichet, et al., Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry, *J. Med. Genet.* 53 (2016) 495–502.
56. R.J. Desnick, D.O. Dohenya, B. Chen, et al., Fabry disease: the α -galactosidase A (GLA) c.427G > A (A143T) mutation, effect of the 5'-10C > T polymorphism, *Mol. Genet. Metab.* 114 (2015) S37.
57. W.L. Hwu, Y.H. Chien, N.C. Lee, 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.* 30 (2009) 1397–1405.
58. S. Ferreira, A. Ortiz, D.P. Germain, et al., The alpha-galactosidase A p.Arg118Cys variant does not cause a Fabry disease phenotype: data from individual patients and family studies, *Mol. Genet. Metab.* 114 (2015) 248–258.
59. M. Niemann, A. Rolfs, A. Giese, et al., Lyso-Gb3 indicates that the alpha-galactosidase A mutation D313Y is not clinically relevant for Fabry disease, *JIMD Rep.* 7 (2013) 99–102.
60. L. van der Tol, B.E. Smid, B.J. Poorthuis, et al., A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance, *J. Med. Genet.* 51 (2014) 1–9.
61. M. Niemann, A. Rolfs, S. Störk, et al., Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease, *Circ. Cardiovasc. Genet.* 7 (2014) 8–16.

62. J. Krämer, F. Weidemann, Biomarkers for diagnosing and staging of Fabry disease, *Curr. Med. Chem.* (2017 Jun 16), <http://dx.doi.org/10.2174/0929867324666170616102112>.
63. C. Orssaud, J. Dufier, D.P. Germain, Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients, *Ophthalmic Genet.* 24 (2003) 129–139.
64. C.M. Eng, N. Guffon, W.R. Wilcox, et al., Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 9–16.
65. R. Schiffmann, J.B. Kopp, H.A. Austin 3rd et al., Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial, *JAMA* 285 (2001) 2743–2749.
66. R. Schiffmann, M. Ries, M. Timmons, J.T. Flaherty, R.O. Brady, Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting, *Nephrol. Dial. Transplant.* 21 (2006) 345–354.
67. D.P. Germain, S. Waldek, M. Banikazemi, et al., Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18 (2007) 1547–1557.
68. D.P. Germain, J. Charrow, R.J. Desnick, et al., Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease, *J. Med. Genet.* 52 (2015) 353–358.
69. D.G. Warnock, A. Ortiz, M. Mauer, et al., Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation, *Nephrol. Dial. Transplant.* 27 (2012) 1042–1049.
70. M. West, K. Nicholls, A. Mehta, et al., Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 20 (2009) 1132–1139.
71. M. Beck, D. Hughes, C. Kampmann, et al., Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry outcome survey analysis, *Mol. Genet. Metab. Rep.* 3 (2015) 21–27.
72. D.P. Germain, F. Weidemann, A. Abiose, et al., Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry, *Genet. Med.* 15 (2013) 958–965.
73. F. Weidemann, M. Niemann, S. Störk, et al., Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications, *J. Intern. Med.* 274 (2013) 331–341.
74. C. Kampmann, A. Perrin, M. Beck, Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment, *Orphanet. J. Rare Dis.* 10 (2015) 125.
75. M. Banikazemi, J. Bultas, S. Waldek, et al., Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial, *Ann. Intern. Med.* 146 (2007) 77–86.
76. M. Arends, F.A. Wijburg, C. Wanner, et al., Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease, *Mol. Genet. Metab.* 121 (2017) 157–161.
77. K. Lee, X. Jin, K. Zhang, et al., A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease, *Glycobiology* 13 (2003) 305–313.
78. H. Sakuraba, M. Murata-Ohsawa, I. Kawashima, et al., Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice, *J. Hum. Genet.* 51 (2006) 180–188.
79. P.B. Deegan, Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses, *J. Inherit. Metab. Dis.* 35 (2012) 227–243.
80. O. Goker-Alpan, M.J. Gambello, G.H. Maegawa, et al., Reduction of plasma globotriaosylsphingosine levels after switching from agalsidase alfa to agalsidase beta as enzyme replacement therapy for Fabry disease, *JIMD Rep.* 25 (2015) 95–106.
81. G.E. Linthorst, C.E. Hollak, W.E. Donker-Koopman, A. Strijland, J.M. Aerts, Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta, *Kidney Int.* 66 (2004) 1589–1595.

82. S. Nakano, T. Tsukimura, T. Togawa, et al., Rapid immunochromatographic detection of serum anti-alpha-galactosidase a antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy, *PLoS One* 10 (2015) e0128351.
83. M. Lenders, J. Stypmann, T. Duning, B. Schmitz, S.M. Brand, E. Brand, Serummediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 27 (2016) 256–264.
84. W.R. Wilcox, M. Banikazemi, N. Guffon, et al., Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease, *Am. J. Hum. Genet.* 75 (2004) 65–74.
85. J.E. Wraith, A. Tytki-Szymanska, N. Guffon, et al., Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease, *J. Pediatr.* 152 (2008) 563–570.
86. D. Bodensteiner, C.R. Scott, K.B. Sims, G.M. Shepherd, R.D. Cintron, D.P. Germain, Successful reinstatement of agalsidase beta therapy in Fabry disease patients with previous IgE-antibody or skin-test reactivity to the recombinant enzyme, *Genet. Med.* 10 (2008) 353–358.
87. KDIGO, Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), *Kidney Int. Suppl.* 76 (2009) 1–121.
88. KDIGO, 2012 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease, *Kidney Int. Suppl.* 2 (2012) 337–405.
89. KDIGO, Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease, Available at: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO%20Lipid%20Management%20Guideline%202013.pdf, (2013) , Accessed date: 19 October 2017.
90. KDIGO, 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, *Kidney Int. Suppl.* 3 (2013) 1–150.
91. D.P. Germain, D.A. Hughes, K. Nicholls, et al., Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat, *N. Engl. J. Med.* 375 (2016) 545–555.
92. E.R. Benjamin, M.C. Della Valle, X. Wu, et al., The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat, *Genet. Med.* 19 (2017) 430–438.
93. D.A. Hughes, K. Nicholls, S.P. Shankar, 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.* 54 (2017) 288–296.
94. M. Arends, C.E. Hollak, M. Biegstraaten, Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature, *Orphanet. J. Rare Dis.* 10 (2015) 77.
95. P.M. Elliott, A. Anastasakis, M.A. Borger, et al., 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy, *Eur. Heart J.* 35 (2014) 2733–2779.
96. F. Weidemann, S.K. Maier, S. Stork, et al., Usefulness of an implantable loop recorder to detect clinically relevant arrhythmias in patients with advanced Fabry cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.* 118 (2016) 264–274.
97. R. Skrunes, E. Svarstad, K. Kampevold Larsen, S. Leh, C. Tøndel, Reaccumulation of globotriaosylceramide in podocytes after agalsidase dose reduction in young Fabry patients, *Nephrol. Dial. Transplant.* 32 (2017) 807–813.
98. M. Niemann, S. Herrmann, K. Hu, et al., Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment, *JACC Cardiovasc. Imag.* 4 (2011) 592–601.
99. A. Holmes, D. Laney, A retrospective survey studying the impact of Fabry disease on pregnancy, *JIMD Rep.* 21 (2015) 57–63.
100. D.A. Laney, P.M. Fernhoff, Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history, *J. Genet. Couns.* 17 (2008) 79–83.
101. R.Y. Wang, O.A. Bodamer, M.S. Watson, W.R. Wilcox, Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals, *Genet. Med.* 13 (2011) 457–484.

102. P.V. Hopkins, C. Campbell, T. Klug, S. Rogers, J. Raburn-Miller, J. Kiesling, Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri, *J. Pediatr.* 166 (2015) 172–177.
103. T.P. Mechtler, S. Stary, T.F. Metz, et al., Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria, *Lancet* 379 (2012) 335–341.
104. A.B. Burlina, G. Polo, L. Salviati, et al., Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy, *J. Inherit. Metab. Dis.* (2017 Nov 15), <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-017-0098-3>.
105. Y.H. Chien, N.C. Lee, S.C. Chiang, R.J. Desnick, W.L. Hwu, Fabry disease: incidence of the common later-onset alpha-galactosidase A IVS4+919G— > A mutation in Taiwanese newborns—superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations, *Mol. Med.* 18 (2012) 780–784.
106. M.G. Bouwman, M.H. de Ru, G.E. Linthorst, C.E. Hollak, F.A. Wijburg, M.C. van Zwieten, Fabry patients' experiences with the timing of diagnosis relevant for the discussion on newborn screening, *Mol. Genet. Metab.* 109 (2013) 201–207.
107. E.C. Lisi, S. Gillespie, D. Laney, N. Ali, Patients' perspectives on newborn screening for later-onset lysosomal storage diseases, *Mol. Genet. Metab.* 119 (2016) 109–114.
108. S. Macklin, D. Laney, E. Lisi, A. Atherton, E. Smith, The psychosocial impact of carrying a debated variant in the GLA gene, *J. Genet. Couns.* 27 (2018) 217–224.

Залучення нирок у патологічний процес у дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі: прояви, діагностика і лікування

1. Прояви з боку нирок

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – це серйозне і поширене ускладнення ХФ. Субклінічне залучення нирок у патологічний процес у дітей з класичною формою ХФ характеризується накопиченням гліколіпідів у клітинах нирок (включаючи ендотеліальні та мезангіальні клітини, подоцити і епітеліальні клітини ниркових каналців), а також ушкодженням подоцитів - високодиференційованих епітеліальних клітин^{1,2}. Накопичення гліколіпідів виявляють у тканині плаценти³ і в нирках ураженого плода⁴. Патологічні зміни в нирках в вигляді згладжування ніжок подоцитів визначають вже в ранньому дитинстві, до появи альбумінурії або протеїнурії та до того, як стане очевидним погіршення функції нирок (уповільнення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)), зумовлене інтерстиціальним фіброзом, гломерулосклерозом і атрофією каналців^{1,5}. У дітей з класичною формою ХФ накопичення глоботріазилцераміду (GL-3) в подоцитах зростає з віком і корелює зі згладжуванням ніжок (збільшенням ширини) подоцитів як індикатором стресу або їх ураження, а також - з рівнем протеїнурії^{5,6}. Для жінок, гетерозиготних для мутацій гену GLA, характерна варіабельність у накопиченні GL-3 в подоцитах, що впливає на ступінь згладжування ніжок подоцитів⁷. Визначення змін в ніжках подоцитів у пацієнтів обох статей може відповідати «прихованому (німому) терапевтичному вікну» оптимального призначення ФЗТ до того, як виникли прогресивні симптоми ураження органу, такі як явна протеїнурія^{2,5,8-10}.

Коментар робочої групи:

Наголошується на обов'язковому обстеженні для виключення ХФ чоловіків з ХХН неуточненого генезу з маніфестацією патології нирок у віці до 50-ти років [2]. У жінок з ХХН неуточненого генезу необхідність обстеження не така категорична (пропозиція), але стосується всіх вікових груп.

При дослідженні нефробиопату на субклінічній стадії (без альбумінурії) накопичення субстрату виявляють в подоцитах та епітелії дистальних каналців та петлі Генле [23,42,45]. При електронній мікроскопії з високим ступенем збільшення ці накопичення представляють собою осмофільні депозити (так звані "мієлінові фігури": множинні тільця з послідовними електронно-щільними та "прозорими" шарами, розташованими концентрично або у вигляді завитків, "зебри"). Приводом для їх утворення може бути і використання окремих лікарських засобів поза ХФ (зокрема - hydroxylchloroquine, chloroquine, amiodarone), що треба враховувати при опитуванні хворого.

2. Оцінка

Рекомендовані методи оцінки і терміни моніторингу у дорослих пацієнтів з ХФ наведені у **Таблиці 5**.

2.1. Визначення стадії хронічної хвороби нирок

ХХН у дорослих пацієнтів з класичною формою ХФ має оцінюватися і класифікуватися за стадіями відповідно до чинних критеріїв визначення стадії ХХН згідно з консенсусом експертів організації «Хвороби нирок: покращення клінічних наслідків у світі» (KDIGO) (**Рис. 7**)¹¹. Оцінка ШКФ дозволяє встановити категорію «G» згідно класифікації ХХН за параметрами «причина, рівень ШКФ і рівень альбумінурії» (CGA). Розрахункову ШКФ (рШКФ) і, в ідеалі, реальні (виміряні) зміни ШКФ потрібно визначати з ранніх стадій хвороби нирок¹². Застосування йогексолу є найбільш придатним методом

для вимірювання ШКФ і може бути використаним у дітей^{1,5}. У дорослих найбільш точною формулою для розрахунку ШКФ є СКД-ЕРІ (Групи співпраці з епідеміології ХХН), особливо при збереженій

Дослідження рівня альбумінурії визначає категорію «А» при класифікації ХХН за параметрами СGA. Альбумінурію потрібно оцінювати в добовій порції сечі, якщо це можливо. Альтернативним показником, менш чутливим для раннього виявлення ураження нирок, є визначення протеїнурії. Для оцінки протеїнурії збір нічної порції сечі може бути більш практичним, ніж збір сечі за добу. Можливе дослідження альбумінурії і протеїнурії у разовому зразку сечі з корекцією на рівень креатиніну в сечі. У дорослих пацієнтів стандартні порогові рівні для категорії А3 згідно KDIGO становлять 300 мг/г креатиніну або 300 мг/добу для альбумінурії, 0,5 г/г креатиніну або 0,5 г/добу для протеїнурії¹¹. Проте альбумінурія >30 мг/добу або >30 мг/г креатиніну вже є патологічною (категорія А2), і може супроводжувати нормальні рівні протеїнурії.

Рис. 7 Чинні критерії визначення стадії ХХН згідно з KDIGO за рШКФ і співвідношенням альбумін/креатинін сечі¹³. Кольори відображають відносний ризик прогресування ХХН: зелений – низький ризик (за відсутності інших маркерів хвороби нирок ХХН відсутня); жовтий – помірно підвищений ризик; помаранчевий – високий ризик; червоний – дуже високий ризик. Різні категорії також відображають приблизно подібний ризик смерті з будь-яких причин і смерті з серцево-судинних причин. Товстіші горизонтальні та вертикальні лінії представляють собою пороги для діагностики ХХН на основі альбумінурії та ШКФ.

Стадія ХХН (ШКФ: категорія)	Категорія альбумінурії (мг/доба або співвідношення мг альбуміну на 1 г креатиніну сечі)		
	A1 (<30)	A2 (30-300)	A3 (>300)
I (≥90: G1)	ХФ: тип 1 (класичний)		
II (60-89: G2)	ХФ: тип 1 (класичний)		
IIIa (45-59: G3a)			
IIIб (30-44: G3b)			
IV (15-29: G4)			
V (<15: G5)			

ХХН хронічна хвороба нирок; (р)ШКФ (розрахункова) швидкість клубочкової фільтрації; KDIGO організація «Хвороби нирок: покращення клінічних наслідків у світі».

Зазвичай пацієнти з категоріями G1/A1 або G2/A1 не вважаються такими, що мають ХХН, якщо тільки вони не мають гістологічних патологічних змін у нирковій тканині. Усі пацієнти чоловічої статі із класичною формою хвороби Фабрі мають гістологічні патологічні зміни у нирковій тканині і, отже, вважаються такими, що мають ХХН, навіть якщо рівні креатиніну в сироватці крові та альбумінурії є нормальними (Адаптовано [11]).

Коментар робочої групи:

Для розрахунку ШКФ у осіб старше 18-ти років використовують формулу СКД-ЕРІ з корекцією за віком пацієнтів старше 40 років: кожен рік (-1) мл/хв./1.73 м² за рік [30]; у дітей застосовують формулу Шварца (Bedside Schwartz).

2.2. Біопсія нирки

Значущість і показання для проведення біопсії нирки залишаються певною мірою суперечливими. У пацієнтів чоловічої і жіночої статі оцінка тяжкості існуючого ушкодження тканин дає можливість виконати початкову оцінку хвороби до ініціації ФЗТ і може мати певне значення у прийнятті клінічних рішень, особливо у пацієнтів чоловічої статі і гетерозиготних пацієнтів з варіантами гена GLA невідомого значення (VUS) або із фенотипами з пізнім початком¹⁴. Біопсія нирки може бути доцільною у окремих пацієнтів

навіть за відсутності протеїнурії, оскільки згладжування ніжок подоцитів іноді передує альбумінурії. Проведення нефробиопсії доцільно у випадку неочікуваної незадовільної відповіді на ФЗТ або для визначення можливої супутньої патології нирок, якщо спостерігається раптове зниження функції нирок або збільшення протеїнурії чи розвиток нефротичного синдрому. Біопсія нирок, проведена досвідченим спеціалістом із залученням сучасного радіологічного контролю (візуалізація нирки), стає все більш безпечною процедурою у повсякденній практиці¹⁵. Перед її виконанням рекомендовано оцінити переваги цієї інвазивної процедури та її ризику.

3. Лікування

Лікування нефропатії у дорослих пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою і мають підтверджений діагноз ХФ, передбачає початкове визначення стадії ХХН, ідентифікацію і лікування проявів та ускладнень ХХН. Після цієї оцінки слід розпочати ФЗТ і допоміжну терапію, змінити спосіб життя і режим харчування (обмежене вживання натрію) з метою контролю протеїнурії та інших ускладнень ХХН, зокрема - підвищений серцево-судинний ризик, артеріальну гіпертензію, порушення мінерального обміну у кістках, пов'язані з ХХН (СКД-МВД). Слід дотримуватися чинних настанов^{13,16,17}. Рекомендовано регулярно оцінювати функцію нирок, ключові прояви ХХН та ефективність лікування. Для пацієнтів з нирковою недостатністю трансплантація є терапією вибору, як і у загальній популяції пацієнтів із нирковою недостатністю. У пацієнтів з ХФ після трансплантації відмічалися кращі клінічні наслідки, ніж у тих, хто отримує діаліз^{18,19}.

3.1. Ферментозамісна терапія

У дорослих пацієнтів з підтвердженими ознаками патологічних змін нирок, клінічними проявами ураження нирок (альбумінурія >30 мг/добу або >30 мг/г креатиніну) або порушенням функції нирок (уповільнена ШКФ) ФЗТ із застосуванням агалсидази альфа або агалсидази бета має бути розпочата якомога раніше. На прогресування хвороби має значний вплив вік: старші пацієнти, особливо ті, які розпочали ФЗТ у похилому віці, реагують на ФЗТ не так добре, як більш молоді^{2,10,20}. Тобто у пацієнтів з ХФ існує обмежене «вікно можливостей», в рамках якого ФЗТ може стабілізувати функцію нирок⁵. На сьогоднішній день експерти вважають, що пацієнти з пізньою або термінальною стадією хвороби нирок все ще можуть отримувати користь від ФЗТ завдяки зменшенню впливу патологічного процесу на серце при ХФ та інших ознак, які за відсутності лікування будуть прогресувати. ФЗТ у пацієнтів, що знаходяться на діалізі, та у пацієнтів після трансплантації також може знизити частоту кардіальних і неврологічних ускладнень, хоча клінічних доказів на підтримку цієї стратегії в даний час немає. У Додатку F розглядається питання щодо застосування ФЗТ під час або після гемодіалізу.

3.2. Допоміжна терапія

Для ефективного лікування ХХН, обумовленої нефропатією Фабрі, необхідне агресивне лікування альбумінурії. Існують чіткі докази того, що альбумінурія (яку іноді визначають як протеїнурію) є фактором ризику прогресування хвороби^{21,22}, і результати досліджень свідчать, що застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) або інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), яке знижує рівень альбумінурії, може зменшити уповільнення ШКФ на тлі прийому агалсидази бета 1,0 мг/кг кожні 2 тижні²³. Одне клінічне дослідження показало, що досягнення цільового рівня співвідношення білок/креатинін сечі $\leq 0,5$ г/г на тлі антипротеїнуричної терапії сприяє кращому збереженню функції нирок у групі пацієнтів, які отримували агалсидазу бета²⁴. Ґрунтуючись на цих даних і на сучасному розумінні ролі протеїнурії/альбумінурії та блокаторів РАС у загальній популяції пацієнтів з ХХН без ХФ, рекомендовано титрувати дози блокаторів РАС до зниження співвідношення альбумін/креатинін сечі до ≤ 300 мг/г (що приблизно відповідає співвідношенню білок/креатинін сечі $< 0,5$ г/г), якщо вихідний рівень альбумінурії становив > 300 мг/г, і до < 30 мг/г, якщо вихідний рівень був у межах 30–300 мг/г. Для зниження альбумінурії рекомендовано змінити режим харчування зі зменшенням споживання натрію та розпочати терапію із застосуванням інгібітора АПФ або блокатора

рецепторів ангіотензину (БРА), якщо вони задовільно переносяться, навіть у нормотензивних пацієнтів²⁴. Для мінімізації ризику артеріальної гіпотензії у нормотензивних пацієнтів терапія із застосуванням інгібітора АПФ або БРА має бути розпочата із найменшої можливої дози, яка має прийматися на ніч, із подальшим титруванням залежно від терапевтичної відповіді.

Доцільно проводити моніторинг рівнів 25ОН-вітаміну D у пацієнтів з нефропатією при ХФ і коригувати будь-який виявлений аліментарний дефіцит вітаміну D у межах рутинного ведення пацієнтів¹⁶. Дефіцит вітаміну D часто відмічають у пацієнтів із ХФ, він асоційований із несприятливими серцево-судинними наслідками та гіршими наслідками з боку нирок²⁵. Недостатнє знаходження на сонці або недостатнє споживання цього вітаміну з їжею у зв'язку з симптомами ХФ можуть бути обтяжливими факторами. Існують доклінічні дані і результати обсерваційних клінічних досліджень, які свідчать про зв'язок між дефіцитом вітаміну D, протеїнурією і несприятливими серцево-судинними наслідками у загальній популяції²⁶. Відомо, що в культивованих подоцитах активатори рецепторів вітаміну D зменшували фіброз, обумовлений глоботріазилсфінгозином (lyso-GL-3)²⁷. Дані невеликого обсерваційного дослідження у пацієнтів із ХФ вказують на те, що включення парікальцitolу до допоміжної терапії знижує рівень альбумінурії²⁸; це підтверджують дані дослідження за участю пацієнтів із діабетичною нефропатією²⁹. Проте парікальцитол не включено до стандартних засобів лікування альбумінурії і вплив його тривалого застосування на функцію нирок невідомий. Тобто роль цього препарату у коригуванні альбумінурії при ХФ залишається неясною. Також можна розглядати можливість призначення терапевтичних доз вітаміну D або активаторів рецепторів вітаміну D у випадку порушення мінерального обміну у кістках, пов'язаних з ХХН (СКД-MBD).

Доцільно застосування специфічних рекомендацій з ведення пацієнтів з ХХН стосовно досягнення цільових рівнів артеріального тиску і терапії статинами (з езетимібом або без нього)^{13,16,17}, якщо не з'являться конкретні доказові дані про протилежне за результатами досліджень у популяції пацієнтів з ХФ. У зв'язку з цим KDIGO¹³ пропонує наступні цільові рівні артеріального тиску для пацієнтів з хворобою нирок з протеїнурією, які не отримують діаліз: «Ми пропонуємо, що дорослих пацієнтів без цукрового діабету з ХХН і екскрецією альбуміну з сечею на рівні 30–300 мг/24 години (або еквівалентному [...]), чий систолічний артеріальний тиск при вимірюванні лікарем стабільно становить ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний ≥ 80 мм рт. ст., слід лікувати за допомогою засобів для зниження артеріального тиску для підтримання артеріального тиску, при якому систолічний тиск стабільно < 130 мм рт. ст. і діастолічний на рівні < 80 мм рт. ст. (2D)» і «Ми пропонуємо, що дорослих пацієнтів без цукрового діабету з ХХН і екскрецією альбуміну з сечею на рівні > 300 мг за 24 години (або еквівалентному [...]), чий систолічний артеріальний тиск при вимірюванні лікарем стабільно становить ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний ≥ 80 мм рт. ст., слід лікувати за допомогою засобів для зниження артеріального тиску для підтримання артеріального тиску, при якому систолічний тиск стабільно < 130 мм рт. ст. і діастолічний < 80 мм рт. ст. (2C)». Хоча наразі не проводилися клінічні дослідження, які б спеціально оцінювали користь зниження артеріального тиску при ХФ, також немає ніяких доказових даних, які б свідчили, що потенційна користь контролю артеріального тиску у пацієнтів з ХФ і у загальній популяції може відрізнятись. Таким чином, оскільки контроль артеріального тиску у загальній популяції супроводжується покращенням збереження функції нирок і зниженням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, це може мати потенційну користь для пацієнтів з ХФ, оскільки описана користь такого лікування щодо зменшення ризику розвитку ГЛШ і частоти інсульту.

Перелік літератури

1. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008;51:767–776.
2. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:137–148.
3. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JM, Hollak CE. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:106–111.
4. Tsutsumi O, Sato M, Sato K, et al. Early prenatal diagnosis of inborn error of metabolism: a case report of a fetus affected with Fabry's disease. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1985;11:39–45.
5. Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron* 2015;129:16–21.
6. Najafian B, Svarstad E, Bostad L, et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011;79:663–670.
7. Mauer M, Glynn E, Svarstad E, et al. Mosaicism of podocyte involvement is related to podocyte injury in females with Fabry disease. *PLoS One* 2014;9:e112188.
8. Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, et al. One year of enzyme replacement therapy reduces globotriaosylceramide inclusions in podocytes in male adult patients with Fabry disease. *PLoS One* 2016;11:e0152812.
9. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015;3:21–27.
10. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, et al. Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1470–1479.
11. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
12. Rombach SM, Baas MC, ten Berge IJ, et al. The value of estimated GFR in comparison to measured GFR for the assessment of renal function in adult patients with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2549–2556.
13. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337–405.
14. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab* 2015;114:242–247.
15. Tøndel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988–2010. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1591–1597.
16. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;76:1–121.
17. KDIGO 2013 clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. Available at: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO%20Lipid%20Management%20Guideline%202013.pdf. Accessed October 19, 2017.
18. Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM, et al. Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:379–385.
19. Cybulla M, Kurschat C, West M, et al. Kidney transplantation and enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *J Nephrol* 2013;26:645–651.
20. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353–358.
21. 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;5:2220–2228.
22. 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;27:1042–1049.

23. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2609–2617.
24. 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;52:860–866.
25. Drechsler C, Schmiedeke B, Niemann M, et al. Potential role of vitamin D deficiency on Fabry cardiomyopathy. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:289–295.
26. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, et al. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2850–2865.
27. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1797–1802.
28. Pisani A, Sabbatini M, Duro G, Colomba P, Riccio E. Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in Fabry disease patients: a prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:661–666.
29. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543–1551.

Залучення серця у патологічний процес у дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі: прояви, діагностика і лікування

1. Прояви з боку серця

Серце часто залучається у патологічний процес при ХФ з патологічними змінами серцевих тканин, які можуть бути ідентифіковані, і кардіальними симптомами, які є поширеними у пацієнтів обох статей¹⁻⁹. Точні патогенетичні механізми цього процесу недостатньо зрозумілі. Накопичення глоботріазилцераміду (GL-3) в кардіоміоцитах, специфічні трофічні фактори і мікроциркуляторна ішемія відіграють свою роль в ушкодженні тканин, призводячи до запалення, концентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) і, зрештою, до замісного фіброзу серця¹⁰. ГЛШ зазвичай розвивається на третьому десятилітті життя або пізніше і, як правило, має форму концентричної гіпертрофії¹¹. Найбільш ранні клінічні прояви з боку серця включають зміни інтервалу PR, брадикардію у стані спокою та незначні порушення діастолічного наповнення. У багатьох пацієнтів розвиваються симптоми серцевої недостатності (задишка), більшість із них відповідають діагностичним критеріям серцевої недостатності зі збереженням нормальної фракції викиду, включаючи наявність підвищених рівнів біомаркерів, таких як мозковий натрійуретичний пептид (BNP), N-термінальний фрагмент BNP (NT-proBNP) або високочутливий тропонін (hs-TNT)¹². У деяких пацієнтів спостерігають знижену здатність до фізичних навантажень внаслідок хронотропної некомпетентності. При ХФ часто відмічають наявність стенокардії (у 13 із 46 досліджуваних пацієнтів), при цьому електрокардіограма з фізичним навантаженням показує ознаки ішемії міокарда¹³, підкреслюючи патологію дрібних судин. Звуження вихідного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ) спостерігається при ХФ нечасто¹¹, хоча у певній підгрупі пацієнтів може розвиватися значуща обструкція у стані спокою або при фізичному навантаженні¹⁴. Збільшення розмірів лівого шлуночка і зниження фракції викиду можуть виникати на пізніх стадіях хвороби, що супроводжується клінічними ознаками застійної серцевої недостатності¹⁵. У пацієнтів з ХФ можуть формуватися клапанні вади серця, серед яких найчастіше відмічається незначна недостатність мітрального клапану¹⁶. Ретроспективне дослідження 478 випадків з проведенням магнітно-резонансної томографії показало, що пацієнти з ХФ мали непропорційно виражену гіпертрофію папілярних м'язів лівого шлуночка порівняно зі здоровими особами з контрольної групи і пацієнтами з ГЛШ без ХФ¹⁷. Ураження серця на пізніх стадіях і фіброз можуть призвести до розвитку небезпечних для життя серцевих аритмій, включаючи зловиясну шлуночкову тахіаритмію¹⁸ і фібриляцію передсердь^{4,10}. Значною проблемою для пацієнтів може стати хронічна втомлюваність. У пацієнтів жіночої статі її наявність корелює з падінням діастолічного тиску при виконанні стрес-тесту на біговій доріжці¹⁹. В цьому випадку необхідно виключити додаткові можливі причини, які піддаються лікуванню (наприклад, гіпотиреоз, анемія).

2. Оцінка

Рекомендовані методи оцінки і терміни моніторингу пацієнтів з ХФ показано у **табл.**

13.

Через дуже високий ризик розвитку потенційно небезпечних аритмій, порушень провідності і фібриляції передсердь пацієнти з ХФ повинні бути обстежені при встановленні діагнозу з подальшим проведенням моніторингу за Холтером (протягом 48 годин), ехо- і електрокардіографії. Пристрої, які дозволяють проводити моніторинг протягом більш тривалих періодів часу (30-денні монітори, імплантовані петльові реєстратори), можуть значно збільшити ймовірність виявлення аритмії. У пацієнтів з QRS \geq 110 мс слід виключати наявність брадиаритмій²⁰.

Ехокардіографія допомагає задокументувати характер ГЛШ (з або без ВТЛШ) і ступінь діастолічної дисфункції. На пізніх стадіях хвороби Фабрі ехокардіографія може

виявити порушення скорочуваності стінок (типові задньолатеральні рубцеві зміни), перехід до термінальної стадії кардіоміопатії з дилатацією лівого шлуночка або значущою недостатністю клапанів (особливо у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і асинхронією, викликаною порушеннями провідності по правому шлуночку). Іноді ураження клапанів можуть бути клінічно значущими; спостерігали випадки, коли виражений пролапс мітрального клапана потребував оперативного втручання.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця з контрастуванням гадолінієм є корисним для визначення як ступеня гіпертрофії шлуночків, так і наявності прогресуючого рубцювання і фіброзу стінки шлуночка. За можливістю МРТ повинна бути включена у рутинний клінічний моніторинг дорослих пацієнтів з ХФ, особливо з кардіальними змінами. Гадолінієве контрастування у пізній фазі (LGE) може спостерігатися у пацієнтів зі значним замісним фіброзом серця, який зазвичай спочатку уражає середній шар міокарда задньолатеральної стінки лівого шлуночка, потім поширюється до трансмурального і більш поширеного фіброзу^{11,18}. У чоловіків із ХФ LGE, як правило, збігається з розвитком ГЛШ, але у жінок LGE може виявлятися за відсутності вираженої ГЛШ²¹. В недалекому майбутньому новітні методики, які використовують T1-картування при проведенні МРТ дозволять виконувати неінвазивну кількісну оцінку накопичення ліпідів та інтерстиційного фіброзу.

Незважаючи на наявність накопичення GL-3 в ендотеліальних клітинах судин, доказові дані, які підтверджують підвищення ризику ішемічної хвороби серця (та її ускладнень) серед пацієнтів з ХФ порівняно з загальною популяцією, наразі обмежені. Зокрема не спостерігалось збільшення частоти атеросклерозу. З огляду на це пацієнти з ХФ потребують ретельного спостереження на предмет розвитку ускладнень, пов'язаних із ішемічною хворобою серця, відповідно до рутинного клінічного ведення цих станів. Проте бета-блокатори і антагоністи кальцію, які сприяють зниженню частоти серцевих скорочень, слід застосовувати з обережністю.

3. Лікування

3.1. Ферментозамісна терапія

Докази вказують на те, що раннє лікування із застосуванням ФЗТ до розвитку значущого фіброзу міокарда може покращити ефективність лікування і зменшити у віддалений термін прогресування гіпертрофії серця у дорослих пацієнтів із ХФ^{3,22-25}. Було виявлено, що у чоловіків, які не отримували лікування, ризик швидкого збільшення маси лівого шлуночка зростає в 3,4 рази³. Проте нещодавно отримані дані свідчать, що прогресування існуючого замісного фіброзу не може бути зупинене ФЗТ¹⁸ і кращі клінічні наслідки притаманні пацієнтам з початком ФЗТ до розвитку значущого фіброзу^{24,26}. У дорослих пацієнтів з пізньою стадією ХФ, незважаючи на ФЗТ, продовжують розвиватися клінічно значущі небажані явища, у тому числі раптова серцева смерть²⁶.

3.2. Допоміжна терапія

Допоміжна терапія є критичним компонентом у лікуванні дорослих пацієнтів з ХФ із залученням серця у патологічний процес. Для пацієнтів із злоякісними аритміями (такими як стійка шлуночкова тахікардія) слід розглядати імплантацію кардіовертера-дефібрилятора. Пацієнтам з кардіоміопатією при ХФ часто імплантують кардіостимулятори^{20,27}. Повідомлялося про випадки трансплантації серця пацієнтам з термінальними стадіями кардіальних ускладнень при ХФ²⁸. У пацієнтів з вищими ступенями атріовентрикулярної блокади і брадикардії або хронотропної некомпетентності, як правило, застосовують постійну кардіостимуляцію²⁰. На сьогоднішній день експерти вважають, що пацієнти з фібриляцією передсердь мають отримувати ранню антикоагуляційну терапію; проте поточні системи оцінок (CHADS₂, CHA₂DS₂VASC) недооцінюють ризик системної емболізації у молодих пацієнтів чоловічої статі. У всіх пацієнтів з фібриляцією передсердь при ХФ незалежно від їхнього віку і статі необхідно розпочинати позитивну антикоагулянтну терапію. Рідкісні випадки звуження ВТЛШ, що призводить до значних градієнтів тиску, можна лікувати консервативно із застосуванням

верапамілу або за допомогою інтервенційних втручань, таких як септальна мієктомія або спиртова абляція. У випадку призначення бета-блокаторів слід ретельно контролювати стан через ризик поглиблення брадикардії та хронотропної некомпетентності. У типових дорослих пацієнтів слід розглянути застосування інгібітора АПФ або БРА. У пацієнтів із ХФ, які отримують ФЗТ, слід уникати застосування аміодарону через його потенційний інгібуючий вплив на активність α -GAL^{29,30}. Залишаються актуальними більш детальні експертні рекомендації стосовно різних терапевтичних рішень, які стосуються цього розділу.

Перелік літератури

1. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
3. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013;15:958–965.
4. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1093–1099.
5. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart* 2015;101:961–966.
6. Senechal M, Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet* 2003;63:46–52.
7. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006;43:347–352.
8. 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;28:1228–1235.
9. Wilson HC, Hopkin RJ, Madueme PC, et al. Arrhythmia and clinical cardiac findings in children with Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2017;120:251–255.
10. Weidemann F, Sanchez-Nino MD, Politei J, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:116.
11. Weidemann F, Ertl G, Wanner C, Krämer J. The Fabry cardiomyopathy – diagnostic approach and current treatment. *Curr Pharm Des* 2015;21:473–478.
12. Seydelmann N, Liu D, Krämer J, et al. High-sensitivity troponin: a clinical blood biomarker for staging cardiomyopathy in Fabry disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002839.
13. Chimenti C, Morgante E, Tanzilli G, et al. Angina in Fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail* 2008;1:161–169.
14. Calcagnino M, O'Mahony C, Coats C, et al. Exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with Anderson-Fabry disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:88–89.
15. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol* 2008;51:50–59.
16. Morrissey RP, Philip KJ, Schwarz ER. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. *Cardiovasc J Afr* 2011;22:38–44.
17. Kozor R, Nordin S, Treibel TA, et al. Insight into hypertrophied hearts: a cardiovascular magnetic resonance study of papillary muscle mass and T1 mapping. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1034–1040.
18. Krämer J, Niemann M, Störk S, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol* 2014;114:895–900.
19. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007;9:34–45.
20. O'Mahony C, Coats C, Cardona M, et al. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace* 2011;13:1781–1788.

21. Niemann M, Harmann S, Hu K, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:592–601.
22. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77–86.
23. Engelen MA, Brand E, Baumeister TB, et al. Effects of enzyme replacement therapy in adult patients with Fabry disease on cardiac structure and function: a retrospective cohort study of the Fabry Munster Study (FAMuS) data. *BMJ Open* 2012;2:1–6.
24. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524–529.
25. 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;10:125.
26. Weidemann F, Niemann M, Stork 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;274:331–341.
27. Acharya D, Robertson P, Kay GN, et al. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2012;35:738–740.
28. Verocai F, Clarke JT, Iwanochko RM. Case report: long-term outcome post-heart transplantation in a woman with Fabry's disease. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl3:S385–S387.
29. Replagal® Summary of Product Characteristics, 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf. Accessed October 19, 2017.
30. Fabrazyme® Prescribing Information, 2010. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103979s5135lbl.pdf. Accessed October 19, 2017.

Залучення периферичної нервової системи у патологічний процес у дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі: прояви, діагностика і лікування

1. Прояви з боку периферичної нервової системи

Неврологічні симптоми представлені нейропатичним болем внаслідок ушкодження дрібних нервових волокон периферичної нервової системи^{1,2} і є одними із найбільш ранніх і найпоширеніших клінічних проявів ХФ. Починаючи з раннього дитинства у пацієнтів виникають епізоди пекучого болю і поколювання (епізодичні дизестезії), особливо виражені в стопах, ногах і кистях рук, з проксимальною іррадіацією³. Серед пацієнтів, включених до Реєстру ХФ (Fabry Registry), 63% чоловіків/хлопчиків та 43% жінок/дівчат мають периферичні неврологічні симптоми або біль, середній вік появи яких становить 10,4 років у пацієнтів чоловічої статі і 14,2 років - жіночої⁴. Подібні дані повідомлялися і щодо пацієнтів, включених в Опитуванням щодо клінічних наслідків ХФ (Fabry Outcome Survey)^{5,6}. В іншому дослідженні у дітей з ХФ середній вік появи нейропатичного болю становив 7 років для хлопчиків і 9 років для дівчат⁷. Можуть виникати важкі больові кризи (кризи Фабрі), для яких характерні надзвичайно сильні напади нестерпного, ріжучого або "агонізуючого" болю тривалістю від кількох хвилин до кількох тижнів, що зазвичай супроводжуються стомлюваністю і незначним підвищенням температури тіла. Ці напади часто провокує фізична активність, навантаження, перебування на холоді або у спеці, підвищення температури тіла або стрес.

Інші поширені ранні неврологічні симптоми також потенційно пов'язані з пошкодженням дрібних нервових волокон вегетативної нервової системи і включають порушення потоутворення (гіпогідроз, який також може спричинятися накопиченням глоботріаозилцераміду (GL-3) в потових залозах), незадовільну терморегуляцію і порушення переносимості фізичних навантажень⁸. У пацієнтів з ХФ частіше ніж у загальній популяції виявляють феномен Рейно⁹, у них також висока частота синдрому зап'ястного каналу¹⁰. Вегетативна дисфункція, спричинена ХФ, може обумовлювати шлунково-кишкові симптоми (наприклад, біль, здуття живота, діарею).

2. Оцінка

Необхідне комплексне неврологічне обстеження, особливо перед початком ФЗТ і допоміжної терапії, для оцінки ступеню і тяжкості захворювання у дорослих пацієнтів. Тривалість, частота, тяжкість болю оцінюють за Коротким опитувальником щодо болю (Brief Pain Inventory) або Опитувальником Мак-Гілла щодо болю (McGill Pain Inventory)¹¹. Нещодавно було розроблено і валідовано Вюрцбургський опитувальник щодо болю при ХФ (Würzburg Fabry Pain Questionnaire) для моніторингу болю у дорослих пацієнтів¹². Доступні електрофізіологічні і клінічні методи оцінки, але деякі нейрофізіологічні обстеження можуть мати обмежену діагностичну цінність. Найкориснішими для виявлення або підтвердження клінічного діагнозу ХФ у пацієнтів, у яких ще не було встановлено діагноз, є визначення переносимості холоду і спеки, визначення порогу больової і вібраційної чутливості, наприклад кількісне сенсорне тестування, а також різні клінічні дослідження функцій вегетативної нервової системи¹³. Оскільки ХФ асоціюється з нейропатією дрібних волокон, результати оцінок нервової провідності зазвичай нормальні. Біопсія шкіри, як правило, показує зниження щільності внутрішньоепідермальних нервових волокон (IEFD)¹⁴; але IEFD слабо корелює з больовими симптомами серед пацієнтів з нейропатією дрібних волокон¹⁵.

У дорослих пацієнтів з ХФ важливо регулярно проводити моніторинг, щоб переконатись, що біль контролюється. Графік проведення оцінок індивідуальний, але необхідно щорічно проводити повну оцінку болю. Важливо зазначити, що ступінь болю може зменшитися з віком або повністю зникнути після 20 або 30 років¹⁶.

3. Лікування

3.1. Ферментозамісна терапія

На думку експертів, у дорослих пацієнтів будь-якої статі, які мають прояви хронічного болю або больові кризи, слід розглядати можливість ФЗТ відразу ж після підтвердження діагнозу ХФ (див. **табл. 8**), оскільки терапія може зменшити больові симптоми¹⁷. Пацієнтам жіночої статі, у яких наявний тільки легкий біль та відсутні будь-які інші симптоми ХФ, не потрібен негайний початок ФЗТ; однак вони підлягають ретельному спостереженню та ініціації ФЗТ при посиленні болю або відсутності його реакції на звичайні анальгетики, а також появи інших ознак прогресування ХФ. Проте важливо зазначити, що застосування ФЗТ слід розглянути особливо серйозно, якщо легкий нейропатичний біль і безболісна сенсорна недостатність, така як порушення переносимості холоду або спеки, наявні вже на ранніх стадіях хвороби, а також якщо сімейний анамнез і генетична мутація дозволяють прогнозувати розвиток класичного фенотипу ХФ.

3.2. Допоміжна терапія

Симптоматична терапія відіграє значну роль у клінічному веденні дорослих пацієнтів з ХФ та нейропатичним болем¹⁷. Необхідно індивідуалізувати стратегію лікування болю залежно від конкретного пацієнта і його анамнезу, дотримуючись місцевих настанов щодо фармакотерапії болю, включаючи поради щодо способу життя/активності, які дозволяють пацієнту контролювати себе для уникнення больових тригерів (наприклад, перегрівання під час навантажень, перебування на сильному холоді/спеці), негайного лікування інфекційних захворювань/підвищеної температури тіла і підтримання належної гідратації організму. Протисудомні препарати, такі як карбамазепін, габапентин і прегабалін, часто використовують як засоби першої лінії для контролю болю при ХФ¹⁷. Багато пацієнтів також повідомляють про застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і неопіїдних анальгетиків для самолікування болю¹⁸; однак важливо переконатися, що пацієнти знають про ризик шлунково-кишкових кровотеч і ушкодження нирок при надмірному застосуванні НПЗП. Іноді пацієнти повідомляють про вживання марихуани та інших вуличних наркотиків для самостійного лікування болю. Крім того, для полегшення гострого болю під час больових криз можуть з обережністю застосовуватися опіоїди¹⁷.

The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective (Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, Wilcox WR, on behalf of the Fabry Pediatric Expert Panel. Mol. Genet. Metab. 2015;117:104–13. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007)

У дітей з ХФ симптоматична терапія невропатичного болю має свій віковий спектр, вибір лікарських засобів спирається на рекомендації, представлені в **табл. 15**, **рис. 8-9**.

Таблиця 15

Лікарські засоби, які використовують при невропатичному болю у пацієнтів з ХФ

Назва	Вік або вага	Дозування		
		початкове	збільшення	максимальне (при нормальній функції нирок)
1	2	3	4	5
Карбамазепін (Carbamazepine)	>12 років	200 мг/д x 2-4 р/д	↑ 200 мг/д щотижня	1200 мг/д

1	2	3	4	5
	6-12 років	200 мг/д х 2-4 р/д	↑ 100 мг/д щотижня	1000 мг/д
	<6 років	10-20 мг/кг/д	↑5 мг/кг щотижня (на рівень)	35 мг/кг/д
Дулоксетин (Duloxetine)	>7 років	30 мг/д	↑ 60 мг/д - щодня після 1 тижня	60-120 мг/д
Габапентин (Gabapentin)	≥ 12 років	100 мг перед сном – 100мг 3 р/д	↑ 100-300 мг кожні 1-7 днів	4800 мг/д
	3-11 років	10-15 мг/кг/д розділено на 3 прийоми	5 мг/кг/д кожних 3 дні	50 мг/кг/д
Прегабалін (Pregabalin)	дорослі	50 мг 3 р/д	за рекомендаціями для дорослих	200 мг 3 р/д
	діти	не затверджено		
Трициклічні антидепресанти (амітріптілін, іміпрамін, нортріптілін)	дорослі	10 мг перед сном	↑ 10 мг кожних 4-7 днів	150 мг щодня
	Діти: Амітріптілін	0,1 мг/кг/д	↑ 0,5-2мг/кг/д кожні 2-3 тижні	2-3 мг/кг/д
	Іміпрамін	0,2-0,4 мг/кг/д	↑ на 50% кожних 3 дні	2,5 мг/кг/д
	Нортріптілін	0,05-1 мг/кг/д	↑ кожних 3 дні до настання ефекту	3 мг/кг/д
Венлафаксин (venlafaxine) Перша лінія	>17 років	37,5 мг/д	↑ 75 мг щотижня	225 мг/д
	<40 кг	25 мг/д	↑ 25 мг/тиждень	75 мг/д
	>40 кг	12,5 мг/д	↑ 12,5 мг/тиждень	50 мг/д

Рис. 8 Алгоритм вибору лікарського засобу при невропатичному болі

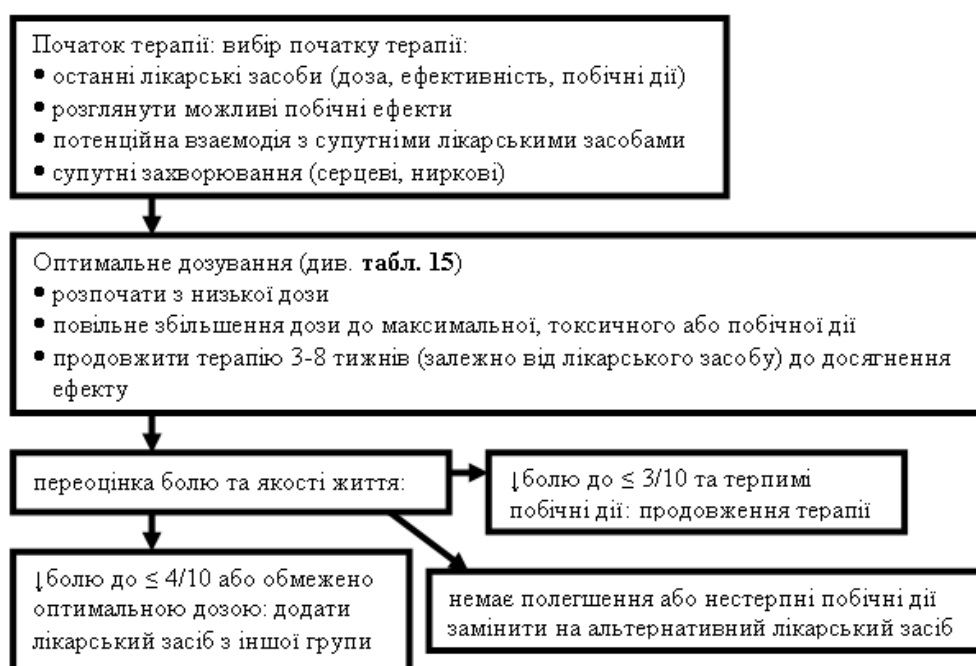
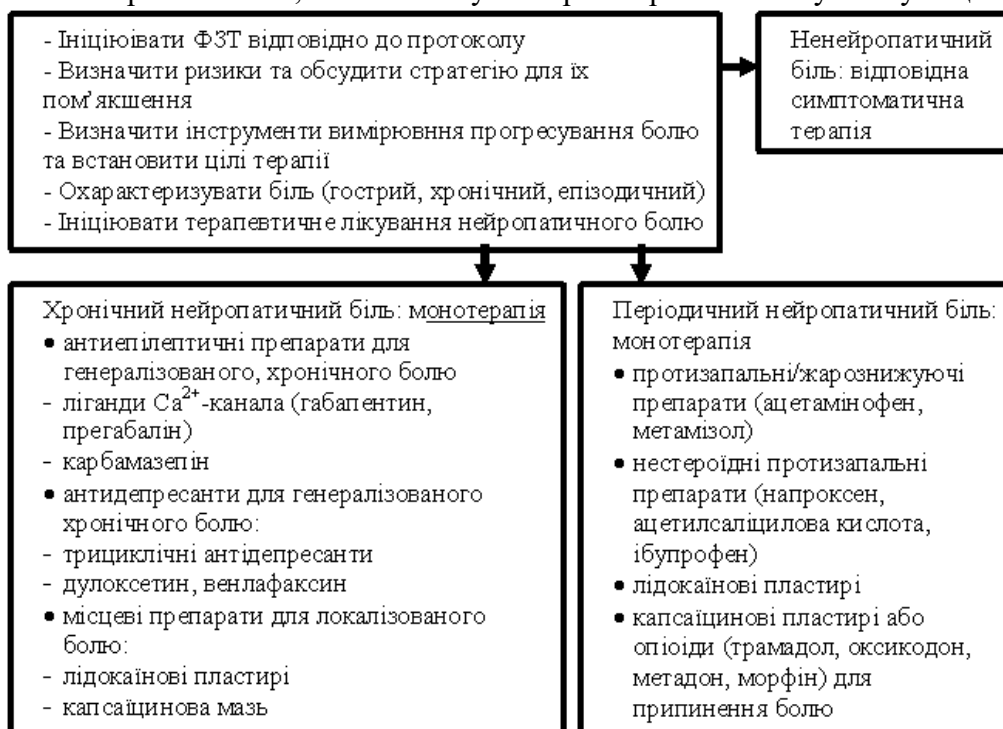


Рис. 9 Лікарські засоби, які застосовують при невропатичному болю у пацієнтів з ХФ



Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients (Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauere M, Burlina A, Engg C, et al. *Mol. Genet. Metab.* 2018;123:416–27. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014)

Перелік літератури

1. Dütsch M, Marthol H, Stemper B, et al. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:575–586.
2. Uceyler N, Kahn AK, Kramer D, et al. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurology* 2013;13:47.
3. 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;11:61.
4. Wilcox WR, Oliviera JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93:112–128.
5. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34:236–242.
6. 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;23:535–542.
7. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008;64:550–555.
8. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
9. Germain DP, Atanasiu O, Akrouit-Marouene J, Benistan K. Raynaud’s phenomenon associated with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:367–368.
10. Ghali J, Murugasu A, Day T, Nicholls K. Carpal tunnel syndrome in Fabry disease. *JIMD Rep* 2012;2:17–23.
11. Cleeland CS. Pain assessment: the advantages of using pain scales in lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:43–47.

12. Üçeyler B, Magg P, Thomas S, Wiedmann S, Heuschmann P, Sommer C. A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. *Pain* 2014;155:2301–2305.
13. Low PA. Autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:14–27.
14. Liguori R, Di Stasi V, Bugiardini E, et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2010;41:409–412.
15. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912–1925.
16. 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;38:750–760.
17. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci Ther* 2016;22:568–576.
18. Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain* 2014;30:915–920.

Залучення центральної нервової системи у патологічний процес у дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі: прояви, діагностика і лікування

1. Прояви з боку центральної нервової системи

1.1. Нейропсихологічна дисфункція

Вплив ХФ на розвиток нейропсихологічної дисфункції у дорослих пацієнтів залишається суперечливим, оскільки було проведено мало релевантних і переконливих клінічних досліджень¹⁻⁶. За результатами нещодавно проведеного систематичного огляду даних літератури було зроблено висновок, що існують певні доказові дані на користь порушення здатності приймати рішення, швидкості обробки інформації та уваги, хоча загальна розумова функція, пам'ять, називання предметів, функція сприйняття і загальні когнітивні функції не порушуються⁷. Депресія була пов'язана із нейропатичним болем, як безпосередньо, так і опосередковано, та впливала на соціальне і адаптивне функціонування⁷. Пацієнти жіночої статі з ХФ зазвичай виконують нейропсихологічні тести (за винятком показників депресії) в межах норми і демонструють результати, подібні до результатів здорових жінок такого ж віку з контрольної групи³.

Враховуючи психосоціальні та медичні стресові фактори, які впливають на людей з ХФ, а також вплив цієї хвороби на якість життя, закономірно, що пацієнти з ХФ мають вищий ризик розвитку таких психологічних станів, як депресія і тривожні розлади, порівняно зі здоровими особами^{2,3,8}. Аналіз даних літератури⁷ показав, що частота депресії у дорослих пацієнтів з ХФ становить 15–62%; за результатами найбільшого дослідження ця частота становила 46%⁸. У дослідженні типу «випадок-контроль», в яке було залучено 25 пацієнтів з ХФ, клінічні симптоми депресії відмічали часто, причому у 60% пацієнтів відзначали збільшення симптоматики депресії за шкалою Гамільтона для оцінки депресії². Цікаво, що хоча здатність приймати рішення була знижена порівняно зі здоровими особами, після внесення поправки на тяжкість депресії ця функція залишалася незмінною; автори припускають, що існує зв'язок між депресивними симптомами і здатністю приймати рішення, а не симптоми ХФ впливають на здатність приймати рішення².

1.1.1. Оцінка і лікування

Беручи до уваги високу частоту депресії серед дорослих з ХФ, пацієнтів необхідно обстежувати на наявність депресії із використанням такого скринінгового інструменту, як Шкала оцінки депресії Бека (Beck Depression Inventory). Початок ФЗТ може зменшити тривожність (неопубліковані дані J. Politei), але також обґрунтоване застосування допоміжної терапії антидепресантами. Пацієнтам з ознаками цереброваскулярних порушень пропонують проходити нейропсихологічну оцінку щорічно, іншим пацієнтам таку оцінку рекомендують кожні два роки. Проте обсяг, характер, частота і безпосередня релевантність таких оцінок для клінічної практики залишаються невстановленими, а вивчення природи когнітивних порушень при ХФ із застосуванням стандартизованих нейропсихологічних оцінок, візуалізаційних обстежень головного мозку та визначення показників депресії є важливим завданням для майбутніх досліджень. Важливим пацієнто-орієнтованим клінічним показником є якість життя, яка ставиться під загрозу у пацієнтів з ХФ. Проте нещодавно проведений систематичний огляд не дозволив зробити жодних висновків щодо впливу ФЗТ на цей показник через обмеженість доступних даних⁹.

1.2. Інсульт

Дорослі пацієнти з ХФ мають підвищений ризик інсульту протягом життя порівняно з контрольною групою відповідного віку; більшість інсультів, пов'язаних із ХФ, є ішемічними¹⁰. Симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС) виникають раніше у пацієнтів чоловічої статі; згідно даних Реєстру ХФ середній вік першого інсульту становив

40 років у чоловіків і 46 років у жінок. Дані невеликого ретроспективного когортного дослідження свідчать, що середній вік появи цереброваскулярних подій становив 34 роки у чоловіків і 53 роки у жінок¹¹, хоча загальний ризик інсульту підвищений у пацієнтів як чоловічої, так і жіночої статі¹⁰. Тягар ускладнень з боку ЦНС збільшується з віком; одне дослідження із застосуванням магнітно-резонансної томографії (МРТ) показало, що всі пацієнти старші 54 років мають ознаки цереброваскулярних порушень¹². Проте точні механізми, які лежать в основі підвищеного ризику інсульту у пацієнтів з ХФ, до кінця не зрозумілі, і ці знання є ключем для адекватного запобігання майбутніх епізодів інсульту. Розлади вегетативної нервової системи та екстазії великих судин можуть порушувати реактивність судин і призводити до ішемічно-гіпоксичного ураження. Повідомлялося про збільшення товщини комплексу інтими-медіа сонних артерій¹³, що також може розглядатися як фактор ризику. Етіологічні чинники з боку серця, такі як порушення скорочуваності стінок серця і фібриляція передсердь, також можуть підвищувати ризик емболічного інсульту. Враховуючи накопичення глоботріаозилцераміду (GL-3) всередині нейронів при ХФ, певну роль у патофізіології клінічного інсульту може мати первинне порушення клітинного метаболізму у пацієнтів з ХФ. Нещодавно був опублікований консенсус експертної групи щодо важливості цереброваскулярних ускладнень при ХФ¹⁴.

На пізніх етапах перебігу хвороби може з'явитися легкий ступінь деменції, яка є вторинною щодо дифузної лейкомаляції, повторних інсультів або ураження судин чи, можливо, бути наслідком накопичення ліпідів в нейронах гіпокампу і лобних долях головного мозку. З'являється все більше даних на користь того, що хронічні вогнища ураження білої речовини (white matter lesions - WML), які часто виявляють при МРТ головного мозку у пацієнтів з ХФ, можуть бути недоброякісними. Хронічні WML є відображенням гліозу як результат мікроангіопатії, і збільшення маси WML може корелювати з когнітивними порушеннями⁷.

1.2.1. Оцінка

За можливості дорослі пацієнти з ХФ мають пройти МРТ головного мозку на початковому рівні, особливо перед запровадженням ФЗТ. В ідеалі, ці сканування мають включати щонайменше режими T1, T2 / режим із пригніченням сигналу від рідини (fluid attenuation inversion recovery - FLAIR), визначення вимірюваного коефіцієнта дифузії (apparent diffusion coefficient - ADC) і режим дифузійної спектральної томографії (diffusion weighted images). Магнітно-резонансна ангиографія (МРА, magnetic resonance angiography - MRA) також може бути включена в перелік методів початкового обстеження, з проведенням контрольних обстежень під час подальшого спостереження, якщо це можливо. Може бути доречним проведення періодичних візуалізаційних обстежень кожні 3 роки¹⁴.

Виконання звичайної комп'ютерної томографії (КТ) не потрібно, за винятком випадків протипоказань до МРТ (наприклад, у випадку кардіостимуляції), але вона залишається першим нейрорадіологічним методом обстеження при підозрі на гострий інсульт. КТ-сканування необхідно проводити у випадках гострих змін в неврологічному статусі згідно стандартних протоколів з ведення та інтервенційного лікування гострого інсульту¹⁵.

Ретельна оцінка анамнезу пацієнта з ХФ є важливою для виявлення будь-яких супутніх факторів ризику інсульту (наприклад, гіпергомоцистеїнемії¹⁶), що може додатково сприяти виникненню у пацієнта раннього інсульту.¹⁷

1.2.2. Лікування

1.2.2.1. Ферментозамісна терапія

Незважаючи на те, що рекомбінантна агалсидаза не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, ФЗТ необхідно розпочинати у дорослих пацієнтів за наявності гострого неврологічного дефіциту (клінічна ознака) внаслідок ішемії судин головного мозку або крововиливів, або у випадку, коли під час МРТ головного мозку виявлено «німі» (без клінічних неврологічних симптомів) WML. У невеликої кількості пацієнтів з ХФ віком

50 років або молодших з ураженням нирок легкого або помірного ступеня маса WML була схильною залишатися стабільною на тлі лікування агалсидазою бета порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування¹⁸. В інших дослідженнях у деяких пацієнтів WML прогресували, незважаючи на проведення ФЗТ^{19,20}; таким чином, вплив ФЗТ на розвиток WML ще належить визначити.

Існують дещо суперечливі дані щодо впливу ФЗТ на виникнення інсульту, оскільки ще не було проведено рандомізованих контрольованих досліджень з цього питання. Проте інсульт/транзиторна ішемічна атака (ТІА) були частиною комбінованої первинної кінцевої точки, за допомогою якою оцінювали час до настання несприятливих клінічних подій у клінічному дослідженні з порівнянням ефективності застосування агалсидази бета 1,0 мг/кг один раз на 2 тижні з плацебо²¹. Під час спостереження не було зареєстровано жодного випадку інсульту/ТІА (0%) у 51 пацієнта, які отримували ФЗТ, і повідомлено про 2 випадки цих подій (6,5%) у 31 пацієнта, які отримували плацебо ($p=0,14$). Кількість випадків була надто малою для переконливих висновків²¹. Нещодавній метааналіз даних обсерваційних досліджень показав, що лікування із застосуванням агалсидази бета асоціювалося зі статистично значущим зниженням частоти цереброваскулярних подій порівняно з відсутністю лікування (3,5% [95% ДІ 0,024-0,046%] проти 18,3% [95% ДІ 0,129-0,245%]) і лікуванням із застосуванням агалсидази альфа (11,1% [95% ДІ 0,058-0,179%])²².

Інсульт може мати кардіальне походження; з огляду на це зменшення серцевої дисфункції може допомогти покращити кровообіг у головному мозку. Крім того, у пацієнтів більш молодого віку нижчі рівні розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) (навіть, якщо вона знаходиться в межах норми) асоціювалися з більшою масою хронічних WML²³. ФЗТ може запобігти зниженню функції нирок або сповільнити цей процес^{24,25}, що може сприяти збереженню мозкового кровообігу у пацієнтів з ХФ.

1.2.2.2. Супутня терапія (у тому числі профілактика інсульту)

На жаль, дані літератури, які цілеспрямовано розглядають питання первинної або вторинної профілактики інсульту при ХФ, надзвичайно обмежені. Загалом важливо керувати іншими факторами ризику інсульту, такими як гіперліпідемія та артеріальна гіпертензія, і радити пацієнтам кинути палити і підтримувати належну гідратацію. Пацієнтам з ХФ рекомендоване профілактичне застосування антитромбоцитарних лікарських засобів (наприклад, аспірину або клопідогрелю) з метою мінімізації ризику повторних інсультів або транзиторних ішемічних атак відповідно до настанов з профілактики інсульту для загальної популяції пацієнтів¹⁷. Проте застосування антитромбоцитарних лікарських засобів у первинній профілактиці інсульту у пацієнтів без факторів кардіоваскулярних ризиків є неоднозначним. Використання цих засобів у вторинній профілактиці інсульту вважають принципом належної практики (GPP згідно шкали оцінювання Шотландської міжуніверситетської мережі з розробки клінічних настанов [Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN]). Застосування варфарину або нових антикоагулянтів (якщо відсутні протипоказання через дисфункцію нирок) може розглядатися при фібриляції передсердь, відповідно до настанов з лікування інсульту, розроблених для інших популяцій пацієнтів¹⁷.

Перелік літератури

1. Elstein D, Doniger GM, Altarescu G. Cognitive testing in Fabry disease: pilot using brief computerized assessment tool. *Isr Med Assoc J* 2012;14:624–628.
2. Schermuly I, Müller MJ, Müller KM, et al. Neuropsychiatric symptoms and brain structural alterations in Fabry disease. *Eur J Neurol* 2011;18:347–353.
3. Sigmundsdottir L, Tchan M, Knopman AA, Menzies GC, Batchelor J, Sillence DO. Cognitive and psychological functioning in Fabry disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2014;29:642–650.
4. Wadley VG, McClure LA, Warnock DG, et al. Cognitive function in adults aging with Fabry disease: a case-control feasibility study using telephone-based assessments. *JIMD Rep* 2015;18:41–50.

5. Bugescu N, Alioto A, Segal S, Cordova M, Packman W. The neurocognitive impact of Fabry disease on pediatric patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015;168B:204–210.
6. Lelieveld IM, Böttcher A, Hennermann JB, Beck M, Fellgiebel A. Eight-year follow-up of neuropsychiatric symptoms and brain structural changes in Fabry disease. *PLoS One* 2015;10:e0137603.
7. Bolsover FE, Murphy E, Cipolotti L, Werring DJ, Lachmann RH. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:177–187.
8. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH. Depression in adults with Fabry disease: a common and underdiagnosed problem. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:943–951.
9. Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:77.
10. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. 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.
11. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1249–1254.
12. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998;50:1746–1749.
13. Boutouyrie P, Laurent S, Laloux B, et al. Arterial remodelling in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:62–66.
14. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015;46:302–313.
15. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870–947.
16. Demuth K, Germain DP. Endothelial markers and homocysteine in patients with classic Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:57–61.
17. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160–2236.
18. Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, et al. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:448–456.
19. Jardim L, Vedolin L, Schwartz IV, et al. CNS involvement in Fabry disease: clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:229–240.
20. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:47.
21. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77–86.
22. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: a complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One*. 2017;12:e0173358.

Залучення інших систем органів у патологічний процес у дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі: прояви, діагностика і лікування

1. Слух і вестибулярна функція

Втрата слуху - надзвичайно поширений клінічний прояв ХФ, який часто залишається непоміченим¹. Ранні порушення часто стосуються розпізнавання звуків високої частоти, що погано усвідомлюється багатьма пацієнтами і тому не повідомляється ними про це самостійно¹. Результати одного дослідження продемонстрували втрату слуху у 56% пацієнтів чоловічої статі і 38% пацієнтів жіночої статі; також часто відмічався шум у вухах². Тому під час кожної клінічної оцінки слід ретельно документувати детальний анамнез щодо шуму у вухах, втрати слуху і вертиго.

Аудіологічне обстеження (включаючи аудіометрію) слід проводити під час первинного огляду і надалі за необхідності серед клінічно стабільних пацієнтів. Якщо відбувається прогресування симптомів, показане комплексне обстеження. Стандартне застосування ФЗТ не запобігає втраті слуху або не покращує аудіологічні показники³. Раптову втрату слуху можна лікувати за допомогою інфузій вазодилаторів і стероїдів. Пацієнтам з глухотою доречно застосування слухових апаратів або кохлеарних імплантатів. Епізоди вертиго можуть бути тяжкими, і супутня нудота може потребувати симптоматичного лікування або застосування лікарських засобів проти нудоти. Лікування шуму у вухах є складною задачею, і такі пацієнти потребують консультації спеціалістів і, можливо, застосування приладів, що блокують ефекти шуму у вухах. Проте на сьогодні не існує жодних клінічних доказових даних на користь застосування цих допоміжних втручань, зокрема у дорослих пацієнтів з ХФ.

2. Шлунково-кишковий тракт

Хоча відсутні прямі докази, вважається, що значна частка шлунково-кишкових (ШК) розладів у дорослих пацієнтів з ХФ пов'язані з вегетативною дисфункцією і кишковою нейропатією, а у похилому віці – з можливим розвитком ішемії. В ранньому дитинстві часто виникають виражені симптоми, які впливають на якість життя, зокрема - закрепи, метеоризм, біль у животі і тяжка запальна діарея. Серед педіатричних пацієнтів, включених у Реєстр ХФ, 23,2% хлопчиків і 11,4% дівчат мали ШК-симптоми на момент включення, медіани віку появи яких становили 5 років і 9,5 років відповідно⁴. Під час спостереження 26,7% пацієнтів повідомляли про біль у животі і 19,3% - про діарею, з однаковою частотою у пацієнтів чоловічої і жіночої статі. Аналіз даних Опитування щодо клінічних наслідків ХФ (Fabry Outcome Survey) показав, що 52% з 342 пацієнтів мали ШК-симптомів; їх частота у пацієнтів чоловічої і жіночої статі була однаковою⁵.

Пацієнти з ХФ такі ж сприйнятливі до поширених причин появи ШК-симптомів, як і пацієнти загальної популяції, тому вони також повинні регулярно обстежуватися щодо наявності ШК-симптомів. При початковому зборі анамнезу необхідно уточнити дані щодо частоти і характеру випорожнень, збільшення маси тіла і режиму харчування. Наступні обстеження слід проводити із застосуванням існуючих інструментів оцінки функцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (наприклад, Шкали оцінки симптомів з боку шлунково-кишкового тракту - Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Шкали оцінки тяжкості синдрому подразненого кишечника - Irritable Bowel Syndrome Symptoms Severity Scale⁶), адаптованих для моніторингу дисфункції ШКТ у пацієнтів з ХФ. Можливе проведення радіографічного або ендоскопічного обстеження, хоча, як правило, такі методи обстеження використовуються для відхилення альтернативних причин сильного болю в животі, таких як запалення кишечника. Аналіз даних з Реєстру ХФ, який охопив 168 пацієнток, визначив, що після більш ніж 2,5 років ФЗТ у значної частки пацієнтів ШК-симптоми, такі як біль у животі і діарея, зменшилися (середня тривалість лікування становила 5,7 років)⁷. Згідно

Опитування щодо клінічних наслідків ХФ (Fabry Outcome Survey) через 2 роки ФЗТ частота випадків болю у животі зменшилася і у чоловіків, і у жінок, частота діареї дещо знизилася у пацієнтів чоловічої статі, але збільшилася у пацієнтів жіночої статі⁸. Уповільнення випорожнення вмісту шлунку і симптоми диспепсії можна успішно лікувати за допомогою метоклопраміду і блокаторів H₂-рецепторів гістаміну, відповідно. Порушення моторики і діарею можна лікувати зміною режиму харчування (збільшення споживання клітковини, більш частий прийом їжі невеликими порціями) і фармакотерапією. Проте відповідь на лікування відрізняється у різних пацієнтів, і визначення ефективної тактики лікування може зайняти деякий час. З огляду на це належне лікування ШК-симптомів у пацієнтів з ХФ залишається областю, яка вимагає кращої стандартизації підходів і консенсусу експертів.

3. Офтальмологічні прояви

Прояви з боку очей відіграють важливу роль у ранньому розпізнанні ХФ⁹. Прояви з боку рогівки часто відмічаються у пацієнтів чоловічої і жіночої статі⁹⁻¹². В кон'юнктиві та сітківці може спостерігатися звивистість (тортуозність) судин^{9,10}, що допомагає підвищити клінічну настороженість щодо ХФ. Гострота зору, як правило, не страждає, але у деяких пацієнтів може розвинутися помутніння кришталика (відоме як «катаракта Фабрі»), в інших випадках зір може погіршитися через ішемічні явища в головному мозку, зоровому нерві або сітківці¹¹. Пацієнти зі звивистістю судин сітківки, як правило, мають більш тяжкий клінічний фенотип^{12,13}.

Воронкоподібна кератопатія (*Cornea verticillata*) характеризується наявністю блідих, непрозорих спіральних смуг або завитків в епітелії рогівки, які виявляють при біомікроскопії на щілинній лампі¹⁴. Малюнок у вигляді смуг часто найбільше виражений у гетерозиготних пацієнтів жіночої статі. Смуги можуть бути різного кольору від блідо-сірого до коричнюватого або жовтуватого¹⁵. У деяких пацієнтів ураження рогівки проявляється як гомогенне, дифузне помутніння рогівки з невираженими смугами або без них. Пацієнти можуть скаржитися на труднощі при керуванні машиною в нічний час (засліплення світлом фар та інші порушення зору); в таких випадках необхідне призначення підтримуючого лікування. Краплі зі штучними сльозами або мазі можуть зменшити сухість очей.

Під час одного ретроспективного аналізу було відзначено, що у 13 з 32 пацієнтів спостерігалось зменшення відкладень у рогівці на тлі ФЗТ після 10 років спостереження¹⁰.

4. Дерматологічні симптоми

Анжіокератоми – невеликі підняті еритематозні вогнища ураження, які виявляють на шкірі в ділянці пупка, області геніталій, сідницях і іноді на слизових оболонках, таких як рот/губи¹⁶. Вони, як правило, з'являються наприкінці перших 10 років життя у хлопчиків з класичною формою ХФ, можуть виникати без особливих закономірностей у інших пацієнтів з ХФ. Хоча ці утворення є клінічно безпечними, вони можуть кровоточити і бути причиною дискомфорту для пацієнта, особливо коли уражена область статевих органів. Для лікування анжіокератом використовують лазерні та інші косметичні методи¹⁵; але ці процедури мають проводитися з великою обережністю через значний ризик утворення рубців, особливо у випадку зливних анжіокератом. Вплив ФЗТ на анжіокератоми в даний час неясний.

Лімфатичні набряки (набрякання всієї або частини кінцівки, супроводжується відчуттям важкості або розпирання, можливе утворення ямки при натисканні на шкіру, що обумовлене патологією лімфатичних судин) – інша клінічна ознака, спричинена накопиченням глоботріаозилцераміду (GL-3) у лімфатичних вузлах. Використання компресійних панчів може допомогти контролювати це ускладнення у дорослих пацієнтів з ХФ¹⁷.

5. Остеопенія, остеопороз

Остеопенія й остеопороз вважають частими ознаками ХФ¹⁸. Мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта і шийки стегнової кістки оцінювалася із застосуванням двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) у 23 гемізіготних чоловіків (у віці 16–60 років) з класичною формою ХФ. У 20 із 23 пацієнтів (88%) виявлено або остеопенію (n=11), або остеопороз (n= 9) згідно з класифікацією порушень мінеральної щільності кісткової тканини ВООЗ¹⁸.

Залучення скелету у патологічний процес було в подальшому підтверджено у групі 53 пацієнтів з ХФ (32 жінки) віком від 15 до 63 років, які не отримували лікування і у яких була присутня остеопенія приблизно в 50% випадків¹⁹, а також під час ретроспективного дослідження за участю 44 пацієнтів (22 жінки) було виявлено, що низька щільність кісткової тканини була дуже частою у чоловіків і супроводжувалася підвищеною частотою нетравматичних переломів, але цього не спостерігалось у жінок²⁰. Дані одного дослідження показали, що серед пацієнтів з ХФ є поширеним дефіцит вітаміну D (73% з 111 пацієнтів). До факторів, що призводять до такого дефіциту, відносять уникнення перебування на сонці через непереносимість спеки і гіпогідроз, а також шлунково-кишкові розлади, які характеризуються мальабсорбцією²¹. Недостатність активації до 1,25(OH)₂-вітаміну D також може бути фактором при пізніх стадіях хвороби нирок. За наявності дефіциту слід розглянути призначення замісної терапії 25ОН-вітаміном D, а у випадку пізньої стадії хвороби нирок - активної форми вітаміну D. Були отримані дані на користь певної ролі протипілептичних засобів у розвитку порушень щільності кісткової тканини^{18,20,22}.

У дорослих пацієнтів із значно зниженою мінеральною щільністю кісток може розглядатися профілактична терапія остеопоротичних переломів за допомогою допоміжних лікарських засобів (алендронат).

6. Прояви з боку дихальної системи

Обструктивне захворювання легень із задишкою, свистячим диханням і сухим кашлем часто зустрічається при ХФ^{23,24}. Під час спірометрії можуть бути виявлені обструктивні обмеження прохідності дихальних шляхів (з рестриктивними обмеженнями або без них) зі зниженням ОФВ₁ (об'єму форсованого видиху за першу секунду), ФЖЄЛ (форсованої життєвої ємності легень) і ШФВ25–75 (швидкості форсованого видиху у межах від 25% до 75% життєвої ємності легень). Ураження легень може бути спричинене накопиченням глікофінголіпідів в епітеліальних клітинах, ендотеліальних клітинах судин і клітинах гладеньких м'язів дихальних шляхів дрібного і середнього калібру з прогресивною гіперплазією клітин гладеньких м'язів і недостатньою релаксацією гладеньких м'язів. При прогресуванні захворювання можуть пошкоджуватися інші структури дихальної системи (наприклад, інтерстиційна тканина легень), і під час рентгенографічного обстеження або КТ-сканування грудної клітки – визначають ознаки інфільтрації легень, фіброзу і експіраторного закриття дихальних шляхів^{23,24}. Крім того, нерідко спостерігаються порушення дихання уві сні, надмірна сонливість у денний час або хронічна втома і непереносимість фізичного навантаження²⁵⁻²⁷.

Застосування ФЗТ виявило певний вплив на симптоми з боку дихальної системи та її функцію^{23,24,28,29}, а також переносимість фізичних навантажень³⁰. Однак необхідно проведення подальших масштабніших досліджень впливу ФЗТ і можливого зв'язку між патологією легень і серця при ХФ.

На сьогоднішній день експерти вважають, що пацієнтам слід порадишити відмовитися від паління, а для полегшення симптомів обструкції дихальних шляхів можуть бути використані бронходилататори.

7. Сексуальна дисфункція

Повідомлялося про випадки азооспермії у двох пацієнтів чоловічої статі з ХФ. Біопсія ячок виявила відкладення GL-3 у клітинах Лейдіга³¹. У молодих пацієнтів чоловічої статі спостерігали випадки неішемічного пріапізму³², хоча сексуальна функція у

чоловіків з ХФ була майже нормальною³³. Дослідження з оцінки репродуктивної здатності не виявило відхилень від норми у пацієнтів чоловічої і жіночої статі³⁴. Проте існує підгрупа чоловіків з ХФ (36%), які самостійно повідомляли про безпліддя, що більше за частоту таких повідомлень в загальній популяції (7%)³⁴. Слід зазначити, що у пацієнтів з ХФ старше 40 років, особливо у тих, хто переніс трансплантацію нирки, часто зустрічається еректильна дисфункція³⁵.

Перелік літератури

1. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet* 2002;3:10.
2. Ries M, Kim HJ, Zaleski CK, et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007;130:143–150.
3. Suntuens EB, Smid BE, Biegstraaten M, et al. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis* 2015;38:351–358.
4. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008;64:550–555.
5. Hoffmann B, Schwartz 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.
6. Mujagic Z, Keszthelyi D, Aziz Q, et al. Systematic review: instruments to assess abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1064–1081.
7. Wilcox WR, Feldt-Rasmussen U, Martins AM, et al. Improvement of Fabry disease-related gastrointestinal symptoms in a significant proportion of female patients treated with agalsidase beta: data from the Fabry Registry. *JIMD Rep* 2017 May 17. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/8904_2017_28.
8. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1447–1453.
9. Orssaud C, Duffier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmol Genet* 2003;24:129–139.
10. Fledelius HC, Sandfeld L, Rasmussen AK, Madsen CV, Feldt-Rasmussen U. Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. *Acta Ophthalmol* 2015;93:258–264.
11. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33:164–168.
12. Allen LE, Cosgrave EM, Kersey JP, Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systematic clinical severity. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1602–1605.
13. Kalkum G, Pitz S, Karabul N, et al. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmol* 2016;16:202.
14. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
15. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733–3774.
16. Zampetti A, Orteu C, Antuzzi D, et al. Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol* 2012;166:712–720.
17. Lidove O, Jaussaud R, Aractingi S. Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy. In: Mehta A, Beck M, SunderPlassmann G, editors. *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford

- PharmaGenesis; 2006, Chapter 24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11605>. Accessed October 19, 2017.
18. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet* 2005;68:93–95.
 19. Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, et al. Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med* 2007;9:812–818.
 20. Talbot A, Ghali JR, Nicholls K. Antiepileptic medications increase osteoporosis risk in male Fabry patients: bone mineral density in an Australian cohort. *JIMD Rep* 2014;17:29–36.
 21. Drechsler C, Schmiedeke B, Niemann M, et al. Potential role of vitamin D deficiency on Fabry cardiomyopathy. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:289–295.
 22. Germain DP. Bone and muscle involvement in Fabry disease. In: Elstein D, Altarescu G, Beck M, editors. *Fabry disease*. Heidelberg, Germany: Springer; 2010. p. 293–298.
 23. Franzen D, Kraysenbuehl PA, Lidove O, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease: overview and perspectives. *Eur J Intern Med* 2013;24:707–713.
 24. Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation – a systematic review. *Eur Clin Respir J* 2015;2.
 25. Duning T, Deppe M, Keller S, et al. Excessive daytime sleepiness is a common symptom in Fabry disease. *Case Rep Neurol* 2009;1:33–40.
 26. Talbot A, Hammerschlag G, Goldin J, Nicholls K. Sleep disturbance, obstructive sleep apnoea and abnormal periodic leg movements: very common problems in Fabry disease. *JIMD Rep* 2017;31:37-44.
 27. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007;9:34–45.
 28. Odler B, Cseh A, Constantin T, et al. Long time enzyme replacement therapy stabilizes obstructive lung disease and alters peripheral immune cell subsets in Fabry patients. *Clin Respir J* 2017;11:942–950.
 29. Wang RY, Abe JT, Cohen AH, Wilcox WR. Enzyme replacement therapy stabilizes obstructive pulmonary Fabry disease associated with respiratory globotriaosylceramide storage. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:S369–S374.
 30. Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:572–579.
 31. Papaxanthos-Roche A, Deminiere C, Bauduer F, Hocke C, Mayer G, Lacombe D. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertil Steril* 2007;88:212 e15–e18.
 32. Foda MM, Mahmood K, Rasuli P, et al. High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: a case report and review of the literature. *Urology* 1996;48:949–952.
 33. Biegstraaten M, van Schaik IN, Wieling W, et al. Autonomic neuropathy in Fabry disease: a prospective study using the Autonomic Symptom Profile and cardiovascular autonomic function tests. *BMC Neurol* 2010;10:38.
 34. Laney DA, Clarke V, Foley A, et al. The impact of Fabry disease on reproductive fitness. *JIMD Rep* 2017;37:85-97.
 35. Elstein D, Altarescu G, Beck M, editors. *Fabry disease*. Dordrecht, Netherlands: Springer; 2010.

Умови проведення інфузії препаратів ферментозамісної терапії дорослим пацієнтам з хворобою Фабрі

Існує п'ятикратна різниця у зареєстрованому дозуванні агалсидази бета (1,0 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні) і агалсидази альфа (0,2 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні), внаслідок чого відрізняється і тривалість інфузії, а саме: не менше ніж 90 хвилин для агалсидази бета (після того, як була визначена належна переносимість препарату під час першої інфузії при зниженій швидкості введення)¹ і 40 хвилин для агалсидази альфа².

Інфузії препаратів ФЗТ часто проводять в лікувальному закладі, але також можуть виконуватися і у домашніх умовах³. Було показано, що отримання лікування вдома є безпечним і зручним для пацієнтів та їхніх сімей з високим рівнем комплаєнсу⁴⁻⁶, сприяє підвищенню якості життя і зменшує використання ресурсів системи охорони здоров'я³. Оскільки більшість асоційованих з інфузією реакцій на ФЗТ (АІР) виникають протягом перших кількох місяців лікування, пацієнтам слід починати отримувати інфузії в умовах клініки під безпосереднім наглядом лікаря (наприклад, в лікарні, в амбулаторній клініці з досвідом ФЗТ), де у разі виникнення будь-якої реакції буде надане відповідне лікування³. АІР найчастіше виникають після 2–4 місяців терапії і мають тенденцію до зменшення тяжкості зі збільшенням тривалості терапії⁷. Утворення антитіл імуноглобуліну (Ig) G до агалсидази і розвиток АІР набагато менше поширені серед жінок з ХФ⁸. Наявність IgG-антитіл пов'язана з АІР, але відсутність антитіл не виключає розвиток реакцій на інфузію⁵. Користь премедикації (наприклад, за допомогою жарознижуючих засобів, антигістамінних препаратів або стероїдів) неясна. Небезпечні для життя анафілактичні реакції і тяжкі алергічні реакції виникають нечасто⁵, але можуть потребувати екстреної терапії.

Через 4–6 місяців після початку лікування більшість клінічно стабільних пацієнтів з придатною домашньою обстановкою, які добре переносять інфузії, можна перевести на домашнє лікування (з залученням медичної сестри або члена родини або, в деяких випадках, повністю самостійно, відповідно до схваленого місцевими регуляторними вимогами)^{3,6}. Лікування в домашніх умовах не завжди можливе, але є надія, що з часом більше пацієнтів, які бажають лікуватися вдома, зможуть це робити. Однак у деяких пацієнтів, які отримують лікування в домашніх умовах, можуть виникати АІР у відповідь на надто швидке введення препарату.

Фармакокінетика агалсидази альфа оцінювалася у пацієнтів, що знаходяться на діалізі, яким після гемодіалізу вводили препарат у дозі 0,2 мг/кг, і вона не відрізнялася від фармакокінетики при застосуванні препарату у пацієнтів, які не отримують діаліз⁹. Введення агалсидази бета у дозі 1 мг/кг протягом 4 годин під час гемодіалізу асоціювалося з більш високими циркулюючими рівнями агалсидази внаслідок зменшення об'єму циркулюючої крові. У цьому ж дослідженні не було виявлено жодної різниці у циркулюючих рівнях агалсидази між низькопоточним та високопоточним діалізаторами¹⁰. У клінічній практиці агалсидазу вводили під час або після процедури діалізу, або на наступний день після діалізу¹¹.

Перелік літератури

1. Fabrazyme® Prescribing Information, 2010. Available at: <https://www.fabrazyme.com/~media/FabrazymeUS/Files/Fabrazyme%20Prescribing%20Information.pdf>. Accessed October 19, 2017.
2. Replagal® Summary of Product Characteristics, 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf. Accessed October 19, 2017.
3. Cousins A, Lee P, Rorman D, et al. Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. *Br J Nurs* 2008;17:653–657.
4. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.

5. Kisinovsky I, Cáceres G, Coronel C, Reisin R. Home infusion program for Fabry disease: experience with agalsidase alfa in Argentina. *Medicina* 2013;73:31–34.
6. Smid BE, Hoogendijk SL, Wijburg FA, et al. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. *Mol Genet Metab* 2013;108:132–137.
7. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547–1557.
8. Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, et al. Anti- α -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2012;105:443–449.
9. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1920–1925.
10. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004;66:1279–1282.
11. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1628–1635.

Вплив дозування препаратів ферментозамісної терапії у лікуванні пацієнтів з хворобою Фабрі

Затверджені дозування агалсидази бета і агалсидази альфа становлять 1,0 мг/кг і 0,2 мг/кг маси тіла один раз на два тижні, відповідно^{1,2}. Профілі глікозилування відрізняються, оскільки агалсидаза бета має більш високий вміст манозо-6-фосфату і більш високий ступінь сіалування, що важливо для захоплення ферменту лізосомами і мінімізації його захоплення печінкою^{3,4}. Різниця в дозуванні призвела до 9-кратної різниці у площі під кривою внутрішньоклітинної активності агалсидази протягом 2 тижнів у пацієнтів чоловічої статі з ХФ, яка була більшою для агалсидази бета порівняно з агалсидазою альфа (3,709 [95% ДІ 2,517–4,900] год [нмоль/год/мг] проти 396 (299–493) год [нмоль/год/мг], відповідно)⁵. На сьогоднішній день не проведено прямих порівняльних досліджень з достатньою статистичною потужністю щодо довготривалої ефективності цих двох ферментних лікарських засобів та клінічних наслідків у добре охарактеризованих, однорідних за фенотипом популяціях. Малоімовірно, що такі дослідження з достатньо великим обсягом вибірки, що дозволять продемонструвати в клінічних умовах лікування рідкісного захворювання статистичну значущість для класичної форми ХФ або ХФ з пізнім початком, будуть можливі.

Агалсидазу альфа і агалсидазу бета порівнювали у небагатьох дослідженнях. У ході рандомізованого контрольованого відкритого дослідження за участю 34 пацієнтів (18 чоловіків, 16 жінок) обидва препарати вводили у дозі 0,2 мг/кг один раз в два тижні (тобто для агалсидази бета використовували 1/5 затвердженої дози)⁶. Вплив ФЗТ на масу лівого шлуночка (МЛШ, первинна кінцева точка) через 24 місяці був однаковим для обох препаратів. Також не було виявлено ніякої різниці у рШКФ, вираженості болю і зниженні рівнів GL-3 у плазмі крові та сечі. В обох групах лікування відмічено високий рівень неефективності лікування (яка визначалася у випадку прогресування хвороби нирок [збільшення концентрації креатиніну в сироватці крові на 33%, появи потреби у діалізі або трансплантації], прогресування хвороби серця або виникнення нового випадку цереброваскулярної події), що сягав 25% пацієнтів після 24 місяців лікування, а після включення пацієнтів, що отримували лікування протягом тривалішого періоду, – приблизно третини пацієнтів (12/34 пацієнтів). Випадки неефективності лікування були розцінені авторами як часті і не відрізнялися між двома групами лікування⁶.

Канадська ініціатива щодо ХФ (Canadian Fabry Disease Initiative - CFDI) рандомізувала 92 пацієнтів (37 чоловіків, 55 жінок; рандомізація у співвідношенні 1:1 зі стратифікацією за статтю) для отримання або агалсидази альфа (n=62), або агалсидази бета (n=30) у затверджених дозуваннях⁷. Проміжний звіт через 5 років щодо первинної кінцевої точки (комбінована клінічна кінцева точка, яка включила ниркові, серцево-судинні та цереброваскулярні події і випадки смерті) визначив частоту виникнення серйозних клінічних подій на рівні 19,4% для пацієнтів, що отримували агалсидазу альфа 0,2 мг/кг один раз на два тижні, і 13,3% для пацієнтів, що отримували агалсидазу бета 1,0 мг/кг один раз на два тижні. Різниця (31%) не була статистично значущою (p=0,57), але автори зазначають обмеженість статистичної потужності дослідження⁷. Були зареєстровані високі початкові рівні застосування супутнього лікування (ацетилсаліцилова кислота – 67,8%, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і/або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) – 55,6%, статини – 38,9% пацієнтів)⁷. Останнє оновлення даних цього дослідження, яке знаходиться у відкритому доступі і є результатом 8-річного спостереження, було представлено в 2016 році⁸. На той час 117 пацієнтів були рандомізовані для отримання агалсидази альфа (69 [60%]) і агалсидази бета (46 [40%]). Вихідні клінічні параметри і рівні застосування супутньої терапії не відрізнялися, за винятком Індексу ступеня тяжкості Майнца (Mainz Severity Score Index - MSSSI), який був нижчим (менш тяжкий перебіг хвороби на вихідному рівні) у пацієнтів, рандомізованих для

отримання агалсидази альфа, ніж у тих, хто був рандомізований для отримання агалсидази бета ($23,2 \pm 8,7$ проти $27,6 \pm 10,1$; $p=0,02$). Між препаратами ФЗТ не було виявлено ніяких відмінностей за клінічними наслідками з боку нирок і серця, а також за результатами аналізу Каплана-Мейера щодо тривалості періоду до появи першої клінічної події ($p=0,66$). Проте відмічено майже вдвічі більше клінічних подій на одного пацієнта у групі, в якій отримували агалсидазу альфа (45 подій у 69 пацієнтів; 0,65 подій на одного пацієнта), ніж у групі, в якій отримували агалсидазу бета (15 подій у 46 пацієнтів; 0,33 подій на одного пацієнта)⁸. На жаль, жоден з проміжних звітів не надав розрахунків обсягу вибірки, які б дозволили інтерпретувати отримані значення р-величини. Проте на сьогоднішній день у дослідження CFDI включено вже приблизно 600 пацієнтів (ідентифікаційний код на сайті ClinicalTrials.gov: NCT00455104), що робить представлені проміжні звіти недостатньо статистично потужними для виявлення статистично значущих відмінностей. Очікується, що дослідження триватиме до завершення 10-річного періоду спостереження.

Непрямі докази свідчать про те, що більш висока доза агалсидази може мати клінічну користь у зменшенні накопичень всередині подоцитів⁹. У дослідженні з виконанням біопсії нирок у молодих пацієнтів з класичною формою ХФ ($n=12$; медіана віку 16,5 років, діапазон 7–33 років) було показано, що сукупна доза препаратів ФЗТ (агалсидази альфа і/або бета), яка була отримана протягом 5 років, корелювала зі зменшенням накопичення глоботріаозилцераміду (GL-3) в подоцитах⁹. Ця кореляція була підтверджена у ході дослідження у більшій групі пацієнтів ($n=20$) з вищою медіаною віку (21 рік), ширшим віковим діапазоном (7–62 років) і більшою тривалістю лікування (9,4 років)¹⁰. Під час одного клінічного дослідження (21 дорослий пацієнт чоловічої статі) знижена доза агалсидази бета (0,3 мг/кг один раз на два тижні) підтримувала зменшення накопичення GL-3 або його кліренс в клітинах нирок різного типу, які до цього були досягнуті застосуванням повної дози препарату (1,0 мг/кг), у більшості, хоча і не у всіх, пацієнтів впродовж спостереження тривалістю 18 місяців¹¹.

Тимчасова нестача агалсидази бета з червня 2009 року по лютий 2012 року привела до необхідності переведення на інший препарат ФЗТ або зниження дози у більшості пацієнтів з ХФ, які отримували цей препарат. У ряді публікацій повідомлялося про наслідки після змін у схемі лікування¹². У ході дослідження за участю 89 пацієнтів (в цілому 37% жінок; 12,5% жінок у групі, яка отримувала агалсидазу бета 1,0 мг/кг один раз на два тижні) пацієнти, які отримували агалсидазу бета 1,0 мг/кг один раз на два тижні, мали стабільний перебіг хвороби, тоді як у тих, у кого була знижена доза препарату або яких перевели на агалсидазу альфа 0,2 мг/кг один раз на два тижні, відмічалось погіршення функції нирок¹³. На відміну від групи пацієнтів, які отримували агалсидазу бета 1,0 мг/кг один раз на два тижні, у пацієнтів, які отримували нижчі дози агалсидази бета, відмічено значуще підвищення показників MSS1 через 2 роки¹³. У дослідженні за участю пацієнтів, які почали лікування агалсидазою альфа 0,2 мг/кг один раз на два тижні ($n=29$; 52% жінок) або яких перевели на агалсидазу альфа 0,2 мг/кг один раз на два тижні ($n=71$; 44% жінок), рівні рШКФ, протеїнурії і індекс маси лівого шлуночка (ІМЛШ) залишалися стабільними протягом 24 місяців лікування¹⁴. Під час менших досліджень ($n=11$ [4 чоловіки, 7 жінок]¹⁵ і $n=10$ [7 чоловіків, 3 жінки]¹⁶) не повідомлялося про погіршення клінічних наслідків впродовж 3 років після переведення пацієнтів з агалсидази бета на агалсидазу альфа. Дані всіх цих досліджень були включені до систематичного огляду і метааналізу (176 пацієнтів), в яких оцінено клінічні параметри після переведення пацієнтів з агалсидази бета на агалсидазу альфа¹². Застосування агалсидази альфа асоціювалося зі стабільними рівнями ШКФ і невеликими, але значущими покращеннями функції серця. Про статі пацієнтів не повідомлялося, і не було інформації про тяжкість мутацій GLA. Неоднорідність даних і короткий період спостереження за пацієнтами із повільно прогресуючою формою ХФ не дали можливість авторам визначити, чи зберігається клінічна стабільність і ефективність протягом тривалого періоду часу¹². У ході невеликого дослідження (15 чоловіків) було виявлено, що переведення з агалсидази альфа 0,2 мг/кг один раз на два тижні на агалсидазу бета 1,0 мг/кг один раз на два тижні статистично значущо знижувало рівні lyso-GL-3 і GL-

З у плазмі крові: середнє зниження цих рівнів у відсотках порівняно із вихідними значеннями становило 39,5% і 17,9% відповідно¹⁷. Це узгоджується з даними іншого короткотривалого дослідження (n=35; 17 чоловіків, 18 жінок) з вивчення впливу переведення з агалсидази бета 1,0 мг/кг один раз на два тижні на агалсидазу альфа 0,2 мг/кг один раз на два тижні; воно не показало значущого збільшення частоти клінічних подій, пов'язаних з ХФ¹⁸. Проте майже в усіх пацієнтів, які оцінювалися, спостерігалася більша активність хвороби, що визначалося за підвищенням рівнів глоботріазилсфінгозину (lyso-GL-3) в плазмі крові.¹⁸

Кокранівський огляд показав, що у порівнянні з плацебо ФЗТ значущо зменшує накопичення GL-3 в ендотеліальних клітинах дрібних судин і покращує якість життя, пов'язану з болем, хоча при цьому не було можливості визначити оптимальну схему дозування¹⁹. Не встановлено довготривалий вплив ФЗТ на ризик захворюваності та смертності, зумовлених ХФ¹⁹. Результати цього кокранівського огляду були деформовані недостатністю довготривалих клінічних досліджень, які дозволяють оцінити вплив ФЗТ на клінічні події. Проте довготривалий досвід був накопичений за допомогою аналізу даних реєстрів, які були створені за рекомендаціями органів охорони здоров'я з метою післяреєстраційної оцінки лікарських засобів. Нещодавно було опубліковано додатковий огляд до цієї кокранівської публікації, де була виконана оцінка за допомогою лінійної регресії та сукупного аналізу часток з когортних досліджень²⁰. Автори дійшли висновку, що застосування агалсидази бета порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування, і пацієнтами, які отримували агалсидазу альфа, асоціюється із статистично значущо меншою частотою ниркових подій (сукупні частки пацієнтів з ускладненнями з боку нирок: при застосуванні агалсидази альфа – 15,3% [95% ДІ 0,048–0,303%]; при застосуванні агалсидази бета – 6% [95% ДІ 0,04–0,07%]; у пацієнтів, які не отримували лікування, – 21,4% [95% ДІ 0,151–0,2835%]), статистично значущо меншою частотою серцево-судинних подій (при застосуванні агалсидази альфа – 28% [95% ДІ 0,07–0,55%]; при застосуванні агалсидази бета – 7% [95% ДІ 0,05–0,08%]; у пацієнтів, які не отримували лікування, – 26,2% [95% ДІ 0,149–0,394%]) та статистично значущо меншою частотою цереброваскулярних подій (при застосуванні агалсидази альфа – 11,1% [95% ДІ 0,058–0,179%]; при застосуванні агалсидази бета – 3,5% [95% ДІ 0,024–0,046%]; у пацієнтів, які не отримували лікування, – 17,8% [95% ДІ 0,123–0,240]).²⁰

Наведені вище висновки свідчать про диференційований вплив терапії залежно від дози застосовуваного ферменту.

Утворення антитіл

Основним фактором ризику розвитку антитіл до ФЗТ при лізосомних хворобах накопичення є генетична мутація, яка пригнічує вироблення ферменту, що перешкоджає імунній системі розпізнавати недостатній фермент як власний під час його введення (cross-reactive immunologic material - CRIM-негативні пацієнти [пацієнти з відсутністю перехресно-реактивного імунологічного матеріалу])²¹. Таким чином, антитіла або опосередковане сироваткою інгібування агалсидази нечасто визначають у пацієнтів жіночої статі з ХФ, які мають [залишкову] активність α -Gal A і нижчий титр порівняно з пацієнтами чоловічої статі²². Крім того, антитіла, виявлені у чоловіків, є перехресно-реактивними до обох препаратів ферментів^{13,23,24}.

Відсутність стандартизованої оцінки ще більше ускладнює справу, оскільки різні методи мають різну чутливість, що приводить до різних результатів. Наприклад, у ході дослідження, під час якого оцінювали утворення IgG-антитіл до агалсидази бета (вихідні рівні та під час спостереження) або агалсидази альфа (лише вихідні рівні), титр антитіл розраховували як величину, зворотну значенню останнього розведення вище порогового рівня у цьому кількісному аналізі¹⁷. У іншому дослідженні, у ході якого виявляли наявність антитіл до агалсидази бета і агалсидази альфа, титр визначався як найбільше розведення сироватки крові, яке після введення препарату дає абсорбцію принаймні у 2 рази більше порівняно з початковим зразком того ж пацієнта в такому ж розведенні²⁴. Тільки

дослідження із застосуванням однакової методики для оцінки антитіл у пацієнтів з різними схемами лікування суттєво проясняють це питання. На жаль, наявність CRIM не визначалась під час досліджень по оцінці утворення антитіл у пацієнтів, що отримували різні препарати агалсидази^{6,13,25}. Таким чином, вплив основної мутації на вироблення антитіл до агалсидази може залежати від наявності нонсенс-мутацій.

Результати масштабного дослідження (n=168; 68 чоловіків) свідчать на користь концепції, що тяжкість мутації може бути одним з основних факторів ризику утворення антитіл при ХФ¹³. У чоловіків головним фактором ризику розвитку опосередкованого сироваткою інгібування була наявність нонсенс-мутації; нонсенс-мутації були присутні у 6/23 (26,1%) пацієнтів без опосередкованого сироваткою інгібування і у 13/18 (72,2%) пацієнтів з опосередкованим сироваткою інгібуванням (p<0,01)¹³. З огляду на визначену перехресну реактивність антитіл інгібування не залежало від того, який саме препарат ФЗТ був призначений першим¹³. Проте опосередковане сироваткою інгібування було асоційоване з більшою МЛШ, нижчою рШКФ і більш вираженою симптоматикою ХФ¹³.

У ході рандомізованого контрольованого відкритого дослідження за участю 34 пацієнтів (18 чоловіків, 16 жінок), під час якого порівнювали ефективність агалсидази альфа і агалсидази бета, що вводилися в дозі 0,2 мг/кг один раз на два тижні (що для агалсидази бета відповідає 1/5 затвердженої дози), IgG-антитіла до агалсидази утворювалися у 10/16 чоловіків (у 4/8 пацієнтів [50%], які отримували агалсидазу альфа, і у 6/8 пацієнтів [75%], які отримували агалсидазу бета; p=0,3)⁶.

У ході іншого дослідження аналізували вплив дози агалсидази на утворення антитіл і рівні GL-3 в плазмі крові і сечі²⁵. 31 пацієнт з ХФ отримували або агалсидазу альфа (n=18), або агалсидазу бета (n=13) у дозі 0,2 мг/кг один раз на два тижні протягом ≥ 12 місяців (більшість пацієнтів також брали участь у дослідженні, описаному вище). Крім того, було включено 21 пацієнта, які отримували агалсидазу бета в дозі 1,0 мг/кг один раз на два тижні протягом ≥ 12 місяців. Антитіла IgG були виявлені у 18 чоловіків (у 4/10 пацієнтів [40%], які отримували агалсидазу альфа 0,2 мг/кг, у 6/8 пацієнтів [75%], які отримували агалсидазу бета 0,2 мг/кг, і у 8/10 пацієнтів [80%], які отримували агалсидазу бета 1,0 мг/кг один раз на два тижні) і мали нейтралізуючу активність у 17/18 (94%) чоловіків. Повідомлялося, що різниця у частоті утворення антитіл між групою, що отримувала агалсидазу бета 1,0 мг/кг, і групою, що отримувала агалсидазу альфа 0,2 мг/кг, була статистично значущою (p=0,005), але не було виявлено різниці у частоті цього показника між двома групами, які отримували препарати у дозі 0,2 мг/кг один раз на два тижні (p=0,157), або між двома групами, які отримували агалсидазу бета (p=0,453). Взаємодію між ФЗТ і мутацією (нонсенс-мутація проти міссенс-мутації) не оцінювали. Рівні GL-3 у плазмі крові знижувалися в усіх клінічних групах. Однак GL-3 ефективно видалявся з сечі у пацієнтів з відсутніми антитілами в усіх групах; у пацієнтів з позитивними антитілами лікування із застосуванням препаратів у дозі 0,2 мг/кг приводило до підвищення рівня GL-3 в сечі, тоді як група, яка отримувала агалсидазу бета 1,0 мг/кг один раз на два тижні, мала значно знижені рівні цього показника. Ніяких змін у функції нирок не спостерігалось у жодній з груп, але відмічено більш переконливе зниження маси лівого шлуночка (МЛШ) як у пацієнтів з негативним, так і з позитивним результатом аналізу на антитіла, які отримували агалсидазу бета 1,0 мг/кг один раз на два тижні²⁵.

Результати оцінки lyso-GL-3 в плазмі крові в підгрупі пацієнтів, включених у вищезазначене дослідження, було повідомлено окремо²⁶. В усіх групах виявлено значне зниження середніх рівнів lyso-GL-3 через 3 місяці лікування. Проте у пацієнтів з позитивним результатом аналізу на антитіла тільки лікування із застосуванням агалсидази бета 1,0 мг/кг один раз на два тижні привело до такого ж зниження рівнів lyso-GL-3, яке спостерігалось у пацієнтів без антитіл.

Перелік літератури

1. Fabrazyme® Prescribing Information, 2010. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103979s5135lbl.pdf. Accessed October 19, 2017.
2. Replagal® Summary of Product Characteristics, 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf. Accessed October 19, 2017.
3. Lee K, Jin X, Zhang K, et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003;13:305–313.
4. 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.
5. Johnson FK, Valenzano K, Castelli J. Comparison of integrated white blood cell alpha-galactosidase a activity exposure between every-other-day orally administered migalastat and biweekly infusions of agalsidase beta or agalsidase alfa. *Mol Genet Metab* 2016;117:S63.
6. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007;2:e598.
7. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab* 2014;111:499–506.
8. West M, Bichet DG, Casey R, et al. Canadian Fabry Disease Initiative Study (CFDI): 8 year outcomes of a randomized controlled trial of enzyme replacement therapy (ERT). Garrod Symposium 2016. Available at: <http://garrodsymposium.com/garrod2016/posters/#p104>. Accessed October 20, 2017.
9. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:137–148.
10. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, et al. Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1470–1479.
11. Lubanda JC, Anijalg E, Bzduch V, et al. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genet Med* 2009;11:256–264.
12. Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M, Spinelli L, Imbriaco M, Riccio E. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Genet Med* 2017;19:275–282.
13. Lenders M, Canaan-Kuhl S, Kramer J, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction and switch-2-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:952–962.
14. Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, et al. Effect and tolerability of agalsidase alfa in patients with Fabry disease who were treatment naïve or formerly treated with agalsidase beta or agalsidase alfa. *JIMD Rep* 2015;23:7–15.
15. 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.
16. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-beta to agalsidase-alfa. *Genet Med* 2014;16:766–772.
17. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GH, et al. Reduction of plasma globotriaosylsphingosine levels after switching from agalsidase alfa to agalsidase beta as enzyme replacement therapy for Fabry disease. *JIMD Rep* 2015;25:95–106.
18. Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:69.
19. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD006663.
20. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: a complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One* 2017;12:e0173358.

21. Bigger BW, Saif M, Linthorst GE. The role of antibodies in enzyme treatments and therapeutic strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:183–194.
22. Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, et al. Anti- α -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2012;105:443–449.
23. Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, et al. Rapid immunochromatographic detection of serum anti- α -galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. *PLoS One* 2015;10:e0128351.
24. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004;66:1589–1595.
25. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab* 2008;94:319–325.
26. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:70–76.

Вагітність і годування груддю у дорослих пацієнтів з хворобою Фабрі

Не зважаючи на те, що у більшості жінок з ХФ вагітність протікає без ускладнень¹⁻⁷ і вони не потребують лікування у спеціалістів з питань вагітності і здоров'я плода, необхідно ретельно контролювати такі пов'язані з ХФ симптоми, як протеїнурія і нейропатичний біль, оскільки вони можуть прогресувати під час вагітності⁸. Генетичне консультування в ідеалі повинно бути проведено до і під час вагітності, щоб переглянути основні питання щодо успадкування, і плани щодо прийому лікарських засобів з тератогенною дією, які часто застосовуються при лікуванні симптомів хвороби Фабрі (наприклад, фенітоїн (Дилантин), карбамазепін (Тегретол) та інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента/блокатори рецепторів ангіотензину)^{8,9}. Навіть якщо жінкам, що живуть з ХФ, відомий та зрозумілий Х-зчеплений шлях успадкування у їхній родині, вони можуть не усвідомлювати наслідки захворювання для своєї вагітності та не обговорювати їх зі своїм партнером. Під час консультування слід також надати інформацію про методи тестування до зачаття та пренатальної діагностики на ХФ⁹.

1. Ферментозамісна терапія під час вагітності

Препарати агалсидази відносяться до Категорії В лікарських засобів при вагітності: не було проведено жодних адекватних та добре контрольованих досліджень застосування у вагітних жінок, які продемонстрували ризик для плоду. Проте існує ряд повідомлень щодо безпеки застосування як агалсидази альфа, так і агалсидази бета під час вагітності¹⁻⁷. Невідомо, чи екскретується агалсидаза у грудне молоко людини, і необхідно дотримуватися обережності у разі призначення препарату під час грудного вигодовування. Не існує жодних протипоказань до вигодовування дітей груддю для жінок з ХФ, які не отримують ФЗТ. Лікарів, які надають медичну допомогу вагітним або жінкам, які годують груддю, з ХФ, просять вносити їхні дані у доступні реєстри.

Перелік літератури

1. Bouwman MG, Hollak CE, van den Bergh Weerman MA, et al. Analysis of placental tissue in Fabry disease with and without enzyme replacement therapy. *Placenta* 2010;31:344–346.
2. Germain DP, Bruneval P, Tran TC, et al. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: a case report. *Eur J Med Genet* 2010;53:111–112.
3. Kalkum G, Macchiella D, Reinke J, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:92–93.
4. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:428–429.
5. Senocak Tasci E, Bicik Z. Safe and successful treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *Iran J Kidney Dis* 2015;9:406–408.
6. Thurberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Hum Pathol* 2012;43:610–614.
7. Wendt S, Whybra C, Kampmann C, et al. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:787–788.
8. Holmes A, Laney D. A retrospective survey studying the impact of Fabry disease on pregnancy. *JIMD Rep* 2015;21:57–63.
9. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013;22:555–564.

Перелік літератури, використаний, робочою групою у коментарях

1. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, Lemay R, Martins AM, Mauer M, Ortiz A, et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016;119:151–9. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.06.007.
2. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J. Rare Diseases*. 2015;10:36. DOI 10.1186/s13023-015-0253-6.
3. Hsu TR, Niu DM. Fabry disease: Review and experience during newborn screening. *Trends Cardiovasc. Med*. 2018;28(4):274-81. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.10.001.
4. Wasserstein MP, Caggana M, Bailey SM, Desnick RJ, Edelmann L, Estrella L, Holzman I, et al. The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: Report of the First 65,000 Infants. *Genetics in Medicine*. 2018. DOI: 10.1038/s41436-018-0129-y.
5. Colon C, Ortolano S, Melcon-Crespo C, Alvarez JV, Lopez-Suarez OE, Couce ML, Fernandez-Lorenzo JR. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *Eur. J. Pediatr*. 2017;176:1075–81. DOI: 10.1007/s00431-017-2950-8.
6. Lu Y-H, Huang P-H, Wang L-Y, Hsu T-R, Li H-Y, Lee P-C, Hsieh Y-P, et al. Improvement in the sensitivity of newborn screening for Fabry disease among females through the use of a high-throughput and cost-effective method, DNA mass spectrometry. *J. Hum. Genet*. 2018 Jan;63(1):1-8. DOI: 10.1038/s10038-017-0366-y.
7. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, West ML, Wanner C. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2017;91:284-93. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.004.
8. Akhtar MM, Elliott PM. Anderson-Fabry disease in heart failure. *Biophys. Rev*. 2018 Aug;10(4):1107-1119. DOI: 10.1007/s12551-018-0432-5.
9. Kes VB, Cesarik M, Zavoreo I, Soldo-Buković S, Kes P, Basić-Jukić N, Racki S, et al. Guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease. *Acta Clin. Croat*. 2013;52(3):395-405. PMID: 24558776
10. Yussa T, Takenaka T, Higuchi K, Uchiyama N, Horizoe Y, Cyaen H, Mizukami N, et al. Fabry disease. *J. Echocardiogr*. 2017;15(4):151-7. DOI: 10.1007/s12574-017-0340-x.
11. Favalli V, Disabella E, Molinaro M, Tagliani M, Scarabotto A, Serio A, Grasso M, et al. Genetic screening of Anderson-Fabry Disease in probands referred from multispecialty clinics. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2016;68(10):1037-50. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.090.
12. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, Elliott PM, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry Disease: a multicenter study. *J. Amer. Soc. Nephrol*. 2016;28(5):1631-41. DOI: 10.1681/ASN.2016090964.
13. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hilz MJ. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurology*. 2011;11:61. <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/61>.
14. Kubo T. Fabry disease and its cardiac involvement. *J. Gen. Fam. Med*. 2017 May 8;18(5):225-229. DOI: 10.1002/jgf2.76.
15. Van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJHM, Biegstraaten M, Lekanne Deprez RH, Linthorst GE, Hollak CEM. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J. Med. Genet*. 2014;51:1–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101857.
16. Van der Tol L, Sminia ML, Hollak CE, Biegstraaten M. Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review. *Br. J. Ophthalmol*. 2016;100(1):3-8. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306433.

17. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014 May;37(3):341-52. DOI: 10.1007/s10545-014-9677-8.
18. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001;24:13–4. (discussion 11–12). PMID: 11758673.
19. Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr 26. PII: S1096-7192(18)30186-0. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.04.007.
20. Lenders M, Hennermann JB, Kurschat C, Rolfs A, Canaan-Kühl S, Sommer C, et al. Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. *Orphanet J. Rare Diseases.* 2016;11:88. DOI: 10.1186/s13023-016-0473-4.
21. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Chapter 136. Fabry Disease. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e; 2012. <https://accessmedicine.mhmedical.com>.
22. Ellaway C. Paediatric Fabry disease. *Transl. Pediatr.* 2016;5(1):37-42. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.02.
23. Jamboti J, Forrest CH. Fabry Disease; early diagnosis improves prognosis but diagnosis is often delayed. *J. Nephropathol.* 2017;6(3):130-3. DOI: 10.15171/jnp.2017.22.
24. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shancar SP, Grange DK, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet. Med.* 2015;17:323-30. DOI: 10.1038/gim.2014.120.
25. Human Gene Mutation Data base [Internet]. – Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/Fabry>.
26. Beirão I, Cabrita A, Torres M, Silva F, Aguiar P, Laranjeira F, Gomes AM. Biomarkers and imaging findings of Anderson–Fabry Disease - what we know now. *Diseases.* 2017;5:15. DOI: 10.3390/diseases5020015.
27. Pasqualim G, Dos Santos BA, Giugliana R, Matte U. Simple and efficient screening of patients with Fabry disease with high resolution melting. *Clin. Biochem.* 2018 Jan 4. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.01.002.
28. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J. Med. Genet.* 2018 Jan 12. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-105080.
29. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, Fomin VV, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.* 2018;124(3):189-203. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.06.004. Epub 2018 Jun 12.
30. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JT, Lemoine K, Doucette S, West ML. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol. Genet. Metab.* 2014;111(4):499-506. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.01.014.
31. Marian AJ. Challenges in the diagnosis of Anderson-Fabry disease: a deceptively simple and yet complicated genetic disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(10):1051–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.026.
32. Chong PF, Nakamura K, Kira R. Mulberries in the urine: a tell-tale sign of Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2018 Jul;41(4):745-6. DOI: 10.1007/s10545-018-0155-6.
33. Selvarajah M, Nicholls K, Hewitson TD, Becker GJ. Targeted urine microscopy in Anderson-Fabry disease: a cheap, sensitive and specific diagnostic technique. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011 Oct;26(10):3195-202. DOI: 10.1093/ndt/gfr084.
34. Golčn L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Klopotoski M, Kuusisto J, Linhart A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme

- replacement therapy in adults with Fabry disease. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:3435–44. DOI: 10.2147/DDDT.S80928.
35. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F (2017) Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS ONE*. 2017;12(3): e0173358. DOI: 10.1371/journal.pone.0173358.
36. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;Issue 7. Art. No.: CD006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663.pub4. www.cochranelibrary.com.
37. Politei J., Schenone A.B., Cabrera G., Heguilen R., Szlago M. Fabry disease and enzyme replacement therapy in classic patients with same mutation: different formulations – different outcome? *Clin. Genet*. 2016;89:88–92. DOI: 10.1111/cge.12590.
38. Oder D, Nordbeck P, Wanner C. Long term treatment with enzyme replacement therapy in patients with Fabry Disease. *Nephron*. 2016;134:30–6. DOI: 10.1159/000448968.
39. Barba-Romero M-A, Pintos-Morell G. Gender differences in the application of Spanish criteria for initiation of enzyme replacement therapy for Fabry Disease in the Fabry Outcome Survey. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17:1965. DOI: 10.3390/ijms17121965.
40. Schiffmann R. Fabry disease. *Handb. Clin. Neurol*. 2015;132:231–48. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00017-2.
41. Burlina A, Politei J. The central nervous system involvement in Fabry Disease. A review. *J. Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2016;4:1–7. DOI: 10.1177/2326409816661361.
42. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, Serra A, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013;28:505–17. DOI: 10.1093/ndt/gfs526.
43. Holmes A, Laney D. A Retrospective survey studying the impact of Fabry Disease on pregnancy. *JIMD Rep*. 2015;21:57-63. DOI: 10.1007/8904_2014_384.
44. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JM, Hollak CE. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2006;29:106-11. DOI: 10.1007/s10545-006-0196-0.
45. Iwafuchi Y, Maruyama H, Morioka T, Noda S, Nagata H, Oyama Y, Narita I. Enzyme replacement therapy in a patient of heterozygous Fabry disease: clinical and pathological evaluations by repeat kidney biopsy and a successful pregnancy. *CEN Case Rep*. 2017;6(2):210-4. DOI: 10.1007/s13730-017-0277-y.
46. Arends M, Hollak CEM, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J. Rare Dis*. 2015;10:77. DOI: 10.1186/s13023-015-0296-8.