

# НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ, АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

## SOME CLINICAL MANIFESTATIONS OF FABRY'S DISEASE, ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

**A. Janibekova**  
**M. Uzdenov**  
**F. Aibazova**  
**L. Janibekova**

**Summary.** The article is devoted to the topic of mitochondrial diseases, which are among the most common genetic metabolic disorders. A special group consists of lysosomal storage diseases, one of the variants of which is Fabry disease (CF). This is a progressive orphan hereditary metabolic disease linked to the X chromosome in the GLA gene encoding the alpha GalA enzyme, leading to its absence or insufficient activity, resulting in an abnormal accumulation of hereditary metabolic disease /and PKP-glycophospholipids of two types: globotriaosylceramide (Gb3) to a greater extent and its derivative globotriaosylsphingosine (Lizo-Gb3) in lysosomes of cells of various body tissues (vascular endothelium, kidneys, heart, CNS (central nervous system), peripheral nervous system, etc.), as well as in serous body fluids [1,2]. The results of recent studies have supplemented information on the epidemiology of Fabry disease and its prevalence. However, this diagnosis is still not always established, which leads to a late diagnosis of the disease and the absence of pathogenetic therapy. Further research is needed to clarify the factors involved in the early diagnosis of the disease in patients with Fabry's disease.

**Keywords:** hereditary metabolic disease, lysosomal storage diseases, Fabry disease, epidemiology, alpha galactosidase A, enzyme replacement therapy.

**Джанибекова Асият Рамазановна**  
 кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО  
 «Северо-Кавказская государственная академия»,  
 Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск  
 asia.janibekova@mail.ru

**Узденов Марат Борисович**  
 кандидат медицинских наук, доцент,  
 ВО «Северо-Кавказская государственная академия»,  
 Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск  
 f\_inostr\_mi@ncsa.ru

**Айбазова Фатима Унуховна**  
 кандидат биологических наук, доцент,  
 ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная  
 академия», Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск  
 fat8149@yandex.ru

**Джанибекова Лейла Рамазановна**  
 кандидат медицинских наук, врач-кардиолог,  
 «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая  
 больница»; главный внештатный специалист-  
 кардиолог, Министерства здравоохранения  
 Карачаево-Черкесской Республики;  
 ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная  
 академия», Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск  
 lady.djanibekova@mail.ru

**Аннотация.** Статья посвящена теме митохондриальных заболеваний, которые являются одними из наиболее распространенных генетических нарушений обмена веществ. Особую группу составляют лизосомальные болезни накопления, одним из вариантов которого является болезнь Фабри (БФ). Это прогрессирующее орфанное наследственное заболевание обмена веществ, сцепленное с X-хромосомой в GLA гене, кодирующий фермент а ГалА, приводящее к его отсутствию или недостаточной активности, приводящее в последствии к аномальному накоплению наследственное заболевание обмена веществ /а РКР-гликофосфолипидов двух видов: глоботриаозилцерамид (Gb3) в большей мере и его производного глоботриаозилсфингозина (лизо-Gb3) в лизосомах клеток различных тканей организма (эндотелий сосудов, почки, сердце, ЦНС (центральная нервная система), периферическая нервная система и тд.), а также в серозных жидкостях организма [1,2]. Результаты последних исследований дополнили информацию об эпидемиологии болезни. Фабри, ее распространенности. Однако до сих пор этот диагноз устанавливается не всегда, что приводит к поздней диагностике заболевания и отсутствию патогенетической терапии. Необходимо дальнейшие исследования для выяснения факторов, участвующих в ранней диагностике заболевания у пациентов с болезнью, Фабри.

**Ключевые слова:** наследственное заболевание обмена веществ, лизосомные болезни накопления, болезнь Фабри, эпидемиология, альфа галактозидаза А, ферментная заместительная терапия.

### Болезнь Фабри: определение, классификация, эпидемиология

**В** последнее годы возрос интерес к новым нозологическим формам наследственной моногенной патологии, относящиеся к группе лизосомных болезней накопления (ЛБН), а именно все чаще приходится слышать о болезни Фабри, известной также как болезнь Андерсона-Фабри. В то же время этот диагноз устанавливается не всегда своевременно, что приводит к поздней диагностике заболевания и отсутствию патогенетической терапии. Принимая во внимание имеющийся большой объем информации в настоящее время по проблеме БФ и множество дискуссионных вопросов, возникла необходимость проанализировать данные литературы. Проведен систематический поиск в базе данных PubMed по следующим ключевым словам: «Fabry's disease», «Alpha-galactosidase A», «lysosomal storage disease», «Globotriaosylceramide (GL-3)», «Fabry disease», «Anderson-Fabry disease», «диффузная ангиокератома тулowiща» за период с 1 января 2015 г. по 1 января 2025 г. По результатам поиска было проанализировано 155 источников литературы: согласительные документы, метаанализы, обзоры литературы, статьи, клинические случаи. Таким образом, целью обзора является анализ современных данных, касающихся механизмов развития, клинических проявлений, диагностики и лечения БФ, выполненных в последние годы.

Болезнь Фабри — редкое прогрессирующее наследственное заболевание обмена веществ, опосредованное мутацией гена GLA сцепленного с X-хромосомой, кодирующий фермент α GalA, в результате наблюдается отсутствие или недостаточность его активности, которая приводит в последствии к аномальному накоплению гликосфинголипидов /α РКР-гликофосфолипидов двух видов: глоботриаозилцерамид (Gb3) в большей мере и его производного глоботриаозилсфингозина (лизо-Gb3) в лизосомах клеток различных тканей организма (эндотелий сосудов, почки, сердце, ЦНС (центральная нервная система), периферическая нервная система и т.д.), а также в серозных жидкостях организма [1,2].

Данные изменения приводят к мультисистемному проявлению заболевания, влекущее за собой прогрессирующее поражение органов и как следствие снижение качества и продолжительности жизни. При отсутствии надлежащего лечения летальный исход наступает от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений и почечной недостаточности может наблюдаться в возрасте 40–50 лет.

Из краткой исторической справки впервые признаки болезни Фабри были описаны в 1898 году двумя дерматологами: доктором Уильямом Андерсоном (1842—1900) в Великобритании и доктором Иоганном Джон Фабри (1860—1930) в Германии. (Beck M. Fabry disease: clinical manifestations, diagnosis, and therapy; 2007 (2nd edition)).

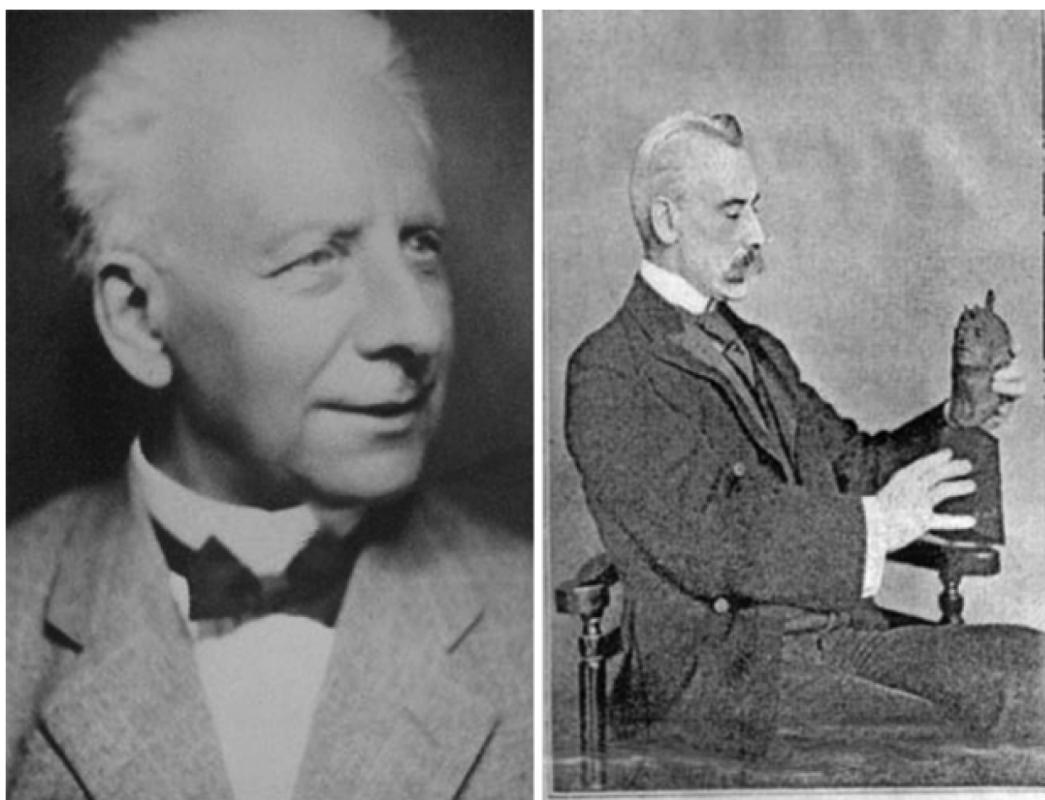


Рис. 1. Доктор Иоганн Фабри (слева) и доктор Уильям Андерсон (справа)

Они независимо друг от друга опубликовали статьи, в которых описали пациентов с кожными изменениями, известными под называнием ангиокератомы, которые сейчас считаются частым признаком болезни Фабри. В 1947 г. A.W.M. Roppenetal. обнаружили аномальные вакуоли в клетках кровеносных сосудов и было предположение, что это заболевание связано с их накоплением. В 1950 г. было установлена жировая природа данных накоплений. В 1953 г. Hornbostel & Scribadiagnоз БФ впервые подтвержден по результатам биопсии кожи. В 1962–1965 годах исследователи Orpitz с соавторами и Wiseet. al. установили наследственный, семейный характер заболевания, а в 1967 г. R.O. Bradyetal. открыли первичный биохимический дефект — недостаточность церамидтригексозидазы ( $\alpha$ -галактозидазы А —  $\alpha$ -ГАЛ А) [3]. Позднее, в 1989 г., удалось секвенировать ген  $\alpha$ -ГАЛ А, что дало возможность синтезировать этот фермент *in vitro* и использовать его для проведения ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у больных БФ [1]

**Классификация болезни Фабри.** Выделяют две формы заболевания: с классическим фенотипом и не классическим фенотипом (также известный как с поздним началом), иными словами, атипичный вариант.

В первом случае признаки и симптомы БФ могут наблюдаваться с раннего детства и носят полиорганный характер. К таким признакам относятся невропатическая боль, вертициллярная роговица, желудочно-кишечные симптомы, гипогидроз и ангиокератома. К отсроченным проявлениям болезни относятся хронической болезни почек (ХБП) с почечной недостаточностью, гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма и проводимости, тугоухость (брadiакузия или гипоакузия), нарушение мозгового кровообращения. В данном варианте характерно отсутствие или значимое снижение (менее 3 % от ожидаемого значения) от  $\alpha$  ГАЛ А.

Во втором случае признаки и симптомы БФ формируются в более позднем возрасте, это более легкий вариант течения заболевания. Одномоментное поражение всех выше указанных органов мишней может быть незначительным или отсутствовать вовсе, но при этом наблюдается преимущественное поражение одного органа и, как правило, тяжелое. При неклассическом варианте БФ чаще идет поражение головного мозга, сердца или почек. В данном варианте характерно не значительное снижение уровня  $\alpha$  ГАЛ А. Однако же поражение сердца является одной из самых распространенных клинических проявлений у пациентов с обоими вариантами БФ.

Какова же эпидемиология данного заболевания? Безусловно, БФ относится к редким прогрессирующими заболеваниям. Показатели статистики о распространенности данного заболевания варьируют в широких пределах, и напрямую зависят от фенотипа заболевания.

Известно, что у пациентов с классическим фенотипом от 1 на 117 000 до 1 на 476 000 среди населения в целом. [5,15] При этом наблюдается преобладание распространенности у мужчин: 1 на 40 000 и 1 на 60 000. С учетом фенотипов с поздним началом, очевидно, предполагается более высокая фактическая распространенность данной патологии. Так по данным европейского многоцентрового исследования, проведенного Эллиотом и соав. из 1386 пациентов с ГКМ у 0,5 % были выявлены патогенные мутации галактозидазы. В другом исследовании, проведенном Eng C.M., Germain D.P. и соавт. частота патогенных мутаций во время скрининга составила 1 %. Интересные данные получены по результатам скрининговых исследований в Италии, это до 1 на 8800 новорожденных. В Тайване в ходе аналогичного исследования получены результаты это 1 на 1600 новорожденных мальчиков. [3, 15]

Установлено, что средний возраст постановки диагноза у мужчин и женщин составляет 24 и 31 год соответственно. В то же время не диагностированный или нелеченный типичный вариант БФ может сократить продолжительность жизни до 15 лет у мужчин и до 20 лет у женщин.

Интересные данные также получены при анализе распространенности БФ с ранним инсультом у мужчин и женщин 4,2 % и 2,15 % соответственно, у пациентов с ГКМ неясного происхождения 0,9 % и 3,9 %, а у пациентов с терминальной почечной недостаточностью 0,33 % и 0,10 % [11,13,14].

Кодирование заболевания или состояния по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

В категории МКБ — E 75.2 — Другие сфинголипидозы (болезнь Фабри).

### Болезнь Фабри: клиническая картина, диагностика и лечение

БФ многогранна и имеет разнообразные проявления даже у членов одной семьи. Клиническая картина варьирует от полного отсутствия симптомов или легкой формы до тяжелой. Спектр возможных жалоб весьма разнообразен и зависит от ряда таких причин как, например: форма заболевания, гендерной принадлежности, возраста манифестиации и т.д.

**Сердечно-сосудистые проявления.** Установлено, что повреждение миокарда является прогностически неблагоприятным и частым проявлением БФ. Согласно данным статистики у 34 % мужчин и 57 % женщин именно поражение сердца стоит на первом месте среди причин летального исхода. Механизмы поражения ССС является

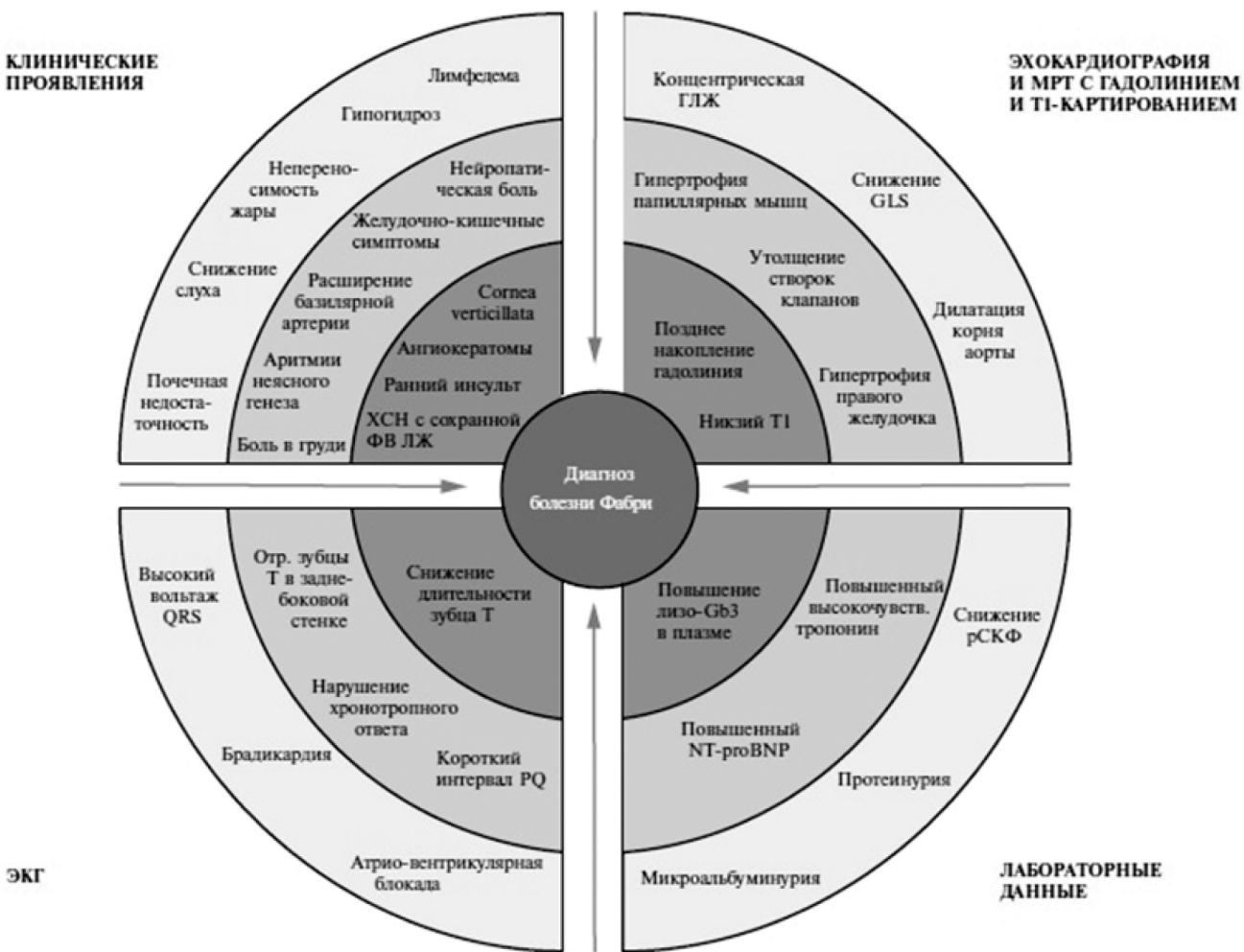


Рис. 2. Клинические проявления и результаты лабораторных и инструментальных исследований, которые могут указывать на болезнь Фабри [4,5]. Более темным цветом обозначены более характерные признаки заболевания.

рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

следствием отложения гликосфинголипидов в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных сосудах, клетках эндокарда и проводящей ткани, фибробластах клапанов [5, 11]. Все это приводит к формированию ГЛЖ, диастолической дисфункции, ишемии миокарда и возникновению нарушений ритма и проводимости. Однако в патогенезе участвуют также механизмы воспаления миокарда и аутоиммунные реакции.

Согласно данным исследований при скрининге на БФ среди более 5400 пациентов с ГЛЖ и/или ГКМП неясной этиологии частота патогенных мутаций составила 0,93 % и 0,90 %. [13,14]. Другими проявлениями данного заболевания являются нарушения ритма и проводимости. Проявление ИБС в виде инфаркта миокарда встречается у 2 % пациентов с БФ, а в виде стенокардии у 13–20 % пациентов и чаще в сочетании с гипертрофией миокарда левого желудочка. Поражение клапанного аппарата при БФ встречается часто, но не имеет особого клинического значения. И как было указано выше, при некласси-

ческой форме с моносимптомным течением поражение сердца является единственным проявлением БФ.

**Поражение почек.** Возможно, как изолированное поражение почек при неклассическом варианте БФ, так и в совокупности с другими синдромами при классическом его варианте. Чаще всего поражение почек формируется в подростковом периоде пациента и манифестирует нефротическим вариантом мочевого синдрома с последующим переходом в нефротический синдром, снижением функции почек вплоть до терминальной хронической почечной недостаточности, которая служит одной из основных причин летального исхода пациентов [17,18].

**Гастроэнтерологические проявления.** Клиническими проявлениями вовлечения в патологический процесс ЖКТ, являются такие мало специфичные симптомы как снижение аппетита, снижение массы тела, периодические схваткообразные боли в животе, вздутие живота, неустойчивый стул, тошнота, рвота. Манифестиация га-

строэнтерологических проявлений БФ наблюдается чаще в детском и юношеском возрасте [11,15].

**Поражение нервной системы.** Возможны поражения периферической и центральной нервной системы. Полиневропатии проявляется, как результат повреждение периферической нервной системы и относятся к сравнительно частым клиническим синдромам при БФ. Встречается у пациентов в 60–80 % случаев в виде хронической выраженной, порой изнуряющей невропатическим болевым синдромом в конечностях, акропарастезиями, аллодинией, гиперптизией. По характеру длительного болевого синдрома различают следующие варианты: жгучая, стреляющая, пронзающая. В патогенезе невропатии выделяют два механизма: центральный, периферический и вегетативный. В первом случае за счет кальцификации таламуса при БФ. В остальных случаях за счет накопления глоботриаозилцерамида в аксонах нервов, ганглиях задних корешков и в сосудах нервов (лат. *vasanervorum*), вегетативных нервных волокнах и как следствие структурные повреждения тонких нервных волокон. Также по причине скопления глоботриаозилцерамида, но уже в потовых железах и в стенках, кровоснабжающих их сосудов в большинстве случаев встречается гипогидроз или ангиодроз.

В виде болезни малых сосудов (артериол и артерий) наблюдаются поражение центральной нервной системы, оно проявляется такими сосудистыми катастрофами как ТИА, ишемический или геморрагический инсульт в возрасте от 20 до 50 лет. Мозговой инсульт может быть одной из форм моносимптомного варианта атипичной формы БФ. Распространенность инсульта при этом около 6,9 % и 4,3 % у мужчин и женщин соответственно. Последствием хронической ишемии мозга является сосудистая деменция, включающая снижение памяти, концентрации внимания и поведенческие нарушения [11,18].

**Поражение лимфатической системы.** В некоторых случаях может наблюдаться лимфедема, (патологическое накопление богатой белком жидкости в интерстициальном пространстве, которое происходит из-за нарушения транспорта лимфы и сопровождается увеличением объема пораженного органа). Лимфедема может быть следствием врожденного или приобретенного нарушения транспорта лимфы по лимфатическим сосудам за счет отложения гликолипидов в стенках лимфатических сосудов. [10,11]. В научной литературе описаны случаи осложнения лимфедемы с развитием трофических нарушений и как следствие изъязвление кожных покровов.

**Оториноларингологические проявления.** Проявлениями, вовлечения в патологический процесс органов слуха и вестибулярного аппарата являются шум и/или звон в ушах (одно- или двухсторонний), нейросенсорная тугоухость, головокружение.

**Кожные проявления.** Ангиокератомы являются проявлением поражения кожи у пациентов БФ. Это четко окантованные папулы красного, темно-красного, бордового, лилового или сине-черного цвета в размере 0,2–1,0 см. преимущественно расположены на симметричных участках в паховой области, на ягодицах, бедрах, в области пупка, на ладонях. На начальном этапе ангиокератомы появляются в детском возрасте более светлые, плоские, легче поддаются сжатию, но с возрастом увеличивается их количество, размеры и они становятся темнее, тверже, более возвышенны над поверхностью кожи. Описаны случаи развития ангиоэктазий в слизистой рта и конъюктиве. Кожные проявления не относятся к обязательным клиническим признакам.

**Офтальмологические проявления.** Поражение хрусталика и роговицы встречается в более чем 50 % у пациентов с БФ. Типичным симптомом является помутнение роговицы в виде завитков (70 %–90 % больных). Редко встречается помутнение хрусталика в виде радиальной задней суб capsуллярной катаракты, т.н. «катаракты Фабри» и двусторонней передней капсулярной и подкапсулярной катаракты но относятся к патогномоничным признакам [7,8].

**Внешние проявления.** При гемизиготных мужчинах часто наблюдаются внешние признаки сходные с признаками акромегалии — выступающие надбровные дуги и лобные бугры выступающая нижняя челюсть увеличенные губы и запавшая переносица.

**Особенности клинической картины в детском и подростковом возрасте.**

По большей части симптомы БФ встречаются в подростковом и юношеском возрасте и тоже время верификация диагноза БФ у детей затруднительна в силу не специфичности синдромов заболевания. Так, например, гастроэнтерологические проявления заболевания могут служить лишь косвенным маркером в силу своей малой специфичности. Ангиокератомы в детском возрасте чаще единичные и могут наблюдаться в нетипичной локализации на грудной клетке, слизистых полости рта, ушах.

Также мало специфичны проявления поражения сердечно-сосудистой системы в виде периодического не значительного снижения и/или повышения уровня АД, бессимптомные или малосимптомные формы аритмий по типу вегетативных нарушений. Затруднительна своевременная диагностика поражения почек при БФ, так это состояние может проявляться лишь транзиторной микоальбуминурией. [11,15]. К более редким мало-специфичным проявлениям БФ в указанном возрасте можно отнести глоссит, гранулематозный хейлит, остеопения, остеопороз, гипотиреоз, утолщение концевых фаланг, анемия, нарушение дыхания и тд.

## Диагностика заболевания

В постановке диагноза БФ имеют значение данные анамнеза и клинико-лабораторных (молекулярно-генетические и биохимические) методов исследования. Для верификации классического варианта БФ имеет значение совокупность поражения различных органов, при этом верификация атипичных вариантов возможна при скрининге групп риска. Важно отметить, что у всех пациентов с инсультом в молодом возрасте и гипертрофией миокарда левого желудочка неясной этиологии необходимо предположить БИ.

### Лабораторные диагностические исследования

1. Ферментный тест: определение активности АГАЛ в пятнах крови, высущенных на фильтровальной бумаге или в лейкоцитах крови всем пациентам мужского и женского пола, однако у трети пациентов с БФ данный показатель может оказаться в пределах нормы.
2. Выявление мутации в гене, кодирующем АГАЛ для мужчин со сниженной активностью фермента и для женщин с клиническими признаками БФ с применением секвенирования всех экзонов и приэкзонных участков инtronов по Сенгеру. Данный метод также необходим для выявления семейной мутации гена GLA у родственников probanda, с целью пренатальной и преимплантационной диагностики, а также для выявления гетерозиготных носительниц БФ.
3. Количественное определение глоботриаозилс-фингозина (лизо-Gb3) в пятнах высущенной крови или плазме крови проводится всем пациентам, как с целью биохимического подтверждения диагноза БФ, так и целью биохимического мониторинга терапии с учетом того, что данный метаболит не достигает нормальных значений у пациентов с БФ.
4. Проведение лабораторных исследований согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ХПН (не реже 1 раза в 6 месяцев), гипертрофической КМП при наличии клинических проявлений поражении почек и сердца.
5. Все пациентам с целью выявления патологии почек рекомендуется регулярное (не реже 1 раза в 6 месяцев) определение уровня белка и альбумина в моче и определение СКФ.
6. Проведение биопсии и патологоанатомического исследования тканей почек и сердца рекомендуется только лишь в сложных дифференциально-диагностических случаях. [6,10,11].

### Инструментальные диагностические исследования

С целью выявления гипертрофии миокарда левого желудочка показано проведение ЭКГ, ЭхоКГ (и допплер

ЭхоКГ), МРТ. Также рекомендуется проведение МРТ головного мозга для выявления возможного поражения белого вещества головного мозга (лейкоареоз), серого вещества (кальцификация заднего таламуса), ишемических очагов, внутримозговых гематом, сосудистые мальформации. Дополнительно рекомендовано проведение тональной аудиометрии каждые 3 года для обнаружения снижения слуха.

В план обследования пациента также входит консультации кардиолога (не реже 1 раза в 6 месяцев) и окулиста (не реже 1 раза в 3 года) [11,14].

*Лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапию.* Выделяют патогенетическое, симптоматическое и хирургическое лечение. Это ферментозаместительная терапия, шаперонная терапия. На стадии клинических испытаний находятся другие методы лечения, такие как субстратная терапия, другие ферментозаместительные средства, генная терапия.

*I. Патогенетическая терапия.* В рамках патогенетической терапии рассматривается ферментная заместительная терапия, которая представлена двумя препаратами на российском фармацевтическом рынке на данный период времени: агалсидаза-α и агалсидаза-β. Эффективность терапии оценивалась в более чем 48 проспективных исследованиях, в результате которых отмечался с положительный эффект на фоне лечения в виде уменьшение массы миокарда, снижение уровня Сb3 в тканях почек, уменьшение невропатической боли, улучшение слуха и качества жизни. Также рассматривается применение шаперона (мигаластат), который в Российской Федерации на данный момент не зарегистрирован. К новым вариантам лечения субстрат-редуцирующей терапии относятся луцерастат и венглустат, которые проходят 2–3 фазы исследования. В настоящее время также разрабатываются новые пегилированные формы α-Гал-А (пегунгалисадза — α) препараты для генной терапии и терапии мРНК [9,11]. Успешность терапии напрямую зависит от формы заболевания, сроков начала терапии, дозы препаратов, возможного развития антител к компонентам препарата и ряда других факторов.

*II. Симптоматическая терапия.* В связи с отсутствием данных по рандомизированным контролируемым исследованиям есть ссылки лишь на мнение экспертов и опыт лечения разных групп пациентов из разных стран. Таким образом, симптоматическая терапия может быть назначена по решению врачебной комиссии [11]. Так для лечения болевого синдрома рекомендуется избегать триггерные факторы, например, интенсивные физические нагрузки, колебания температурного режима (холодная и/или жаркая погода), эмоциональный стресс, повышение температуры тела. При наличии у пациентов фибрилляции предсердий рекомендуется назначение

антикоагулянтной терапии с применением Варфарина. У пациентов с диспепсическим синдромом допускается применение ингибиторов протонной помпы или Н<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. При наличии протеинурии и синдрома артериальной гипертензии рекомендуется подключение с нефропротективной целью ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензина II.

**III. Хирургическое лечение.** В случае формирования терминальной почечной недостаточности необходима терапия гемодиализом и/или трансплантация почки согласно стандартам и клиническим рекомендациям по ведению данной патологии.

При регистрации у пациентов с БФ атрио-вентрикулярной блокады в соответствии с действующими клиническими стандартами и рекомендациями имплантация водителя ритма, а при наличии жизне-угрожающих аритмий — имплантация кардиовертера-дефибриллятора соответственно [11]. При наличии кожных проявлений по согласованию с пациентом рекомендуется удаление ангиокератом с помощью аргонового лазера.

## Заключение

Результаты проанализированных источников литературы: согласительных документов, метаанализы, обзоры литературы, статьи, клинические случаи указывают на то, что за последние годы благодаря более глубокому изучению данной патологии значительно усовершенствовались подходы к диагностике и лечению болезни Фабри. Однако остаются проблемы поздней диагностики БФ и, как следствие, поздня инициация специфической терапии, что влияет на прогноз и качество жизни пациентов. Дальнейшее углубленное изучение сложных вопросов патофизиологии заболевания позволит усовершенствовать и улучшить этапы диагностики и лечения данной патологии и соответственно оптимизировать индивидуальный подход ведения данных категорий пациентов в реальной клинической практике.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

- Germain D.P. Fabry disease//Orphanet J Rare Dis. 2010. V.22. P.5–30.
- Sakuraba H., Togawa T., Tsukimura T. et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring Fabry patients during enzyme replacement therapy// ClinExpNephrol. 2018. V.22. №4. P. 843–9.
- Ortiz A., Germain D.P., Desnick R.J. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients// Molecular Genetics and Metabolism. 2018. V.123. №4. P. 416–27. 30.
- Limongelli G., Monda E., Tramonte S., et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2020; 299:186–91.
- Pieroni M., Moon J.C., Arbustini E., et al. Cardiac involvement in Fabry disease. J Am CollCardiol 2021; 77:922–33.
- Polo G., Burlina A., Ranieri E. et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study// Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2019. V.57. №12. P.1863–74.
- Körver S. et al. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review //Molecular genetics and metabolism. 2018. V. 125. № 3. P. 205–216.
- Spada M., Baron R., Elliott P.M. 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. 2019. V.126. №3. P.212–23.
- Germain D.P., Elliott P.M., Falissard B. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts// Mol Genet Metab Rep. 2019. V.19. P.100454.
- Germain D.P., Arad M., Burlina A. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease — A systematic literature review by a European panel of experts// Mol Genet Metab. 2018. V.126. №3. P.224–35.
- Болезнь Фабри: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков; Союз педиатров России. — 2019. — 53 с. [Bolezn' Fabri: Clinicalguidelines. Association of Medical Genetics; Union of Pediatricians of Russia. 2019. 53 p. (In Russ.)]
- Моисеев С.В., Tao E.A., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. Клинфармаколтер 2021;30(3):43-51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. Klinicheskayafarmakologiyaiterapiya = ClinPharmacolTher 2021;30(3):43–51 (In Russ.)].
- Моисеев С.В., Tao E.A., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии. Клинфармаколтер 2023;32(1):36-41 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = ClinPharmacolTher 2023;32(1):36–41 (In Russ.)].
- Моисеев А.С., Мершина Е.А., Сафарова А.Ф. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. Клинфармаколтер 2022;31(3):22-29 [Moiseev A., Mershina E., Safarova A., et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckletracking echocardiography. Klinicheskayafarmakologiyaiterapiya = ClinPharmacolTher 2022;31(3):22–29 (In Russ.)].

15. Рушкевич Ю.Н., Труханова И.С.\*Тао Е.А., Моисеев А.С., Новиков П.И. и др. Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в Российской популяции. Клинфармаколтер 2020;29(2):34–39 [TaoE, MoiseevA, NovikovP, et al. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. ClinPharmacolTher = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(2):34–39 (In Russ.)].
16. Тао Е.А., Моисеев А.С., Буранов Н.М. и др. Хроническая почечная недостаточность при болезни Фабри: общая выживаемость при использовании различных методов заместительной почечной терапии. Клинфармаколтер 2023;32(4):58–63 [TaoE, MoiseevA, BulanovN, et al. Chronic renal failure in Fabry disease: the long-term survival on renal replacement therapy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin PharmacolTher 2023;32(4):58–63 (In Russ.)].
17. Tao E.A., Moiseev A.C., Bulanov N. et al. Clinical phenotypes of Fabry disease in 219 adult patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = ClinPharmacolTher 2024;33(2):56–62 [Tao E, Moiseev A, Bulanov N, et al. Clinical phenotypes of Fabry disease in 219 adult patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = ClinPharmacolTher 2024;33(2):56–62 (In Russ.)].

© Джанибекова Асият Рамазановна (asia.janibekova@mail); Узденов Марат Борисович (f\_inostr\_mi@ncsa.ru);  
Айбазова Фатима Унуховна (fat8149@yandex.ru); Джанибекова Лейла Рамазановна (lady.djanibekova@mail.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»