

Болезнь Фабри у женщин: особенности клинического течения, исходы и показания к ферментозаместительной терапии

С.В. Моисеев^{1,2}, Н.М. Буланов¹, А.С. Моисеев^{1,2}, Е.А. Тао¹,
В.И. Шоломова^{1,2}, Д.М. Исмаилова³, Е.А. Мершина²

¹Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ²МГУ им. М.В. Ломоносова, ³НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова, Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев, Москва, 119435, Россолимо, 11/5.
avt420034@yahoo.com

Для цитирования:
Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри у женщин: особенности клинического течения, исходы и показания к ферментозаместительной терапии. *Клин фармакол тер* 2023;23(2): 27-31 [Moiseev S, Bulanov N, Moiseev A, et al. Fabry disease in female patients: clinical features, outcomes and indications for enzyme replacement therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):27-31 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-27-31.

Цель. Анализ клинических проявлений болезни Фабри (БФ) и показаний к ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у женщин в российской популяции.

Материал и методы. В когортное исследование были включены 72 пациентки в возрасте от 19 до 70 лет (медиана 38 лет) с диагнозом БФ, подтвержденным при молекулярно-генетическом исследовании. У всех пациенток определяли альбуминурию и сывороточный уровень креатинина, проводили ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием и МРТ головного мозга. При анализе течения болезни оценивали следующие исходы: смерть от любых причин, хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, клинически значимые аритмии, хроническая сердечная недостаточность и инсульт. Наличие показаний к ФЗТ у женщин с БФ определяли на основании клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом РФ в 2019 г.

Результаты. По крайней мере один типичный ранний симптом БФ (нейропатическая боль и реже ангиокератомы и/или сниженное потоотделение) наблюдался у 80,1% пациенток. Признаки поражения почек (альбуминурия/протеинурия и/или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²) выявили у 77,8% женщин, гипертрофию левого желудочка — у 50,0%, очаговые изменения белого вещества головного мозга при МРТ — у 46,4%. Случаев смерти среди женщин с БФ не наблюдали, однако другие неблагоприятные исходы были зарегистрированы у 25,0% пациенток в возрасте от 34 до 58 лет (медиана 44,0 лет). Ведущими в структуре осложнений заболевания были фибрилляция предсердий и инсульт, реже отмечалось прогрессирование хронической болезни почек, потребовавшее заместительной почечной терапии. Показания к патогенетической

терапии рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А в соответствии с клиническими рекомендациями имелись у 83,3% женщин.

Заключение. У большинства обследованных взрослых пациенток с БФ наблюдалось поражение почек, сердца и/или головного мозга, указывавшее на необходимость в ФЗТ.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, женщины, исходы, ферментозаместительная терапия.*

Болезнь Фабри (БФ) — это редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена *GLA*, который расположен на X-хромосоме. Относится к лизосомным болезням накопления и характеризуется накоплением гликофинголипидов в различных органах и тканях в результате снижения или полного отсутствия активности лизосомного фермента α -галактозидазы А [1]. При классическом варианте БФ первые симптомы, такие как нейропатическая боль (acroparestезии), ангиокератомы, сниженное потоотделение, желудочно-кишечные нарушения, появляются в детском или подростковом возрасте, в то время как поражение внутренних органов, прежде всего почек, сердца и головного мозга, развивается в возрасте 20–40 лет и более. Иногда “классические” симптомы БФ отсутствуют, а первыми проявлениями заболевания в старшем возрасте оказываются гипертрофия левого желудочка неясного происхождения, нефропатия (протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации) и/или инсульт, развившийся в сравнительно молодом возрасте. В таких случаях заподозрить БФ сложно, особенно при отсутствии семейного анамнеза, а диагноз можно установить только путем скрининга. Например, установлено, что БФ является причиной гипертрофии миокарда примерно у 1% пациентов с диагнозом гипертрофической кардиомиопатии [2],

поэтому исключать БФ целесообразно у всех пациентов с гипертрофией левого желудочка неясного генеза, которую нельзя объяснить какими-либо причинами, такими как артериальная гипертония, аортальный порок сердца или интенсивные физические нагрузки [3]. К “группе риска”, в которой вероятность выявления БФ выше, чем в популяции, относят также пациентов, получающих заместительную почечную терапию. В нашей стране 49 пациентов с БФ были выявлены в результате скрининга, проводившегося во всех российских диализных отделениях [4]. Важность диагностики БФ определяется тем, что сегодня возможна заместительная терапия рекомбинантными препаратами лизосомного фермента (агалсидазой альфа или агалсидазой бета), которая позволяет предупредить развитие или прогрессирование поражения внутренних органов [5,6].

Течение БФ зависит от пола, так как у женщин мутантный ген, расположенный на X-хромосоме, находится в гетерозиготном состоянии, а не в гемизиготном как у мужчин [1]. В связи с этим признаки поражения внутренних органов у женщин появляются позднее и в целом менее выражены, чем у мужчин [7]. Тем не менее, женский пол не исключает возможность тяжелого течения БФ и развития серьезных осложнений. Целью исследования был анализ клинических проявлений БФ и показаний к ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у женщин в российской популяции.

Материал и методы

В когортное исследование включали женщин с подтвержденным диагнозом БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Диагноз БФ устанавливали на основании наличия патогенной мутации гена *GLA* в сочетании по крайней мере с одним классическим симптомом (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия) и/или повышением содержания глобтриаозилсфингозина (*Lyso-GL3*), и/или снижением активности α -галактозидазы А, и/или наличием родственника с определенным диагнозом БФ [8]. Активность α -галактозидазы А и *Lyso-GL3* измеряли в высушенных пятнах крови с помощью тандемной масс-спектрометрии. Исследования проводились в лаборатории Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей.

У всех пациенток определяли альбуминурию и сывороточный уровень креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, и проводили ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием и МРТ головного мозга. Наличие вихревидной кератопатии оценивал офтальмолог путем осмотра с помощью щелевой лампы.

При анализе течения болезни оценивали следующие исходы: смерть от любых причин, хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии (диализ или трансплантация почки), клинически значимые аритмии (фибрилляция предсердий и пароксизмальная наджелудочковая или желудочковая тахикардия, а также любые аритмии, требующие инвазивного вмешательства), хроническая сердечная недостаточность и инсульт. Одним из критериев тяжести течения БФ считали возраст,

в котором развивались неблагоприятные исходы, так как накопление сфинголипидов в лизосомах начинается после рождения и продолжается на протяжении всей жизни.

Наличие показаний к ФЗТ у женщин с БФ определяли на основании клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом РФ в 2019 г.: резистентная к стандартной терапии рецидивирующая или хроническая нейропатическая боль в кистях и стопах, персистирующая протеинурия и/или снижение СКФ <80 мл/мин/1,73 м², поражение сердца, нарушения мозгового кровообращения и/или ишемические изменения головного мозга, выявленные при МРТ головного мозга [9].

Для количественных переменных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, для качественных – частоту в процентах. Количественные переменные сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, качественные – с помощью точного метода Фишера. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

Характеристика пациенток. В исследование были включены 72 пациентки в возрасте от 19 до 70 лет (медиана 38 лет) с БФ. У всех пациенток при молекулярно-генетическом исследовании были выявлены мутации гена *GLA*, преимущественно миссенс. Активность α -галактозидазы А была снижена у 23 (46,0%) из 50 женщин, однако во всех случаях отмечалось повышение содержания *Lyso-GL3* в высушенных пятнах крови. У 59 (81,9%) пациенток диагноз БФ был установлен в результате семейного скрининга, у остальных 13 (18,1%) – первично.

Ранние симптомы БФ. По крайней мере один типичный ранний симптом БФ (нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение) наблюдался у 58 (80,1%) из 72 пациенток (табл. 1). Чаще всего встречалась нейропатическая боль в кистях и стопах, которая обычно развивалась в жаркую погоду, при физической нагрузке или повышении температуры тела. Ангиокератомы представляли собой распространенные мелкие темно-красные узелки на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах. В отдельных случаях определялись единичные ангиокератомы, например, внутри пупка или на слизистой оболочке полости рта.

Вихревидная кератопатия (*cornea verticillata*), характеризующаяся коричнево-золотистыми отложениями в роговице в виде волнообразных линий, исходящих из центральной точки, – это еще один типичный симптом БФ, который рассматривают как критерий диагностики. В нашей когорте она определялась у 52 (72,2%) пациенток. Вихревидная кератопатия не сопровождается снижением остроты зрения и была впервые выявлена при целенаправленном исследовании при поступлении пациентки в клинику им. Е.М. Тареева.

Поражение почек. Признаки поражения почек в виде альбуминурии/протеинурии и/или снижения расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² наблюдались у 56 (77,8%) пациенток. У большинства из них определялась умеренная альбуминурия (30–299 мг/сут), реже встречалась протеинурия (≥ 300 мг/сут), которая в отдельных слу-

ТАБЛИЦА 1. Характеристика 72 пациенток с БФ

Показатели	Значения
Возраст, лет	42,5 (30,0;56,5)
Возраст на момент установления диагноза, лет	41,0 (28,0;55,0)
Возраст на момент появления симптомов, лет	15,0 (7,0;35,5)
Снижение α -галактозидазы А, n (%)	23/50 (46,0)
Типы мутаций гена GLA, n (%)	
миссенс	41 (56,9)
нонсенс	16 (22,2)
другие	15 (20,8)
Медиана Lyso-GL3, нг/л	7,4 (4,1;10,9)
Ранние симптомы БФ, n (%)	
любой	58 (80,1)
нейропатическая боль	43 (59,7)
ангиоцератомы	9 (12,5)
гипо-/ангидроз	24 (33,3)
Поражение внутренних органов, n (%)	
умеренная альбуминурия (A2)	40 (55,6)
выраженная альбуминурия (A3)	12 (16,7)
протеинурия нефротического уровня	4 (5,6)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	13 (18,1)
гипертрофия левого желудочка	36 (50,0)
очаги фиброза в миокарде (МРТ)	14/66 (21,2)
вихревидная кератопатия	52 (72,2)
катаракта Фабри	2 (2,8)
нейросенсорная тугоухость	5 (6,9)
очаговые изменения белого вещества	32/69 (46,4)

ТАБЛИЦА 2. Неблагоприятные исходы БФ у женщин

Исходы	n (%)
Диализзависимая почечная недостаточность	2 (2,8)
Клинически значимые аритмии	9 (12,5)
Хроническая сердечная недостаточность	1 (1,4)
Инсульт	9 (12,5)
Смерть	0
Любой неблагоприятный исход	18 (25,0)

чаях достигала нефротического уровня. Случаев развернутого нефротического синдрома зарегистрировано не было. У 13 (18,1%) женщин было выявлено снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м², а две пациентки находились на лечении гемодиализом (в обоих случаях диагноз был установлен во время скрининга, проводившегося в диализных отделениях). У 4 женщин диагноз нефропатии Фабри был подтвержден при биопсии почки.

Поражение сердца. Гипертрофия левого желудочка была выявлена у 36 (50,0%) пациенток, очаги фиброза – у 14 (21,2%) из 66 женщин, которым была выполнена МРТ сердца с контрастированием гадолинием. У 27 (75,0%) из 36 пациенток гипертрофия миокарда была бессимптомной. Основным клиническим проявлением поражения сердца при БФ служили нарушения ритма сердца, прежде всего фибрилляция предсердий, которая наблюдалась у 9 пациенток. Развитие хронической сердечной недостаточности было отмечено только у 1 пациентки, страдавшей постоянной формой фибрилляции предсердий. У 6 женщин выраженная гипертрофия левого желудочка, сопровождавшаяся различными симптомами (боли в сердце, аритмии и/или изменения на ЭКГ), была ведущим проявлением БФ. Все эти пациентки обращались к кардиологам и находились под наблюдением с диагнозом гипертрофической кардиомиопатии. Следует отметить, что у 4 из них наблюда-

лись типичные ранние симптомы БФ, однако этот диагноз долгое время не обсуждался.

Поражение ЦНС. Бессимптомные очаговые изменения белого вещества головного мозга при МРТ были выявлены у 32 (46,4%) из 69 пациенток. Девять женщин перенесли инсульт в возрасте от 34 до 55 лет (медиана 44,0 лет).

Исходы БФ. Случаев смерти среди женщин с БФ не было. По крайней мере один неблагоприятный исход (диализзависимая хроническая почечная недостаточность, аритмии, сердечная недостаточность и/или инсульт) был зарегистрирован у 18 (25,0%) пациенток в возрасте от 34 до 58 лет (медиана 44,0 лет) (табл. 2). Ведущими в структуре осложнений заболевания были аритмии, прежде всего фибрилляция предсердий, и инсульт, реже отмечалось прогрессирование хронической болезни почек, потребовавшее заместительной почечной терапии.

Показания к ФЗТ. Показания к патогенетической терапии рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А в соответствии с российскими клиническими рекомендациями отмечались у 60 (83,3%) из 72 женщин (табл. 3). Проявлениями БФ, определявшими необходимость в ФЗТ, были поражение почек (альбуминурия и/или снижение СКФ <80 мл/мин/1,73 м²), нейропатическая боль, гипертрофия миокарда, реже – инсульт в анамнезе и/или очаговые изменения ткани головного мозга, выявленные при МРТ.

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают высокую частоту поражения внутренних органов и возможность тяжелого течения БФ у женщин. Поражение почек (альбуминурия и/или снижение СКФ), сердца (гипертрофия левого желудочка) и ЦНС (очаговые изменения белого вещества головного мозга) было выявлено у 60 (83,3%) пациенток с БФ, а по крайней мере один неблагоприятный исход заболевания в возрасте от 19 до 70 лет (медиана 44,0 лет) зарегистрировали в 25% случаев. Среди последних чаще всего встречались сердечно-сосудистые осложнения (прежде всего фибрилляция предсердий) и инсульт, в то время как прогрессирующее поражение почек с развитием диализзависимой хронической почечной недостаточности отмечалось в единичных случаях. Типичные симптомы БФ, характерные для классического варианта заболевания, такие как ангиоцератомы, нейропатическая боль и вихревидная кератопатия, наблюдались у 80% пациенток.

ТАБЛИЦА 3. Показания к ФЗТ у пациенток с БФ

Показания	n (%)
Нейропатическая боль	43 (59,7)
Альбуминурия/протеинурия	52 (72,2)
Снижение СКФ <80 мл/мин/1,73 м ²	43 (59,7)
Поражение сердца	36 (50,0)
Инсульт в анамнезе	9 (12,5)
Очаговые изменения белого вещества на МРТ	32 (44,4)
Всего	60 (83,3)

Сходные результаты были получены в зарубежных исследованиях. По данным Fabry Registry, развитие осложнений со стороны головного мозга, сердца или почек было отмечено у 20% из 1077 женщин с БФ, а медиана возраста на момент их регистрации составила 46 лет, т.е. соответствовала таковой в нашей когорте [10]. В испанском исследовании частота поражения внутренних органов, в том числе сердца, почек, нервной системы или желудочно-кишечного тракта, у 97 пациенток в возрасте $50,1 \pm 17,2$ лет с БФ составила 70,4%, а типичные признаки заболевания встречались в 47,3% случаев [11]. Наиболее частым проявлением БФ, служившим основным показанием к ФЗТ, было поражение сердца, выявленное у 49,5% пациенток.

В прошлом считалось, что БФ наследуется по X-сцепленному рецессивному типу [12], поэтому женщин, у которых мутантный ген находится в гетерозиготном состоянии, рассматривали как “здоровых” его носительниц. Однако термин “рецессивный” мало применим к типу наследования БФ, который рекомендуют называть просто X-сцепленным [13]. У женщин имеются две X-хромосомы, однако одна из них находится в неактивном состоянии. При этом количество клеток, которые экспрессируют материнскую и отцовскую X-хромосомы, примерно одинаковое. При “смешанной” инактивации X-хромосомы возможно увеличение доли клеток, которые экспрессируют X-хромосому, несущую мутантный ген, до 75–80% и более [14], что объясняет появление симптомов БФ у части женщин в более раннем возрасте и более тяжелое течение заболевания [15].

У 8,3% обследованных нами пациенток с БФ наблюдался “кардиальный” фенотип заболевания, характеризовавшийся преобладанием клинических проявлений поражения сердца, таких как одышка, кардиалгии, аритмии и/или изменения на ЭКГ, на фоне выраженной гипертрофии левого желудочка. Эти пациентки находились под наблюдением кардиологов с диагнозом гипертрофической кардиомиопатии, хотя у части из них отмечались типичные проявления БФ с молодого возраста [16]. Следует отметить, что у женщин старшего возраста БФ, по-видимому, является более частой причиной гипертрофии миокарда неясного генеза, чем у мужчин. Так, С. Chimenti и соавт. выявили БФ, подтвержденную при биопсии миокарда и генетическом исследовании, у 12% из 34 женщин, у которых гипертрофическая кардиомиопатия была диагностирована в возрасте $50 \pm 13,6$ лет [17]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что при развитии гипертрофии левого желудочка неясного генеза у женщин старшего возраста следует во всех случаях исключать БФ.

В исследованной когорте у половины женщин при МРТ головного мозга были выявлены очаговые изменения, а 12,5% пациенток перенесли инсульт в возрасте от 19 до 75 лет (медиана 44,0 лет). По данным международного регистра, частота инсульта у 1203 женщин с БФ составила 4,3%, а медиана возраста на момент развития острого нарушения мозгового кровообращения составила 45,7 лет, т.е. была сходной с таковой в нашем

исследовании [18]. У большинства пациенток наблюдался ишемический инсульт. Следует учитывать, что острое нарушение мозгового кровообращения может быть первым проявлением БФ. По данным скрининговых исследований, частота выявления БФ у женщин с инсультом в молодом возрасте составила 0,14% [12].

Проявления поражения внутренних органов при БФ неспецифичны и сходны с таковыми при других заболеваниях, в том числе распространенных, таких как артериальная гипертензия или сахарный диабет, которые нередко встречаются у женщин старшего возраста. Предполагать БФ позволяют семейный анамнез, системность поражения внутренних органов и типичные симптомы, появляющиеся в детском или подростковом возрасте (ангиокератомы и нейропатическая боль), хотя последние могут отсутствовать. При построении генеалогического древа следует учитывать, что у родственников пробанда могут наблюдаться различные фенотипы заболевания. Важным диагностическим признаком является вихревидная кератопатия, однако в исследованной выборке ее выявляли уже после установления диагноза БФ. У пациентов с нефропатией неясного генеза диагностировать БФ позволяет биопсия почки, хотя результаты гистологического исследования могут трактоваться как фокальный сегментарный гломерулосклероз, а электронная микроскопия образцов ткани, необходимая для определенного диагноза БФ (наличие типичных зёбровидных включений), проводится не всегда. Активность α -галактозидазы А, которая всегда резко снижена у мужчин с классическим вариантом БФ, у женщин часто остается нормальной, поэтому для подтверждения диагноза необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование и определять содержание Lyso-GL3. Концентрация последнего у всех обследованных пациенток была повышена, хотя и в значительно меньшей степени, чем у мужчин. При интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования следует учитывать большое количество известных вариантов гена *GLA* (более 1000) и тот факт, что клиническое значение части из них остается неопределенным.

Для лечения БФ применяют рекомбинантные препараты α -галактозидазы А – агалсидазу альфа (0,2 мг/кг) и агалсидазу бета (1 мг/кг), которые вводят внутривенно каждые 2 недели. В соответствии с клиническими рекомендациями, одобренными Минздравом РФ в 2019 г., у лиц мужского пола с классическим вариантом БФ ферментозаместительную терапию следует начинать сразу после установления диагноза [9], в то время как у женщин она обоснована при наличии симптомов, ухудшающих качество жизни, например, нейропатической боли, или признаков поражения почек, сердца или головного мозга. В нашем исследовании показания к ФЗТ были выявлены у 83,3% пациенток. Чаще всего ими служили изменения в почках. Важно подчеркнуть, что при отсутствии показаний к ФЗТ пациенток с БФ необходимо продолжать наблюдать, учитывая возможность формирования поражения внутренних органов в

более старшем возрасте. Результаты систематизированного обзора 67 публикаций, в том числе 6 клинических исследований, свидетельствуют о том, что ФЗТ у женщин с БФ вызывает значительное снижение содержания GL3 в плазме и моче, улучшение параметров сердца и качества жизни [6]. В нашем исследовании у 12 женщин (медиана возраста 47,5 лет) с БФ длительная ФЗТ (медиана около 5 лет) оригинальными препаратами лизосомного фермента привела к уменьшению нейропатической боли в 45,4% случаев и медианы индекса массы миокарда левого желудочка с 93,0 до 58,0 г/м². Расчетная СКФ существенно не изменилась, а неблагоприятных исходов зарегистрировано не было.

Заключение

Частота поражения почек, сердца и головного мозга у взрослых женщин с БФ составила 83,3%, а неблагоприятные исходы заболевания, такие как нарушения ритма сердца и инсульт и реже диализзависимая хроническая почечная недостаточность, были зарегистрированы в 25,0% случаев. В соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и лечению БФ большинство обследованных пациенток нуждались в ферментозаместительной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование заболевания.

Конфликт интересов: А.С. Моисеев, Е.А. Тао, Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях при поддержке компании Takeda, С.В. Моисеев — при поддержке компаний Sanofi и Takeda.

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov 25;5:30.
2. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. 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;55:261-8.
3. Моисеев С.В., Привалова Е.В., Рамеев В.В. и др. Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии. *Клин фармакол тер* 2019;28(2):77-83. Moiseev SV, Privalova EV, Rameev VV, et al. Unexplained left ventricular hypertrophy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):77-83 (In Russ.).
4. Moiseev S, Fomin V, Savostyanov K, et al. The prevalence and clinical features of Fabry disease in hemodialysis patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Nephron* 2019;141(4):249-255.
5. Germain DP, Elliott PM, 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;19:100454.
6. Germain DP, 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* 2019;126:224-35
7. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):43-51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):43-51 (In Russ.)].
8. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, 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* 2014;177:400-8.
9. Клинические рекомендации. Болезнь Фабри. 2019. https://cr.min.zdrav.gov.ru/schema/318_1.
10. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93(2):112-28.
11. Sánchez R, Ripoll-Vera T, López-Mendoza M, et al. The Spanish Fabry women study: a retrospective observational study describing the phenotype of females with GLA variants. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):8.
12. Desnick RJ, Astrin KH, Bishop DF. Fabry disease: molecular genetics of the inherited nephropathy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1989;18:113-27
13. Germain DP. Transmission genetique de la maladie de Fabry: implications diagnostiques et therapeutiques. *Presse Med* 2007;36 Spec No 1:1S14-9.
14. Orstavik KH. X chromosome inactivation in clinical practice. *Hum Genet* 2009;126(3):363-73.
15. Viggiano E, Politano L. X chromosome inactivation in carriers of Fabry disease: Review and meta-analysis *Int J Mol Sci* 2021;22(14):7663.
16. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри как причина

гипертрофической кардиомиопатии. *Клин фармакол и тер* 2023; 32(1):36-41 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):36-41 (In Russ.)].

17. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110(9):1047-53.
18. 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(3):788-94.
19. Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидозой альфа и агалсидозой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(4):28-34. [Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):28-34 (In Russ.)].

Fabry disease in female patients: clinical features, outcomes and indications for enzyme replacement therapy

S. Moiseev^{1,2}, N. Bulanov¹, A. Moiseev^{1,2}, E. Tao¹, V. Sholomova^{1,2}, D. Ismailova³, E. Merzhina²

¹Tareev Clinic of Internal Disease, Sechenov First Moscow State Medical University, ²Lomonosov Moscow State University, ³Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Aim. To evaluate clinical features and indications for enzyme replacement therapy (ERT) in female patients with Fabry disease (FD) in the Russian population.

Material and methods. In a cohort study, we enrolled 72 females aged from 19 to 70 years (median 38 years) with FD. We measured urinary albumin and serum creatinine and used ECG, echocardiography, MR cardiac and brain imaging to evaluate target organs involvement. The studied outcomes included death from all causes, chronic renal failure requiring dialysis, clinically significant arrhythmias, chronic heart failure and stroke. The indications for ERT were assessed using the Russian guidelines for diagnosis and treatment of FD.

Results. At least one early sign of FD, that is, neuropathic pain, angiokeratoma and/or hypohidrosis, was present in 80.1% of patients. Kidney disease (albuminuria and/or glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m²) was found in 77.8% of female patients, left ventricular hypertrophy in 50.0%, white matter lesions on MRI in 46.4%. There were no deaths. However, 25.0% of females presented with other outcomes of FD at the age of 34 to 58 years (median 44 years), mostly atrial fibrillation or stroke. 83.3% of patients required ERT according to the Russian guidelines.

Conclusion. Most adult female FD patients presented with kidney, heart and/or brain involvement and required ERT.

Key words. *Fabry disease, females, outcomes, enzyme replacement therapy.*

Conflict of interest: N. Bulanov, A. Moiseev and E. Tao declared lecture fees from Takeda, S. Moiseev from Takeda and Sanofi.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S, Bulanov N, Moiseev A, et al. Fabry disease in female patients: clinical features, outcomes and indications for enzyme replacement therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):27-31 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-27-31.