

# Скрининг, диагностика и лечение болезни Фабри

Е.А. Каровайкина<sup>1</sup>, А.С. Моисеев<sup>1,2</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, Н.Р. Носова<sup>1</sup>,  
А.М. Кучиева<sup>1</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), <sup>2</sup>Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.И. Ломоносова, Москва

**Для корреспонденции:**  
С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com

Болезнь Фабри — это орфанная лизосомная болезнь накопления, которая характеризуется прогрессирующим поражением внутренних органов, в том числе почек, сердца и центральной нервной системы. Типичные симптомы, позволяющие заподозрить этот диагноз, включают в себя нейропатическую боль в кистях и стопах, ангиокератомы и снижение или отсутствие потоотделения. Важную роль в диагностике заболевания играет скрининг в группах риска, а также семейный скрининг. Пациентам с болезнью Фабри, особенно мужчинам, показана ферментозаместительная терапия рекомбинантными препаратами лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А, которую следует начинать на более раннем этапе, когда еще отсутствует необратимое поражение внутренних органов. В статье обсуждаются различные аспекты диагностики и лечения болезни Фабри на основании данных литературы и результатов обследования более 110 взрослых пациентов с этим заболеванием.

**Ключевые слова.** *Болезнь Фабри,  $\alpha$ -галактозидаза А, Lyso-GL3, скрининг, лечение.*

**Б**олезнь Фабри — это редкое X-сцепленное наследственное заболевание, в основе которого лежат мутации гена *GLA*, вызывающие снижение активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А. Дефицит фермента приводит к накоплению гликофинголипидов, прежде всего глоботриаозилцерамида (GL3) и глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3), в различных органах и тканях и развитию системного заболевания, характеризующегося поражением кожи (ангиокератомы), периферической (нейропатическая боль) и центральной (инсульт/транзиторные ишемические атаки) нервной системы, сердца (гипертрофия и фиброз миокарда), почек (протеинурия и прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации), желудочно-кишечного тракта (боль в животе, желудочно-кишечная и кишечная диспепсия), потовых желез (сниженное потоотделение — гипогидроз), органа зрения (вихревидная кератопатия,

катаракта) и др. Наследование болезни Фабри сцеплено с X-хромосомой, поэтому у мужчин мутантный ген всегда находится в гемизиготном состоянии, а у женщин — в гетерозиготном. В связи с этим у мужчин клинические проявления болезни Фабри появляются раньше (часто в детском или подростковом возрасте) и более выражены, чем у женщин. Тем не менее, у многих женщин также развивается поражение внутренних органов, характерное для болезни Фабри, поэтому их не следует считать “здоровыми носительницами” мутантного гена.

Лечение болезни Фабри предполагает пожизненное применение рекомбинантных препаратов дефицитного фермента (агалсидазы-альфа и агалсидазы-бета), которые позволяют уменьшить некоторые проявления заболевания, в частности нейропатическую боль, и затормозить прогрессирование поражения внутренних органов, прежде всего почек и сердца. В настоящее время разрабатываются новые методы лечения болезни Фабри, в том числе генная терапия. В странах Европы и США недавно был зарегистрирован пероральный шаперон — мигаллатат, который повышает остаточную активность  $\alpha$ -галактозидазы А и может применяться у пациентов с определенными мутациями гена *GLA* [1].

В статье рассматриваются различные аспекты диагностики и лечения болезни Фабри на основании данных литературы и результатов обследования более 110 взрослых пациентов, направленных в клинику им. Е.М. Тареева на протяжении последних 5 лет.

## Диагноз болезни Фабри

У пациентов с классическим вариантом болезни Фабри, прежде всего мужчин, первые симптомы появляются в детском или подростковом возрасте (табл. 1) [2]. Типичные ранние проявления заболевания — нейропатическая боль (acroparesthesia), ангиокератомы и снижение или практически полное отсутствие потоотделения.

**Для цитирования:**  
Каровайкина Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М. и др. Скрининг, диагностика и лечение болезни Фабри. *Клиническая фармакология и терапия* 2019;28(3):68-74. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-68-74.

**ТАБЛИЦА 1. Клинические проявления болезни Фабри [2]**

<b>Возраст ≤16 лет</b>	
Нейропатическая боль	
Ангиокератомы	
Вихревидная кератопатия	
Снижение слуха	
Гипогидроз/ангидроз	
Альбуминурия	
Желудочно-кишечные нарушения	
Утомляемость	
<b>17-30 лет</b>	
Распространение ангиокератом	
Протеинурия	
Лимфедема	
Лихорадка	
Плохая переносимость жары	
Диарея, боль в животе	
Гипертрофия левого желудочка, короткий интервал PR на ЭКГ, нарушения проводимости	
<b>Старше 30 лет</b>	
Нарастающая гипертрофия левого желудочка, фиброз миокарда, аритмии, сердечная недостаточность	
Протеинурия, нарастающее ухудшение функции почек, в том числе требующее почечной заместительной терапии	
Инсульт или транзиторные ишемические атаки	
Глухота	

Нейропатическая боль характеризуется эпизодами жгучей боли в кистях и стопах, которые возникают в жаркую погоду, при быстрой смене температуры окружающей среды или провоцируются лихорадкой, физической нагрузкой или стрессом. Иногда боли бывают практически постоянными, но, как правило, также усиливаются под действием перечисленных выше факторов. В жару дети стараются находиться в тени, а чтобы уменьшить боль, опускают кисти и/или стопы в холодную воду. С возрастом нейропатическая боль иногда уменьшается или полностью проходит.

Ангиокератомы представляют собой скопления мелких темно-красных мягких узелков на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах. Высыпания обычно распространенные, однако иногда они могут быть единичными, например, внутри

пупка, на слизистой оболочке полости рта или половых губах.

Гипогидроз или ангидроз, связанные с отложением гликофинголипидов в потовых железах, определяют плохую переносимость жары, характерную для этого заболевания. Еще один ранний симптом болезни Фабри – вихревидная кератопатия (*cornea verticillata*), не сопровождающаяся нарушением зрения, – коричнево-золотистые отложения в роговице в виде изогнутых линий при отсутствии других причин сходных изменений, прежде всего приема амиодарона или гидроксидхлорохина [3].

Помимо акропарестезией у пациентов с болезнью Фабри могут наблюдаться боли в суставах и эпизоды необъяснимой лихорадки, сопровождающиеся лабораторными признаками воспаления. Повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка у некоторых пациентов сохраняются практически постоянно, что позволяет обсуждать роль аутовоспаления в патогенезе заболевания. По мнению некоторых экспертов, болезнь Фабри следует включать в алгоритм обследования пациентов с лихорадкой неясного генеза [4]. Поражение кожи и нервной системы, особенно в сочетании с болями в суставах, лихорадкой, лабораторными признаками воспаления, нередко трактуются как проявления ревматических заболеваний. Например, в нашей когорте у каждого четвертого пациента с болезнью Фабри диагностировали системный васкулит, системную красную волчанку, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета и т.п. [5].

Частота поражения внутренних органов (табл. 2), прежде всего почек, сердца и центральной нервной системы (ЦНС), при болезни Фабри зависит от пола и увеличивается с возрастом. У мальчиков первые признаки поражения сердца (укорочение интервала PR, аритмии, снижение вариабельности ритма сердца) и почек (микроальбуминурия, минимальная протеинурия) нередко появляются в подростковом возрасте [6,7]. В возрасте старше 20 лет у большинства пациен-

**ТАБЛИЦА 2. Характеристика пациентов с болезнью Фабри, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева**

Показатели	Все (n=112)	Мужчины (n=72)	Женщины (n=40)	p
Возраст, лет	37,0 (29,0; 47,8)	36,5 (29,3; 45,8)	38 (28,0; 53,8)	0,209
Возраст развития первого симптома, лет	12 (7; 20)	10 (7; 17,5)	15 (9; 35)	0,037
Классический фенотип, n (%)	99 (88,4)	63 (87,5)	36 (90,0)	0,768
Ранние проявления болезни Фабри, n (%)				
Нейропатическая боль	85 (75,9)	56 (77,8)	29 (72,5)	0,645
Ангиокератомы	47 (42,0)	41 (56,9)	6 (15,0)	<0,0001
Гипо-/ангидроз	60 (53,6)	47 (65,3)	13 (32,5)	0,001
Желудочно-кишечные нарушения	24 (21,4)	18 (25,0)	6 (15,0)	0,241
Офтальмологические проявления, n (%)				
Вихревидная кератопатия	58/89 (65,2)	32/51 (62,7)	26/38 (68,4)	0,656
Катаракта Фабри	10/89 (11,2)	9/51 (17,6)	1/38 (2,6)	0,039
Поражение почек, n (%)				
Протеинурия <0,3 г/л	98 (87,5)	68 (94,4)	30 (75,0)	0,006
Протеинурия >0,3 г/л	57 (50,9)	25 (34,7)	23 (57,5)	0,028
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	19 (16,9)	12 (16,7)	7 (17,5)	1,0
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	42 (37,5)	35 (48,6)	7 (17,5)	0,001
Поражение сердца, n (%)				
Гипертрофия миокарда	71/109 (65,1)	53/70 (75,7)	18/39 (46,2)	0,003
Очаги фиброза по МРТ	20/89 (22,5)	13/53 (24,5)	7/36 (19,4)	0,615
Поражение головного мозга, n (%)				
Очаговые изменения по МРТ	56/101 (55,4)	38/63 (60,3)	18/38 (47,4)	0,222

тов отмечается протеинурия, которая не сопровождается изменением мочевого осадка и постепенно нарастает, но обычно не достигает нефротического уровня. В российской когорте пациентов с болезнью Фабри мы не наблюдали ни одного случая нефротического синдрома, хотя у некоторых пациентов протеинурия составляла 4–5 г/сут. Одновременно с появлением протеинурии начинается постепенное ухудшение функция почек, которое может в течение нескольких лет привести к развитию терминальной хронической почечной недостаточности. По данным регистра пациентов с болезнью Фабри, самое быстрое снижение функции почек отмечалось в группе мужчин с более высокой протеинурией, у которых средний темп снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) достиг 5,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год [8]. Диагноз нефропатии Фабри может быть установлен при биопсии почки, которая имеет особенно важное значение, если отсутствуют типичные проявления заболевания и/или предполагаются другие причины поражения почек, в том числе хронический гломерулонефрит или интерстициальный нефрит, который может быть вызван длительным приемом анальгетиков для лечения нейропатической боли. При световой микроскопии в биоптате почки определяются включения в подоцитах и других клетках, расширение мезангия и очаги гломерулосклероза. Для подтверждения диагноза необходимо проведение электронной микроскопии, позволяющей выявить типичные зёбровидные включения в клетках почек.

Характерный признак поражения сердца при болезни Фабри – гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). В крупных исследованиях частота гипертрофии левого желудочка достигала 51–55% среди мужчин (медиана возраста 43–45 лет) и 33–38% среди женщин (медиана возраста 55 лет) с этим заболеванием [9,10], а в нашей когорте составила 75,7% и 46,2%, соответственно. Изменения на ЭКГ, типичные для гипертрофии миокарда, в частности глубокие отрицательные зубцы Т в грудных отведениях, особенно в сочетании с болями в сердце, нередко трактуются как инфаркт миокарда, однако мы не наблюдали ни одного случая достоверного инфаркта миокарда у обследованных нами больных. Гипертрофия миокарда может быть как симметричной, так и асимметричной, однако последняя, в отличие от гипертрофической кардиомиопатии, не сопровождается признаками обструкции выносящего тракта левого желудочка [11]. Наибольшие трудности в диагностике представляет атипичный, или поздний вариант болезни Фабри, когда у пациентов в возрасте 40–50 лет и старше выявляют поражение сердца при отсутствии классических симптомов болезни Фабри, что обычно расценивается как гипертрофическая кардиомиопатия или вторичная гипертрофия левого желудочка, связанная с артериальной гипертензией.

К типичным проявлениям болезни Фабри относятся

ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки, развивающиеся в молодом возрасте. Среди 2446 пациентов с этим заболеванием, включенных в регистр, частота инсульта, развивавшегося в большинстве случаев в возрасте от 20 до 50 лет, составила 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин (медиана возраста 39,0 и 45,7 лет, соответственно) [12], а в российской когорте – 18% и 11%, соответственно.

Все клинические проявления болезни Фабри неспецифичны, поэтому для подтверждения диагноза необходимо провести лабораторные и молекулярно-генетические исследования. Для этого заболевания характерны снижение активности  $\alpha$ -галактозидазы А и увеличение содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови или плазме и наличие патогенной мутации гена *GLA*. При интерпретации результатов лабораторных тестов следует учитывать, что резкое снижение или полное отсутствие активности  $\alpha$ -галактозидазы А в сочетании со значительным (в десятки раз) увеличением концентрации Lyso-GL3 наблюдается у мужчин с классическим вариантом заболевания, в то время как у женщин и пациентов с атипичным вариантом болезни Фабри активность лизосомного фермента может быть нормальной или близкой к норме, а концентрация Lyso-GL3 увеличивается в меньшей степени. Наличие мутации гена *GLA* является обязательным критерием диагноза, но само по себе недостаточно для его установления, так как сегодня описано более 900 мутаций этого гена, а клиническое значение многих из них остается неизвестным. Достоверный диагноз болезни Фабри может быть установлен при наличии критериев, указанных в табл. 3 [13].

### Скрининг болезни Фабри

Точные данные о распространенности болезни Фабри отсутствуют. Предполагается, что она составляет 1 на 40000–50000 населения. В Российской Федерации в настоящее время имеется около 200 пациентов с этим заболеванием (примерно 1 на 700000), хотя истинное их число может достигать нескольких тысяч человек. Результаты скрининговых исследований, проводившихся среди новорожденных в разных странах, включая Италию, Тайвань, Австрию и США, показали, что частота мутаций гена *GLA* у мальчиков достигает 1 на 1500–3000 [2]. Это свидетельствует о том, что распространенность болезни Фабри может быть значительно выше, чем считалось ранее, в частности за счет атипичных вариантов, которые остаются недиагностированными.

Основной причиной низкой частоты выявления болезни Фабри является недостаточная осведомленность врачей о редких заболеваниях. Соответственно, даже при наличии типичных проявлений этого заболевания диагноз обычно устанавливается поздно, как правило, спустя 10–30 лет и более после появления первых симптомов. Например, в российской выборке только у 1 из 62 пробандов заболевание было распознано в детском возрасте. В связи с этим одной из стратегий диаг-

ТАБЛИЦА 3. Критерии определенного диагноза болезни Фабри [13]

Мужчины	Женщины
Мутация <i>GLA</i>	Мутация <i>GLA</i>
+	+
Снижение активности $\alpha$ -галактозидазы А ( $\leq 5\%$ от референтного значения)	Нормальная или сниженная активность $\alpha$ -галактозидазы А
<b>+ А или В или С</b>	
А	
по крайней мере один типичный симптом болезни Фабри (acroparastesia, вихревидная кератопатия или ангиокератомы)	
В	
увеличение концентрации Lyso-GL3 в плазме (в диапазоне таковой у мужчин с определенным диагнозом болезни Фабри)	
С	
наличие определенного диагноза болезни Фабри и той же мутации <i>GLA</i> у родственника	

**Неопределенный диагноз болезни Фабри (мужчины и женщины)**

Все пациенты с мутациями *GLA* и неспецифическими проявлениями болезни Фабри (такими как гипертрофия миокарда, инсульт в молодом возрасте, протеинурия), у которых отсутствуют критерии определенного диагноза. Диагноз может быть подтвержден при электронной микроскопии биоптата сердца или почки, если пациент не принимает лекарственные средства, вызывающие сходные изменения, например, амиодарон или хлорохин

ностики болезни Фабри является скрининг в группах риска, т.е. среди пациентов, у которых достаточно велика вероятность наличия заболевания. К этим группам относят пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих почечную заместительную терапию, гипертрофической кардиомиопатией/необъяснимой гипертрофией левого желудочка и инсультом, развившимся в молодом возрасте (до 50 лет). Исключать болезнь Фабри целесообразно также у пациентов с любой неясной нефропатией, особенно проявляющейся небольшой изолированной протеинурией и прогрессирующим ухудшением функции почек. При этом следует учитывать, что если не проводилась электронная микроскопия, то неспецифические изменения в биоптате почки, например, фокально-сегментарный гломерулосклероз, не исключают наличие болезни Фабри.

Стратегии скрининга в группах риска высоко затратны, так как для выявления одного случая болезни Фабри приходится обследовать большое число пациентов. Тем не менее, последующий семейный скрининг позволяет выявить дополнительные случаи заболевания среди родственников пробанда и, соответственно, сократить общие затраты на установление одного диагноза. Кроме того, в Российской Федерации необходимые исследования проводятся бесплатно для пациента или направившего лечебного учреждения.

Для скрининга чаще всего определяют активность  $\alpha$ -галактозидазы А, а в случае ее снижения проводят молекулярно-генетическое исследование. Как указано выше, у части пациентов, прежде всего женщин, активность лизосомного фермента остается нормальной, что снижает эффективность скрининга. Более чувствительным биомаркером у женщин считают уровень Lyso-GL3 в плазме или высушенных пятнах крови [14]. Например, в исследовании, проводившемся в Китае, чувствительность Lyso-GL3 и активности  $\alpha$ -галактозидазы в диагностике болезни Фабри у женщин составила 82,4% и 23,5%, соответственно [15]. Недавно значение содержания Lyso-GL3 в плазме как первичного скринингового биомаркера классического и позднего вари-

антов болезни Фабри у мужчин и женщин было продемонстрировано у 2360 пациентов, которые поступали в японские клиники с симптомами, позволявшими заподозрить это заболевание [16]. Тем не менее, диагностическая эффективность определения содержания Lyso-GL3 в скрининговых исследованиях требует уточнения в дополнительных исследованиях.

К настоящему времени большинство скрининговых исследований проводились среди пациентов диализных отделений. G. Linthorst и соавт. провели мета-анализ 20 таких исследований, в 10 из которых обследовали как мужчин, так и женщин [17]. У мужчин, находившихся на лечении диализом, частота болезни Фабри составила 0,33%, а у женщин – 0,10%. Сходные результаты были получены в российской программе, в рамках которой в диализных отделениях были обследованы 5572 взрослых пациента, в том числе 3551 мужчина и 2021 женщина. Диагноз болезни Фабри был установлен у 20 (0,36%) пациентов, в том числе у 19 мужчин и 1 женщины в возрасте от 28 до 58 лет (медиана – 43 года). У мужчин частота болезни Фабри составила 0,53%, а у женщин была в 10 раз ниже – 0,05% [18]. Однако у мужчин в возрасте 30-39 лет и 40-49 лет она достигла 0,99% и 1,33%, соответственно, т.е. в этих возрастных группах заболевание было выявлено примерно у 1 из 100 диализных пациентов. Примечательно, что у 80% диализных пациентов с болезнью Фабри на протяжении многих лет отмечались классические симптомы болезни, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы или гипогидроз/ангидроз, которые позволяли заподозрить этот диагноз и до скрининга.

P. Elliott и соавт. при молекулярно-генетическом исследовании выявили патогенные мутации гена *GLA* у 7 (0,5%) из 1386 больных гипертрофической кардиомиопатией (в исследование включали мужчин и женщин в возрасте по крайней мере 35 и 40 лет, соответственно) [19]. В другом крупном исследовании, проводившемся в США, при скрининге путем определения активности  $\alpha$ -галактозидазы А в высушенных каплях крови болезнь Фабри была диагностирована у 2 (0,34%) из 585 больных гипертрофической кардиомио-

патией [20]. Следует отметить, что семейный скрининг позволил идентифицировать еще 27 случаев болезни Фабри в двух семьях. Сходная частота диагностики болезни Фабри (0,42%) была зарегистрирована еще в одном американском исследовании у 1192 взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [21].

В нескольких крупных скрининговых исследованиях изучалась частота болезни Фабри среди больных инсультом, развившимся в молодом возрасте. Самой высокой она оказалась в немецком исследовании и составила 4,9% у 432 мужчин с криптогенным инсультом и 2,4% у 289 женщин. Острое нарушение мозгового кровообращения развивалось в возрасте в среднем 38,4 и 40,3 года, соответственно [22]. В других исследованиях частота болезни Фабри среди больных инсультом была значительно ниже и составила 0,65% в США [23], 0,3% в Аргентине [24] и 0,62% в Тайване [25], в то время как в Китае при обследовании 357 пациентов не было зарегистрировано ни одного случая болезни Фабри [26].

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что при неселективном скрининге в любых группах риска частота болезни Фабри не превышает 1%, т.е. для выявления одного случая необходимо обследовать по крайней мере 150-200 пациентов. Более эффективным является семейный скрининг, т.е. обследование родственников пробанда с болезнью Фабри. При планировании скрининга следует учитывать тип наследования заболевания, которое сцеплено с X-хромосомой. Соответственно, у больного мужчины сыновья всегда здоровы, в то время как у дочерей во всех случаях имеется мутантный ген. От женщин мутантный ген передается как мальчикам, так и девочкам, а вероятность рождения больного ребенка составляет 1:1. По данным D. Laney и P. Fernh, которые обследовали 74 пробандов с болезнью Фабри, на каждого пробанда приходится в среднем 5 родственников, страдающих этим заболеванием [27]. Мы проводили семейный скрининг у 66 пробандов с болезнью Фабри, в том числе 58 мужчин и 8 женщин. Почти у половины из них (46,9%) диагноз был установлен в результате скрининга в российских диализных отделениях. Патогенные мутации гена *GLA* были выявлены у 141 (48,3%) из 292 обследованных родственников пациентов, в том числе у 28 детей и подростков. Следует отметить, что около 200 живых родственников пробандов обследовать не удалось. Чаще всего это было связано с тем, что члены семьи не поддерживали контакты друг с другом или проживали в разных городах. В среднем на одного пробанда приходилось около 2 больных родственников. Последний показатель оказался ниже, чем в предыдущем исследовании. Возможно, это объясняется относительно небольшим размером российских семей (медиана числа родственников, у которых потенциально могла быть выявлена мутация гена *GLA*, составила 7). Необходимо подчеркнуть, что семейный скрининг, особенно среди детей и подростков, нередко позволяет диагностировать заболевание на более раннем этапе, когда еще отсут-

ствует необратимое поражение внутренних органов, а ферментозаместительная терапия дает возможность достичь лучших результатов.

### Лечение болезни Фабри

Для ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с болезнью Фабри применяют два препарата – агалсидазу альфа или агалсидазу бета, которые вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг каждые две недели и 1,0 мг/кг каждые две недели, соответственно. Агалсидаза альфа производится с помощью линии клеток человека, а агалсидаза бета получают с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка [28,29]. Недавно были опубликованы два систематизированных обзора, подготовленных группами европейских экспертов, которые обобщили имеющиеся данные об эффективности двух препаратов у мужчин и женщин с болезнью Фабри [30,31]. Эффективность ФЗТ у взрослых мужчин изучалась в 36 клинических исследованиях, включая двойные слепые, рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования. В целом полученные данные показали, что ФЗТ вызывает снижение накопления гликофинголипидов в клетках, замедляет снижение СКФ и прогрессирование гипертрофии миокарда, уменьшает нейропатическую боль и желудочно-кишечные расстройства и улучшает качество жизни пациентов. В некоторых исследованиях не было отмечено улучшения исходов на фоне ФЗТ, однако это может указывать на стабилизацию заболевания, которое характеризуется прогрессирующим течением.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о более высокой эффективности ранней терапии, которую начинают до формирования тяжелого и необратимого поражения внутренних органов, в частности почек и сердца [32]. Например в одном клиническом исследовании у больных, начавших лечение агалсидазой бета в возрасте до 30 лет, наблюдалось статистически значимое снижение массы миокарда левого желудочка, в то время как у пациентов, которым ФЗТ была назначена в возрасте более 50 лет, масса миокарда продолжала увеличиваться [33]. В другом исследовании у пациентов в возрасте <40 лет на момент начала ФЗТ толщина стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки не изменилась в течение 10 лет, в то время как у больных, которым ФЗТ была начата в возрасте ≥40 лет, наблюдалось прогрессирование гипертрофии миокарда [34]. Наличие очагов фиброза в миокарде также ассоциировалось с ухудшением отдаленных результатов ФЗТ [35]. Сходные результаты были получены при анализе почечных исходов в зависимости от сроков начала ФЗТ. D. Warnock и соавт. оценивали факторы риска прогрессирования нефропатии у 151 мужчины с болезнью Фабри, получавшего агалсидазу бета в течение по крайней мере 2 лет [36]. Основными факторами, ассоциировавшимися с быстрым снижением СКФ, были протеинурия и более длительный срок до начала ФЗТ после появления первых симптомов. По данным регистра Фабри, у 1004 взрослых пациентов,

получавших агалсидазу бета в течение до 5 лет, частота неблагоприятных клинических исходов (почечной недостаточности, сердечных осложнений, инсульта, смерти) в течение первых 6 мес составила 111 на 1000 пациенто-лет, а затем снизилась и оставалась стабильной на уровне 40-58 на 1000 пациенто-лет [37]. У пациентов, начавших ФЗТ в возрасте  $\geq 40$  лет, риск неблагоприятных исходов как в первые 6 мес, так и в последующем был значительно выше, чем у больных, которые начинали лечение в возрасте  $< 40$  лет (отношение шансов 4,4 и 2,5, соответственно;  $p < 0,01$ ).

По мнению авторов систематизированного обзора, опубликованные данные указывают на более высокую эффективность агалсидазы бета в дозе 1,0 мг/кг по сравнению с агалсидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг, т.е. зависимость эффекта от дозы. В пользу этого свидетельствовали более выраженное снижение уровня Lyso-GL3 в плазме при лечении агалсидазой бета, позитивное влияние применения агалсидазы альфа в дозах, превышавших рекомендуемую, на некоторые исходы, ухудшение результатов лечения при снижении дозы агалсидазы бета или при замене этого препарата на агалсидазу альфа [30]. Однако имеющиеся данные остаются неоднозначными, в частности в единственном прямом сравнительном исследовании частота комбинированной клинической конечной точки в течение 59 мес достоверно не отличалась между группами агалсидазы альфа и агалсидазы бета [38]. Следует также учитывать вариабельность течения болезни Фабри и небольшие размеры выборок многих исследований, что повышало вероятность системной ошибки.

Во втором систематизированном обзоре была проанализирована эффективность ФЗТ у женщин с болезнью Фабри на основании 67 публикаций, включая 6 клинических исследований [31]. Полученные данные показали, что ФЗТ вызывает значительное снижение уровней гликофинголипидов в плазме и моче и улучшение параметров сердца и качества жизни, в то время как судить о благоприятном влиянии терапии на нейропатическую боль, функцию почек или желудочно-кишечные нарушения у женщин сложнее. По данным наблюдательного исследования, более ранняя ФЗТ у женщин, как и у мужчин, ассоциировалась со снижением риска неблагоприятных клинических исходов [39].

### Заключение

Болезнь Фабри следует подозревать у пациентов с нефропатией неясного генеза, в том числе осложнившейся терминальной хронической почечной недостаточностью, необъяснимой гипертрофией миокарда и ишемическим инсультом, развившимся в возрасте до 50 лет. Ключевую роль в диагностике заболевания имеют классические симптомы, такие как ангиокератомы, нейропатическая боль, снижение или отсутствие потоотделения, вихревидная кератопатия, появляющиеся в детском или подростковом возрасте, а также наличие случаев заболевания у родственников. Следует учитывать, что фенотип болезни Фабри может отли-

чаться у членов одной семьи. Если у пациента предполагается болезнь Фабри, то необходимо определить активность  $\alpha$ -галактозидазы А и содержание Lyso-GL3 в высушенных каплях крови или плазме и провести молекулярно-генетическое исследование для подтверждения диагноза. Пациентам с болезнью Фабри, особенно мужчинам, показана ранняя ФЗТ, которая позволяет уменьшить некоторые проявления заболевания, улучшить качество жизни и остановить или затормозить прогрессирование поражения внутренних органов.

### Конфликт интересов: нет.

1. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: a review in Fabry disease. *Drugs* 2019; 79(5):543-54.
2. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(2):284-93.
3. Моисеев С.В., Исмаилова Д.С., Моисеев А.С. и др. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. *Терапевтический архив* 2018;12:17-22 [Moiseev S, Ismailova D, Moiseev A, et al. Vortex keratopathy (cornea verticillata) in Fabry disease. *Ther arkhiv* 2018;12:17-22 (In Russ.)].
4. Manna R, Cauda R, Feriozzi S, et al. Recommendations for the inclusion of Fabry disease as a rare febrile condition in existing algorithms for fever of unknown origin. *Intern Emerg Med* 2017;12(7):1059-67.
5. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Болезнь Фабри в практике ревматолога. *Клин фармакол тер* 2018;27(1):39-45 [Moiseev S, Novikov P, Bulanov N, et al. Fabry disease in rheumatology practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2018;27(1):39-45 (In Russ.)].
6. Kampmann C, Wiethoff C, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008;97:463-9.
7. Tondel 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;51:767-76.
8. Wanner C, Oliveira J, 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;5:2220-8.
9. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130:367-73.
10. Linhart A, Kampmann C, Zamorano J, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28:1228-35.
11. Моисеев С.В., Мершина Е.А., Ситин В.Е. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражения сердца при болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2017;26(3):13-20 [Moiseev S, Merschina E, Sinitin V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2017;26(3):13-20 (In Russ.)].
12. 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.
13. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, 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* 2015;10:36.
14. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, et al. A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):57-61.
15. Ouyang Y, Chen B, Pan X, et al. Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in Chinese patients with Fabry disease. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3733-42.
16. Maruyama H, Miyata K, Mikame M, et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. *Genet Med*. 2019 Jan;21(1):44-52.
17. Linthorst G, Bouwman M, Wijburg F, et al. Screening for Fabry disease in high risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010;47(4):217-22.
18. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. *Клин фармакол тер* 2017;26(2):27-33 [Moiseev S, Namazova-Baranova L, Savostyanov K, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2017;26(2):27-33 (In Russ.)].
19. Elliott P, Baker R, Pasquale F, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011;97(23):1957-60.
20. Maron MS, Xin W, Sims KB, et al. Identification of Fabry disease in a tertiary referral cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med* 2018;131(2):200.e1-200.e8.
21. Newman DB, Miranda WR, Matern D, et al. Cost efficacy of  $\alpha$ -galactosidase A enzyme screening for Fabry disease. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):84-8.
22. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366(9499):1794-6.
23. Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, et al. Frequency of unrecognized Fabry

- disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke* 2010;41(1):78-81.
24. Reisin RC, Mazziotti J, Cejas LL, et al. Prevalence of Fabry disease in young patients with stroke in Argentina. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27(3):575-82.
  25. Lee TH, Yang JT, Lee JD, et al. Genomic screening of Fabry disease in young stroke patients: the Taiwan experience and a review of the literature. *Eur J Neurol* 2019;26(3):553-5.
  26. Song X, Xue S, Zhao J, Wu J. Screening for Fabry's disease in young patients with ischemic stroke in a Chinese population. *Int J Neurosci* 2017;127(4):350-5.
  27. Laney DA, Fernh PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Counsel* 2008;17:79-83.
  28. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал. ЛРС №00551/09.
  29. Инструкция по медицинскому применению препарата Фабразим. ЛРС №003334/09.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al., Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients, *Mol. Genet. Metab* 2018;123:416-27.
  33. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al., Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidaseβ: data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013;15:958-65.
  34. 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;52:353-8.
  35. 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;119:524-9.
  36. 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;27:1042-9.
  37. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β: data from the Fabry Registry. *J Med Genet* 2016;53:495-502.
  38. 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.
  39. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, 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. *Mol Genet Metab* 2016;119:151-9.

## Screening, diagnosis and treatment of Fabry disease

**E. Karovaikina<sup>1</sup>, A. Moiseev<sup>2</sup>, N. Bulanov<sup>1</sup>, N. Nosová,<sup>1</sup>  
A. Kuchieva<sup>1</sup>, P. Novikov<sup>1</sup>, S. Moiseev<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University

Fabry disease is a rare lysosomal storage disease affecting different organs, i.e. kidneys, heart and central nervous system. Early alerting signs and symptoms include neuropathic pain, angiokeratoma and hypohidrosis/anhidrosis. High-risk screening followed by testing of family members is a well-accepted practice for identification of patients with Fabry disease who require enzyme replacement therapy. Treatment should be initiated at earlier stage of disease prior to the development of irreversible organ damage. An article reviews diagnosis and treatment of Fabry disease using the published data and the results of follow-up of 110 adult patients who were admitted to Tareev Clinic over the last 5 years.

**Key words.** *Fabry disease, α-galactosidase A, Lyso-GL3, screening, treatment.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** S. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Disease, Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

**To cite:** Karovaikina E, Moiseev A, Bulanov N, et al. Screening, diagnosis and treatment of Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(3):68-74. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-68-74.