



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Влияние 10-летней ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа на поражение сердца при болезни Фабри**C. Kampmann¹, A. Perrin², M. Beck³**

¹Section Head for Congenital Heart Defects, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center, University of Mainz, Germany, ²Statistical Programmer, Rare Diseases Business Unit, Global Outcomes Research, Shire, Zug, Switzerland, ³Professor Emeritus, Department of Pediatrics, University Medical Center, University of Mainz, Germany

Цель. Изучить влияние длительной терапии агалсидазой альфа на кардиомиопатию при болезни Фабри у взрослых.

Материал и методы. При ретроспективном анализе данных, полученных в одном центре (Майнц, Германия), было установлено, что 45 взрослых пациентов с болезнью Фабри (21 мужчина, 24 женщины) получали агалсидазу альфа в течение около 10 лет. У этих больных оценивали клинические и эхокардиографические признаки поражения сердца, а также функцию почек до и во время терапии агалсидазой альфа.

Результаты. Через 10 лет после начала лечения агалсидазой альфа тяжесть сердечной недостаточности уменьшилась по крайней мере на один функциональный класс у 22 из 42 пациентов, а стенокардия не изменилась или уменьшилась у 41 из 42 больных. В тех случаях, когда перед началом лечения гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) отсутствовала, во время терапии она не развивалась, а у пациентов с исходной ГЛЖ масса миокарда левого желудочка снизилась.

Заключение. Лечение агалсидазой альфа в течение примерно 10 лет предупреждает прогрессирование и уменьшает проявления кардиомиопатии при болезни Фабри.

Ключевые слова. Агалсидаза альфа, кардиомиопатия, ферментозаместительная терапия, болезнь Фабри, гипертрофия левого желудочка, лизосомная болезнь накопления.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 26-31.

Статья была впервые опубликована в открытом доступе в журнале Orphanet Journal of Rare Diseases 2015;10:125.

Блезнь Фабри – редкое наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой и характеризующееся накоплением гликофинголипидов в различных органах и тканях. При болезни Фабри отмечаются мутации в гене α -галактозидазы А (*GLA*), которые приводят к функциональному дефициту фермента. Снижение активности α -галактозидазы А вызывает прогрессирующее накопление гликофосфолипидов, преимущественно глоботриаозилцерамида (Gb3), в лизосомах и поражение практически всех органов и тканей. В зрелом возрасте у пациентов с болезнью Фабри развиваются серьезные осложнения, такие как кардиомиопатия, которые приводят к значительному сокращению продолжительности жизни [1-10]. Ген *GLA* расположен на X-хромосоме, поэтому у мужчин заболевание протекает тяжелее, чем у женщин, у которых сохраняется физиологически значимая активность фермента. Соответственно, у женщин симптомы заболевания, прежде всего поражение сердца, обычно появляются позже [9].

Изменения сердца при болезни Фабри характеризуются прогрессирующей инфильтративной гипертрофической кардиомиопатией с преимущественным утолщением стенок левого желудочка (ЛЖ) без дилатации полости и структурных изменений митрального и аортального клапанов, а также нарушениями проводимости и аритмиями [7-15]. Степень выраженности симптомов со стороны сердца нарастает с возрастом и коррелирует с внутриклеточным отложением Gb3 и фиброзом, которые считают главными, но не единственными механизмами, лежащими в основе этих

нарушений [7,8,16-18].

Ферментозаместительную терапию (ФЗТ) агалсидазой альфа у пациентов с болезнью Фабри проводят на протяжении уже более 10 лет [19-23]. В ряде исследований, отличавшихся по дизайну, было подтверждено благоприятное влияние ФЗТ, в том числе агалсидазой альфа, на поражение сердца у взрослых [13,21-27]. Однако результаты других исследований позволили предположить, что ФЗТ менее эффективна у пациентов с более продолжительным течением заболевания и более выраженными симптомами перед началом лечения, или полученные данные были неоднозначными [28-30].

Чтобы оценить эффективность длительной терапии агалсидазой альфа в профилактике прогрессирования кардиомиопатии при болезни Фабри, мы провели ретроспективный анализ признаков поражения сердца у взрослых мужчин и женщин, получавших агалсидазу альфа в течение 10 лет.

Материал и методы

Дизайн исследования и пациенты. Был проведен ретроспективный анализ медицинских документов пациентов с болезнью Фабри, которые находились под наблюдением детской больницы Университета Майнца (Германия). Этот центр принимает участие в регистре FOS (Fabry Outcomes Survey), спонсором которого является компания Shire. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным комитетом по этике.

В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 14 лет (на момент начала лечения) с болезнью Фабри, диагноз которой был подтвержден ферментным анализом (у мужчин) и/или анализом ДНК (у мужчин и женщин). Все пациенты получали ФЗТ агалсидазой альфа (Реплагал®; Shire, Лексингтон, США) в течение примерно 10 лет. У всех больных лечение было непрерывным. Четыре женщины, у которых перерывы в лечении превышали 1 год, были исключены из исследования.

Анализируемые показатели. Определяли исходные демографические и клинические показатели. Во время лечения агалсидазой в установленные сроки оценивали клинические признаки поражения сердца, данные эхокардиографии и функцию почек. Тяжесть сердечной недостаточности определяли по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), стенокардии – по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS) [30-32].

Эхокардиографию проводили с использованием цифрового ультразвукового оборудования и соответствующих дат-

чиков. Средние значения рассчитывали для трех сердечных циклов в М-режиме в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [33]. Анализировали стандартные показатели в систолу и диастолу [9,14,34]. Критерием выраженной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали увеличение средней толщины стенки ЛЖ ≥ 16 мм [35]. Массу ЛЖ вычисляли с поправкой на рост пациентов [36]. Значение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) >50 г/м^{2,7} указывало на ГЛЖ [35]. Систолическую функцию оценивали на основании фракции выброса ЛЖ (ФВ), которую определяли с использованием двухмерной эхокардиографии [7,9,14,37].

Функцию почек оценивали на основании сывороточной концентрации креатинина. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле MDRD [38].

Статистический анализ. Все показатели обрабатывали с помощью методов описательной статистики. Средние изменения изученных показателей рассчитывали методом наименьших квадратов (LS) и вычисляли 95% доверительные интервалы (ДИ) с поправкой на исходные демографические данные. Различия считали статистически значимыми, если значения p составляли $\leq 0,05$. Для статистического анализа использовали версию 9.2 программы SAS/STAT® (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Результаты

Критериям включения в исследование соответствовали 45 пациентов (21 мужчина и 24 женщины). Медиана (диапазон) длительности лечения равнялась 10,8 (9,6-12,5) лет (с января 2001 г. по декабрь 2013 г.). Средний возраст (SD) в начале ФЗТ составил 38,7 (14,1) года у женщин и 30,2 (9,5) года у мужчин. Средние значения АД и частоты сердечных сокращений находились в пределах нормы (табл. 1). Средние значения индекса массы тела исходно были в пределах нормы (табл. 1), но в течение последующих 10 лет несколько увеличились: на 1,74 (0,42) кг/м² у мужчин и на 2,79 (0,48) кг/м² у женщин ($p < 0,0001$ в обоих случаях). У мужчин перед началом лечения активность α -галактозидазы А практически отсутствовала [медиана (диапазон) 0,08 (0,00-0,14) единицы; $n=17$], тогда как у женщин имелась остаточная активность фермента [0,66 (0,35-1,09) единицы; $n=15$]. Как сообщалось ранее [25], у всех женщин имелись типичные проявления болезни Фабри (например, нейропатическая боль, желудочно-кишечные нарушения, инсульт, протеинурия, снижение функции почек и/или ГЛЖ), а диагноз подтверждался наличием мутаций *GLA*.

ТАБЛИЦА 1. Демографические и основные клинические параметры перед началом лечения

Показатели	Женщины	Мужчины	В целом
n (%)	24 (53,3)	21 (46,7)	45
Возраст, годы	38,6 (14,2)	30,2 (9,5)	34,7 (12,8)
Возраст к началу ФЗТ, годы	38,7 (14,1)	30,2 (9,5)	34,7 (12,8)
Возраст к началу ФЗТ, медиана (диапазон), годы	37,2 (15,6-61,4)	31,4 (14,9-44,9)	34,5 (14,9-61,4)
ИМТ, г/м ²	23,5 (3,6)	21,6 (3,5)	22,6 (3,6)
Систолическое АД, мм рт. ст.	127,3 (13,2)	126,2 (16,0)	126,8 (14,4)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	72,3 (9,1)	68,2 (10,3)	70,4 (9,8)
Частота сердечных сокращений, в минуту	64,0 (13,1)	65,1 (7,7)	64,5 (10,8)
Сахарный диабет, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Курящие в настоящее время, n (%)	2 (8,3)	3 (14,3)	5 (11,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	2 (8,3)	3 (14,3)	5 (11,1)

Примечание: приведены средние значения (SD), если не указано иное. ИМТ – индекс массы тела

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

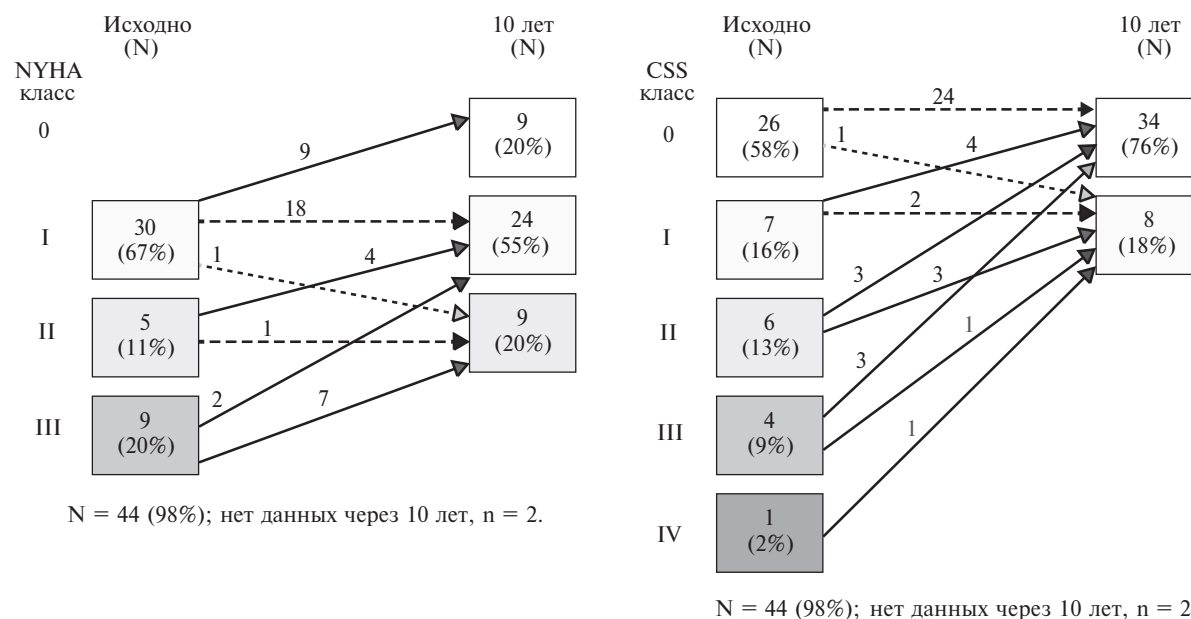


Рис. 1. Изменения числа (%) пациентов с различными функциональными классами сердечной недостаточности (слева) и стенокардии (справа) через 10 лет после начала лечения агалсидазой альфа

Одной женщине и двум мужчинам был установлен искусственный водитель ритма сердца, а еще у одного мужчины было отмечено развитие нарушения проводимости. Два пациента перенесли чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, а один пациент получал лечение диализом. Всем пациентам в течение первых 5 лет ФЗТ была начата терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а один больной принимал β -адреноблокаторы. Ресинхронизирующая терапия или имплантация кардиовертера-дефибриллятора не проводились.

Тяжесть сердечной недостаточности и стенокардии. В начале лечения симптомы сердечной недостаточности (функциональный класс по NYHA \geq II) имелись у 31% пациентов, а стенокардия (функциональный класс по CCS \geq II) – у 24% (рис. 1). В течение 10 лет после начала лечения агалсидазой альфа тяжесть сердечной недостаточности уменьшилась по крайней мере на один класс у 22 из 42 пациентов, не изменилась у 19 и увеличилась только у 1. Исходно сердечная недостаточность III функционального класса имела у 9 пациентов, а в конце наблюдения – ни у одного (рис. 1). Тяжесть стенокардии по классификации CCS уменьшилась у 15 из 42 пациентов, не изменилась у 26 и увеличилась только у 1. Перед началом лечения стенокардия II-IV функционального класса имела у 11 пациентов, а в конце наблюдения – ни у одного (рис. 1).

Гипертрофия левого желудочка. Перед началом ФЗТ средняя толщина (SD) стенки ЛЖ составила 12,3 (2,9) мм у мужчин (n=21) и 11,7 (2,5) мм у женщин (n=24), хотя отдельные значения варьировались в широких пределах (от 8,2 до 18,0 мм у мужчин и от 8,7 до 17,0 мм у женщин). Через 10 лет после начала ФЗТ толщина

стенки ЛЖ у мужчин достоверно снизилась на 1,89 мм (95% ДИ -2,58, -1,19 мм; $p < 0,0001$). Статистически значимая разница по сравнению с исходным показателем была достигнута через 1 год (-2,08 мм, 95% ДИ -2,69, -1,46 мм; $p < 0,0001$). У женщин через 1 год толщина стенки ЛЖ достоверно снизилась на 2,01 мм (95% ДИ -2,55, -1,47 мм; $p < 0,0001$), хотя через 10 лет она существенно не отличалась от исходного значения (-0,48 мм, 95% ДИ -1,05, 0,09 мм; $p = 0,0999$).

Перед началом лечения ГЛЖ (ИММЛЖ ≥ 50 г/м^{2,7}) имела у 15 (71%) из 21 мужчины и у 16 (67%) из 24 женщин. Через 10 лет ИММЛЖ у пациентов без ГЛЖ существенно не изменился. У мужчин исходно повышенный ИММЛЖ через 10 лет после начала ФЗТ достоверно снизился на 13,55 г/м^{2,7} (95% ДИ -23,05, -4,06 г/м^{2,7}; $p = 0,0061$; рис. 2). Достоверное его снижение было отмечено уже через 1 год (-16,46 г/м^{2,7}, 95% ДИ -23,81, -9,11 г/м^{2,7}; $p < 0,0001$). У женщин исходно повышенный ИММЛЖ через 1 год значительно снизился на 16,9 г/м^{2,7} (95% ДИ -23,62, -9,75 г/м^{2,7}; $p < 0,0001$). Достигнутое снижение сохранялось в течение 3 лет, однако через 10 лет средняя величина ИММЛЖ достоверно не отличалась от исходного значения (рис. 2).

Показатели функции сердца. ФВ ЛЖ исходно превышала 60% у всех пациентов. Через 10 лет она существенно не изменилась у мужчин (табл. 2), в то время как у женщин наблюдали небольшое, но статистически значимое снижение ФВ ЛЖ, хотя она оставалась в пределах нормы. Частота сердечных сокращений (SD) через 10 лет у мужчин и женщин была сходной с исходными показателями.

Функция почек. У 8 мужчин и 5 женщин, у которых рСКФ перед лечением составляла ≥ 90 мл/мин/1,73 м², ежегодное среднее ее снижение в течение 10 лет было

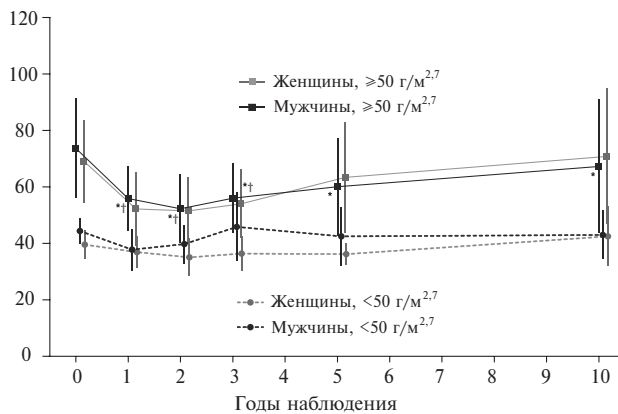


Рис. 2. Изменения ИММЛЖ (г/м^{2,7}) в течение 10 лет у женщин и мужчин с ГЛЖ и без ГЛЖ. * $p < 0,05$ по сравнению с исходным у мужчин с ГЛЖ; $^{\dagger}p < 0,05$ по сравнению с исходным у женщин с ГЛЖ, $^{\ddagger}p < 0,05$ по сравнению с исходным у женщин без ГЛЖ

ТАБЛИЦА 2. Изменения фракции выброса левого желудочка (%) через 10 лет лечения агалсидазой альфа

	Женщины (n=23)	Мужчины (n=21)
Исходно	71,9 (7,6)	69,9 (7,3)
Через 10 лет	68,4 (6,9)	69,8 (7,0)
Разница (95% ДИ)	-3,64 (-6,74, -0,54)	1,31 (-2,16, 4,78)
p	0,022	0,4546

недостовверным. У 10 мужчин и 11 женщин со сниженной рСКФ в первые 3 года отмечалось ее улучшение (рис. 3). Через 10 лет после начала ФЗТ значения рСКФ существенно не изменились независимо от исходного состояния функции почек.

Исходно средняя сывороточная концентрация креатинина (SD) составила 1,0 (0,2) мг/дл у мужчин (n=19) и 0,9 (0,2) мг/дл у женщин (n=16). Через 10 лет она достоверно не отличалась от исходных значений.

Экскреция белка с мочой в течение 10 лет существенно не изменилась у 8 мужчин [в среднем 112,5 (35,8) мг/сут] и 6 женщин [115,3 (48,0) мг/сут], у которых исходно альбуминурия была менее 200 мг/сут, а также у 6 женщин [507,6 (388,9) мг/сут], у которых исходно определялась протеинурия. Однако у 10 мужчин с протеинурией экскреция белка с мочой в течение 10 лет увеличилась на 297,0 (376,7) мг/сут до 659,0 (889,0) мг/сут ($p=0,0342$).

Обсуждение

Настоящее исследование является одним из самых крупных и длительных исследований, в которых изучалось влияние ФЗТ на прогрессирование кардиомиопатии у пациентов с болезнью Фабри. Без лечения течение болезни Фабри отличается у мужчин и женщин, что объясняется различиями остаточной активности фермента [3,39-42]. Кроме того, особенности поражения сердца женщин могут быть обусловлены мозаичным распределением измененных и неизмененных кардиомиоцитов [2,43]. Хотя симптомы болезни Фабри у мужчин появляются примерно на 10 лет рань-

ше, чем у женщин, тем не менее, поражение сердца часто встречается у взрослых пациентов обоего пола [2,9,15]. Частота кардиомиопатии достигает $\geq 90\%$, а ГЛЖ наблюдается примерно у половины нелеченных мужчин и у трети нелеченных женщин. Более половины пациенток с болезнью Фабри жалуются на боли в области сердца [13,39-41]. Степень выраженности изменений со стороны сердца увеличивается с возрастом, а поражение сердца, как и почек, является важной причиной преждевременной смертности у пациентов обоего пола [2,3,7-10,12,13,15,39-41,44]. В одном исследовании ГЛЖ была выявлена исходно у 25 (69%) из 36 женщин в возрасте в среднем $47,0 \pm 17,9$ лет с болезнью Фабри. Через 4 года после начала лечения агалсидазой альфа ИММЛЖ у 22 (88%) из 25 пациенток значительно уменьшился, в том числе до нормы у 7 (28%) женщин [25]. Более того, среди женщин с нормальным исходным ИММЛЖ развитие ГЛЖ в течение 4 лет наблюдали только у 1 пациентки [25].

Одна из целей ФЗТ заключается в профилактике поражения внутренних органов в тех случаях, когда признаки его отсутствуют, но могут появиться, если не будет назначено лечение. Следует отметить, что у некоторых пациентов симптомы не нарастают даже без лечения. В таких случаях эффект лечения небольшой или отсутствует. В настоящее исследование были включены пациенты с классическими проявлениями болезни Фабри, у которых отмечался прекрасный ответ на ФЗТ. Хотя ФЗТ эффективна у пациентов с болезнью Фабри, она не позволяет избежать смерти у больных с далеко зашедшим поражением внутренних органов. Мы проанализировали выживаемость у всех пациентов с болезнью Фабри, которые наблюдаются в нашей клинике (у части из них длительность лечения была меньше 10 лет, поэтому они не были включены в настоящее исследование). Достоверных различий демографических и клинических показателей между пациентами, которые умерли во время наблюдения, и всей когортой не выявили, однако среди умерших было больше мужчин, а лечение начинали в более старшем возрасте.

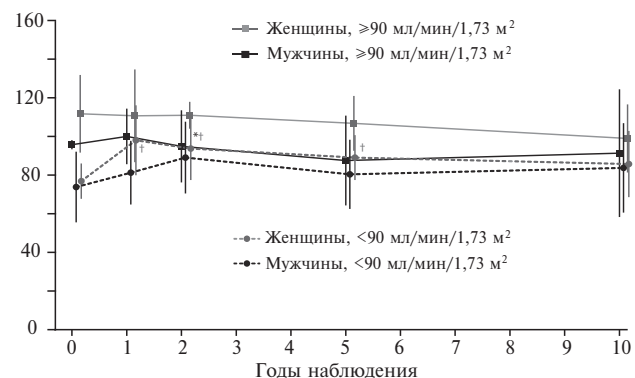


Рис. 3. Изменение рСКФ в течение 10 лет у мужчин и женщин с исходной рСКФ < 90 или ≥ 90 мл/мин/1,73 м². * $p < 0,05$ по сравнению с исходной у мужчин с рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м²; $^{\dagger}p < 0,05$ по сравнению с исходной у женщин с рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м²

Таким образом, лечение обычно оказывается неэффективным, когда ФЗТ назначают слишком поздно.

Мы включали в исследование как мужчин, так и женщин с болезнью Фабри, которые получали агалсидазу альфа в течение примерно 10 лет. За этот период было отмечено уменьшение сердечной недостаточности и стенокардии. Средняя толщина стенки ЛЖ снизилась в начале лечения, хотя через 10 лет она существенно не отличалась от исходной. У мужчин и женщин с нормальным ИММЛЖ он не изменился во время лечения, в то время как у пациентов с исходной ГЛЖ наблюдалось уменьшение ИММЛЖ через 1 год после назначения ФЗТ. У мужчин этот эффект сохранялся через 10 лет, в то время как у женщин к концу наблюдения масса миокарда ЛЖ не отличалась от исходной. Показатели функции сердца, в частности ФВ ЛЖ, были стабильными на протяжении 10-летнего исследования. Электрокардиографические данные не представлены, так как они не позволяют выявить небольшие изменения массы ЛЖ. Функция почек во время ФЗТ, как правило, не изменялась. Хотя результаты лечения отличались у мужчин и женщин, возможно, вследствие более тяжелого поражения внутренних органов у мужчин, в целом лечение агалсидазой альфа в течение около 10 лет обычно задерживало прогрессирование заболевания, а проявления кардиомиопатии были стабильными или уменьшались как у мужчин, так и у женщин.

Влияние более кратковременной терапии агалсидазой альфа на кардиомиопатию при болезни Фабри изучалось в нескольких исследованиях. В течение от 6 мес до 5 лет ФЗТ задерживала появление симптомов поражения сердца, вызывала уменьшение или стабилизацию ИММЛЖ у мужчин и женщин и уменьшение содержания Gb3 в миокарде у мужчин [21-26]. У пациентов с ГЛЖ наблюдался ее регресс в течение 1-5 лет, в то время как у больных с нормальной толщиной стенки ЛЖ лечение агалсидазой альфа в течение 3-5 лет предотвращало ее увеличение [21,23,24]. При анализе изменений функции сердца отмечены увеличение или стабилизация фракции укорочения среднего слоя стенки ЛЖ через 5 лет после начала лечения независимо от исходного наличия ГЛЖ [21]. В другом исследовании у мужчин через 6 месяцев ФВ ЛЖ не изменилась [22]. Таким образом, наши данные совпадают с результатами предыдущих более коротких исследований и свидетельствуют о том, что длительная терапия агалсидазой альфа оказывает благоприятное влияние на течение кардиомиопатии при болезни Фабри независимо от пола пациентов и степени выраженности симптомов со стороны сердца до начала лечения.

Ограничения

Мы провели ретроспективный анализ данных, а не проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Соответственно, дизайн исследования не предполагал рандомизацию и наличие контрольной группы, а изменения изученных показателей оценивали

по отношению к исходным значениям. Последние определяли 10 лет назад, а возраст может сам по себе оказывать негативное влияние на анализировавшиеся симптомы. Недостатком М-эхокардиографии является ограниченная воспроизводимость данных, поэтому этот метод не считают идеальным для измерения ИММЛЖ, однако он широко доступен и повсеместно используется. И, наконец, исследование проводилось в специализированном центре, что повышало вероятность отбора женщин с более тяжелым вариантом заболевания.

Заключение

В 10-летнем исследовании у взрослых мужчин и женщин с болезнью Фабри, получавших лечение агалсидазой альфа, не отмечалось прогрессирования кардиомиопатии, что было установлено на основании анализа ряда структурных и функциональных показателей.

1. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009;46(8):548–52.
2. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130(3):367–73.
3. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2102–11.
4. Sadick N, Thomas L. Cardiovascular manifestations in Fabry disease: a clinical and echocardiographic study. *Heart Lung Circ* 2007;16(3):200–6.
5. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005;26(12):1221–7.
6. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34(3):236–42.
7. Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 Suppl 2:S147–9.
8. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139(6):1101–8.
9. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(9):1668–74.
10. Perrot A, Osterziel KJ, Beck M, Dietz R, Kampmann C. Fabry disease: focus on cardiac manifestations and molecular mechanisms. *Herz* 2002;27(7):699–702.
11. Linhart A. The heart in Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006:189–201.
12. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007;93(4):528–35.
13. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28(10):1228–35.
14. Kampmann C, Wiethoff CM, Martin C, Wenzel A, Kampmann R, Whybra C, et al. Electrocardiographic signs of hypertrophy in Fabry disease associated hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91 Suppl 439:21–7.
15. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005;96(6):842–6.
16. Elleder M, Bradová V, Smíd F, Buděšnský M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1990;417(5):449–55.
17. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991;324(6):395–9.
18. Costanzo L, Buccheri S, Capranzano P, Di Pino L, Curatolo G, Rodolico M, et al. Early cardiovascular remodelling in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(1):109–16.
19. Schiffmann R, Kopp JB, Austin 3rd HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743–9.
20. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006;69(7):1216–21.
21. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- an analysis of registry data. *Lancet* 2009;374(9706):1986–96.
22. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94(2):153–8.
 23. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004;34(12):838–44.
 24. Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clin Ther* 2009;31(9):1966–76.
 25. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med* 2009;11(6):441–9.
 26. Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(9):671–7.
 27. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inher Metab Dis* 2014;37(3):341–52.
 28. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2(Feb 28), CD006663.
 29. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013;274(4):331–41.
 30. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol* 2009;35(5):730–5.
 31. American Heart Association. Classification of functional capacity and objective assessment. http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/ByPublicationDate/PreviousYears/Classification-of-Functional-Capacity-and-Objective-Assessment_UCM_423811_Article.jsp. Accessed 14 Apr 2015.
 32. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):371–9.
 33. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072–83.
 34. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;83(6):667–72.
 35. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79–108.
 36. Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, Roman MJ, Laragh JH. Left ventricular mass as a measure of preclinical hypertensive disease. *Am J Hypertens* 1992;5(6 Pt 2):S175–81.
 37. Dumesnil JG, Shoucri RM, Laurenceau JL, Turcot J. A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data. *Circulation* 1979;59(5):1024–34.
 38. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
 39. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001;38(11):769–75.
 40. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inher Metab Dis* 2001;24 Suppl 2:13–4.
 41. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38(11):750–60.
 42. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008;97(4):463–9.
 43. Uchino M, Uyama E, Kawano H, Hokamaki J, Kugiyama K, Murakami Y, et al. A histochemical and electron microscopic study of skeletal and cardiac muscle from a Fabry disease patient and carrier. *Acta Neuropathol* 1995;90(3):334–8.
 44. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figueroa LE, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med*. 2010;12(11):713–20.