

Неврологические проявления болезни Фабри у детей и подростков

К.В. Фирсов, А.С. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Болезнь Фабри (болезнь Андерсона—Фабри) — X-сцепленная рецессивная лизосомальная болезнь накопления, возникающая вследствие недостаточной активности лизосомальной гидролазы (альфа-галактозидазы А), приводящей к прогрессирующей аккумуляции глоботриаозилцерамида (Gb3) в различных клетках (преимущественно эндотелиальных и гладкой мускулатуры сосудов) с поражением различных органов, включая центральную нервную систему. Клинические проявления заболевания начинаются в детстве, но у многих пациентов оно диагностируется только во взрослом состоянии. Раннее распознавание симптомов, определение уровня активности ферментов, концентрации Gb3 в крови, моче и биоптатах кожи, генетическое тестирование (ген GLA) дают возможность осуществлять раннюю диагностику и ферментзаместительную терапию, которая позволяет стабилизировать или редуцировать прогрессирование болезни. Благодаря раннему началу терапии возможно предотвратить развитие осложнений.

Ключевые слова: болезнь Андерсона—Фабри, неврологические проявления, агалсидаза альфа, агалсидаза бета

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-51-57

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF FABRY DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

A.S. Kotov, K.V. Firsov

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Fabry disease (Anderson—Fabry disease) is an X-linked recessive lysosomal storage disorder resulting from deficient activity of lysosomal hydrolase, alpha-galactosidase A, which leads to progressive accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) in various cells (predominantly endothelial and vascular smooth muscle cells) with clinical manifestations affecting major organs including the central nervous system. Clinical onset of Fabry disease usually occurs in childhood, but many patients are diagnosed in adulthood. Early recognition of symptoms, enzyme activity levels, concentration of Gb3 in the blood, urine and skin biopsies, as well as genetic testing (GLA gene) enable establishment of early diagnosis and therapeutic intervention with enzyme replacement therapy. Early therapy may prevent complications of the disease.

Key words: Anderson—Fabry disease, neurological manifestations, agalsidase alfa, agalsidase beta

Введение

В настоящее время постоянно расширяются знания о заболеваниях, связанных с нарушением обмена веществ, с клиническими проявлениями которых могут встретиться врачи самых разных специальностей. К таким заболеваниям относится и болезнь Фабри. Первыми с ней сталкиваются педиатры, и для них она становится экзаменом на профессиональную зрелость [31]. В данной статье будут рассмотрены основные неврологические проявления болезни Фабри у детей и подростков.

История. В 1898 г. дерматологи Джон Фабри и Уильям Андерсон независимо друг от друга описали патологические изменения кожи и других органов у мальчика и взрослого мужчины. В дальнейшем данная патология получила название болезни Фабри, или болезни Андерсона—Фабри.

В 1947 г. A.W. M. Rømpen и соавт. высказали предположение о том, что болезнь Фабри является болезнью накопления, в 1953 г. Н. Hornbostel и К. Scriba впервые подтвердили ее диагноз при помощи биопсии

кожи [35], а в 1963 г. С. Sweeley и В. Klionsky, определив структуру накапливаемых жиров, классифицировали болезнь Фабри как сфинголипидоз [74]. Чуть раньше, в 1962 г. D. Wise и соавт. описали заболевание как семейное. X-сцепленный рецессивный характер наследования был установлен лишь в 1965 г. Н. Oritz и соавт. В 1967 г. R.O. Brady и соавт. открыли первичный биохимический дефект, лежащий в основе заболевания, — недостаточность альфа-галактозидазы А, и позже, в 1989 г., был секвенирован ген альфа-галактозидазы А, что позволило с помощью генно-инженерных методов синтезировать данный фермент *in vitro* и создать препараты для ферментзаместительной терапии болезни Фабри.

Патогенез. Болезнь Фабри — 2-я по частоте встречаемости лизосомальная болезнь накопления [23]. В основе болезни Фабри лежат мутации в гене, расположенном на X-хромосоме и кодирующем фермент альфа-галактозидазу А. Мутации вызывают уменьшение лизосомальной активности данного фермента, в результате чего происходит неполное расщепление

гликосфинголипидов и в лизосомах откладываются галабиозилцерамид и глоботриаозилцерамид (Gb3) [22]. Эти вещества накапливаются в клетках центральной нервной системы, в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов, роговицы, почек, сердечной мышцы. Накопление начинается с периода внутриутробного развития, поражаются различные ткани, в дальнейшем их повреждение прогрессирует и становится необратимым. Нарушение функций эндотелия и стенок сосудов вызывает обструктивные процессы, аналогичные атеросклеротическому [67]. Запускается процесс поражения иммунной системы с воспалительными явлениями, вызывающими повреждение органов [52].

Выделяют 2 формы болезни: классическую, характеризующуюся началом в детском или подростковом возрасте и полиорганным поражением, и неклассическую — с поздним началом и изолированным поражением 1 органа (например, почек, сердца или головного мозга).

Клинические проявления. Симптомы болезни Фабри также можно разделить на ранние и поздние [65]. К ранним относятся головная боль, головокружение, снижение слуха, шум в ушах, снижение уровня психической активности, повышенная утомляемость, депрессия, акропарестезии, пониженное потоотделение, приводящее к перегреванию и снижению переносимости жары, ангиокератомы, нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дискомфорт и боли в кистях и стопах, появляющиеся при повышении температуры окружающей среды или физических упражнениях [34].

Боль — самый ранний симптом заболевания. При болезни Фабри можно выделить нейропатическую боль — постоянное жжение, покалывание, ощущение дискомфорта, и кризы Фабри — периодически возникающие сильные жгучие изнуряющие боли, продолжающиеся от нескольких минут до нескольких дней [5]. Нейропатическая боль отмечается у 59 % мальчиков (медиана возраста — 7 лет) и у 41 % девочек (медиана возраста — 9 лет) с болезнью Фабри [33].

Патогенетически при болезни Фабри поражаются преимущественно тонкие нервные волокна [3], что проявляется в периодической боли и жжении в дистальных отделах конечностей [50], возникающих при повышении температуры окружающей среды. Дисфункция тонких миелиновых и безмиелиновых волокон вызывает симпатические и парасимпатические расстройства. Страдает температурная чувствительность при сохранной вибрационной и тактильной, при этом холодовая чувствительность нарушается в большей степени, чем тепловая [49]. Может поражаться срединный нерв при карпальном туннельном синдроме [25]. В зрелом возрасте нейропатия тонких

нервных волокон может быть единственным симптомом болезни Фабри [64].

В то же время при болезни Фабри отсутствует корреляция между интенсивностью боли и функционированием тонких безмиелиновых волокон; так, по мере развития заболевания боль может уменьшаться, а функционирование волокон — продолжать ухудшаться [4]. У гетерозиготных пациенток даже без клинической манифестации заболевания может развиваться периферическая нейропатия, подтверждаемая биопсией [47], но не выявляемая при электромиографии [12].

У пациентов с болезнью Фабри также могут наблюдаться нарушения сна, обструктивное апноэ во время сна, синдром беспокойных ног, связанный с нейропатической болью [15].

Очень часто врачи общей практики, наблюдая в клинической картине пациента с начальной стадией болезни Фабри только боли, расценивают их как результат его физической активности, роста и т.д., а в случаях, когда боль сопровождается субфебрильной температурой и повышенной скоростью оседания эритроцитов, ставят ошибочный диагноз ревматизма [70]. В случаях, когда у пациентов с болезнью Фабри отмечаются обусловленные симпатической дисфункцией гипогидроз [69], уменьшение продукции слюны и слезной жидкости, непереносимость физических упражнений и перегревания [16], потеря сознания в жару и при переутомлении, врачи могут ставить ошибочный диагноз вегетососудистой дистонии.

При болезни Фабри страдает не только периферическая, но и центральная нервная система. В головном мозге больных могут обнаруживаться различные морфологические изменения: стеноз мелких сосудов, деформация артерий, тромбоз, гипоперфузия, кардиальные эмболы, повреждение белого вещества. Поражаются небольшие перфорантные артерии в перивентрикулярной области, областях ствола мозга и базальных ганглиев. Отмечается наличие пульвинарных кальцификатов. Неспецифическое поражение белого вещества головного мозга нарастает с возрастом и встречается одинаково часто у мужчин и женщин [1, 27].

При этом заболевании также могут выявляться кохлеовестибулярные расстройства и дисфункция вегетативной нервной системы [13].

Болезнь Фабри следует рассматривать при дифференциальной диагностике пациентов с ювенильным инсультом, особенно в случае наличия положительной личностной или семейной истории цереброваскулярных событий, криптогенной этиологии, вертебробазиллярной локализации, коморбидной дисфункции почек и сердца [20].

Несмотря на отсутствие серьезной органной дисфункции в раннем детском возрасте, пациенты

с болезнью Фабри имеют менее высокое качество жизни по сравнению со здоровыми сверстниками [9], так как находятся в состоянии постоянного стресса, связанного с болями, соматической патологией и психосоциальной стигматизированностью [55]. Выраженные когнитивные нарушения для болезни Фабри не характерны [48], тем не менее дети с этим заболеванием имеют более слабое когнитивное и исполнительное функционирование, чем здоровые сверстники, и по этому показателю сопоставимы с детьми, имеющими травму головы или перенесшими трансплантацию печени [8].

Отмечено, что подростки больше страдают от клинических проявлений болезни Фабри, чем дети младшего возраста. Так как подростковый возраст является критическим периодом развития личности, эффективные междисциплинарные вмешательства, выполненные в этом возрасте, могут предотвратить ухудшение качества жизни и психосоциального функционирования пациента при взрослении [8].

При болезни Фабри, помимо неврологических патологий, определяются нарушения и в других органах и системах. Рассматривать их необходимо для того, чтобы невролог знал, на что следует обратить внимание при направлении пациента к врачу другой специальности.

Нарушения функции ЖКТ отмечаются у 18 % детей с болезнью Фабри (медиана возраста мальчиков — 5 лет, девочек — 9,5 года) [33], и их часто принимают за симптомы других заболеваний [7].

При обследовании 65 детей, страдающих болезнью Фабри (программа FOS, средний возраст пациентов — 10 лет), неврологические и желудочно-кишечные симптомы были выявлены у 80 и 60 % пациентов соответственно, частота нарушений слуха и дерматологических симптомов составила 40 %, частота офтальмологических симптомов — 60 % [59].

При болезни Фабри часто встречаются такие симптомы, как шум в ушах и нарушения слуха [42]: отмечено, что последние встречаются в 90 % случаев, а после 44 лет уже все больные страдают снижением слуха [48]. При этом нарушения слуха обычно развиваются во взрослом возрасте, а шум в ушах может быть ранним признаком болезни, появившимся в детстве [43], поэтому иногда рутинная аудиометрия, проводимая в связи с данными симптомами, позволяет заподозрить у ребенка болезнь Фабри [41].

Офтальмологические проявления болезни Фабри распространены даже у маленьких детей [2]. Специфичными являются патология сосудов конъюнктивы и сетчатки, помутнение роговицы и хрусталика. Обычно они не вызывают значительного нарушения зрения, однако могут выступать в качестве маркеров болезни. Мутовчатая кератопатия легко обнаруживается при осмотре глаза с помощью щелевой лампы [72].

Офтальмоскопия может использоваться для мониторинга течения болезни и контроля результатов лечения [73]. Выраженные офтальмологические проявления коррелируют с тяжестью нарушения обмена и позволяют выявлять пациентов, которым грозит риск развития ранних тяжелых проявлений болезни Фабри [38].

Дерматологическими проявлениями болезни Фабри являются ангиокератомы, телеангиоэктазии, лимфодема, ангидроз или гипогидроз, псевдоакромегалические черты лица (утопленный лоб, густые брови, выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, широкая переносица, грушевидный нос) [28].

У детей с болезнью Фабри гломерулярные и сосудистые изменения присутствуют до развития явной протеинурии и снижения скорости клубочковой фильтрации. Сочетание акропарестезии, легкой альбуминурии, отложений в гломерулярных эндотелиальных клетках, артериопатии может представлять собой клинικο-морфологическое сочетание, предвещающее прогрессирующее поражение почек [77].

Поражение сердца при болезни Фабри также может возникать в раннем возрасте [39].

Учитывая особенности патологического процесса, связанного с постепенным накоплением в лизосомах галабиозилцерамида и глоботриаозилцерамида, клинические проявления болезни в раннем возрасте минимальны, симптоматика нарастает постепенно, и весь спектр фатальных изменений можно наблюдать только у взрослого больного. Другими словами, симптомы болезни Фабри начинают проявляться в детстве, а диагноз устанавливается только у взрослых [11]. В среднем от появления симптомов до установления диагноза проходит около 10 лет [76]. Тем не менее наличие у пациента регулярно возникающих болей в кистях и стопах, ангиокератом, пониженного потоотделения, нарушения функции ЖКТ, шума в ушах и снижения (в подростковом возрасте) эмоционального фона, обусловленного данными клиническими проявлениями, позволяет врачу предположить болезнь Фабри.

В реальной практике педиатр первичного звена нередко не имеет весомых оснований для предположения у пациента болезни Фабри, и в результате устанавливаются диагнозы, связанные с какой-либо одной пораженной системой. Они сохраняются, добавляются новые, и никто не пытается их снять, таким образом, возникает парадоксальная ситуация: в детстве, когда возможно проведение эффективной ферментзаместительной терапии, пациент еще не имеет ярких симптомов заболевания и получает ошибочный диагноз, так как государственная система обязательной диагностики болезни Фабри у детей отсутствует, а у взрослого пациента, имеющего выраженную симптоматику и получившего правильный диагноз

в специализированном медицинском учреждении, ферментзаместительная терапия уже неэффективна и не может восстановить функции пораженных органов, хотя и позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания. Следовательно, пациенту с болезнью Фабри очень важно поставить правильный диагноз уже в детстве, чтобы начать раннюю заместительную терапию [19].

Сложность диагностики болезни Фабри обусловлена разнообразием ее симптомов, одновременным поражением множества органов и систем [80], мимикрией под другую патологию [71]. В результате зачастую каждый специалист узкого профиля тщательно занимается только «своей» патологией, не замечая общей картины. При наличии у пациента полиорганной патологии следует сразу взглянуть на проблему шире и не лечить несколько одновременно протекающих болезней, а заподозрить наследственное заболевание [32].

Диагностика. В России наиболее доступен бесплатный метод диагностики болезни Фабри путем определения активности лизосомального фермента альфа-галактозидазы А в сухих пятнах крови. Активность альфа-галактозидазы А также можно определять в лейкоцитах, сыворотке крови, слезной жидкости и любом биоптате или культуре клеток кожных фибробластов. Окончательно исключить или подтвердить диагноз позволяет только генетический тест (секвенирование гена *GLA*); при наличии мутации у пробанда необходимо проведение обследования всех его родственников. Для мониторинга состояния пациента можно использовать метод количественного определения сфинголипидов, так как на фоне успешной патогенетической терапии происходит снижение их содержания в плазме крови.

Очень информативна диагностика болезни Фабри у новорожденных [51]. Возможна пренатальная диагностика с определением активности лизосомальной альфа-галактозидазы А и секвенированием гена *GLA* в ворсинках хориона или культивированных амниотических клетках. Также возможна предимплантационная диагностика [24].

Для оценки эффективности проводимого лечения может использоваться лабораторное тестирование нейропатической боли, гипогидроза, нарушения холодовой перцепции [69].

Для оценки изменений в психике проводятся нейрофизиологические и нейропсихологические исследования [6].

Для обнаружения изменений в мозговой ткани следует использовать диффузионно-тензорную томографию, которая более чувствительна, чем рутинная магнитно-резонансная томография, и позволяет оценивать как динамику болезни, так и эффективность проводимой терапии [21].

При наличии органной патологии для диагностики заболевания может применяться биопсия [82].

Лечение. При болезни Фабри применяют симптоматическую терапию (обезболивающие препараты, гипотензивная терапия, диализ, трансплантация почек, искусственный водитель ритма, антидепрессанты) [14] и заместительную терапию рекомбинантными препаратами альфа-галактозидазы А [75].

В настоящее время доказана безопасность долгосрочной ферментзаместительной терапии у детей, позволяющей замедлить или предотвратить прогрессирование серьезных осложнений болезни Фабри [66]. Дети, получающие ферментзаместительную терапию, имеют более высокие баллы по показателям общего когнитивного функционирования и меньше проблем с вниманием, памятью и исполнительным функционированием. Применение ферментзаместительной терапии может смягчить негативное влияние болезни на нейрокогнитивное функционирование у детей [8], снизить выраженность нейропатической боли [10], улучшить функционирование различных типов нервных волокон и интрадермальных рецепторов вибрации [30], нормализовать потоотделение, переносимость жары, температурную чувствительность [46], уменьшить проявления синдрома беспокойных ног [15]. Ферментзаместительная терапия также способствует улучшению функции и структуры сердца [40], эффективно предотвращает прогрессирование гипертрофии левого желудочка [62].

Ферментзаместительная терапия особенно эффективна на ранних стадиях заболеваний почек. В тяжелых случаях, при необратимом поражении почек, она не может предотвратить развитие почечной недостаточности [83]. У молодых пациентов ферментзаместительная терапия улучшает функционирование мезангиальных и гломерулярных эндотелиальных клеток [78].

При раннем начале лечения отмечается улучшение функционирования и ЖКТ [58].

Положительное влияние ферментзаместительной терапии на снижение частоты инсультов в настоящее время не доказано.

У пациентов с развившимся фиброзом и выраженной органной патологией препараты для ферментзаместительной терапии не могут быть достаточно эффективны [78], однако раннее начало терапии позволяет предотвратить поражение внутренних органов [53]. Таким образом, ферментзаместительная терапия должна начинаться уже на ранней стадии заболевания, до наступления необратимых осложнений [61].

В настоящее время в России лицензированы 2 лекарственных препарата для лечения болезни Фабри: агалсидаза альфа (Реплагал) и агалсидаза бета (Фабразим). Оба препарата получены генно-инженерным способом, однако различаются технологией производства (используются разные клеточные линии-продуценты рекомбинантной альфа-галактозидазы А), что обуславливает

разные режимы дозирования. Агалсидаза альфа производится на линии клеток человека, агалсидазу бета получают методом рекомбинантной ДНК с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка [36, 37]. Рекомендованные дозы агалсидазы альфа (Реплагал) и агалсидазы бета (Фабразим) составляют 0,2 и 1 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед соответственно и являются терапевтически оптимальными для каждого из указанных препаратов. Данные дозы подобраны в ходе регистрационных клинических исследований.

Результаты сравнительных клинических исследований, представленные в литературе, и данные реальной клинической практики доказали, что агалсидаза альфа и агалсидаза бета в рекомендованных производителями дозах 0,2 и 1 мг/кг массы тела соответственно не имеют различий по эффективности и профилю безопасности и являются терапевтически эквивалентными [18, 57, 60]. При снижении дозировки агалсидазы самочувствие пациентов ухудшается [26].

Пациенты с болезнью Фабри должны получать заместительную терапию пожизненно.

У некоторых больных в ответ на ферментзаместительную терапию вырабатываются антитела, что влияет на безопасность и эффективность лечения. При введении агалсидазы бета антител вырабатывается больше, чем при введении агалсидазы альфа. При применении агалсидазы альфа не вырабатывается иммуноглобулин Е.

Для лечения детей с болезнью Фабри можно применять агалсидазу бета [37]. Однако в настоящее время большинство исследований посвящены лечению детей агалсидазой альфа, и отмечены положительные результаты такой терапии [29, 68].

В последние годы развиваются новые направления в лечении болезни Фабри — генная терапия и терапия белками-шаперонами [63]. Также проводятся исследования эффективности комбинации сапосина В с модифицированной альфа-N-ацетил-галактозаминидазой [44]. Кроме того, рассматривается возможность использования энзимных активаторов и молекул, влияющих на активность гена *GLA* [54].

Заключение

Диагностика и комплексное сопровождение пациентов с болезнью Фабри требуют мультидисциплинарного подхода, включающего генетическое тестирование, интерпретацию генетических тестов, генетическое консультирование, долговременное мониторингирование симптомов заболевания, выработку рекомендаций по лечению, координацию терапии [45].

Повышение осведомленности о симптомах болезни Фабри в младенчестве, детстве, подростковом возрасте способствует ранней диагностике и назначению патогенетической ферментзаместительной терапии и тем самым помогает избежать тяжелых проявлений прогрессирования болезни [56].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фирсов К.В., Котов А.С. Неврологические проявления при болезни Фабри. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(9):98–105. [Firsov K.V., Kotov A.S. Neurological manifestations in the case of Fabry disease. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;104(6):54–8. (In Russ.)].
2. Allen L.E., Cosgrave E.M., Kersey J.P., Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. Br J Ophthalmol 2010;94(12):1602–5. DOI: 10.1136/bjo.2009.176651. PMID: 20576773.
3. Bersano A., Lanfranco S., Valcarenghi C. et al. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. Acta Neurol Scand 2012;126(2):77–97. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2012.01661.x. PMID: 22428782.
4. Biegstraaten M., Binder A., Maag R. et al. The relation between small nerve fibre function, age, disease severity and pain in Fabry disease. Eur J Pain 2011;15(8):822–9. DOI: 10.1016/j.ejpain.2011.01.014. PMID: 21334933.
5. Biegstraaten M., Linthorst G.E., van Schaik I.N., Hollak C.E. Fabry disease: a rare cause of neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep 2013;17(10):365. DOI: 10.1007/s11916-013-0365-4. PMID: 23996721.
6. Bolsover F.E., Murphy E., Cipolotti L. et al. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. J Inher Metab Dis 2014;37(2):177–87. DOI: 10.1007/s10545-013-9643-x. PMID: 23949010.
7. Buda P., Wieteska-Klimczak A., Ksiazek J., Smorczewska-Kiljan A. et al. Diagnostic problems in a 17-year-old patient with gastrointestinal manifestations of Fabry disease. Med Wieku Rozwoj 2011;15(1):69–72. PMID: 21786514.
8. Bugescu N., Alioto A., Segal S. et al. The neurocognitive impact of Fabry disease on pediatric patients. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2015;168B(3):204–10. DOI: 10.1002/ajmg.b.32297. PMID: 25739920.
9. Bugescu N., Naylor P.E., Hudson K. et al. The psychosocial impact of Fabry disease on pediatric patients. J Pediatr Genet 2016;5(3):141–9. DOI: 10.1055/s-0036-1584357. PMID: 27617155.
10. Burlina A.P., Sims K.B., Politei J.M. et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and

- treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol* 2011; 11:61. DOI: 10.1186/1471-2377-11-61. PMID: 21619592.
11. Carubbi F., Bonilauri L. Fabry disease: raising awareness of the disease among physicians. *Intern Emerg Med* 2012;7 (suppl 3):S227–31. DOI: 10.1007/s11739-012-0821-x. PMID: 23073862.
 12. Clavelou P., Besson G., Elziere C. et al. Neurological aspects of Fabry disease. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(5):569–80. PMID: 16710123.
 13. Clavelou P., Besson G. Neurological aspects of Fabry disease. *Presse Med* 2007;36(spec No 1):S65–8. PMID: 17546771.
 14. Cybulla M., Kurschat C., West M. et al. Kidney transplantation and enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *J Nephrol* 2013;26(4):645–51. DOI: 10.5301/jn.5000214. PMID: 23023720.
 15. Domínguez R.O., Michref A., Tanus E., Amartino H. Restless legs syndrome in Fabry disease: clinical feature associated to neuropathic pain is overlooked. *Rev Neurol* 2007;45(8):474–8. PMID: 17948213.
 16. Dütsch M., Hilz M.J. Neurological complications in Fabry disease. *Rev Med Interne* 2010;31(suppl 2):S243–50. DOI: 10.1016/S0248-8663(10)70021-7. PMID: 21211673.
 17. El Dib R.P., Nascimento P., Pastores G.M. Enzyme replacement therapy for Anderson–Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD006663. PMID: 23450571.
 18. El Dib R.P., Nascimento P., Pastores G.M. Enzyme replacement therapy for Anderson–Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663.
 19. Ellaway C. Paediatric Fabry disease. *Transl Pediatr* 2016;5(1):37–42. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.02. PMID: 26835405.
 20. Fancellu L., Borsini W., Romani I. et al. Exploratory screening for Fabry's disease in young adults with cerebrovascular disorders in northern Sardinia. *BMC Neurol* 2015;15:256. DOI: 10.1186/s12883-015-0513-z. PMID: 26652600.
 21. Fellgiebel A., Albrecht J., Dellani P.R. et al. Quantification of brain tissue alterations in Fabry disease using diffusion-tensor imaging. *Acta Paediatr* 2007;96(455): 33–6. PMID: 17391437.
 22. Ferraz M.J., Kallemeijn W.W., Mirzaian M. et al. Gaucher disease and Fabry disease: new markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. *Biochim Biophys Acta* 2014;1841(5): 811–25. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.11.004. PMID: 24239767.
 23. Fuller M., Meikle P.J., Hopwood J.J. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 9–20.
 24. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30. PMID: 21092187.
 25. Ghali J., Murugasu A., Day T., Nicholls K. Carpal tunnel syndrome in Fabry disease. *JIMD Rep* 2012;2:17–23. DOI: 10.1007/8904_2011_37. PMID: 23430848.
 26. Ghali J., Nicholls K., Denaro C. et al. Effect of reduced agalsidase beta dosage in Fabry patients: the Australian experience. *JIMD Rep* 2012;3:33–43. DOI: 10.1007/8904_2011_44.
 27. Ginsberg L. Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS – the Fabry Outcome Survey. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 227–232.
 28. Giuseppe P., Daniele R., Rita B.M. Cutaneous complications of Anderson–Fabry disease. *Curr Pharm Des* 2013;19(33):6031–6. PMID: 23448454.
 29. Goker-Alpan O., Longo N., McDonald M. et al. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naïve to enzyme replacement therapy. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1771–81. DOI: 10.2147/DDDT.S102761. PMID: 27307708.
 30. Hilz M.J., Brys M., Marthol H. et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta- and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004;63(7):1066–72. PMID: 15079003.
 31. Hoffmann B., Mayatepek E. Fabry disease – a provocation for pediatrics. *Klin Padiatr* 2006;218(1):38–40. PMID: 16432775.
 32. Hoffmann B., Mayatepek E. Fabry disease – often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(26):440–7. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0440. PMID: 19623315.
 33. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008;64(5):550–5. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318183f132. PMID: 18596579.
 34. Hopkin R.J., Jefferies J.L., Laney D.A. et al. The management and treatment of children with Fabry disease: a United States-based perspective. *Mol Genet Metab* 2016;117(2):104–13. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007. PMID: 26546059.
 35. Hornbostel H., Scriba K. Excision of skin in diagnosis of Fabry's angiokeratoma with cardio-vascular syndrome as phosphatidase storage disease. *Klin Wochenschr* 1953;31(3–4):68–9. PMID: 13062573.
 36. Insert to use for Fabrazim № 003334/09, dated 30.04.2009.
 37. Insert to use for Replagal № 00551/09, dated 29.01.2009.
 38. Kalkum G., Pitz S., Karabul N. et al. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):202. PMID: 27852300.
 39. Kampmann C., Wiethoff C.M., Whybra C. et al. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008;97(4):463–9. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00700.x. PMID: 18363956.
 40. Kampmann C., Perrin A., Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:125. DOI: 10.1186/s13023-015-0338-2.
 41. Keilmann A., Hajioff D., Ramaswami U. et al. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inher Metab Dis* 2009;32(6): 739–44. DOI: 10.1007/s10545-009-1290-x. PMID: 19876760.
 42. Keilmann A., Hegemann S., Conti G., Hajioff D. Fabry disease and the ear. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 241–247.
 43. Keilmann A. Inner ear function in children with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2003;92(443):31–2; discussion 27. PMID: 14989463.
 44. Kusano E., Saito O., Akimoto T., Asano Y. Fabry disease: experience of screening dialysis patients for Fabry disease. *Clin Exp Nephrol* 2014;18(2):269–73. DOI: 10.1007/s10157-013-0897-2. PMID: 24189976.
 45. Laney D.A., Bennett R.L., Clarke V. et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013;22(5):555–64. DOI: 10.1007/s10897-013-9613-3. PMID: 23860966.
 46. Lidove O., Jaussaud R., Aractingi S. Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Pp. 233–240.
 47. Liguori R., Di Stasi V., Bugiardini E. et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2010;41(3):409–12. DOI: 10.1002/mus.21606. PMID: 20120004.
 48. Low M., Nicholls K., Tubridy N. et al. Neurology of Fabry disease. *Intern Med J* 2007;37(7):436–47. PMID: 17547722.
 49. Luciano C.A., Russell J.W., Banerjee T.K. et al. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2002;26(5):622–9. PMID: 12402283.

50. MacDermot J., MacDermot K.D. Neuropathic pain in Anderson–Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol* 2001;429(1–3):121–5. PMID: 11698033.
51. Matern D., Gavrilov D., Oglesbee D. et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol* 2015;39(3):206–16. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.03.005. PMID: 25891428.
52. Mauhin W., Lidove O., Masat E. et al. Innate and adaptive immune response in Fabry disease. *JIMD Rep* 2015;22:1–10. DOI: 10.1007/978-2014-371. PMID: 25690728.
53. Moller A.T., Jensen T.S. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(2):95–106. PMID: 17279083.
54. Motabar O., Sidransky E., Goldin E., Zheng W. Fabry disease – current treatment and new drug development. *Curr Chem Genomics* 2010;23:4:50–6. DOI: 10.2174/1875397301004010050. PMID: 21127742.
55. Müller M.J. Neuropsychiatric and psychosocial aspects of Fabry disease. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 281–294.
56. Pintos Morell G. Fabry's disease: diagnosis in the pediatric age group. *An Esp Pediatr* 2002;57(1):45–50. PMID: 12139892.
57. Pisani A., Visciano B., Roux G.D. et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):267–75. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.08.003.
58. Politei J., Thurberg B.L., Wallace E. et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet* 2016;89(1):5–9. DOI: 10.1111/cge.12673. PMID: 26333625.
59. Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006;95(1):86–92. PMID: 16498740.
60. Riccio E., Capuano I., Visciano B. et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *G Ital Nefrol* 2013;30(5):gin/30.5.5. PMID: 24402625.
61. Ries M., Ramaswami U., Parini R. et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2003;162(11):767–72. PMID: 14505049.
62. Rombach S.M., Smid B.E., Linthorst G.E. et al. 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. DOI: 10.1007/s10545-014-9677-8. PMID: 24492980.
63. Rozenfeld P., Neumann P.M. Treatment of Fabry disease: current and emerging strategies. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(6):916–22. DOI: 10.1007/978-2010-11. PMID: 21235448.
64. Samuelsson K., Kostulas K., Vrethem M. et al. Idiopathic small fiber neuropathy: phenotype, etiologies, and the search for Fabry disease. *J Clin Neurol* 2014;10(2):108–18. DOI: 10.3988/jcn.2014.10.2.108. PMID: 24829596.
65. Sawai S. Fabry disease: pathogenesis, clinical symptoms, and treatment with enzyme replacement therapy. *Brain Nerve* 2015;67(9):1099–108. DOI: 10.11477/mf.1416200266. PMID: 26329150.
66. Schiffmann R., Martin R.A., Reimschisel T. et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr* 2010;156(5):832–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.007. PMID: 20097359.
67. Schiffmann R., Moore D.F. Neurological manifestations of Fabry disease. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 215–225.
68. Schiffmann R., Pastores G.M., Lien Y.H. et al. Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:169. DOI: 10.1186/s13023-014-0169-6. PMID: 25425121.
69. Schiffmann R., Scott L.J. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(439):48–52. PMID: 12572843.
70. Sheth K.J., Bernhard G.C. The arthropathy of Fabry disease. *Arthritis Rheum* 1979;22(7):781–3. PMID: 110339.
71. Shribman S.E., Shah A.R., Werring D.J., Cockerell O.C. Fabry disease mimicking multiple sclerosis: lessons from 2 case reports. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(2):170–5. DOI: 10.1016/j.msard.2015.01.001. PMID: 25787193.
72. Sivley M.D. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci* 90(2):e63–78. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31827ec7eb. PMID: 23334311.
73. Sodi A., Ioannidis A., Pitz S. Ophthalmological manifestations of Fabry disease. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 249–261.
74. Sweeley C.C., Klionsky B. Fabry's disease: classifications as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J. Biol Chem* 1963;238:3148–50. PMID: 14081947.
75. Thomas A.S., Hughes D.A. Fabry disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12(suppl 1):88–101. PMID: 25345090.
76. Thomas A.S., Mehta A.B. Difficulties and barriers in diagnosing Fabry disease: what can be learnt from the literature? *Expert Opin Med Diagn* 2013;7(6):589–99. DOI: 10.1517/17530059.2013.846322. PMID: 24128193.
77. 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(5):767–76. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.032. PMID: 18436087.
78. Tondel C., Bostad L., Larsen K.K. et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(1):137–48. DOI: 10.1681/ASN.2012030316. PMID: 23274955.
79. Tuttolomondo A., Pecoraro R., Simonetta I. et al. Anderson–Fabry disease: a multiorphan disease. *Curr Pharm Des* 2013;19(33):5974–96. PMID: 23448451.
80. Üçeyler N., He L., Schönfeld D. et al. Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16(4):304–14. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2011.00365.x. PMID: 22176145.
81. Van der Tol L., Svarstad E., Ortiz A. et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab* 2015;114(2):242–7. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.08.007. PMID: 25187469.
82. Waldek S., Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review – how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol* 2014;15:72. DOI: 10.1186/1471-2369-15-72. PMID: 24886109.
83. Weidemann F., Sanchez-Niño M.D., Politei J. et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:116. DOI: 10.1186/1750-1172-8-116. PMID: 23915644.
84. Wraith J.E., Tylki-Szymanska A., Guffon N. et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr* 2008;152(4):563–70. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.09.007. PMID: 18346516.