

Современные подходы к диагностике и лечению болезни Фабри.

Кардиологические аспекты заболевания

А.Ю. Постнов

Болезнь Фабри – редкое врожденное заболевание с X-сцепленным типом наследования, характеризующимся нарушением катаболизма гликофинголипидов вследствие низкой активности (дефицита) лизосомального фермента α -галактозидазы А. В Российской Федерации болезнь Фабри практически не диагностируется (по расчетным данным предполагается >5000 больных). Болезнь Фабри характеризуется высокой смертностью, причем на первом месте среди причин смерти находится поражение сердца. Ведущая роль при направлении на диагностические обследования и при ведении пациентов с установленной болезнью Фабри отводится кардиологу. Для проведения заместительной терапии в России зарегистрированы рекомбинантные ферментные лекарственные препараты – агалсидаза α (Реплагал) и агалсидаза β (Фабразим). Учитывая потенциальный положительный эффект от ранней ферментной заместительной терапии (в частности, препаратом агалсидазы α Реплагал) и психосоциальных мероприятий, необходима настороженность медико-генетических консультантов относительно выявления и обследования лиц с подозрением на болезнь Фабри.

Ключевые слова: болезнь Фабри, ферментная заместительная терапия, агалсидаза α , Реплагал.

Определение, эпидемиология, этиология и патогенез

Болезнь Фабри (БФ; код по МКБ-10 E75.2; код заболевания в ОМIM 301500) является редким врожденным заболеванием с X-сцепленным типом наследования, характеризующимся нарушением катаболизма гликофинголипидов вследствие низкой активности (дефицита) лизосомального фермента α -галактозидазы А (α -GAL, или α -Gal A) [4]. Впервые болезнь была описана в 1898 г. английским дерматологом Андерсоном и немецким дерматологом Фабри.

Заболеваемость БФ составляет около 1 на 117000 новорожденных мальчиков [17]. В то же время, согласно недавним скрининговым исследованиям у новорожденных, этот показатель может составлять порядка 1 на 3100 [24]. Заболевание поражает в одинаковой степени представителей всех этнических групп. Случаи заболевания отмечены у детей и взрослых обоего пола. Болезнь Фабри малоизвестна в России, и почти все предполагаемые пациенты (по расчетным данным, их более 5000 человек) не диагностированы.

Ген *GLA* длиной в 12 кб, кодирующий α -GAL, располагается на X-хромосоме (Xq22.1) и состоит из семи экзонов [4, 6, 13]. Комплементарная ДНК кодирует предшественника полипептида, состоящего из 429 аминокислот [9]. К 2013 г. в гене *GLA* было описано 675 мутаций [12].

Дефицит α -GAL приводит в основном к прогрессирующему накоплению в лизосомах глоботриаозилцерамида (Gb3, или GL-3), известного также как тригексозид цера-

мида [10]. У пациентов с классической формой заболевания накопление Gb3 и родственных гликофинголипидов в клетках эндотелия сосудов в почках, сердце, коже и головном мозге, а также в спинальных и вегетативных ганглиях приводит к развитию основных проявлений БФ, таких как инсульт, кардиомиопатия, нарушения атриовентрикулярной проводимости, аритмии, дисфункция клапанного аппарата сердца, прогрессирующая почечная недостаточность и боли [7, 21]. Клинические проявления могут также включать в себя гипогидроз, ангиокератомы, акропарестезии и помутнение роговицы [19].

Клинические проявления

Болезнь Фабри является хроническим прогрессирующим заболеванием, к характерным проявлениям которого относятся хроническая невропатическая боль, болевые кризы, непереносимость высоких и низких температур и быстрая утомляемость. Средний возраст начала болезни у мужчин составляет 6–8 лет, у женщин – около 9 лет. Тем не менее этот показатель является индивидуальным и может значительно варьировать даже в пределах одной семьи [14]. По мере накопления Gb3 развиваются симптомы полиорганного поражения: ангиокератомы, шум в ушах, снижение слуха, помутнение роговицы (в виде характерных завитков), транзиторные ишемические атаки (ТИА), инсульт, кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка, аритмии (включая фибрилляцию предсердий), недостаточность клапанного аппарата сердца, нарушение функции желудочно-кишечного тракта (хроническая диарея и запор), обструктивные заболевания легких, протеинурия, прогрессирующая почечная недостаточность, панические атаки, депрессия [14]. Несмотря на то что в патологический процесс может вовлекаться любой орган, значительный

Антон Ювенальевич Постнов – докт. мед наук, руководитель отдела сердечно-сосудистой патологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

уровень смертности при БФ обусловлен, как правило, почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми осложнениями, поражением центрального и периферического отделов нервной системы [5, 15, 16].

На первом месте среди причин смерти при БФ стоит поражение сердца, в частности гипертрофия левого желудочка с развитием в последующем диастолической дисфункции и сердечной недостаточности. Нередко наблюдаются нарушения ритма сердца.

Вследствие поражения артерий и артериол при БФ могут наблюдаться ТИА и инсульт (в том числе в молодом возрасте). Частота инсульта при этом заболевании у мужчин и женщин составляет 6,9 и 4,3% соответственно.

Первые симптомы поражения почек при БФ могут появляться в возрасте 20–30 лет в виде микроальбуминурии и протеинурии. По мере прогрессирования заболевания развивается нефротический синдром и в итоге тяжелая почечная недостаточность, которая нередко является причиной смерти пациентов с БФ.

Другим частым проявлением БФ является хроническая интенсивная невропатическая боль в конечностях. Она может провоцироваться небольшим болевым раздражителем и повышением/понижением температуры окружающей среды. Типичны так называемые болевые кризы, возникающие при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и пр. Боль при болевых кризах может беспокоить в течение нескольких недель и трудно поддается купированию даже наркотическими анальгетиками.

Ангиокератомы – образования, состоящие из скопления отдельных кровеносных сосудов, покрытых несколькими слоями кожи. Эти образования обычно локализуются в паховой области, на ягодицах, бедрах и в околопупочной области. Ангиокератомы появляются в детстве и с возрастом увеличиваются в количестве и размерах. Вместе с тем описаны случаи БФ без ангиокератом.

Ранее считалось, что у женщин носительство мутации БФ проходит бессимптомно. Тем не менее у большинства гетерозиготных носительниц этой мутации имеются клинические проявления заболевания различной степени выраженности. До внедрения в клиническую практику диализа и трансплантации почки средний возраст смерти при БФ у мужчин составлял 41 год [3]. Недавно проведенный анализ Регистра пациентов с БФ показал, что в настоящее время ожидаемая продолжительность жизни у мужчин с БФ составляет 58,2 года по сравнению с 74,7 года в среднем по популяции США, в то время как у женщин – 75,4 года по сравнению с 80 годами в среднем по популяции США [25]. Детальный анализ выживаемости пациентов с БФ на фоне ферментной заместительной терапии (ФЗТ) не проводился.

Диагностика

Диагноз БФ у субъекта можно предполагать при наличии отягощенного семейного анамнеза по этому забо-

леванию или при выявлении у пациента характерного помутнения роговицы в виде завитков при исследовании с использованием щелевой лампы. Если эти два фактора у пациента отсутствуют, но при этом имеется не менее двух из перечисленных ниже состояний, обследование с целью исключения БФ всё равно необходимо:

- сниженное потоотделение (ангидроз или гипогидроз);
- наличие ангиокератом красновато-синюшного цвета с характерной локализацией на коже туловища;
- наличие в анамнезе у пациента или его родственников почечной недостаточности;
- наличие в анамнезе у пациента или его родственников жгучих болей в руках или ногах, особенно при лихорадке;
- наличие в анамнезе у пациента или его родственников непереносимости физических упражнений, тепла или холода;
- наличие спорадической гипертрофии сердца или наследственной, но с передачей не по аутосомно-доминантно-му типу (отсутствие передачи от мужчины к мужчине).

Учитывая, что, как указано выше, на первом месте среди причин смерти при БФ стоит поражение сердца, при подозрении на БФ ведущая роль при направлении на описанные далее диагностические обследования и при ведении пациентов с установленной БФ отводится специалистам-кардиологам.

Биохимическое обследование

Биохимическое обследование на предмет БФ, как правило, включает в себя определение активности фермента α -GAL. У мужчин, страдающих этим заболеванием, выявляется снижение активности α -GAL в лейкоцитах и плазме [19]. Для скринингового обследования мужчин может также применяться анализ активности фермента в сухой капле крови на фильтровальной бумаге [10]. У женщин-носительниц мутации активность этого фермента может варьировать от нормальной до значительно сниженной и не коррелирует с тяжестью заболевания. Биомаркеры (Gb3 и лизоглоботриаозилцерамид), определяемые при БФ в плазме, фибробластах и (или) моче, могут служить подспорьем для мониторинга проводимого лечения. Вместе с тем у женщин, а также у пациентов с неклассической формой БФ концентрация Gb3 и лизоглоботриаозилцерамида может нечетко коррелировать со степенью поражения внутренних органов и темпами прогрессирования заболевания, что связано с инактивацией одной из X-хромосом [4, 8, 10, 26].

Молекулярная диагностика

Большинство из найденных в гене *GLA* мутаций являются уникальными для каждого вновь выявленного пробанда [10]. Это обуславливает целесообразность проведения секвенирования всего гена и фланкирующих его областей с целью выявления мутации БФ в конкретной семье. Проведение ДНК-исследования необходимо при неоднозначных

результатах биохимических исследований и для проведения пренатальной или предимплантационной диагностики.

Проведение биопсии сердца или почки не является обязательным для диагностики БФ, однако может служить подтверждением диагноза при выявлении в биоптате признаков накопления гликофинголипидов.

При выявлении у пациента БФ в базовое обследование необходимо включить общий анализ крови (в том числе подсчет тромбоцитов), определение концентрации креатинина, мочевины и Gb3 в крови, исследование тиреоидного профиля, коагулограмму, общий анализ мочи, исследование суточной мочи с определением креатинина, скорости клубочковой фильтрации и клиренса белка, исследование первой утренней порции мочи с определением креатинина и белка, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ и (или) МРТ сердца, МРТ/КТ головного мозга, исследование слуха, офтальмологическое обследование, исследование функции внешнего дыхания и оценку депрессии/тревоги [14].

Лечение

Еще около десяти лет назад лечение БФ заключалось лишь в поддерживающей терапии. В 2001 г. для проведения заместительной терапии было зарегистрировано два рекомбинантных ферментных лекарственных препарата – агалсидаза α (Реплагал) и агалсидаза β (Фабразим), которые были зарегистрированы как орфанные на особых условиях [20]. Это подразумевает недостаточное на момент регистрации лекарственного препарата количество данных о его эффективности в долгосрочной перспективе.

Агалсидаза β (Фабразим) является рекомбинантной формой α -галактозидазы А. После внутривенного введения агалсидаза β быстро уходит из системного кровотока и, очевидно, через маннозо-6-фосфатные и асиалогликопротеиновые рецепторы поступает в лизосомы эндотелиальных и паренхиматозных клеток. Препарат вводится из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 2 нед в виде внутривенной инфузии. Изначально приблизительно у половины пациентов могут развиваться инфузионные нежелательные реакции, чаще всего в виде лихорадки/озноба, а также одышки, ощущения сдавливания в горле, чувства стеснения в груди, гиперемии кожных покровов, зуда, крапивницы, отека лица, ринита, болей в животе, тошноты и рвоты, миалгии и пр. Реакции гиперчувствительности, обусловленные инфузией, уменьшаются при снижении скорости введения и при применении нестероидных противовоспалительных препаратов, антигистаминных препаратов и (или) глюкокортикостероидов. Практически у всех пациентов рано или поздно могут образовываться антитела класса IgG к агалсидазе β (особенно в течение первых 3 мес после начала лечения). У таких больных чаще возникают реакции гиперчувствительности.

Агалсидаза α (Реплагал) катализирует гидролиз глоботриаозилцерамида. Этот препарат производится на че-

ловеческой клеточной линии. Профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента, позволяет агалсидазе α специфически связываться с маннозо-6-фосфатными рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Нежелательные реакции аналогичны таковым при применении агалсидазы β .

В первых плацебоконтролируемых клинических исследованиях ФЗТ использовались суррогатные или краткосрочные клинические конечные точки при ограниченном периоде последующего наблюдения за участниками исследования; было установлено, что такие важные клинические показатели, как функция почек и масса левого желудочка, оставались стабильными или улучшались в течение 6 мес применения ФЗТ [2, 7, 11, 18, 22]. По мере внедрения ФЗТ в клиническую практику количество исследований с длительным наблюдением за пациентами и оценкой клинически значимых показателей стало увеличиваться. Вместе с тем, несмотря на доступность ферментных лекарственных препаратов на рынке уже в течение 10 лет, количество клинических исследований с оценкой долгосрочной эффективности ФЗТ, результаты которых были бы пригодны для проведения последующего метаанализа, довольно ограничено. В 2014 г. S.M. Rombach et al. провели метаанализ ряда исследований эффективности применения ФЗТ (как агалсидазы α , так и агалсидазы β) при БФ [20]. Согласно результатам этого метаанализа, ФЗТ не препятствует прогрессированию нарушений функции почек вне зависимости от тяжести течения заболевания. Однако применение заместительной терапии при БФ вне зависимости от исходной степени гипертрофии левого желудочка сердца у мужчин приводило к замедлению ее прогрессирования. У женщин с гипертрофией левого желудочка ФЗТ приводила к уменьшению ее выраженности, в то время как у женщин, не получавших специфическую терапию, масса левого желудочка оставалась стабильной. Также, согласно результатам вышеуказанного метаанализа, хотя ФЗТ не предотвращает поражение белого вещества головного мозга при БФ, однако приводит к снижению частоты новых осложнений со стороны центральной нервной системы, сердца и почек.

Необходимо отметить, что, по данным S.M. Sirrs et al., статистически значимого различия в достижении конечных точек между пациентами, применявшими агалсидазу α , и пациентами, получавшими агалсидазу β , не наблюдалось, в том числе при переходе с Фабразима на Реплагал [23]. Это представляется важным, так как стоимость препарата агалсидазы α существенно меньше, чем агалсидазы β .

Следует также отметить работу M. Beck et al., в которой был проведен сравнительный анализ скорости клубочковой фильтрации, индекса массы миокарда левого желудочка и уровня смертности между группой пациентов, получавших лечение агалсидазой α в течение 5 лет (данные Fabry Outcomes Survey – Анализ исходов болезни Фабри),

и группой нелеченых пациентов [1]. Всего были проанализированы данные 740 больных, получавших терапию агалсидазой α . Сравнительный анализ показал, что длительное применение этого лекарственного препарата привело к замедлению прогрессирования поражения почек и сердца и увеличению выживаемости у пациентов с БФ [1].

При БФ проводится также симптоматическая терапия нарушений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем.

Помимо ФЗТ для лечения БФ разрабатываются и иные подходы, например субстратредуцирующая терапия, применение активаторов остаточного фермента, терапия молекулярными шаперонами, применение ФЗТ-препаратов следующего поколения и генная терапия. В настоящее время проводятся клинические исследования 3-й фазы по безопасности и эффективности терапии одним из молекулярных шаперонов (Amicus, AT1001) [14]. Этот метод лечения направлен на стабилизацию функции дефектного фермента у некоторых пациентов с БФ.

С пациентом, страдающим БФ, необходимо провести детальную беседу о его заболевании. В первую очередь следует донести до пациента информацию о том, что лечение существует, и оно тем эффективнее, чем ранее начато, в частности ФЗТ следует начинать как можно раньше. При обсуждении необходимо обратить внимание больного на следующие аспекты [14].

1. X-сцепленный характер наследования БФ и важность обследования членов семьи пациента с этим заболеванием. В среднем у каждого пробанда может быть около пяти членов семьи с БФ. При обсуждении необходимо коснуться проблемы ложного отцовства, которое может обнаружиться при ДНК-тестировании. Болезнь Фабри следует рассматривать как X-сцепленное, а не как X-сцепленное рецессивное заболевание.

2. Симптомы БФ могут наблюдаться как у мужчин, так и у женщин – женщины не являются «только носителями» мутации.

3. Болезнь Фабри является прогрессирующим заболеванием, симптомы которого могут появиться уже в детстве. Средний возраст начала заболевания у мальчиков – 6–8 лет, у девочек – 9 лет. Вместе с тем возраст дебюта болезни может значительно варьировать даже среди членов одной семьи. Однако угрожающие жизни осложнения при этом заболевании в педиатрической практике наблюдаются редко.

4. Наличие методов генетического подтверждения диагноза БФ и возможные ограничения в применении методов лабораторной диагностики (например, активность фермента у гетерозиготных носительниц мутации может быть нормальной; степень остаточной активности фермента α -GAL не коррелирует с тяжестью клинических проявлений БФ; тип мутации также может не дать информации о тяжести заболевания).

5. Проблемы, связанные с генетическим обследованием на БФ клинически здоровых несовершеннолетних членов семьи.

6. Обследование на БФ потенциальных доноров почки (в особенности членов семьи пациента) до проведения пересадки.

7. Методы планирования семьи для профилактики рождения ребенка с БФ включают в себя донорство гамет, проведение пренатальной/предимплантационной диагностики.

8. Тератогенное действие часто применяемых при БФ симптоматических препаратов, таких как фенитоин, карбамазепин и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

9. Проблемы, связанные с приверженностью к лечению в виде внутривенных инфузий на протяжении всей жизни: вопросы медицинского страхования, формирование реалистичных ожиданий от проводимой терапии, необходимость применения дополнительных лекарственных препаратов и постоянное наблюдение, возможное увеличение массы тела.

10. Выявление риска потенциального злоупотребления теми или иными лекарственными препаратами. Так, в частности, пациенты могут самостоятельно бесконтрольно принимать обезболивающие препараты для облегчения выраженного болевого синдрома при БФ.

11. Возможное снижение самооценки и проблемы в сексуальной жизни вследствие внешних проявлений БФ, таких как ангиокератомы. Хронический болевой синдром и синдром повышенной усталости, вегетативная дисфункция могут провоцировать эректильные нарушения у мужчин.

12. Следует разъяснить пациенту доступные на сегодняшний день подходы к лечению БФ.

13. Необходимо учитывать, что, если для постановки правильного диагноза БФ потребовались годы, у пациента может быть значительно снижен уровень доверия к медицинским работникам.

14. Следует обратить внимание пациента на повышенный риск развития депрессии, тревоги и нарушений адаптационных функций (возможность осуществлять повседневную активность и поддерживать взаимоотношения с окружающими) при БФ.

15. Необходимо обсудить риск развития специфических психосоциальных проблем, связанных с БФ, например, тревоги, злости, синдрома отрицания, чувства вины, чувства безнадежности, влияния на самоидентификацию и взаимоотношения с семьей. Среди пациентов с БФ высок уровень безработицы и суицидов.

Заключение

Болезнь Фабри характеризуется высокой смертностью. Учитывая потенциальный положительный эффект от ранней ФЗТ (в частности, препаратом агалсидазы α Реплагал) и психосоциальных мероприятий, необходимо, чтобы

медико-генетические консультанты были насторожены относительно выявления и обследования лиц с подозрением на БФ. Это позволит значительно повысить возможное качество жизни пациентов с этим заболеванием и сократить медицинские расходы в будущем.

Список литературы

1. Beck M., Hughes D., Kampmann C. et al. The long-term effectiveness of agalsidase alfa in Fabry disease: a Fabry Outcome Survey analysis // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014. V. 37. P. 27–185.
2. Bierer G., Balfe D., Wilcox W.R., Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006. V. 29. P. 572–579.
3. Colombi A., Kostyal A., Bracher R. et al. Angiokeratoma corporis diffusum – Fabry’s disease // *Helv. Med. Acta.* 1967. V. 34. P. 67.
4. Desnick R.J., Ioannou Y.A., Eng C.M. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease // *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* / Ed. by C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly et al. 8th ed. N.Y.: Mc Graw-Hill, 2001. P. 3733–3774.
5. Desnick R.J., Brady R., Barranger J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy // *Ann. Intern. Med.* 2003. V. 138. P. 338–346.
6. Eng C.M., Desnick R.J. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human α -galactosidase A gene // *Hum. Mutat.* 1994. V. 3. P. 103–111.
7. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R. et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry’s disease // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 345. P. 9–16.
8. Ferri L., Guido C., la Marca G. et al. Fabry disease: polymorphic haplotypes and a novel missense mutation in the GLA gene // *Clin. Genet.* 2012. V. 81. P. 224–233.
9. Garman S.C., Garboczi D.N. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human α -galactosidase // *J. Mol. Biol.* 2004. V. 337. P. 319–335.
10. Germain D.P. Fabry disease // *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2010. V. 5. P. 30.
11. Hughes D.A., Elliott P.M., Shah 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. V. 94. P. 153–158.
12. Human gene mutation database. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>
13. Kornreich R., Desnick R.J., Bishop D.F. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene // *Nucleic Acids Res.* 1989. V. 17. P. 3301.
14. 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. V. 22. P. 555–564.
15. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females // *J. Med. Genet.* 2001. V. 38. P. 769–775.
16. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males // *J. Med. Genet.* 2001. V. 38. P. 750–760.
17. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders // *JAMA.* 1999. V. 281. P. 249–254.
18. Moore D.F., Altarescu G., Herscovitch P., Schiffmann R. Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease // *BMC Neurol.* 2002. V. 2. P. 4.
19. Pereira F.S., Jardim L.B., Netto C.B. et al. Genomic analysis of Brazilian patients with Fabry disease // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007. V. 40. P. 1599–1604.
20. 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 // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014. V. 37. P. 341–352.
21. Schiffmann R. Fabry disease // *Pharmacol. Ther.* 2009. V. 122. P. 65–77.
22. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2001. V. 285. P. 2743–2749.
23. Sirrs S.M., Bichet D.G., Casey R. et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative // *Mol. Genet. Metab.* 2014. V. 111. P. 499–506.
24. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M. et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. V. 79. P. 31–40.
25. Waldek S., Patel M.R., Banikazemi M. et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry // *Genet. Med.* 2009. V. 11. P. 790–796.
26. Wang R.Y., Bodamer O.A., Watson M.S., Wilcox W.R. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals // *Genet. Med.* 2011. V. 13. P. 457–484. ●