

© Доминик П. Гермэйн, 2012
УДК 616.05-003.871-006.31:612.6.05

Д.П. Гермэйн^{1,2}

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

D.P. Germain

FABRY DISEASE

¹University of Versailles – St Quentin en Yvelines (UVSQ), Faculté de Médecine Paris – Ile de France Ouest (PIFO), 78035 Versailles, France.

²Division of Medical Genetics, CHU Raymond Poincaré (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris), 92380 Garches, France

РЕФЕРАТ

Болезнь Фабри (БФ) представляет собой прогрессирующее наследственное, сцепленное с X-хромосомой нарушение метаболизма гликофинголипидов, обусловленное снижением или полным отсутствием активности лизосомальной α -галактозидазы А. БФ встречается у представителей всех без исключения этнических групп, но опубликованные данные о встречаемости БФ – 1 на 100000 могут быть, вероятно, ниже истинной распространенности данного заболевания. При классическом варианте болезни у гемизиготных мужчин с отсутствием остаточной активности α -галактозидазы А могут иметься все характерные симптомы – неврологические (боль), кожные (ангиокератома), почечные (протеинурия, почечная недостаточность), сердечно-сосудистые (кардиомиопатия, аритмия), а также кохлеовестибулярные и цереброваскулярные (транзиторные ишемические атаки, инсульты), тогда как у гетерозиготных женщин симптомы обычно варьируют от очень мягких до тяжелых. Считается, что недостаточность активности лизосомальной α -галактозидазы А приводит к прогрессивному накоплению в лизосомах глоботриозилцерамида, что и запускает каскад клеточных процессов. Обнаружение значимой недостаточности α -галактозидазы является определяющим при постановке диагноза у гемизиготных мужчин. Иногда ферментный анализ помогает в обнаружении гетерозигот, однако нередко не позволяет сделать окончательный вывод из-за случайной инактивации X- хромосомы, в связи с чем проведение молекулярных исследований (генотипирование) у женщин является обязательным. У пациентов детского возраста необходимо исключение других возможных причин болевого синдрома, таких как ревматоидный артрит и невралгические боли. У взрослых в ряде случаев требуется проведение дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом. Пренатальная диагностика, осуществляемая путём установления активности ферментов или исследования ДНК в ворсинах хориона или культивированных амниотических клетках, по этическим причинам проводится только у плодов мужского пола. Возможна также преимплантационная диагностика. Однако существование атипичных вариантов и широкая доступность специфической терапии существенно затрудняют генетическое консультирование. Не так давно был предложен специфический метод лечения – заместительная ферментная терапия, заключающаяся в использовании рекомбинантной человеческой α -галактозидазы А, но анализ её отдалённых результатов пока не завершён. Традиционное лечение включает использование анальгетиков для облегчения болевого синдрома, нефропротективной (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента и блокаторы АТ1-рецепторов) и антиаритмической терапии, а для пациентов с терминальной почечной недостаточностью – диализа и трансплантации почки. С возрастом прогрессирует повреждение жизненно важных органов и систем, с развитием, на определенном этапе, их функциональной недостаточности. Терминальная почечная недостаточность, угрожающие жизни сердечно-сосудистые или цереброваскулярные осложнения сокращают продолжительность жизни мужчин и женщин, не получающих терапии, в сравнении с общей популяцией на 20 и 10 лет соответственно. Наряду с тем, что существуют веские доказательства того, что длительная ферментная терапия может замедлять прогрессирование заболевания, необходимо подчеркнуть важность применения дополнительных методов лечения и возможности разработки пероральной терапии, что стимулирует исследования в области действующих на активные участки, шаперонов.

Ключевые слова: болезнь Фабри, патофизиология, генетика, α -галактозидаза, лечение.

ABSTRACT

Fabry disease (FD) is a progressive, X-linked inherited disorder of glycosphingolipid metabolism due to deficient or absent lysosomal α -galactosidase A activity. FD is pan-ethnic and the reported annual incidence of 1 in 100,000 may underestimate the true prevalence of the disease. Classically affected hemizygous males, with no residual α -galactosidase A activity may display all the characteristic neurological (pain), cutaneous (angiokeratoma), renal (proteinuria, kidney failure), cardiovascular (cardiomyopathy, arrhythmia), cochleo-vestibular and cerebrovascular (transient ischemic attacks, strokes) signs of the disease while heterozygous females have symptoms ranging from very mild to severe. Deficient activity of lysosomal α -galactosidase A results in progressive accumulation of globotriaosylceramide within lysosomes, believed to trigger a cascade of cellular events. Demonstration of marked α -galactosidase A deficiency is the definitive method for the diagnosis of hemizygous males. Enzyme analysis may occasionally help to detect heterozygotes but is often inconclusive due to random X-chromosomal inactivation so that molecular testing (genotyping) of females is mandatory. In childhood, other possible causes of pain such as rheumatoid

Dominique P Germain University of Versailles - St Quentin en Yvelines (UVSQ), Faculté de Médecine Paris - Ile de France Ouest (PIFO), 78035 Versailles, France. E-mail: dominique.germain@rpc.aphp.fr

Статья публикуется по правилам журнала *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30; и с разрешения автора.

arthritis and 'growing pains' must be ruled out. In adulthood, multiple sclerosis is sometimes considered. Prenatal diagnosis, available by determination of enzyme activity or DNA testing in chorionic villi or cultured amniotic cells is, for ethical reasons, only considered in male fetuses. Pre-implantation diagnosis is possible. The existence of atypical variants and the availability of a specific therapy singularly complicate genetic counseling. A disease-specific therapeutic option – enzyme replacement therapy using recombinant human α -galactosidase A – has been recently introduced and its long term outcome is currently still being investigated. Conventional management consists of pain relief with analgesic drugs, nephroprotection (angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers) and antiarrhythmic agents, whereas dialysis or renal transplantation are available for patients experiencing end-stage renal failure. With age, progressive damage to vital organ systems develops and at some point, organs may start to fail in functioning. End-stage renal disease and life-threatening cardiovascular or cerebrovascular complications limit life-expectancy of untreated males and females with reductions of 20 and 10 years, respectively, as compared to the general population. While there is increasing evidence that long-term enzyme therapy can halt disease progression, the importance of adjunctive therapies should be emphasized and the possibility of developing an oral therapy drives research forward into active site specific chaperones.

Key words: Fabry disease, pathophysiology, genetics, alpha-galactosidase, therapy.

1. Название заболевания и его синонимы

Болезнь Фабри

Болезнь Андерсона–Фабри

Недостаточность α -галактозидазы А

Диффузная ангиокератома тела (*Angiokeratoma corporis diffusum*)

Церамидный тригексозидоз

Синдром Руитер-Помпен-Виерса (Ruiter-Pompen-Wyers);

Болезнь Свилей-Клионски (Sweeley-Klionsky)

II. Определение

Болезнь Фабри (FD, OMIM 301500) [1, 2] представляет собой прогрессирующий врождённый дефект метаболизма, в генезе которого, особенно на ранних стадиях, важную роль играют клеточная дисфункция и патология микрососудов, обусловленные накоплением гликофинголипидов в лизосомах [3]. Снижение или полное отсутствие активности лизосомальной экзагликогидролазы α -галактозидазы А (α -D-галактозид галактогидролаза, ЕС 3.2.1.22; α -гал А) [4, 5] приводит к прогрессивному накоплению глоботриаозилцерамида (Gb3 или GL-3, также известного как церамидтригексозид или ЦТГ) и родственных ему гликофинголипидов (галабиозилцерамид) в лизосомах [6], представленных в различных типах клеток, включая эндотелиальные клетки капилляров, клетки почек (подоциты, клетки канальцев, клетки гломерулярного эндотелия, мезангиальные и интерстициальные клетки), сердца (кардиомиоциты и фибробласты) и нервные клетки [7]. Заболевание начинается на стадии эмбрионального развития и может проявляться уже в грудном возрасте [8, 9]. Однако по сравнению с множеством других лизосомальных болезней накопления [10, 11] большинство пациентов не имеют клинических симптомов в течение первых лет жизни. Считается, что при БФ лизосомальное накопление и клеточная дисфункция являются пусковыми факторами каскада событий, включающего гибель клеток, нарушение энерге-

тического метаболизма [12–14], поражение микрососудов [15], дисфункцию K(Ca) 3.1 -каналов в эндотелиоцитах [16], окислительный стресс [17], нарушение созревания аутофагосом [18], ишемию тканей и, самое главное, развитие необратимого фиброза тканей сердца [19–21] и почек [22]. Первые симптомы появляются в возрасте 3–10 лет, у девочек, обыкновенно, несколько позднее, чем у мальчиков [23, 24]. В процессе взросления повреждение систем жизненно важных органов прогрессирует одинаково у обоих полов [24], приводя в конечном итоге к органной недостаточности. Терминальная почечная недостаточность, а также сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения приводят к сокращению продолжительности жизни [25–27].

В течение долгого периода времени БФ считалась «заболеванием взрослых», при котором у большинства, если не у всех больных мужского пола, имел место «классический» фенотип. Позднее были введены дополнительные классификации, включавшие «сердечный» [28, 29] и «почечный» [30] варианты для пациентов с доминирующей или исключительной заинтересованностью сердца и почек соответственно. Гетерозиготные женщины, напротив, ошибочно считались «носителями дефектного гена», более или менее защищенными от появления симптомов болезни. Однако получение новых данных о естественном течении болезни позволяет считать, что более правильным будет считать БФ заболеванием с широким спектром гетерогенно прогрессирующих клинических фенотипов от «классического» тяжелого фенотипа у мужчин до, казалось бы, бессимптомного течения заболевания, иногда наблюдаемого у женщин, и наличием различных промежуточных вариантов. Клинические проявления заболевания у большинства гетерозиготных женщин развиваются по пока неустановленным механизмам [24, 31, 32], и поражение жизненно важных органов, вклю-

чая почки, сердце и/или мозг, появляется на 10 лет позже, чем у мужчин [24].

III. Эпидемиология

БФ относится к группе 50 генетически различных заболеваний, биохимически относящихся к лизосомальным болезням накопления. Каждое заболевание обусловлено врожденным нарушением метаболизма, причиной которого является моногенный дефект, приводящий в конечном итоге к дефициту лизосомального фермента(ов). БФ встречается среди представителей всех этнических групп, однако, учитывая её редкость, установление действительной частоты встречаемости является трудной задачей. Заболеваемость в общей популяции варьирует от 1 на 476000 [33] до 1 на 117000 [34], что, вероятно, существенно меньше истинной распространённости БФ (табл.1).

Так, проект скрининга новорожденных выявил неожиданно высокую распространенность этого заболевания, до 1 на $\approx 3,100$ новорожденных в Италии [35], и установил удивительно высокую частоту новорожденных мужского пола с БФ (приблизительно 1 на 1500) в Тайване, причем 86% имели скрытую сплайсинговую мутацию IVS4+919G>A,

ранее обнаруженную у пациентов с фенотипом с поздним поражением сердца [36] (см. табл.1) Интронная мутация IVS4+919>A также была выявлена у ряда взрослых пациентов из Тайваня, страдающих идиопатической гипертрофической кардиомиопатией [37].

IV. Клиническая картина

A. Ранние симптомы: Болезнь Фабри в детском возрасте

На начальных этапах происходит повреждение мелких нервных волокон периферической соматической [38] и вегетативной [39] нервных систем, с появлением соответствующей симптоматики у мальчиков обычно в более раннем возрасте, чем у девочек [23, 40-42]. Боль, являющуюся одним из самых ранних симптомов БФ, описывают от 60 до 80% пациентов обоих полов [23, 43]. Описано два вида боли: периодические кризы («кризы Фабри»), характеризующиеся мучительной жгучей болью, возникающей в нижних конечностях и распространяющейся вглубь и иррадиирующей в другие части тела; а также хроническая боль, характеризующаяся наличием парестезий в виде покалывания и жжения [44]. Кризы Фабри могут провоциро-

Таблица 1

Исследования распространенности болезни Фабри

Методы	База исследования	Оцениваемый период	Общее число случаев	Количество на 100000	Страна и ссылка
Распространенность при рождении (отношение постнатальных и пренатальных энзимных диагнозов к числу родов)	Два центра, выполняющие все энзимные анализы в Австралии	1980–1996	36	0,85	Австралия [34]
Распространенность при рождении (отношение числа случаев при рождении за определенный период времени к общему числу рожденных живыми за этот же период)	Все лаборатории, занимающиеся пре- и постнатальной диагностикой лизосомальных болезней накопления в Нидерландах	1970–1996	27	0,21	Нидерланды [33]
Распространенность облигатных носителей	Исследование семейного анамнеза с использованием данных регистра UK AFD	1980–1995	60	0,29	Великобритания (только женщины) [26]
Распространенность	Данные региональных генетических центров и центральных энзимных лабораторий, данные лечащих врачей	1980–1995	98	0,27	Великобритания (только мужчины) [425]
Распространенность при рождении (отношение числа случаев при рождении за определенный период времени к общему числу рожденных живыми за этот же период)	Два главных центра, занимающихся диагностикой сфинголипидозов методом энзимного анализа у пациентов до 5 лет с подозрением на лизосомальные болезни накопления	1997–2002	1	0,015	Турция [426]
Распространенность при рождении (отношение постнатальных и пренатальных энзимных диагнозов к числу родов) в северной Португалии	Один центр, обеспечивающий пре- и постнатальную диагностику лизосомальных болезней накопления в Португалии	1982–2001	1	0,12	Северная Португалия [427]
Неонатальный скрининг	Северная Италия	2004–2006	12	30	Италия [35]
Неонатальный скрининг	Тайвань	2006–2008	73	80	Тайвань [36]

Таблица 2

Ранние симптомы болезни Фабри

Органы/системы	Симптомы
Нервная система	Акропарестезии Нейрональная тугоухость Непереносимость жары Потеря слуха, шум в ушах
ЖКТ	Тошнота, рвота, диарея, Метеоризм и боли после еды, раннее чувство насыщения, Проблема набора массы тела
Кожа	Ангиокератомы Гипогидроз
Глаза	Помутнение роговицы и хрусталика Васкулопатия (ретины, конъюктива)
Почки	Микроальбуминурия, протеинурия Нарушение концентрационной функции Гиперфльтрация Повышение экскреции Gb ₃ с мочой
Сердце	Снижение вариабельности сердечного ритма, аритмии ЭКГ-аномалии (укорочение интервала PQ) Недостаточность клапанного аппарата умеренной степени

ваться лихорадкой, физической нагрузкой, утомлением, стрессом, а также быстрой сменой температуры [45]. В тех случаях, когда кризы спровоцированы или же сопровождаются лихорадкой, у пациентов обычно отмечается ускорение СОЭ в клиническом анализе крови. Наличие болевого синдрома при БФ серьёзным образом снижает качество жизни пациентов [46, 47]. Необходимо исключать и другие возможные причины болевого синдрома, такие как ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, болезнь Рейно, системная красная волчанка (СКВ), и невралгические боли, обусловленные процессом роста (зачастую являющиеся ошибочным диагнозом у детей, страдающих БФ) (табл. 2).

Интенсивность болевого синдрома может уменьшаться у взрослых, поэтому важно при первичной диагностике взрослых пациентов анализировать историю болезни на наличие парестезий нижних конечностей в детстве [48].

Среди ранних симптомов, появившихся в детстве и сохраняющихся у взрослого, стоит отметить заинтересованность желудочно-кишечного тракта – частую, но недооцениваемая манифестация БФ [49]. Пациенты могут предъявлять жалобы на боли в животе (часто после еды), жидкий стул, тошноту и рвоту, являющиеся главными причинами анорексии [50]. Вышеуказанная симптоматика может быть обусловлена отложением Gb₃ в вегетативных ганглиях кишечника и кровеносных сосудах брыжейки [51]. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с синдромом раздражённой кишки, преимущественно проявляющимся диареей [50].

Полное отсутствие потоотделения (ангидроз) [52] или сниженное потоотделение (гипогидроз) [53] с уменьшением импеданса кожи [54] являются серьёзной проблемой для пациентов и могут становиться причиной непереносимости жары [55] и физических нагрузок [51, 56].

Наиболее заметным ранним признаком БФ являются ангиокератомы и группы красно-фиолетовых приподнимающихся над поверхностью кожи очагов (рис. 1), обычно располагающихся на ягодицах, в паховой области, в области пупка и на верхних участках бёдер, а также, в некоторых случаях, и на слизистых оболочках, в частности на слизистой полости рта. Гистологически указанные кожные повреждения представляют собой небольшие поверхностные ангиомы, возникающие вследствие массивного повреждения эндотелиоцитов сосудов кожи, с развитием дилатации сосудов дермы (рис. 2). Участки поражения могут располагаться по отдельности или группами, их размер и количество увеличиваются с возрастом [53, 56, 57]. Сообщается также о встречаемости телеангиоэктазий [53, 55] и подкожного отёка [58].

Изменения роговицы («*cornea verticillata*») встречаются часто, но редко влияют на остроту зрения и легко определяются при исследовании с помощью щелевой лампы. Часто наблюдается извитость сосудов сетчатки.

Одним из ранних симптомов является звон в ушах, и есть сообщения о потере слуха у детей [59].

Нередко отмечаются хроническая усталость и трудности с набором массы тела, особенно у подростков. У пациентов детского возраста, мужского пола, страдающих БФ, также наблюдается неишемический приапизм.

Несмотря на фактическое отсутствие нарушения функций жизненно важных органов, вышеуказанные симптомы по отдельности или в совокупности могут серьёзным образом ухудшать качество жизни пациентов детского возраста, ограничивают их физическую активность и процесс социализации [60]. Ранние симптомы БФ представлены в табл. 2.

Ранние признаки поражения сердца и сосудов головного мозга могут выявляться в подростковом периоде у пациентов обоих полов. Обнаружено вовлечение синусового узла и проводящей системы сердца (например, укорочение PQ-интервала, аритмии, уменьшение вариабельности сердечного ритма, умеренная клапанная недостаточность) [61]. Хотя и редко, при магнитно-резонансной томографии (МРТ), в молодом возрасте можно обнаружить признаки микрососудистых ишемических поражений головного мозга [62].

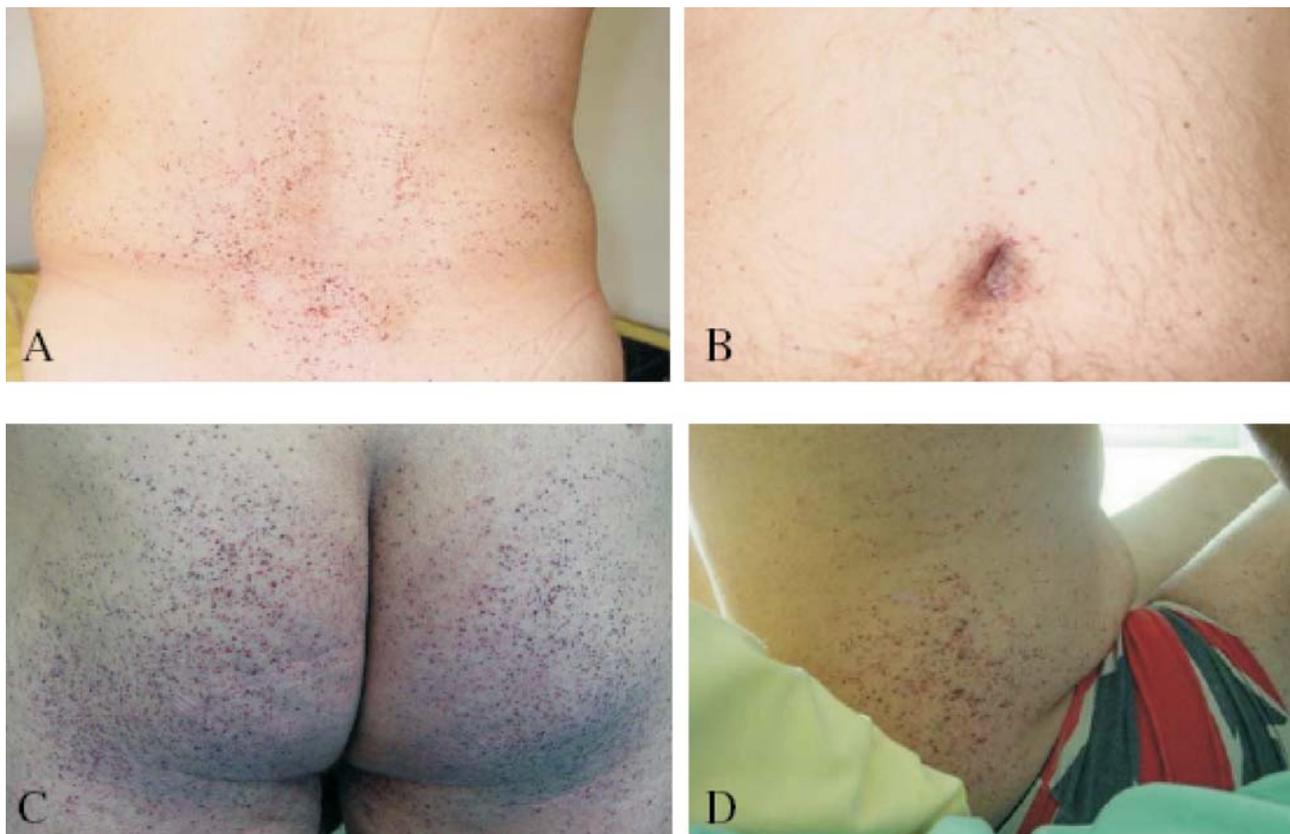


Рис. 1. Ангиокератомы: ангиокератомы – небольшие, приподнимающиеся над поверхностью кожи пятна тёмно-красного цвета, число и размеры которых могут увеличиваться с возрастом, и которые могут появляться по отдельности или группами. В типичных случаях они располагаются на поясничной области (А), ягодичных областях (С), в области паха, по фланкам (D) и на коже проксимальных отделов бёдер, но их распространенность может быть ограничена какой-то конкретной локализацией, например пупок (В).

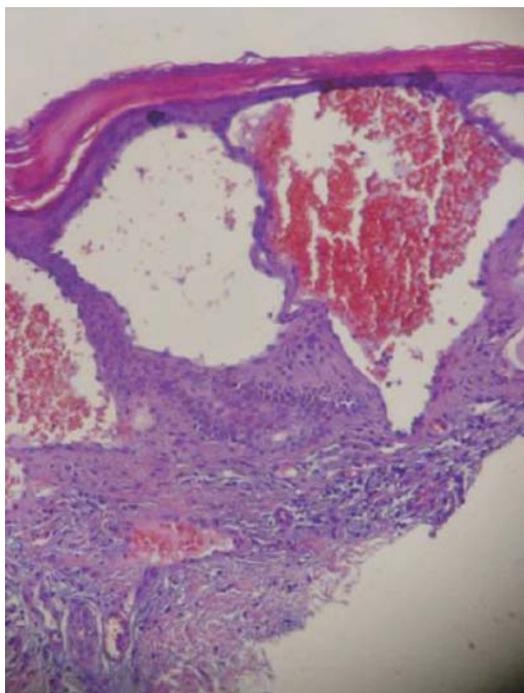


Рис. 2. Биопсия кожи (световая микроскопия): гистологически типичное поражение кожи представляет собой небольшую поверхностную ангиому, образовавшуюся вследствие суммарного повреждения клеток сосудов дермы, с последующей дилатацией сосудов. С разрешения Dr. Juan M. Politei, Buenos Aires, Argentina.

Естественное течение нефропатии при болезни Фабри у детей и подростков в настоящее время остается недостаточно изученным. Признаками раннего, зачастую скрыто текущего, прогрессирующего поражения почек являются микроальбуминурия и протеинурия, развивающиеся не раньше второго десятилетия жизни [63–65]. При гистологическом исследовании почечных биоптатов у детей, ещё до появления микроальбуминурии могут выявляться потенциально необратимые изменения в клубочках, интерстициальных канальцах и сосудистых структурах [65]. Имеются данные о слиянии ножковых отростков подоцитов, указывающие на фокально-сегментарный гломерулосклероз. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в детском возрасте отмечается довольно редко, однако, может появляться уже в подростковом периоде [56, 66]. Исследования функции почек у детей, страдающих БФ, проводились, используя расчетную СКФ, на основе концентрации креатинина. Широко используемая оригинальная формула Шварца (Schwartz) [67] существенно завышает СКФ и имеет низкую точность, тогда как новая сокращённая формула Шварца [68] дает доволь-

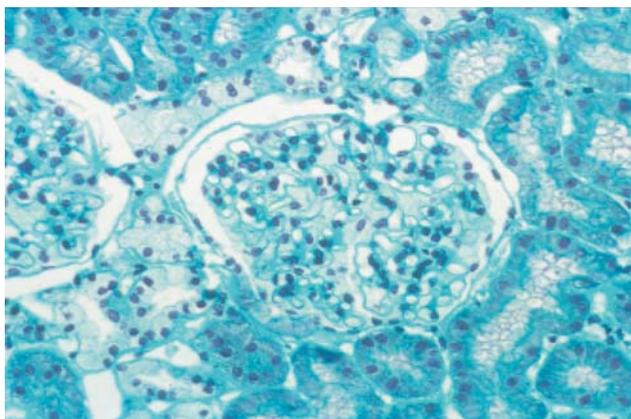


Рис. 3. Биопсия почек (световая микроскопия). Вид клубочка при болезни Фабри при малом увеличении (толстоигольная биопсия). Ув. $\times 320$. С разрешения Dr. Marie-Claire Gubler, Paris, France.

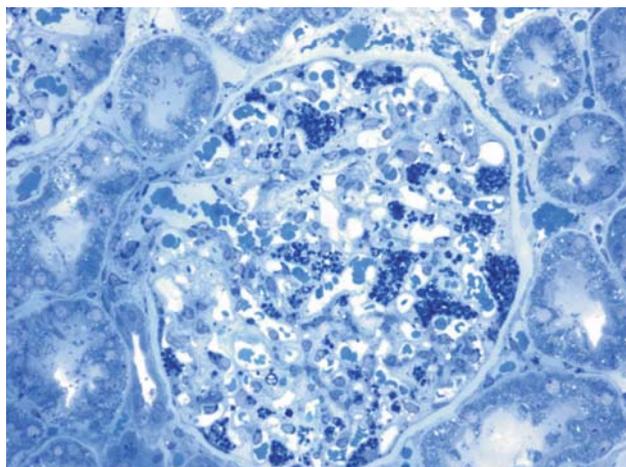


Рис. 4. Биопсия почек (световая микроскопия). Пурпурная окраска указывает на подоциты, содержащие наибольшее количество депозитов Gb3 в почке. С разрешения Dr Laura Barisoni, New York University, NY, USA.

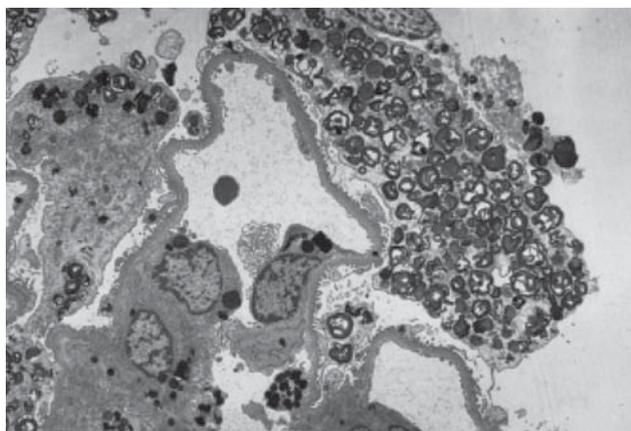


Рис. 5. Биопсия почки. При электронной микроскопии в лизосомах выявляются массивные депозиты гликофосфолипидов. С разрешения Dr Marie-Claire Gubler, Paris, France.

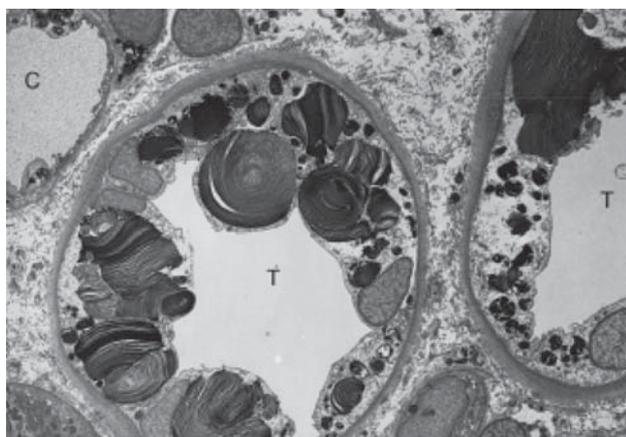


Рис. 6. Биопсия почки (электронная микроскопия). Включения гликофосфолипидов различного размера и формы в клетках дистальных канальцев почки при болезни Фабри.

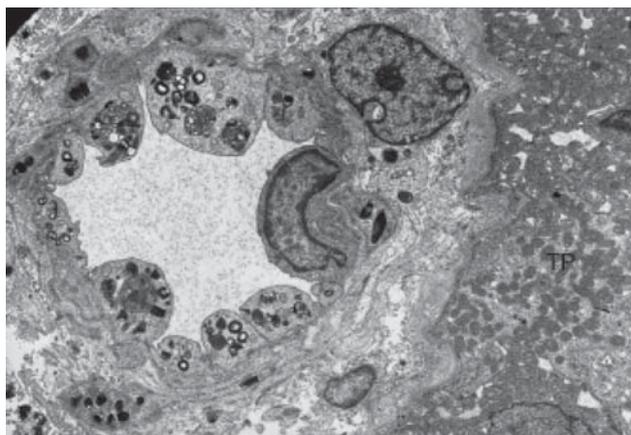


Рис. 7. Биопсия почки (электронная микроскопия). Включения гликолипидов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках почечных артериол. В проксимальных канальцах каких-либо депозитов не выявлено. Ув. $\times 8200$. С разрешения Dr. Marie-Claire Gubler, Paris, France.

но хорошие результаты, завышая величину СКФ в среднем на 5,3 мл/мин/1,73 м², что лишь немного превышает таковую для формулы Кунахана-Барра

(Counahan-Barratt) [69]. Новая сокращённая формула Шварца должна заменить её оригинальный вариант при рутинной оценке функции почек у детей с БФ [70]. Использование принятых в настоящее время формул расчета СКФ на основе уровня креатинина ограничено в связи с их невысокой точностью в так называемой «слепой» зоне, когда при еще нормальных значениях креатинина СКФ может быть существенно снижена. Таким образом, когда изменение СКФ может существенно влиять на режим лечения, рекомендуется определение СКФ с применением дополнительных методик.

В. Поражение почек

Как и другие черты болезни, заинтересованность почек в патологическом процессе увеличивается с возрастом. У классического пациента с БФ причиной поражения почек является отложение Gb₃ в эндотелии клубочков, клетках мезангия, интерстиция и в подоцитах (рис. 3, 4), являющихся,

конечно, дифференцированными эпителиальными клетками, аккумулирующими в своих лизосомах множество миелиноподобных включений (рис. 5). Описано слияние ножковых отростков подоцитов. Накопление гликофинголипидов происходит также в эпителии петли Генле и дистальных трубочек (рис. 6), а также в эндотелиальных и гладкомышечных клетках почечных артериол (рис. 7) [63, 71].

Поражение почек часто дебютирует микроальбуминурией, трансформирующейся в протеинурию на втором и третьем десятилетиях жизни, что, как и при диабетической нефропатии, считается признаком прогрессирования поражения почек при БФ. С возрастом уровень протеинурии нарастает [72]. Развивается изостенурия, сопровождаемая нарушениями канальцевой секреции, экскреции и реабсорбции. На начальных этапах компенсаторная гломерулярная гиперфльтрация может маскировать почечную дисфункцию, но как только происходит повреждение критического числа нефронов, отмечается прогрессирующее снижение функции почек. В результате в третьей и четвертой декадах жизни функция почек обычно постепенно ухудшается, нарастает азотемия [73]. Доминирующие на этом этапе в рамках активности заболевания фиброз, склероз и атрофия канальцев являются предикторами развития терминальной стадии заболевания почек, что обычно происходит у пациентов мужского пола на 4–5-й декадах жизни [25, 74]. Поражение почек при БФ является основным предиктором заболеваемости и смертности, ассоциированных с БФ. Прогрессирование заболевания с развитием терминальной почечной недостаточности и уремии, при отсутствии заместительной почечной терапии, является основной причиной смерти у пациентов мужского пола с БФ, не получавших лечения [25].

Оценка функции почек, которая должна проводиться у каждого пациента, включает определение уровня креатинина плазмы, цистатина С, оценку СКФ, определение общего белка, (микро)альбуминурии, а также уровня экскреции NaCl. На ранних стадиях вовлечения почек в патологический процесс необходимым является количественное определение СКФ [75]. Практичным является определение отношения креатинин/белок разовой порции мочи и оценка СКФ по MDRD. Оценка степени протеинурии и СКФ может быть использована для определения стадии ХБП, как описано в рекомендациях K/DOQI [51]. Биопсия почки может быть полезна при начальной диагностике и при атипичной клинической картине. Повторные нефробиопсии могут понадобиться в случае прогрессировании забо-

левания или для оценки эффективности проводимого лечения [71]. В этой связи следует отметить, что с прогрессированием нефропатии у мужчин и женщин с БФ строго ассоциирована суточная экскреция белка [76, 77].

С. Поражение сердца

Признаки поражения сердца, в том числе гипертрофия левого желудочка, аритмии, стенокардия и сердечная недостаточность, отмечаются приблизительно у 40–60% пациентов, страдающих БФ [25, 78–81]. Причинами аритмий и снижения вариабельности сердечного ритма являются вовлечение в патологический процесс синусового узла, проводящей системы сердца, а также дисбаланс тонуса симпатической и парасимпатической нервных систем. Характерно наличие концентрической гипертрофии левого желудочка, как правило, необструктивной, и диастолической дисфункции, причем более выраженное у мужчин по сравнению с женщинами. Ишемия и инфаркт миокарда являются следствием дисфункции сосудов коронарного русла [82]. С возрастом прогрессирует фиброз миокарда, как интерстициальный, так и заместительный [21, 83]. Заместительный фиброз почти всегда начинается в области заднелатеральной стенки и в срединных отделах миокарда. В терминальной стадии заболевания трансмуральный заместительный фиброз вызывает постепенное снижение сократительной функции сердца с развитием застойной сердечной недостаточности [19, 84–86]. Развитие злокачественных аритмий является причиной большого числа летальных исходов у пациентов с БФ [81, 86, 87].

Структурные изменения левого желудочка

У пациентов с БФ часто встречаются структурные аномалии левого желудочка (ЛЖ), которые могут быть обнаружены при эхокардиографии (рис. 8, 9) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (рис. 10) [19, 78–80]. Особенно важным в диагностическом плане является измерение толщины межжелудочковой перегородки, поскольку с возрастом, по мере развития заместительного фиброза, задняя стенка миокарда может истончаться. Наиболее распространённым структурным изменением является концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [78]. Тем не менее, несмотря на вышеперечисленные структурные изменения миокарда, систолическая функция сердца в основном сохранна при ее оценке стандартными методами [19, 78–80, 84, 88]. Кардиомиопатия при БФ характеризуется снижением скорости сокращения и расслабления миокарда при тканевой доплерографии (рис. 11, 12), иногда выявляемым даже до развития ГЛЖ.



Рис. 8. Эхокардиография. Парастеральная длинная ось показывает диффузную гипертрофию левого желудочка с увеличением толщины перегородки. С разрешения Dr. Albert A. Hagege, Univercity Rene Descustec, Paris, France.

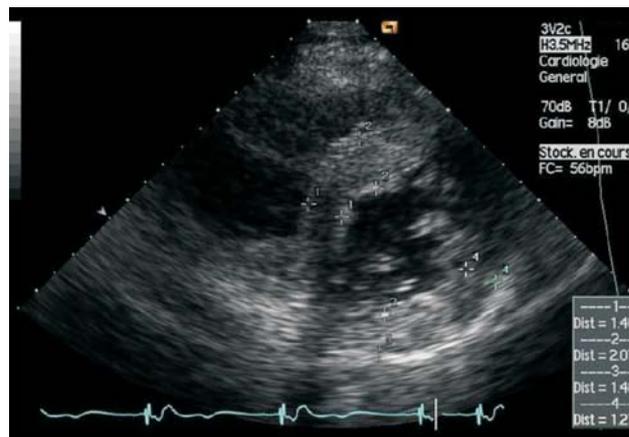


Рис. 9. Эхокардиография. Парастеральная короткая ось демонстрирует гипертрофию левого желудочка. С разрешения Dr. Alber A. Hagege, Univercity Rene Descustec, Paris, France.

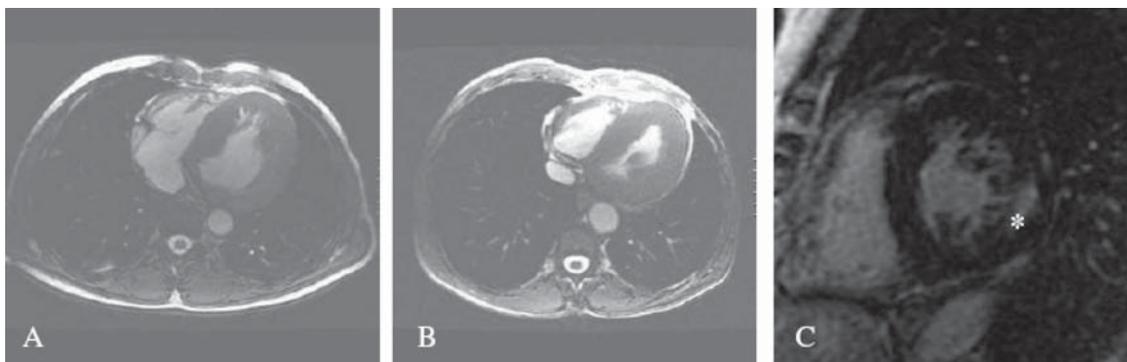


Рис. 10. МРТ сердца для оценки гипертрофии левого желудочка и фиброза. А: гипертрофия левого желудочка у пациента 51 года мужского пола с цереброваскулярными поражениями и терминальной почечной недостаточностью (диализ). В: гипертрофическая кардиомиопатия у пациента мужского пола 56 лет с аритмией, лейкоариозом, с трансплантированной почкой. С: поздний захват гадолиния у пациентки 63 лет с терминальной почечной недостаточностью (диализ).

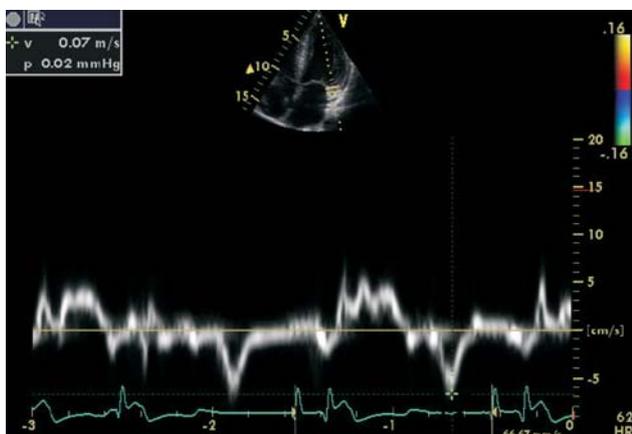


Рис. 11. Тканевая доплерография митрального кольца: практически нормальная систолическая функция. С разрешения Dr. Albert A. Hagege, Univercity Rene Descustec, Paris, France.

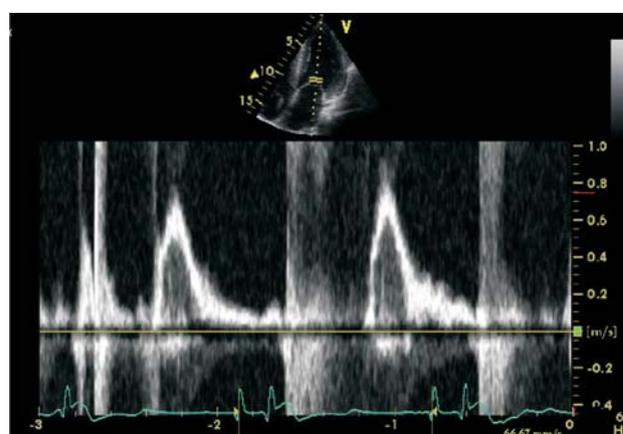


Рис. 12. Допплерография: практически нормальная функция (тот же пациент, что и на рис. 10). С разрешения Dr. Albert A. Hagege, Univercity Rene Descustec, Paris, France.

Метод тканевой доплер-эхокардиографии может обеспечить преคลินิกую диагностику кардиомиопатии, ассоциированной с БФ [89, 90], с оценкой функции миокарда в режиме скорости деформации при тканевой доплер-эхокардиографии путем определения радиальной и продольной деформации миокарда (см. рис. 11, 12) [91].

Структурные изменения правого желудочка
 Типичным структурным изменением правого желудочка (ПЖ) при БФ является его гипертрофия (ГПЖ) с нормальным размером камеры, сохраненной систолической и нарушенной диастолической функцией. По данным проведенного тщательного эхокардиографического обследования 58 пациен-

тов с БФ (средний возраст 40 ± 16 лет), ГПЖ была выявлена у 40% больных, с одинаковой частотой для пациентов обоих полов [92]. У двух третей пациентов с ГЛЖ также выявлялась ГПЖ. Дилатация ПЖ не была обнаружена ни в одном из случаев. При оценке наполнения ПЖ у 47% из 45 пациентов отмечалась диастолическая дисфункция ПЖ, ассоциированная с наличием ГПЖ. Также была установлена значимая корреляция между толщиной стенки ПЖ, возрастом больного и индексом массы левого желудочка (ИМЛЖ) [92]. По данным другого исследования, степень заинтересованности ПЖ при БФ была связана со стадией левожелудочковой кардиомиопатии [93]. Вовлечение в патологический процесс ПЖ при БФ весьма распространено и прогрессирует, в конечном итоге, до тяжелой диастолической дисфункции. Эти данные могут объяснить, почему у пациентов с сохранной функцией ЛЖ часто отмечаются снижение толерантности к физической нагрузке, органомегалия и лимфедема [94].

Электрокардиографические отклонения

Электрокардиографические отклонения (ЭКГ) у пациентов с БФ наблюдаются часто и включают изменения вольтажа и реполяризации, обусловленные ГЛЖ и /или его ремоделированием, депрессию сегмента ST и инверсию зубца T [95]. К другим изменениям относятся укорочение интервала PQ ($< 0,12$ мс) [96], обусловленное уменьшением длительности зубца P, увеличение комплекса QRS, удлинение интервала QT_c, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия [97], блокады атрио-вентрикулярного (АВ) узла [98], блокады ножек пучка Гиса [99] и аритмии (рис. 13) [19, 78–81]. В связи с этим полезно и рекомендуется выполнение 24-часового холтеровского ЭКГ-мониторирования как в начале, так и во время проведения заместительной энзимной терапии (ЗЭТ) (рис. 14). Клинические проявления поражения сердца, наблюдаемые у пациентов с классической формой БФ, также наблюдаются и у пациентов с кардиальным вариантом БФ [28, 100].

Поражение клапанного аппарата. Хотя раньше сообщалось о высокой частоте встречаемости пролапса митрального клапана у пациентов с БФ [101], это не подтверждается данными последних исследований [80, 102].

Поражение коронарных сосудов. У пациентов с БФ отмечается значительное снижение резерва перфузии миокарда [103], а также нарушение функции микроциркуляторного русла [82].

Толерантность к физическим нагрузкам. Толерантность к физическим нагрузкам снижена по

сравнению с расчетными показателями на основе популяционных данных [104, 105].

Вегетативная дисфункция. У пациентов с БФ имеется вегетативная дисфункция, но обычно она не проявляется клинически явными ортостатическими реакциями [106].

Дилатация корня аорты. БФ ассоциирована с высоким риском развития дилатации корня аорты у пациентов мужского пола [107]. Так, при обследовании 71 гемизиготного пациента мужского пола расширение корня аорты было обнаружено у 24% и статистически ассоциировалось с наличием долихоэктатической базилярной артерии ($p=0,008$) (Germain DP, не опубликованные данные) (рис. 15, 16) [107].

Д. Цереброваскулярные нарушения

За характерными ранними признаками БФ в виде периферической нейропатии [38, 108, 109] у взрослых следует развитие цереброваскулярных осложнений и вегетативной дисфункции. Некоторые из наиболее тяжелых неврологических проявлений БФ являются следствием мультифокального поражения микроциркуляторного русла головного мозга [110, 111]. Вовлечение сосудов головного мозга может приводить к разнообразным клиническим проявлениям, включая головную боль, головокружение, транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты с различной (от умеренной до тяжелой) степенью выраженности (рис. 17) [111–113]. Редко встречается сосудистая деменция [114, 115]. По данным Регистра БФ (Fabry Registry[®]), распространенность острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при БФ составляет 6,9% у пациентов мужского пола и 4,3% у пациентов женского пола, что гораздо выше, чем в общей популяции. Средний возраст развития первого инсульта составляет 39 лет у мужчин и 46 лет у женщин, причём инсульт может быть первым проявлением заболевания [111]. У пациентов, перенёсших ОНМК, как осложнение БФ, отмечается высокая частота встречаемости артериальной гипертензии, а также патологии сердца и почек [111]. Данные как Fabry Registry[®], так и Базы Данных Исходов БФ [Fabry Outcome Survey[®] (FOS[®])] [110] демонстрируют, что большинство ОНМК при болезни Фабри являются следствием поражения мелких сосудов. Документирована дилатационная артериопатия вертебробазиллярного бассейна (рис. 18) [112, 116]. Возможно, что локальному тромбообразованию способствует адгезия к сосудистой стенке нейтрофилов и моноцитов [117], а также региональная гиперперфузия головного мозга [118–120]. Обнаружено, что уровень миелопероксидазы сыворот-



Рис. 13. ЭКГ. Электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка с высоким индексом Соколова, депрессией сегмента ST и отрицательными зубцами T в левых грудных отведениях.

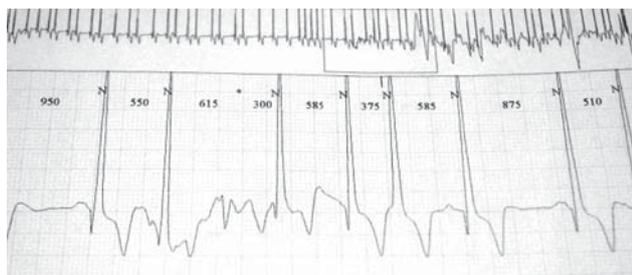


Рис. 14. 24-часовое холтеровское ЭКГ-мониторирование рекомендовано в начале и во время заместительной энзимной терапии, если подозревается аритмия по ЭКГ или пациент жалуется на сердцебиение.

ки является предиктором риска сосудистых осложнений у мужчин с БФ [121].

Для визуализации цереброваскулярных поражений у пациентов с БФ могут использоваться МРТ [116], транскраниальная доплерография (ТКД) [122], протонная магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и диффузионно-тензорная методика визуализации [123]. На МРТ участки поражения белого вещества могут быть одиночными, множественными или сливными (рис. 19) [124, 125]. Кроме того, было обнаружено диффузное поражение нейронов, распространяющееся за пределы видимого при МРТ цереброваскулярного поражения, и в этих случаях может быть предпочтительна 1H-МРС

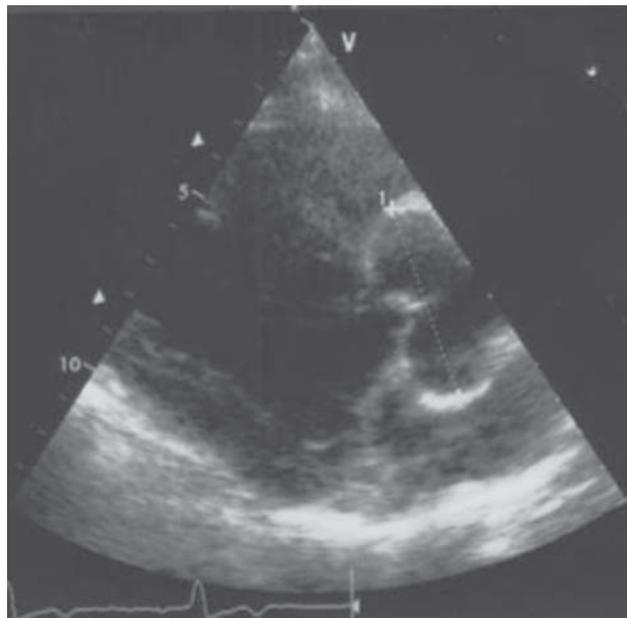


Рис. 15. Дилатация корня аорты. Эхокардиография у пациента, 51 года, с болезнью Фабри: диаметр корня аорты 47 мм. С разрешения Dr. Olivier Dubourg и Dr. Dominique Germain, University of Versailles-St Quentin Yvelines, Versailles, France.

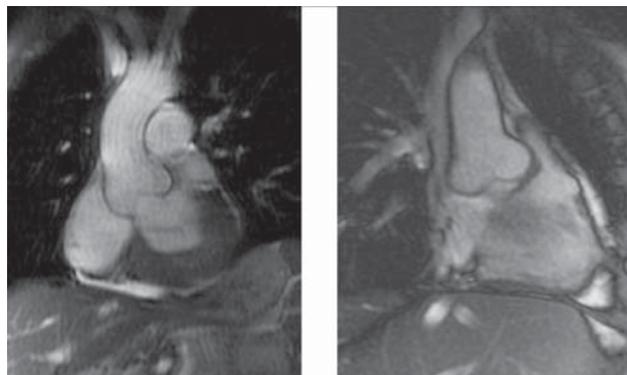


Рис. 16. Дилатация корня аорты у пациента с болезнью Фабри: МРТ демонстрирует дилатацию корня аорты при болезни Фабри. Pr. Dominique Germain, University of Versailles – St. Quentin Yvelines, Versailles, France.

[126]. МРТ головного мозга может выявить перивентрикулярные участки поражения белого вещества, микроочаги геморрагического пропитывания (см. рис. 19), инфаркты коркового вещества, а также глубокие лакунарные инфаркты как белого, так и серого вещества [111, 127–130]. У ряда пациентов с БФ развивается асептический менингит [113, 131, 132]. T1-гиперинтенсивность заднего бугорка таламуса – частая находка при БФ, по-видимому, отражает наличие кальциноза [133, 134]. По последним данным этот признак считается высокоспецифичным для БФ [135], чаще встречается у пациентов мужского пола с кардиомиопатией и тяжелым поражением почек (ColasF, CarlierRY и GermainDP, неопубликованные данные) (рис. 20).

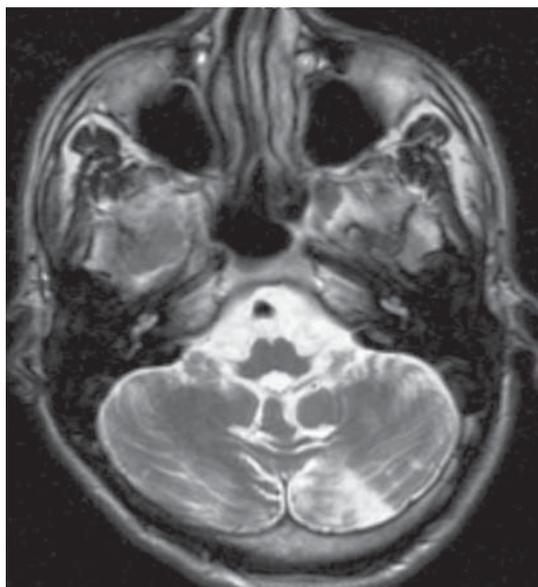


Рис. 17. ОНМК у пациента с болезнью Фабри. На МРТ в сагиттальной проекции выявлен участок поражения левого полушария мозжечка, что позволило поставить диагноз болезни Фабри у пациента, 27 лет, ранее бессимптомного.

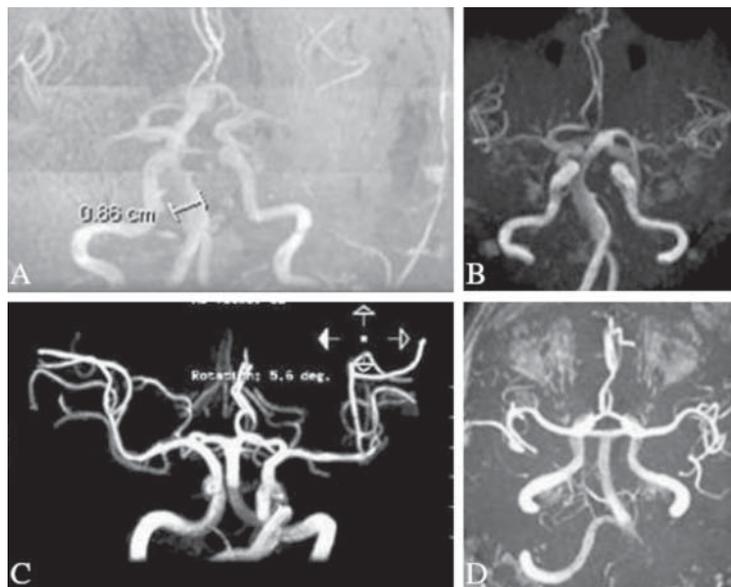


Рис. 18. Долихоэктазия вертебробазилярной циркуляции. Магнитно-резонансная ангиография у четырёх пациентов с болезнью Фабри: видна эктазия сосудов.

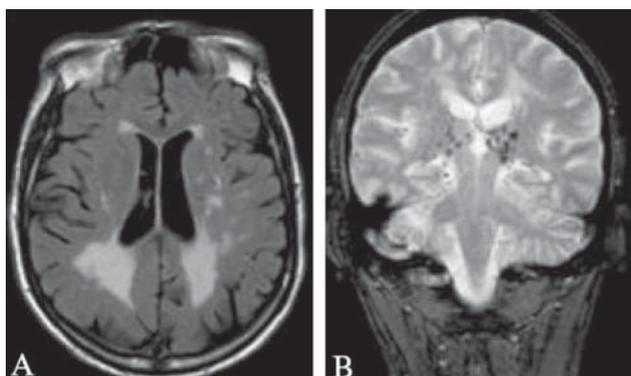


Рис. 19. Очаги высокой интенсивности белого вещества головного мозга, лакуны и микрокровоизлияния. А. В режиме инверсии-восстановления с подавлением сигнала от воды (FLAIR) на аксиальных МРТ-срезах у пациента, 53 лет (9 баллов по шкале Фазекиса), выявляются множественные очаги поражения белого вещества полушарий мозга. В. Лакуны и микрокровоизлияния у того же пациента. С разрешения Dr Robert CARLIER и Dr Frédéric COLAS, CHU Raymond Poincare, Garches, France.

В пилотном исследовании с участием 44 гемизиготных пациентов мужского и 7 гетерозиготных пациенток женского пола с БФ была выполнена МРТ головного мозга. У 6 пациентов была обнаружена мальформация Киари тип I (3 мужчины и 3 женщины) [136]. Является ли это совпадением, требует дальнейших исследований, однако мальформация Киари может объяснить так часто наблюдаемые при БФ эпизоды головной боли и, таким образом, должна исключаться у всех пациентов с БФ [136].

Перед назначением ЗЭТ необходимо полное неврологическое обследование для оценки распространенности и тяжести заболевания. Частота и

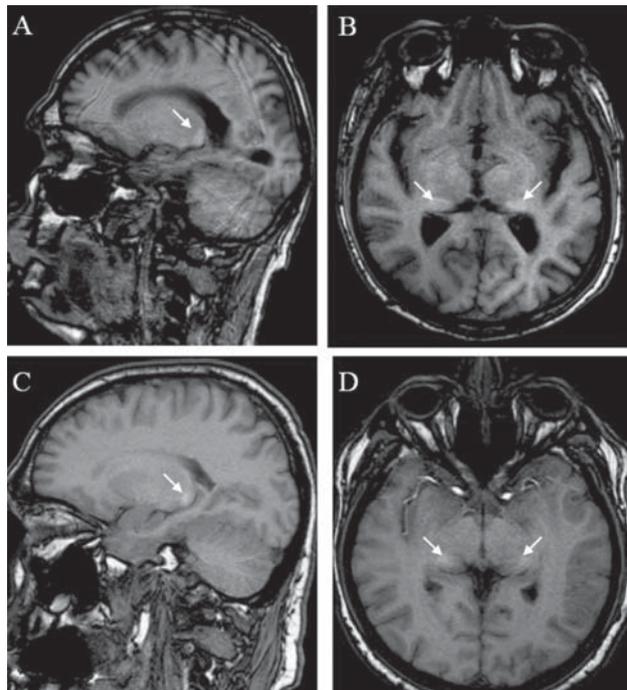


Рис. 20. Симптом заднего бугорка таламуса. У пациентки, 66 лет, на T1-взвешенных сагиттальных (А) и аксиальных (В) МРТ-срезах выявлен симптом заднего бугорка таламуса. У пациента, 42 лет, на T1-взвешенных сагиттальных (С) и аксиальных (D) МРТ-срезах выявлено симметричное повышение сигнала в области заднего бугорка таламуса. С разрешения Dr. Robert Carlier и Dr. Frederic Colas, CHU Raymond Poincare, Garches, France.

тяжесть болевого синдрома также должны оцениваться с использованием таких средств, как краткий опросник оценки боли (Brief Pain Inventory, BPI) или опросника боли McGill (McGill Pain Inventory). Для исключения церебральной васкулопатии мо-

гут быть показаны такие методы, как МРТ головного мозга с T1, T2, FLAIR визуализацией и магнитно-резонансная ангиография (МРА). При лабораторной оценке сопутствующих факторов риска развития инсульта могут выявляться значительно повышенный уровень гомоцистеина, сопровождаемый гиповитаминозом, или же другие генетически детерминированные факторы риска развития тромбоза [51].

Е. Слуховые и вестибулярные аномалии

Слуховые и вестибулярные аномалии при БФ встречаются часто и проявляются широким спектром симптоматики, представленной потерей слуха [137, 138], звоном в ушах и вестибулярным головокружением [137, 139]. Отмечается высокая частота прогрессирующей потери слуха и внезапной глухоты у пациентов мужского пола с классической БФ (рис. 21) [137]. Обнаружена корреляция нейропатического и сосудистого повреждения с потерей слуха у пациентов мужского пола с остаточной активностью α -галактозидазы А, обладающей, по-видимому, определённым протективным эффектом против потери слуха [140]. При обследовании вестибулярного аппарата с помощью метода НИТ (head impulse testing) у 80% пациентов мужского пола и у 77% пациентов женского пола была выявлена прогрессирующая утрата функции вестибулярного анализатора [141].

Е. Зрительные манифестации.

Наиболее ранним симптомом поражения глаз у большинства гемизиготных пациентов мужского пола является помутнение роговицы (определяемой при микроскопии с помощью щелевой лампы) (рис. 22) [142–144]. Необходимо отметить, однако, что подобные изменения могут встречаться и при лечении амиодароном или далагиллом [145]. При офтальмоскопии пациентов с БФ может выявляться умеренная или выраженная извитость сосудов конъюнктивы и сетчатки [142, 143]. Ни дистрофия роговицы, ни повреждение сетчатки/конъюнктивы не ухудшают остроту зрения, однако имеется сообщение об острой потере зрения вследствие односторонней окклюзии центральной артерии сетчатки [146]. Также описаны передняя и задняя субкапсулярная катаракты, причём последняя, являясь патогномичным глазным симптомом БФ, называется «катаракта Фабри». В последнее время опубликованы данные об увеличении слепого пятна (рис. 23) у 38,7% (n=27) пациентов, хотя это не сопровождалось какими-либо дефектами цветного зрения [142].

Г. Вовлечение органов дыхания.

Поражение дыхательной системы является одинаково частой находкой у пациентов обоих полов и

манифестирует одышкой при физической нагрузке, хроническим кашлем и свистящими хрипами [147, 148]. По последним данным, частота выявления обструкции дыхательных путей у пациентов с БФ составляет 26% для женщин и 61% для мужчин [149, 150]. При исследовании была установлена клинически значимая зависимость от возраста и пола прогрессирующего поражения дыхательной системы у пациентов с БФ [150], а исследование эффекта ЗЭТ на вовлечение органов дыхания в патологический процесс продолжают до настоящего времени. Недавно было показано стабилизирующее влияние ЗЭТ на обструктивную форму поражения легких при БФ у гетерозиготной пациентки, обусловленную накоплением Gb₃ [151].

В другом исследовании 39 пациентам с верифицированным диагнозом БФ были выполнены спирометрия и неинвазивный кардиопульмональный тест с нагрузкой. Для сравнения была использована группа контроля. У 18 из 39 пациентов с БФ (46%) отмечалось выраженное снижение диастолического артериального давления (ДАД) при физической нагрузке. Было выявлено значительное снижение ДАД у 9 из 24 пациентов женского пола (38%). В контрольной группе ни у кого не было значительного снижения ДАД во время нагрузки. Выявленное выраженное снижение ДАД может объяснять низкую толерантность к физической нагрузке у пациентов с БФ [104].

Н. Поражение костной системы

В недавно проведенном исследовании двадцати трем гемизиготным пациентам мужского пола с классическим вариантом БФ, средний возраст которых составлял 31 год (от 16 до 60 лет), выполнено определение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и головки бедра методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Согласно классификации ВОЗ, 20 из 23 пациентов (88%) имели либо остеопению (n=11), либо остеопороз (n=9) в одном или в обоих исследуемых участках (рис. 24) [152, 153]. Вовлечение скелета в последующем подтверждено при обследовании большей группы из 53 пациентов, в которой остеопения выявлялась примерно в 50% случаев [154]. Не так давно описаны случаи тяжелого остеопороза со спонтанными переломами поясничных позвонков (рис. 25) [155]. Пациенты с БФ, в соответствии с последними рекомендациями, должны обследоваться и получать лечение по поводу дефицита витамина D.

И. Депрессия и качество жизни

Пациенты с БФ часто страдают депрессией, однако этой проблеме уделяется мало внимания [156].

По крайней мере, 46% пациентов могут иметь депрессию и 28% могут иметь тяжелую депрессию [47]. По данным последнего исследования, у большинства пациентов депрессия не была диагностирована, что подчёркивает необходимость правильной оценки симптомов депрессии у пациентов с БФ. Поскольку эта проблема недооценена, данные о результатах лечения также отсутствуют. Депрессия может серьёзным образом ухудшать качество жизни пациентов с БФ, что было выявлено при использовании различных опросников, включая SF-36, EuroQoL и MMPI-2 [46, 157–159]. Пациентам с БФ рекомендуются нейрофизиологическое обследование и оценка психического статуса [160, 161].

Ж. Разное

Анемия. По данным FOS® и FabryRegistry®, при БФ широко распространена умеренная цитопения периферической крови и, в частности, анемия [162, 163].

Ремоделирование артерии и утолщение комплекса интима-медиа. У 21 гемизиготного пациента с БФ и у 24 мужчин контрольной группы, подходящих по возрасту, проводилось неинвазивное исследование крупных артерий. С помощью ультразвуковых систем высокого разрешения и аппланационной тонометрии были измерены диаметр общей сонной и лучевой артерий, растяжимость и толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ). Обнаружено, что растяжимость и ТКИМ у пациентов с БФ увеличены в два раза, независимо от площади поверхности тела, возраста пациента и среднего артериального давления. В обеих группах ТКИМ лучевой артерии значительно увеличивалась с возрастом. Тем не менее, угловой коэффициент у пациентов с БФ был в 2,3 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). ТКИМ общей сонной артерии (ОСА) у пациентов с БФ была значительно увеличена (+18%), тогда как растяжимость не была изменена [164, 165].

По данным другого исследования, ТКИМ ОСА как у гемизиготных, так и у гетерозиготных пациентов с БФ, была значительно увеличена при отсутствии фокальных атеросклеротических бляшек [166]. Авторы исследовали наличие взаимосвязи между ГЛЖ и ТКИМ общей сонной артерии. В исследование было включено 30 мужчин и 38 женщин. У 60% мужчин и у 39% женщин была выявлена ГЛЖ. Увеличение ТКИМ ОСА было одинаковым у мужчин и женщин. Одновременное обнаружение ГЛЖ и увеличения ТКИМ ОСА при БФ предполагает общий патогенез этих изменений. Возможной причиной этих изменений может быть

циркулирующий фактор роста, что подтверждено данными *in vitro* [167].

Азооспермия. При анализе биоптатов яичка у двух пациентов с БФ, страдающих бесплодием с азооспермией, по данным световой и электронной микроскопии, в клетках Лейдига были обнаружены отложения тригексоид церамида (Gb_3) [168].

Дизморфизм лица. Хотя лицевой дизморфизм не является значимым симптомом, имеются сообщения о малых аномалиях развития лицевого скелета при БФ. При анализе трёхмерных изображений лиц пациентов с БФ обоих полов лицевой дизморфизм был оценен количественно. Морфометрический анализ разных участков лица выявил значимые различия в форме лиц у пациентов мужского пола и, в меньшей степени, у пациентов женского пола. У мужчин наиболее выраженные аномалии локализовались в периорбитальной области. Алгоритмы распознавания образов достигли точности установления различий до 85% у мужчин в сравнении со здоровыми представителями контрольной группы. Точность установления различий у женщин составила только 67% [169].

Гипотиреоз. В небольшом исследовании, проведенном у 11 пациентов, у четырёх из них (36,4%) был выявлен субклинический гипотиреоз (нормальный уровень свободного тироксина сыворотки при повышенном уровне ТТГ) [170]. Обследование на предмет эндокринологической патологии должно быть рекомендовано всем пациентам с БФ [171].

Лимфедема. Лимфедема упоминалась уже в одном из первых описаний БФ [1] и с тех пор была зарегистрирована у ряда пациентов [58] и обусловлена, по-видимому, структурными и функциональными изменениями лимфатических микрососудов кожи [172].

Паралельвикальные кисты почки. Двадцати четырем пациентам, включенным в исследование с заместительной энзимной терапией, были проспективно выполнены компьютерная томография и МРТ почек. В это одномоментное исследование были также включены 19 здоровых человек группы контроля, подходящие по возрасту. Определялось как наличие и локализация кист в почках, так и соотношение интенсивности сигнала между мозговым и корковым веществом. У 50% пациентов с БФ имелись кисты синусов почек в сравнении лишь с одним (7%) подобным случаем среди представителей контрольной группы. Причины образования кист при БФ пока не ясны [173], однако их наличие может помочь в ранней диагностике заболевания. [174].

Приапизм. Известны случаи приапизма у мо-

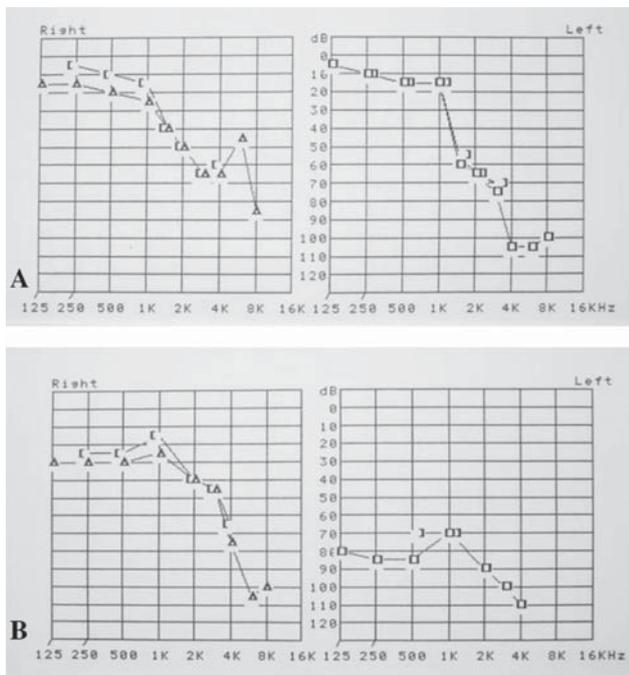


Рис. 21. Гипоакузия у пациентов с болезнью Фабри. А. Гипоакузия у пациента, 39 лет, с гипертрофической кардиомиопатией, церебральной лакуной и трансплантированной почкой. В. Внезапная глухота левого уха и билатеральная гипоакузия у пациента, 54 лет, с шумом в ушах, вертиго, ТИА в вертебробазилярном бассейне, гипертрофической кардиомиопатией и трансплантированной почкой. С разрешения Dr. Phillippe Aubert и Dr. Karelle Benistan, CHU Raymond Poincare, Garches, France.

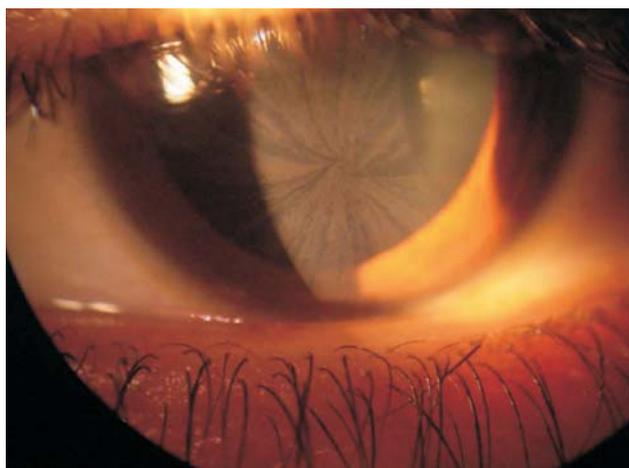


Рис. 22. Роговица пациентки, гетерозиготной по болезни Фабри. Субэпителиальные коричневые линии являются типичным рисунком, характерным для так называемой «cornea verticillata». Эти помутнения не влияют на остроту зрения. С разрешения Dr. Juan-Manuel Politei, Vuenos-Aires, Argentina.

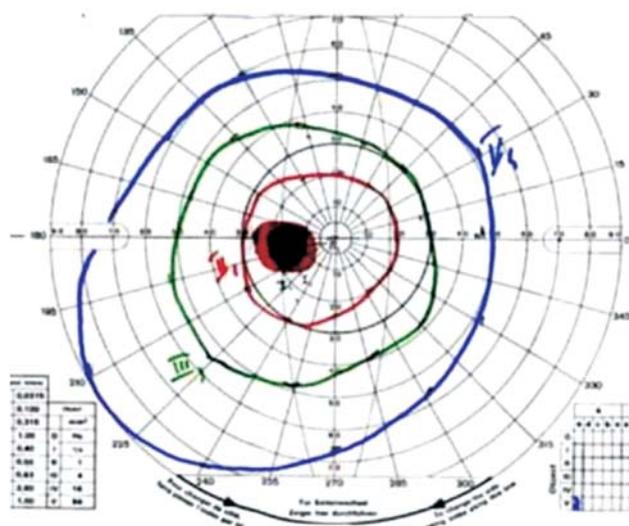


Рис. 23. Стандартное поле зрения левого глаза по Голдману у пациента с болезнью Фабри. Слепое пятно увеличено. С разрешения Dr. Christophe Orssand, Paris, France.

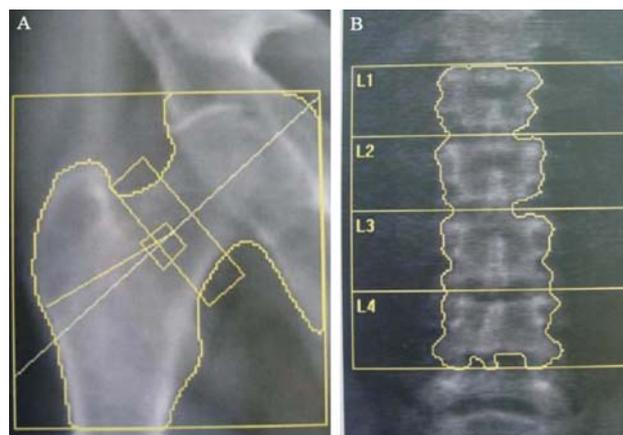


Рис. 24. Оценка минеральной плотности шейки бедра (А) и поясничных позвонков (В) при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). У пациента, 53 лет, с болезнью Фабри при обследовании бедренной кости (А) и поясничных позвонков (В) выявлен Т-критерий 4,2 и 4,3 балла соответственно. С разрешения Dr. Caroline Lebreton, CHU Raymond Poincare, Garches, France.

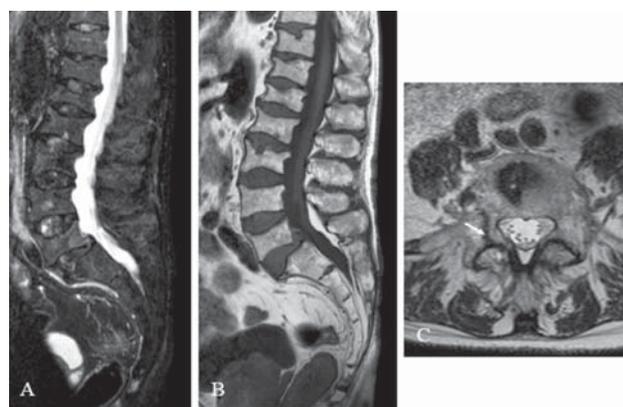


Рис. 25. Магнитно-резонансная томография кости у пациента с болезнью Фабри с тяжелым остеопорозом. А (режим STIR, вид в сагиттальной плоскости) и В (T1, сагиттальный средний): видны переломы тел нескольких позвонков, отсутствие аномалии сигнала в T1 или T2 свидетельствует в пользу старых переломов. Наблюдается умеренный спондилолистез L5 в S1. С. (T2, вид в аксиальной плоскости): перелом правой дужки L5 (стрелка) у пациента, 72 лет, с тяжелым остеопорозом. С разрешения Dr. Robert Carlier, CHU Raymond Poincare, Garches, France.

лодых пациентов с БФ. Традиционный метод лечения посредством шунтирования пещеристых тел дал частичный эффект лишь в одном случае. Возможно, лучшие результаты будут получены при подкожной эмболизации а. pudenda interna желатиновой губкой [175]. При анализе литературы были выявлены и другие случаи ассоциированного с БФ приапизма [176].

К. Гетерозиготные женщины

Традиционно считалось, что у гетерозигот не развиваются симптомы заболевания, и гетерозиготных женщин ошибочно описывали как «носителей дефектного гена», в той или иной степени защищенных от развития заболевания. Однако растущее число публикаций и эволюция знаний о естественном течении заболевания указывают на то, что термин «сцепленное с X-хромосомой рецессивное наследование», вероятно, может быть упразднен с описанием БФ просто как «сцепленного с X-хромосомой наследования» [177, 178].

Симптомы заболевания у гетерозиготных пациентов женского пола варьируют в широком диапазоне. Причиной этой фенотипической гетерогенности предположительно является лионизация [179] – процесс, при котором у эмбриона женского пола во всех клетках одна копия X-хромосомы беспорядочно инактивируется, и гетерозиготные женщины в конечном итоге представляют собой своего рода мозаику, состоящую из нормальных и мутантных клеток в различных пропорциях. При заболеваниях, сцепленных с X-хромосомой, у гетерозиготных женщин симптоматика заболевания может проявляться, вероятно, в результате искаженной инактивации X-хромосомы, приводящей к увеличению процента экспрессии X-хромосом, несущих дефектный ген в заинтересованных тканях. Подобная вариабельность тяжести проявления симптоматики наиболее характерна для X-сцепленных гетерозигот [180] и должна приниматься во внимание при обследовании и постановке окончательного диагноза у потенциальных пациентов.

Клиническая картина у женщин варьирует от кажущегося бессимптомного течения болезни, выявляемого случайно, до так называемого «классического» тяжелого фенотипа, встречающегося у больных мужского пола, с различными вариантами клинической презентации внутри этих вариантов [24, 26, 181–183]. У гетерозигот могут встречаться все характерные симптомы заболевания, включая боль [184], ортостатическую гипотензию [185], ангиокератомы [53], нарушения зрения [186], кохлеовестибулярного аппарата [51, 139], желудочно-кишечные симптомы [50] и признаки поражения органов ды-

хания [150]. У многих женщин развивается поражение жизненно важных органов, включая сердце [26, 78, 79, 96, 187, 188], головной мозг [111, 129, 189–191] и, в редких случаях, почек [26, 32, 73, 76, 186], возникающее на 10 лет позже, чем у мужчин [24, 184]. Из 1077 женщин, включенных в FabryRegistry[®], у 69,4% отмечались типичные симптомы БФ. Средний возраст появления симптоматики у больных женского пола составил 13 лет, причем у 20% имели место серьезные цереброваскулярные, сердечно-сосудистые и почечные осложнения в среднем возрасте 46 лет [24].

При ретроспективном анализе историй болезни 279 пациентов мужского и 168 пациентов женского пола с БФ средний уровень снижения расчётной СКФ для пациентов женского пола составил $-1,02$ мл/мин/1,73 м²/в год, в сравнении с $-2,93$ мл/мин/1,73 м²/в год у мужчин, а кроме того, прогрессирующая Фабри-ассоциированная нефропатия у женщин появлялась позже, чем у мужчин [25].

Таким образом, женщины с БФ находятся в группе риска развития поражения многих органов с последующим снижением качества жизни [158], в связи с чем необходим регулярный скрининг женщин для выявления симптомов БФ [24, 51].

Л. Атипичные варианты

Долгое время БФ считалась заболеванием с системными поражениями, с яркой клинической картиной, с развитием у большинства, если не у всех страдающих ею мужчин, «классического» фенотипа болезни.

Позднее для пациентов с преимущественным поражением сердца или почек были введены подклассификации, включающие так называемые «сердечный» [29] и «почечный» [30] варианты соответственно. Для взрослых пациентов, находящихся в высокой группе риска, оказался успешным скрининг по диагностике БФ при наличии у них терминальной почечной недостаточности [30, 192, 193], необъяснимой гипертрофии миокарда [194–196] или нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте, без предрасполагающих к этому факторов [197–200]. Скрининг пациентов с атеросклерозом [201] и офтальмологической патологией [202] может оказаться менее эффективным.

При атипичных вариантах типичные симптомы классической БФ встречались крайне редко, а преобладали признаки преимущественного поражения одного органа [28, 100]. Проявляясь в более позднем периоде (4–6-я декады жизни), чем в классических случаях БФ, они часто выявлялись случайно. В противоположность классическому варианту для атипичных вариантов течения БФ характерна

остаточная активность α -галактозидазы А, варьирующая от 2 до 20% от нормальной [35, 203, 204].

Кардиальный вариант. Кардиальный вариант является наиболее распространённым атипичным вариантом течения БФ и манифестирует поражением сердца, при отсутствии каких-либо признаков вовлечения других систем [28, 29, 100]. Клиническими проявлениями в этом случае являются кардиомегалия, ЭКГ-изменения, характерные для кардиомиопатии, необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия и инфаркт миокарда, а также может выявляться умеренная протеинурия.

Первоначально сердечный вариант считался редким, но японское исследование 1603 мужчин выявило при проведении эхокардиографии, что 7 (3%) из 230 пациентов с гипертрофией левого желудочка имели клинически не диагностированную БФ [29]. Более того, на основании последних данных, считается, что во всех случаях выявления необъяснимой симметричной гипертрофической кардиомиопатии необходимо подозревать наличие БФ [194–196]. В исследовании, проведённом в Великобритании, у 6 (4%) из 153 обследованных мужчин с документированной гипертрофической кардиомиопатией выявлялось диагностически значимое для БФ снижение уровня α -галактозидазы А [194]. В испанском исследовании у 0,9% мужчин и у 1,1% женщин с гипертрофической кардиомиопатией также была диагностирована БФ [195].

Почечный вариант. Имеются также данные о случаях БФ с изолированным поражением почек у гемизиготных пациентов мужского пола. Почечный вариант был обнаружен среди пациентов на хроническом диализе в Японии, у которых причиной терминальной почечной недостаточности ошибочно считался хронический гломерулонефрит [30]. У этих пациентов было выявлено снижение или полное отсутствие активности α -галактозидазы А и впоследствии обнаружен ген *GLA* [30]. Эти данные позволяют предположить, что среди пациентов, получающих терапию гемодиализом [192], или у пациентов, перенесших трансплантацию почки [205], могут быть случаи недиагностированной БФ. Их раннее выявление является краеугольным камнем в предупреждении последующих сосудистых заболеваний сердца и головного мозга. Однако в исследовании, проведённом в Голландии [206], и другом японском исследовании [193] частота выявления случаев БФ у пациентов той же группы риска, получавших терапию ГД, составила лишь 0,22%.

Промежуточный вариант. Клиническая картина и характер течения заболевания могут варьи-

ровать в пределах вышеупомянутых фенотипов, и описан также промежуточный фенотип, при котором у пациентов в детском возрасте отсутствуют основные признаки БФ, однако в возрасте 40 лет у них появляются признаки сердечного варианта в виде гипертрофической кардиомиопатии и аритмий, с последующим развитием терминальной почечной недостаточности [207].

V. ЭТИОЛОГИЯ

A. Генетика

БФ передается как признак, сцепленный с X-хромосомой. И в противоположность широко распространённому заблуждению относительно того, что женщины, учитывая характер наследования, поражаются в меньшей степени, у многих гетерозигот симптоматика появляется рано, с последующим вовлечением в процесс жизненно важных органов [24, 26, 182]. Таким образом, использование термина «сцепленное с X-хромосомой рецессивное» наследование является дезориентирующим и не должно использоваться, а БФ следует характеризовать как «сцепленное с X-хромосомой» наследование [177, 208].

B. Локализация генов

Лизосомальная α -галактозидаза А (EC 3.2.1.22) кодируется уникальным геном *GLA*, локус которого расположен на длинном плече X-хромосомы в позиции Xq22. Ген *GLA* состоит из 7 экзонов, расположенных на отрезке, насчитывающем около 12436 пар нуклеотидов. Таким образом, существует широкая гетерогенность аллелей при отсутствии гетерогенности генетических локусов.

C. Молекулярная патология

Возникновение БФ может быть обусловлено огромным комплексом миссенс и нонсенс точечных мутаций, сплайсинг-мутаций, а также малыми делециями или вставочными мутациями [203, 204, 209–236], или же большими делециями [237, 238]. Дефекты структуры гена *GLA*, кодирующего структуру α -галактозидазы А, гетерогенны и известны, по крайней мере, 585 мутаций [239, 240], большинство из которых приводят к потере функции энзима [239]. Большинство семей имеют уникальные мутации, потенциально объясняющие значительную вариабельность остаточной активности энзима, но, в то же время, лишь отчасти объясняющие естественное течение заболевания, так как существует внутрисемейная вариабельность течения. Недавно нашей исследовательской группой были обнаружены новые мутации α -галактозидазы А [например, p.Met42Arg (c.125T > G) (рис. 26), p.Gly43Ser (c.127G > A), p.132Glu (c.395G > A), p.Lys168Asn (c.504A > C), p.Gln212Stop (c.634C

> T), p.Phe295Cys (с.884T > G) (см. рис. 26), p.Leu300Pro (с.899T > C) и p.Gly328Glu (с.983G > A), D.P. Germain, неопубликованные данные]. Кроме того, описан непатологический полиморфизм отдельных нуклеотидов, например, с.-30G > A, с.-12G > A и с.-10C > T на 5' нетранслируемом участке (5'UTR), p.Asp313Tyr в экзоне 6 [241] и другие вариации последовательности нуклеотидов (VNTR) [239, 242, 243]. Вопрос о том, являются ли опубликованные изменения нуклеотидной последовательности, такие как p.Arg112His полиморфизмом или настоящими мутациями, остаётся открытым [244].

D. Структура α -галактозидазы A человека

Методом рентгеновской кристаллографии была визуализирована трёхмерная структура человеческой α -галактозидазы A. Кристаллическая структура представляет собой гомодимерную молекулу, каждый мономер которой содержит два домена. N-концевой домен является классическим (β/α)₈ цилиндром, а C-концевой домен включает в себя 8 антипараллельных β -цепочек, упакованных в β -складчатую структуру (сэндвич). Аминокислотные остатки 32–328 составляют N-концевой домен, а остатки 329–421 складываются в антипараллельный C-концевой домен. N-концевой домен содержит в себе активный центр, расположенный на C-конце β -складчатости β 1– β 7, рядом с центром β -цилиндра. На поверхности молекулы найдены три N-связанные углевода, расположенные вдали от активного центра и границы раздела димеров. Остатки углеводов связаны с остатками аспарагиновой кислоты N139, N192 и N215 и, таким образом, располагаются на отдалении от поверхности молекулы [245]. В конечном итоге фермент представляет собой трёхмерную структуру, включающую в себя 15 остатков, формирующих, в свою очередь, специфическую для α -галактозидаз конфигурацию активного центра. Активный центр состоит из остатков боковых цепей W47, D92, D93, Y134, C142, K168, D170, C172, E230, L206, Y207, R227, D231, D266 и M267. Остатки C142 и C172 образуют дисульфидный мостик. Два активных центра в димере находятся на расстоянии примерно 50 Å [245]. Ключевым в механизме работы α -галактозидазы A является реакция двойного замещения, в ходе которой аномерный углерод субстрата подвергается двум последовательным нуклеофильным атакам, в результате чего происходит разрыв гликозидной связи и фиксация аномера продукта. В человеческой α -галактозидазе A каталитический нуклеофил представляет собой D170, а каталитическая кислота/основание – D231 [246].

VI. Диагноз

Раннее появление симптомов БФ обеспечивает

быструю постановку диагноза, что особенно важно, учитывая доступность ЗЭТ. Тем не менее, раннее выявление БФ в клинической практике может быть затруднено по ряду причин. Проявления заболевания обычно гетерогенны, симптомы могут быть схожими с таковыми при других, более частых болезнях, а значительное нарушение функции почек и сердца не характерно для пациентов детского возраста. Даже в наше время диагностика может быть значительно отсрочена, и пациенты часто обследуются у нескольких специалистов, прежде чем будет выставлен окончательный диагноз. По последним данным средняя длительность процесса диагностики для пациентов обоих полов составляет 15 лет [24]. Если в ходе клинического обследования пациента возникают подозрения на БФ, необходимы соответствующие биохимические и/или генетические подтверждения [247].

A. Биохимический диагноз

Ферментный анализ. Снижения активности α -галактозидазы в плазме или лейкоцитах является ключевым методом, который необходимо использовать для подтверждения клинического диагноза и окончательной диагностики БФ у пациентов мужского пола [248]. Определение активности α -галактозидазы в плазме иногда может давать ложный результат и всегда должно сопровождаться определением активности фермента в лейкоцитах [249]. У пациентов женского пола, как у девочек, так и у женщин, снижение активности фермента может не выходить за пределы нормальных значений [250]. Поэтому всем женщинам необходимо для окончательной верификации диагноза выполнение генотипирования (выявление мутации гена *GLA*) [208].

Не так давно был предложен флюорометрический метод ферментной диагностики, при котором в качестве субстрата – источника фермента вместо лейкоцитарного осадка используются карты фильтровальной бумаги, содержащие высушенные мазки крови пациента, что позволяет, благодаря стабильности фермента, хранение образцов до 6 мес [251–255].

Концентрация глоботриаозилцерамида. Ранее для биохимической диагностики БФ было предложено определение концентрации глоботриаозилцерамида в плазме, но недостатком метода является его длительность и то, что у женщин, в отличие от мужчин, концентрация Gb₃ в плазме несколько ниже и обычно находится в пределах нормальных значений [256].

Концентрация Gb₃ в моче является более надёжным маркером и позволяет поставить диагноз у

большинства как мужчин, так и женщин [257–260]. Однако у некоторых пациентов с поздним началом заболевания и/или особой мутацией гена *GLA* (р.Asn215Ser) концентрация мочевого Gb₃ не повышена [261–263].

Анализ состава тканевых гликолипидов [264] и использование масс-спектрометрии с химической ионизацией при атмосферном давлении (МС ХИАД) для определения типов молекул Gb₃ [265] и MALDI-TOF визуализация биомаркеров [266] в обычной практике не применяются и используются в исследовательских лабораториях.

В. Генотипирование. У гетерозиготных пациентов женского пола активность α -галактозидазы А может находиться в пределах нормальных значений [250, 252], таким образом, в случае подозрения на БФ ключевым методом в постановке окончательного диагноза будет генетический анализ (см. рис. 26). Публикация данных, касающихся комплементарной ДНК (сDNA) [267] и геномной ДНК [268] последовательностей гена *GLA* (Genbank X14448), указала путь к пониманию молекулярных основ БФ. Прямой молекулярный анализ и характеристика мутации не вызывают затруднений, учитывая малый размер гена *GLA*. Недавно был разработан метод подтверждения энзимного диагноза, заключающийся в построении последовательностей, позволяющий генотипирование из высушенных мазков крови, как источника ДНК, на фильтровальной бумаге (рис. 27) [196].

Денатурирующая высокоэффективная жидкостная хроматография (ДВЭЖХ) показала себя как полезный скрининговый метод [269]. Учитывая то, что в ходе прямого определения аминокислотных остатков в экзонах существует вероятность пропуска делеций, в случаях, когда снижение активности энзима не может быть патогенетически связано с точковой мутацией, рекомендуется использование MLPA (MultiplexLigation-dependent Probe Amplification) [270].

С. Скрининг. Скрининг при наличии семейного анамнеза БФ, а также программы скрининга новорожденных являются единственными практическими методами выявления пациентов до развития у них симптомов. Более того, скрининг пациентов, находящихся в группе высокого риска, у которых вероятен поздний дебют БФ, но диагноз еще не поставлен, может иметь решающее значение для оптимизации лечения у этих пациентов.

Любой скрининг требует использование надежных, предпочтительно быстрых и дешёвых методик. Ранее предлагалось определение накопления Gb₃ в моче [258], однако достоверность этого био-

маркера БФ, в особенности при обследовании женщин, не доказана [262, 271]. Скрининг пациентов, входящих в группу риска, часто осуществляется посредством измерения активности α -галактозидазы А плазмы, однако в этом случае практикующие врачи должны понимать, что данный метод не в силах выявить все случаи БФ [272]. Определение активности энзима в высушенных мазках крови может оказаться более надежным методом скрининга БФ, и этот подход уже ратифицирован у мужчин [198, 250–252, 273, 274], но оказался неинформативным при диагностике БФ у одной трети гетерозиготных женщин [250, 252, 253].

Д. Гистология

Световая микроскопия. Изучение биоптатов с помощью световой микроскопии обычно существенно не помогает в диагностике, но окрашивание липидов в нефробиоптатах позволяет выявить в гломерулах клетки, содержащие депозиты, и в случаях, когда электронная микроскопия по тем или иным причинам не может быть выполнена. Окраска полутонких срезов толудиновым синим или трихромом по Массону может помочь в диагностике (см. рис. 3, 4). Однако, учитывая большое число ложноотрицательных результатов и неспецифичность данных, инвазивные методы исследования не должны быть использованы в диагностических целях.

Электронная микроскопия. Ультроструктурное исследование биоптатов эндокарда, миокарда и почки позволяет выявить лизосомальные накопления в кардиомиоцитах и различных типах клеток почки соответственно. При электронной микроскопии выявляются включения, представляющие собой бледные, различной плотности извитые слои вещества («шкура зебры» или миелиновые тельца) (см. рис. 5–7). Однако, учитывая инвазивность процедуры и широкую доступность достоверных методов биохимического или молекулярного исследования, использование указанных выше методов предполагается только лишь в редких случаях, когда, к примеру, у пациентов мужского пола остаётся остаточная активность α -галактозидазы А или имеются сомнения причинной связи клинических данных с изменениями последовательности ДНК при молекулярном-генетическом анализе у пациентов женского пола. В случаях тщательного анализа квалифицированным патоморфологом полезным дополнительным методом исследования может быть электронная микроскопия биоптата кожи [275]. Однако при ряде приобретённых нарушений метаболизма, например в случае терапии хиномом, при микроскопии во многих клетках могут

выявляться накопления ультраструктурно схожих включений как при БФ, что ведет к неправильной интерпретации [276]. Также необходимо отметить, биоптаты кожи часто не изменены у гетерозиготных пациенток и поэтому не имеют большой диагностической ценности.

Е. Дополнительные маркеры

Хотя обычно у пациентов с БФ результаты рутинных лабораторных исследований не изменены, у ряда пациентов описаны анемия [162], гипергомоцистеинемия [277], повышенный уровень холестерина ЛПВП [278] и повышенный уровень Lp(a) (Germain D.P., неопубликованные данные). Исследование мочевого осадка может выявить цилиндры, эритроциты и клетки, содержащие Gb₃. У пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ обнаружено повышение уровней В натрийуретического пептида (BNP) и тропонина I-C (Germain DP, неопубликованные данные). Учитывая факт обнаружения недостаточности витамина D примерно у 40% пациентов с БФ во Франции, необходимо определять уровень 25(OH) витамина D у всех без исключения пациентов с данной патологией (Germain D.P., неопубликованные данные).

Г. Биомаркеры

Одной из наиболее насущных исследовательских проблем является наличие надежного и достоверного биомаркера(ов), с помощью которого стало бы возможным оценивать прогрессирование заболевания и эффективность терапии. В идеале при измерении этих суррогатных маркеров использовались бы неинвазивные методики. Несмотря на то, что различные визуализирующие методы исследования продемонстрировали многообещающие результаты, их клиническая значимость при обследовании пациентов с БФ должна оцениваться в соответствии с конечными клиническими результатами. В настоящее время подходящего плазменного или мочевого маркера для диагностики БФ не существует.

Умеренно повышенные уровни цитотриозидазы плазмы выявлялись у пациентов мужского пола, однако отсутствовали у гетерозиготных пациентов женского пола [279].

Имеются данные о повышении уровня глобтриаозилфингазина или Lyso-Gb₃ у пациентов с БФ. Анализируемое вещество повышено в плазме гомозиготных пациентов мужского пола и, в меньшей степени, в плазме у взрослых женщин с классическим вариантом БФ, и определение уровня Lyso-Gb₃ представляется интересным при контроле эффективности заместительной энзимной терапии [244, 280]. Lyso-Gb₃ является независимым

фактором риска развития поражения белого вещества головного мозга у пациентов мужского пола с БФ, тогда как у женщин концентрация Lyso-Gb₃ плазмы коррелировала лишь с общей тяжестью заболевания [281].

Lyso-Gb₃ может оказаться перспективным биомаркером, поскольку у пациентов с БФ, получающих ЗЭТ, отмечалось повышение этого показателя до начала терапии и гораздо более существенное, по сравнению с Gb₃, снижение на терапии [282]. Lyso-Gb₃ мочи также может оказаться потенциальным биомаркером [283]. Lyso-Gb₃ может играть роль в гломерулярном повреждении при БФ, вызывая высвобождение медиаторов вторичного гломерулярного повреждения [трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и рецептора макрофагального ингибирующего фактора CD74], наиболее характерных для диабетической нефропатии [284].

Недавно был обнаружен еще один биологически активный фактор роста – сфингозин-1-фосфат (S1P), участвующий в ремоделировании сердца и сосудов у пациентов обоих полов с БФ [285]. У пациентов мужского пола выявлены значительно более высокие уровни S1P плазмы в сравнении со здоровыми представителями контрольной группы. Более того, выявлена высокая корреляция между уровнями S1P плазмы и индексом массы миокарда ЛЖ, а также увеличенной ТКИМ общей сонной артерии у пациентов с БФ [285]. Показано, что сфингозин-1-фосфат вызывает *in vitro* пролиферацию гладкомышечных сосудистых клеток посредством различных сигнальных путей [285].

В интересах будущих исследований настоятельно рекомендуется создание банков образцов плазмы, сыворотки и мочи у всех пациентов с БФ до начала заместительной энзимной терапии.

VII. Дифференциальный диагноз

У пациентов детского возраста необходимо исключать другие возможные причины болевого синдрома, такие как ревматоидный артрит [286], ревматическая лихорадка, системная красная волчанка, болезнь Рейно и так называемые боли роста (частая причина ошибочного диагноза у детей с БФ). У взрослых наиболее часто упоминаемыми заболеваниями в качестве дифференциального диагноза являются целиакия и рассеянный склероз, особенно у женщин. Аналогично в случаях, когда мутация гена *GLA* не обнаруживается, необходимо учитывать вероятность мимикрии фенокопий БФ [288].

И наконец, может ли комбинация нескольких полиморфизмов однонуклеотидных позиций (SNPs) в гене *GLA*, приводящая к снижению, но, тем не менее, сохранению активности α -галактозидазы,

быть фактором риска развития гипертрофической кардиомиопатии и/или ишемического инсульта при наличии сопутствующих генетических предпосылок и факторов внешней среды неизвестно и требует дальнейших исследований.

VIII. Генетическое консультирование

В противоположность подавляющему большинству лизосомальных болезней накопления, наследуемых по аутосомно-рецессивному механизму, БФ, как и мукополисахаридоз типа 2 (синдром Гюнтера) и болезнь Данона (недостаточность LAMP2), наследуется по X-сцепленному пути [208]. В результате не существует механизма передачи БФ по мужской линии, однако отцы передают дефектный ген всем дочерям, тогда как у гетерозиготных женщин имеется лишь 50% риск передачи этого гена при каждом зачатии; у сыновей, унаследовавших мутантный ген от матерей, разовьётся заболевание, тогда как у дочерей, являющихся гетерозиготами, симптомы заболевания могут развиваться, а могут и не развиваться.

Как только диагноз поставлен, необходимо заключение генетика и скрининг в семье [289]. Анализ родословной и эффективный скрининг родственников взрослого пациента с поставленным диагнозом с высокой вероятностью приведет к выявлению нескольких ранее не диагностированных случаев БФ у членов семьи, включая молодых людей на относительно ранней стадии заболевания [208, 290]. Это предусматривает генетическое консультирование и своевременные лечебные мероприятия [290]. Необходимо обеспечить адекватную поддержку такой семьи, что может быть достигнуто при помощи ассоциаций пациентов (Приложение).

IX. Пренатальная диагностика

Биохимическая или молекулярная пренатальная диагностика БФ технически осуществима путем установления активности α -галактозидазы А напрямую и/или в культивированных ворсинах хориона на 10-й неделе беременности, или в культивированных амниотических клетках примерно на 14-й неделе соответственно. В ряде случаев выполняется определение пола плода при анализе материнской крови на 9–11-й неделях беременности. Пренатальной диагностике должно предшествовать генетическое консультирование с целью обсуждения альтернативы и рисков, учитывая, что внутрисемейная вариация фенотипов, а также существование атипичных вариантов с поздним началом и появившаяся возможность специфической терапии осложняют генетическое консультирование и пренатальную диагностику. По этическим соображениям пренатальная диагностика

БФ всегда являлась спорной для плодов женского пола, а в настоящее время, после появления заместительной энзимной терапии, стала таковой и для плодов мужского пола. Опыт преимплантационной диагностики БФ еще крайне недостаточный, однако, имеются данные о её успешности (в литературе данных нет) [291].

X. Тактика ведения

БФ представляет собой модель мульти-системного состояния и проявляется симптомами поражения многих органов [25, 51, 292, 293]. Максимальная полномасштабная терапия БФ включает в себя заместительную энзимную терапию [294, 298], традиционные методы лечения [51] и дополнительные методы [181, 299, 300].

A. Традиционные и дополнительные методы лечения ассоциированных с БФ состояний

Поддерживающее лечение очень важно. Эффективная терапия БФ требует мультидисциплинарного подхода [301]. Коррекция симптомов БФ может включать изменение образа жизни и профилактическую лекарственную терапию [51, 299].

Боль. Нейропатические боли у пациентов могут облегчаться при исключении обстоятельств, провоцирующих острые атаки болей, таких как значительная физическая активность, резкие смены температур. Нейропатические боли, ассоциированные с БФ, могут купироваться приёмом анальгетиков, однако нестероидные противовоспалительные средства обычно оказываются неэффективными (и потенциально вредны для функции почек), тогда как применения наркотических анальгетиков следует избегать [292], хотя этот вопрос до настоящего времени является дискуссионным [302]. Классически для коррекции болевого синдрома при БФ используются карбамазепин [303, 304], окскарбазепин, габапентин [299, 305], прегабалин и фенитаин [306] (табл. 3) [51, 299]. Некоторые пациенты для контроля боли используют нелегальные препараты, в особенности, марихуану для обезболивания и купирования симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нередко в случаях, когда симптомы были пропущены докторами.

Гастроинтестинальные симптомы. Симптомы со стороны ЖКТ, появляющиеся вследствие замедления кишечной перистальтики и задержки эвакуации кишечного содержимого, могут корректироваться приёмом метоклопрамида [307], а также изменением режима приёма пищи (частое дробное питание). Некоторый успех в коррекции диспепсии был достигнут при применении H_2 -блокаторов [51].

Кожные симптомы. Методы лазеротерапии в коррекции ангиокератом при БФ не имели успеха

Рекомендации по базовому обследованию и наблюдению пациентов с болезнью Фабри

Орган/система	Оцениваемые параметры	Рекомендации
Общие данные	Общий статус, качество жизни (опросники SF36®, Healthsurvey, EuroQOL или PedsQL®), успеваемость в школе / трудоспособность, депрессия, беспокойство, прием препаратов, соматический рост	Исходно (при первом посещении), каждые 12 мес
	Полное объективное обследование	Исходно, каждые 12 мес
	Генетическое консультирование	Исходно, по требованию
	Активность и генотип α -галактазидазы А	Если ранее не исследовалось или не установлено
Почки	Креатинин сыворотки, электролиты, мочевины, соотношение белок / креатинин и альбумин/креатинин в общем анализе мочи Gb3 мочи (оптимально)	Исходно. Каждые 3 мес при ХБП 1 или 2 стадии и протеинурии > 1 г/сут или в случае ХБП 4 стадии Каждые 6 мес при ХБП 3 стадии Каждые 12 мес при ХБП 1 или 2 стадии и протеинурии < 1 г/сут
	Сердце	Сердцебиения, стенокардия Артериальное давление, ритм
Сердце	ЭКГ, ЭХО-КГ в 2-D режиме с доплерографией	Исходно, каждые 12 мес
	Холтеровское мониторирование	В случае подозрения на аритмию или при наличии сердцебиения
	MPT сердца	1 раз в два года
	Коронарография	При наличии стенокардии
	Нервная система	Акропарестезии, утомляемость, лихорадка, переносимость высоких и низких температур, ОНМК, ТИА
Нервная система	Неврологический статус, опросники (Brief Pain Inventory)	Исходно, каждые 12 мес
	MPT головного мозга без контраста	Исходно Во время ТИА или ОНМК У женщин, с целью выявления заинтересованности ЦНС Каждые 3 года
	МР-ангиография	Для исключения васкулопатии головного мозга
	Коморбидные факторы риска ОНМК: холестерин (общий, ЛПВП, ЛПНП), триглицериды, Lpa, общий гомоцистеин плазмы	Исходно, каждые 12–24 мес
	Лор-органы	Шум в ушах, потеря слуха, вертиго, головокружения
Лор-органы	Аудиометрия, тимпанометрия, отоакустическая эмиссия	Исходно, в последующем каждые 12 мес
	Органы зрения	Общий офтальмологический осмотр (щелевая лампа, прямая офтальмоскопия, поля зрения, острота зрения),
Органы дыхания	Кашель, одышка при нагрузке, свистящие хрипы, снижение толерантности к физической нагрузке	Исходно, каждые 12 мес
	Спирометрия	При наличии симптомов
ЖКТ	Абдоминальные боли после еды, метеоризм, диарея, тошнота, рвота, раннее насыщение, трудность набора веса Эндоскопическое обследование	Исходно, каждые 12 мес Если симптомы сохраняются или нарастают несмотря на лечение
Кости	Минеральная плотность костей, уровень 25(ОН) витамина D	Исходно

и неспособны предотвратить появление новых очагов поражения [57].

Кохлеовестибулярные симптомы. Умеренное снижение слуха может корректироваться применением слуховых аппаратов, тогда как тотальная глухота требует выполнения кохлеарной имплантации [51, 137]. Тошнота, связанная с головокружением, может корректироваться приёмом триметобензамида или прохлорперазина [51].

Функция почек. БФ часто сопровождается протеинурией и, по-видимому, лечебные мероприятия, доказавшие свою эффективность при диабетической нефропатии и других заболеваниях по-

чек, проявляющихся протеинурией, могут также оказаться эффективными при БФ [308]. Так, использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов АТ рецепторов (БАР) эффективно у пациентов с протеинурией (см. табл. 3) [299]. Более того, эти препараты могут оказывать антигипертензивный эффект при наличии артериальной гипертензии. В самом деле, выраженная протеинурия не регрессирует при применении только заместительной энзимной терапии, но доказано уменьшается при использовании тщательно подобранных доз комбинированной терапии иАПФ/ и БАР [299, 310, 311]. В пилотном исследе-

довании у небольшого числа пациентов с тяжелой Фабри-нефропатией, получавших комбинированную терапию агалзидазой-бета в дозе 1 мг/кг через неделю в сочетании с иАПФ/БАР, было достигнуто существенное снижение уровня протеинурии со стабилизацией функции почек [312].

Несмотря на то, что БФ представляет собой интереснейший пример прогрессирующей патологии почек с протеинурией, при котором в большинстве случаев цифры артериального давления оказываются ниже, чем при других заболеваниях почек, артериальная гипертензия всё же может появляться [313], и в этих случаях должна производиться адекватная её коррекция. Многие пациенты с БФ и заинтересованностью почек в патологическом процессе будут нуждаться в диализе [314] и/или трансплантации почки [315]. Накопление Gb₃ в трансплантатах не происходит и пятилетняя выживаемость органа выше средней для почечных трансплантатов [315–318].

Цереброваскулярное поражение. В рекомендациях, разработанных клиническими экспертами, предлагается использование кишечнорастворимой формы аспирина с целью минимизации риска ОНМК [51]. В случаях непереносимости аспирина может быть использован клопидогрель. При ОНМК или транзиторной ишемической атаке возможно одновременное применение обоих препаратов. У пациентов, перенесших ОНМК на фоне комбинированной терапии аспирином и клопидогрелем, часто используется кумадин. Также рекомендуется адекватный прием витаминов В₁₂, В₉, В₆ [51], особенно в случае гипергомоцистеинемии [277]. Определенный положительный эффект могут оказывать статины [319].

Поражение сердца. В случае наличия болей в грудной клетке при нагрузке необходимо назначение традиционной антиангинальной терапии [блокаторы кальциевых каналов, не урежающие ЧСС, предпочтительнее, чем β-блокаторы, которые могут усиливать синусовую брадикардию, а ряд пациентов имеют тенденцию к развитию атриоventрикулярных (АВ) блокад]. β-блокаторы не противопоказаны, но должны применяться с осторожностью. В случаях изолированного увеличения левого предсердия возможно назначение аспирина, а при наличии фибрилляции предсердий у пациента с БФ требуется обсуждение назначения варфарина. Возрастает число случаев имплантации дефибрилляторов-кардиовертеров у пациентов с БФ и АВ-блокадой или для предотвращения внезапной смерти вследствие устойчивой желудочковой тахикардии и злокачественных аритмий [81].

Учитывая то, что амиодарон влияет на лизосомальный метаболизм, его назначения, вероятно, следует избегать при проведении заместительной энзимной терапии. При наличии проявлений сердечной недостаточности, иАПФ, БАР и диуретики предпочтительнее, чем β-блокаторы, учитывая вышеупомянутые негативные эффекты [88]. В случаях выраженной застойной сердечной недостаточности методом выбора является трансплантация сердца [207, 320]. Также необходимо контролировать липидный спектр, уровень витамина D, и, в случае необходимости, проводить их коррекцию, используя как диету, так и статины (см. табл. 3).

Поражение дыхательной системы. Необходимо стимулировать отказ от курения [299].

Нарушение функции эндокринной системы. Следует проводить адекватный мониторинг функции эндокринных желез и при необходимости, в случаях субклинической эндокринной дисфункции, назначение заместительной гормональной терапии [171].

Поражение костной системы. Несмотря на отсутствие данных, в настоящее время исследуется применение бифосфонатов. Умеренная и/или выраженная недостаточность витамина D требует медикаментозной коррекции.

Психологические аспекты. Должна быть обеспечена психологическая помощь. В случаях тревоги и депрессии необходима адекватная коррекция [159, 161].

В. Профилактические мероприятия

Пациенты должны быть проинструктированы, иметь при себе письменную информацию о своём заболевании или карту экстренной помощи (рис. 28), с информацией об их заболевании, возможных осложнениях, получаемой терапии и с контактной информацией лечащего врача. Не рекомендуется интенсивная физическая активность и инсоляция. Назначения таких препаратов, как хинин и амиодарон, учитывая их воздействие на лизосомальный метаболизм, противопоказано в лицензии к рекомбинантной α-галактозидазе А (агалзидаза альфа и агалзидаза бета), и поэтому не должны назначаться при проведении заместительной энзимной терапии.

XI. Заместительная энзимная терапия

Традиционные методы лечения не оказывают воздействия на непосредственную причину БФ. В 2001 г. была представлена ЗЭТ с использованием рекомбинантной человеческой α-галактозидазы А. С тех пор проводится исследование отсроченной эффективности и безопасности такой терапии. ЗЭТ квалифицируется как болезнь-специфичное лече-

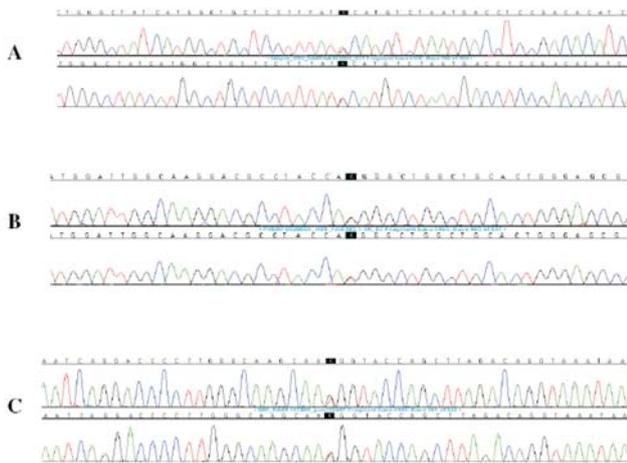


Рис. 26. Генотипирование GLA-гена у гетерозиготных женщин. А. У пациентки СВ, 17 лет, носителя трансверсии Т на G в экзоне 6 в позиции 884 кДНК последовательности. При этой нуклеотидной перестройке фенилаланин в кодоне (TTC) заменяется на цистеин в кодоне (TGC) в позиции 295 протеина α -галактозидазы А (р.Phe 295 Cys). В. У пациентки ZB, 46 лет, было показано носительство Т-G-трансверсии в экзоне 1 в позиции 125 кДНК последовательности. В ходе этой нуклеотидной перестройки метионин в кодоне (ATG) заменяется на аргинин в кодоне (AGG) в позиции 42 протеина α -галактозидазы А (р.Met 42Arg). С. У пациентки NL, 63 лет, было показано носительство G на Т-трансверсии в экзоне 6 в позиции 982 в последовательности кДНК. В ходе данной нуклеотидной перестановки глицин в кодоне (GGG) заменяется на триптофан в кодоне (TGG) в позиции 328 протеина α -галактозидазы А (pGly 328 Trp). При сканировании оставшейся части гена других аномалий последовательности выявлено не было. С разрешения Dr. Xavier Jeune Maitre и Dr. Fenne-Laure Fauret, HEGP, Paris, France.

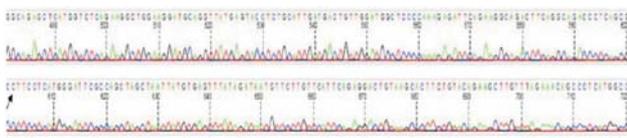


Рис. 27. Секвенирование продуктов ПЦР, полученных при амплификации ДНК, напрямую извлеченной из 3 мм иглы методом сухой капли (МСК) на фильтровальной бумаге. Мужчина, 60 лет, с ГЛЖ неизвестной этиологии был включен в скрининговый протокол по болезни Фабри. При МСК было выявлено значимое снижение активности α -галактозидазы. При повторном МСК у пациента было последовательно обнаружено носительство транспозиции Т на С в экзоне 2 позиции 337 в последовательности к ДНК гена GLA (с.337Т>С). При указанной нуклеотидной перестановке фенилаланин в кодоне (TTT) меняется на лейцин в кодоне (CTT) позиции 113 протеина α -галактозидазы А (р.Phe 113Leu). Dr. Dominique Germain, University of Versailles - St Quentin en Yvelines (UVSQ), Versailles, France.

ние для пациентов с БФ, однако с того же времени пришло понимание того, что множество аспектов ещё предстоит открыть и осмыслить. К примеру, существующие рекомендации, касающиеся начала заместительной энзимной терапии, отличаются в разных странах, и по сей день являются широко обсуждаемым вопросом, особенно для гетерозиготных женщин и детей. В табл. 4 приведены последние рекомендации экспертов [51], которые также могут измениться в будущем. На сегодняшний день



Рис. 28. Карта неотложной помощи Французского Министерства Здравоохранения. Карта неотложной помощи была разработана Министерством Здравоохранения, Центром подготовки специалистов по болезни Фабри, ассоциациями пациентов с болезнью Фабри или лизосомальными болезнями накопления. Карта состоит из 2 частей: одна из которых содержит основную информацию по болезни Фабри, другая – включает персональные данные истории болезни и медицинской терапии у конкретного пациента, чтобы предоставить полезную информацию в случае ситуаций, требующих неотложной помощи.

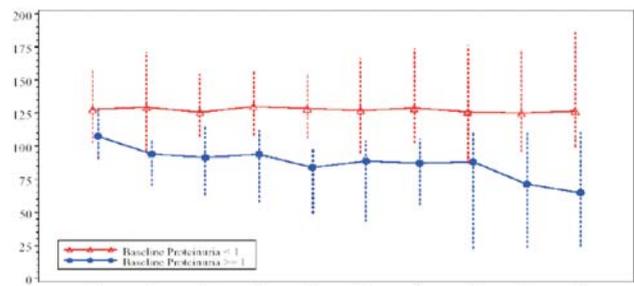


Рис. 29. Средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ, мл/мин/1,73 м²) в динамике у 44 пациентов, получавших терапию агалзидазой бета в течение 54 мес. У пациентов, получавших терапию, сохранялась стабильная средняя рСКФ в течение 54 мес терапии. При анализе подгрупп пациентов, стратифицированных по уровню исходной протеинурии (>1 г/24 ч vs <1 г/24 ч), выявлены различия уровней снижения рСКФ в течение 54 мес терапии [309]. Высокая (>1 г/24 ч) исходная протеинурия была ассоциирована с более высоким уровнем снижения рСКФ и повышенной вероятностью почечных событий.

в Европе коммерчески доступны два энзимных препарата [321, 322]: агалзидаза альфа (Replagal®; Shire, Cambridge, MA, USA), изготовленная посредством использования культивированных человеческих фибробластов кожи и рекомендованная к использованию в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели, и агалзидаза бета (Fabrazyme®; Genzyme Corp, Cambridge, MA, USA), изготовленная посредством

Современные рекомендации по началу заместительной энзимной терапии у пациентов с болезнью Фабри

Субпопуляция	Рекомендации по началу ЗЭТ
Взрослые мужчины (старше 16 лет)	С момента постановки диагноза болезни Фабри
Мальчики	При развитии выраженных клинических проявлений. В случае бессимптомного течения обсуждается в возрасте 7–10 лет
Женщины (любой возраст)	Клинические симптомы или подтверждение прогрессирования поражения органов

Примечание. Рекомендации предложены международной группой врачей, специализирующихся на болезни Фабри [51]. В настоящее время этим рекомендациям следуют не во всех странах, они могут быть пересмотрены после того, как станут доступны данные дополнительных исследований исходов, безопасности и эффективности ЗЭТ.

экспрессии человеческой кДНК α -галактозидазы в овариальных клетках китайского хомячка и зарегистрирована к использованию в дозе 1,0 мг/кг 1 раз в две недели. Безопасность и эффективность обоих энзимных препаратов исследовалась в ходе рандомизированных двойных слепых, плацебо контролируемых исследований [323–326], в продлённых фазах для α -агалтидазы [327, 328] и β -агалтидазы [309, 329], в исследованиях по программе Министерства здравоохранения [330–333] и исследованиях, спонсируемых независимо от министерства [334–338]. Здесь мы приводим данные о клинической эффективности для каждого из лекарств, доступные с момента разрешения на его реализацию в Европейском союзе (ЕС) [339, 340].

А. Данные о безопасности и эффективности агалтидазы альфа

Агалтидаза альфа (Replagal®; Shire, Cambridge, MA, USA) представляет собой энзимный препарат для лечения БФ. Впервые разрешение на реализацию агалтидазы альфа в ЕС было получено в августе 2001 года, препарат был одобрен к использованию для лечения БФ в 45 странах. Агалтидаза альфа выделяется из устойчиво трансфицированной линии человеческих клеток и вводится внутривенно в дозе 0,2 мг/кг в течение 40 мин каждые 14 дней [294, 341]. Двойные слепые рандомизированные клинические исследования заместительной энзимной терапии агалтидазой альфа проводились на относительно небольшом числе пациентов [324, 326] и большинство данных, приведенных в этой статье, были получены в ходе ведомственных FOS® или открытых (без контроля плацебо) клинических исследованиях.

Коррекция ранних клинических симптомов

В ходе двух педиатрических клинических исследований ЗЭТ агалтидазой альфа, включавших 37 детей [342, 343], у мальчиков наблюдалось снижение уровней Gb₃ плазмы, у пациентов обоих полов отмечалось уменьшение нейропатических болей и использования обезболивающих препаратов. Вариабельность ЧСС, которая традиционно снижена у

мальчиков с БФ, статистически значительно улучшалась в течение 6 мес терапии агалтидазой альфа [342–344]. Без учета особенностей клиренса препарата у более молодых пациентов агалтидаза альфа имеет сравнимые фармакокинетические и фармакодинамические профили для пациентов детского и взрослого возраста обоих полов [345]. В ходе 3,5-летнего педиатрического клинического исследования было установлено статистически значимое улучшение клинических показателей, включая снижение уровней Gb₃ плазмы, уменьшение выраженности болевого синдрома, оцененного с помощью краткого опросника боли (ВРП), а также увеличение вариабельности ЧСС. Средние уровни Gb₃ мочи снижались до нормальных значений, функция почек и масса миокарда левого желудочка, рассчитанные с поправкой на рост, оставались стабильными в течение всего исследования [346].

В небольшом открытом исследовании после двух лет терапии агалтидазой альфа отмечалось уменьшение акропарестезии и ангидрома, ассоциированных с нормализацией симпатических кожных реакций [347].

В крупной когорте пациентов из наблюдательной базы данных FOS® у 81 пациента на фоне двух лет терапии агалтидазой альфа и у 62 пациентов на фоне трёх лет терапии отмечалось значительное снижение болевого синдрома, и все показатели ощущения боли улучшились [43]. Улучшение качества жизни, связанное с состоянием здоровья, соответствовало уменьшению болей и сохранялись после 24 мес ЗЭТ [330, 331].

При анализе результатов заместительной терапии агалтидазой альфа у пациентов с БФ, включенных в исследование FOS®, отмечалось клинически значимое уменьшение болей (определяемое по улучшению одного и более показателей в опроснике боли ВРП) для умеренно и ярко выраженного болевого синдрома после 5 лет терапии (60,4 и 53,1% пациентов соответственно) [333]. До начала ЗЭТ качество жизни у пациентов с БФ было достоверно хуже, чем в общей популяции. Средний

уровень качества жизни, его колебания, по сравнению с нормальными значениями опросника по здоровью EuroQoL, значительно улучшились после 5 лет заместительной терапии [от 0,24 (0,30) до 0,17 (0,28) $p=0,0483$] [333].

Существуют ряд работ, свидетельствующих, что ЗЭТ агалзидазой альфа может уменьшать абдоминальные боли и диарею, ассоциированные с БФ. Уменьшение частоты возникновения гастроинтестинальных болей отмечалось после 12 мес ЗЭТ у 62 пациентов (от 49 до 39% пациентов) и у 58 пациентов после 24 мес ЗЭТ [50]. Также снизилась частота диареи после 12 и 24 мес ЗЭТ в сравнении с исходным уровнем. Лимитирующим фактором данного исследования явилось отсутствие контрольной группы [50].

Функция почек. В нескольких исследованиях уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и клиренс креатинина оставались стабильными после 1–2 лет ЗЭТ [330, 332, 348]. Однако в исследовании, анализирующем эффект ЗЭТ агалзидазой альфа на функцию почек у пациентов с Фабри-нефропатией, у мужчин с ХБП 1 и 2 стадии, в течение трёх лет получавших лечение агалзидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг, отмечалось снижение рСКФ, хотя у всех пациентов, задействованных в этом открытом исследовании, значения точной протеинурии не превышали 1 г/сут [349].

В случае прогрессирующего ухудшения функции почек при терапии агалзидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг (снижение рСКФ ≥ 5 мл/мин/1,73м²/год), возможно положительный эффект может быть достигнут при удвоении дозы посредством еженедельных инфузий (средний показатель рСКФ улучшился от –8,0 до –3,3мл/мин/1,73м²/год, $p=0,01$) [328].

Недавний мета-анализ показал, что ЗЭТ агалзидазой альфа приводит к замедлению прогрессирования снижения СКФ у пациентов с лёгкой и умеренной нефропатией и базовым уровнем протеинурии менее 1 г/сут [350]. Пациенты с более тяжелой нефропатией и/или значимой протеинурией не отвечали на монотерапию агалзидазой альфа. Гистологические данные относительно клиренса Gb₃ из подоцитов и других клеток почки отсутствуют. Терапия агалзидазой альфа не оказала положительного воздействия на уровень протеинурии [350].

Морфология и функция сердца. В открытом исследовании у гетерозиготных женщин, получавших терапию агалзидазой альфа в течение 27 нед, отмечалось значительное уменьшение массы левого желудочка (МЛЖ) [351]. Также в большей группе пациентов из исследования FOS[®] после 1 и 2 лет ЗЭТ было выявлено снижение толщины миокарда

и МЛЖ [330]. Примечательно, что наиболее значимое уменьшение МЛЖ наблюдалось у пациентов с исходно более выраженной гипертрофией [330], что резко контрастирует с данными, полученными в ходе ряда исследований терапии агалзидазой бета [20, 91, 338, 352]. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у небольшого числа пациентов с БФ и вовлеченностью сердца результатом ЗЭТ явилось прогрессивное уменьшение МЛЖ, измеренное при МРТ ($p=0,041$) после 6 мес терапии агалзидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг, один раз в две недели [326]. Вместе с тем, клиренс Gb₃ в кардиомиоцитах, являющийся первичным показателем эффективности терапии, не достиг статистической значимости [326].

При анализе ЗЭТ агалзидазой альфа у пациентов с БФ, задействованных в исследовании FOS[®], отмечалось существенное уменьшение индекса МЛЖ с 71,4 г/м^{2,7} (SD=22,5) до 64,1 г/м^{2,7} (SD=18,7) по прошествии 5 лет ($p=0,0111$), а также значительное увеличение фракции укорочения от 14,3% (SD=2,3) до 16,0% (SD=3,8) после 3 лет ($p=0,02$) [333]. После 5 лет терапии значимые кардиальные и цереброваскулярные события отмечались в большей степени у пациентов с ГЛЖ, чем без неё [333].

Цереброваскулярные события. Начальные результаты терапии агалзидазой альфа 0,2 мг/кг каждые две недели при БФ с вовлечением ЦНС показали прогрессирование поражения белого вещества у 2 из 7 пациентов [128]. В этом исследовании было задействовано небольшое число пациентов с ограниченным периодом наблюдения длительностью 1 год [128], и в настоящее время неизвестно, может ли терапия агалзидазой альфа уменьшать или предотвращать ассоциированные с БФ цереброваскулярные осложнения и потерю слуха [353]. В течение 4,5 лет наблюдения в фазу III базового клинического исследования у четырёх из 25 пациентов (16%) имели место цереброваскулярные катастрофы или транзиторные ишемические атаки [327].

Шкала тяжести заболевания и причины смерти. С помощью шкал показателей тяжести БФ, таких как Mainz Severity Score Index (MSSI) [354], продемонстрировано общее уменьшение тяжести болезни после одного года ЗЭТ агалзидазой альфа [355, 356].

Были проанализированы данные по причинам смерти в когорте из 1453 пациентов (699 мужчин и 754 женщины) из 19 стран, включенных в исследование FOS[®], тогда как причины смерти их родственников с БФ анализировались отдельно. Основными причинами летальных исходов у 181 родственника, большинство из которых умерли до 2001 г.,

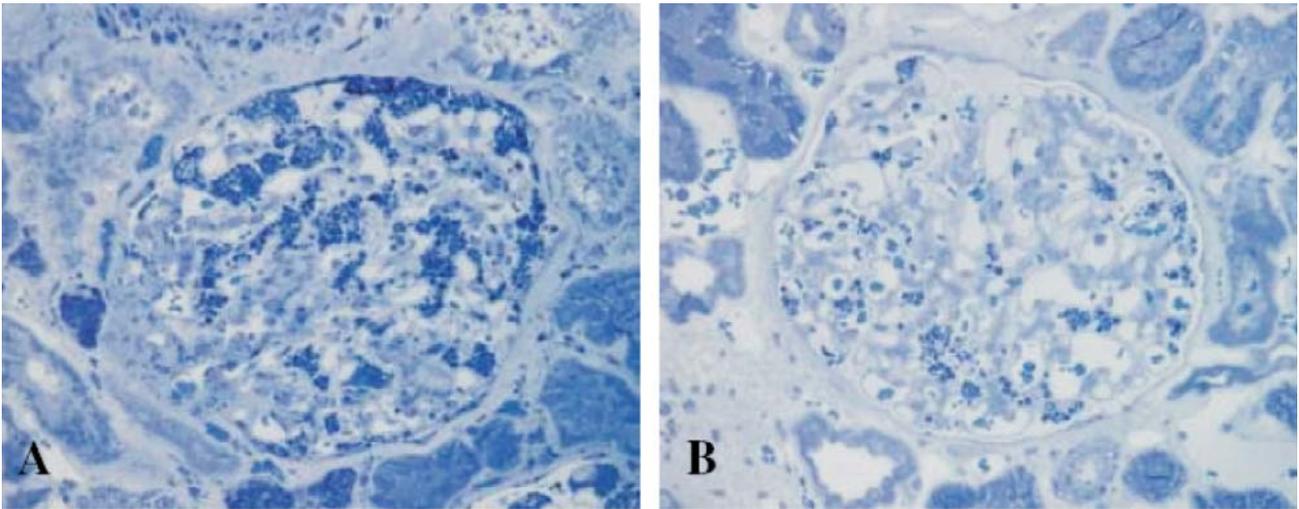


Рис. 30. Длительная терапия агалктидазой бета снижает аккумуляцию Gb3 в подоцитах. А). При биопсии, выполненной до терапии агалктидазой бета, выявляются тёмные гранулы в подоцитах. В). Через 54 мес у этого же пациента при микроскопическом исследовании выявлялось меньшее количество включений Gb3. Окраска: метиленовый синий/ азур II, ув. 400 [309].



Рис. 31. Высыпания на коже во время инфузии рекомбинантной α -галактидазы А у пациента с наличием антител класса IgE к агалктидазе β . В 2002 г. пациенту, 39 лет, с болезнью Фабри (мутация GLAr.Ala121Pro) была начата терапия агалктидазой бета (1 мг/кг каждые 2–4 нед.), через 18 мес в связи с плохой переносимостью (отёк гортани, уртикарии и озноб во время инфузий) терапия заменена на агалктидазу альфа. Два года спустя сыпь появилась на обеих верхних конечностях на фоне инфузии агалктидазы альфа. В 2007 г появилось также ухудшение функции почек на фоне терапии агалктидазой альфа (средняя СКФ снизилась с 85 до 70 мл/мин/1,73 м²), что вынудило вновь перейти на терапию агалктидазой бета. Данные относительно наличия антител (IgG и IgE) к агалктидазе альфа получены не были. Через 1 год терапии агалктидазой бета, несмотря на премедикацию (гидроксизин, парацетамол, пероральные стероиды), а также минимальную скорость инфузии (0,05–0,2 мг/мин) во время инфузий развились бронхоспазм и распространенные кожные высыпания, функция почек продолжала ухудшаться (средняя СКФ=54 мл/мин/1,73 м²). У пациента выявлены антитела класса IgE к агалктидазе бета, после чего ЗЭТ была остановлена. Мутация p.Ala121Pro не отвечает на ШСАУ деоксигалактоноиримидин [424]. В настоящее время предполагается возобновление заместительной энзимной терапии с одновременным проведением иммуносупрессивной терапии.

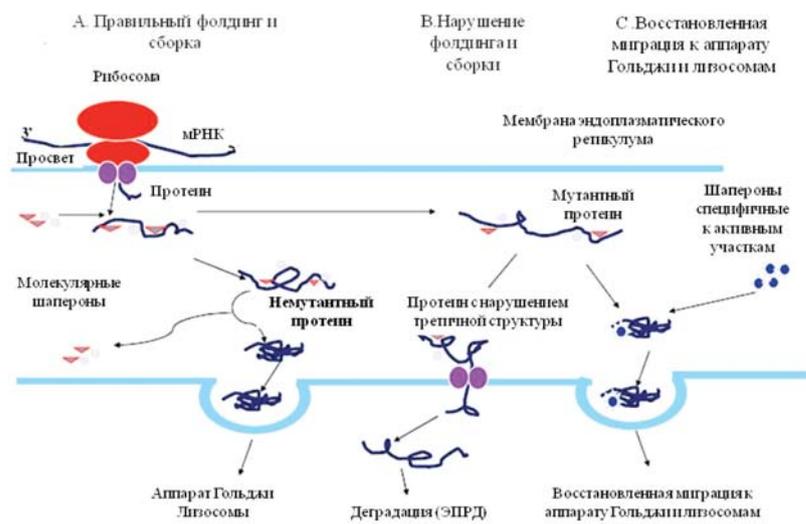


Рис. 32. Предполагаемый механизм действия шаперонов, специфичных к активным участкам (ШСАУ). А. В ходе синтеза нативного лизосомального энзима клетки собирают аминокислоты в правильно сложенную третичную структуру. Молекулярные шапероны – природные молекулы, участвующие в процессе фолдинга протеинов. В. В противоположность мутантные лизосомальные энзимы с нарушением третичной структуры нестабильны и задерживаются в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), где они подвергаются ЭПР-ассоциированной деградации. С. ШСАУ созданы для стабилизации и спасения лизосомальных энзимов с нарушением третичной структуры, уменьшая их задержку или аккумуляцию в ЭПР, стимулируя транспорт в аппарат Гольджи и лизосомы, где ШСАУ диссоциируют от энзима.

явились: почечная недостаточность у мужчин (42%) и цереброваскулярные болезни у женщин (25%). Наоборот, основной причиной смерти 42 пациентов, включенных в исследование FOS[®] в период с 2001 по 2007 г., явилась кардиальная патология как у мужчин (34%), так и у женщин (57%) [87].

В. Данные по безопасности и эффективности терапии агалктидазой бета

Агалктидаза бета (Fabrazyme[®], Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA) предназначена для долговременной ЗЭТ у пациентов с подтверждённым диагнозом БФ. Она возмещает не-

достаток эндогенной α -галактозидазы А у этих пациентов. На сегодняшний день агалзидаза бета одобрена в 55 странах, включая США. В феврале 2008 г. Комитетом европейских медицинских агентств по использованию медицинской продукции человеком (СНМР), было выдано разрешение на реализацию фабразима (Fabrazyme®), отодвигая процедуру его одобрения ввиду исключительных обстоятельств [Fabrazyme Summary of Product Characteristics (SPC) [339]].

Клиренс Gb_3 из клеток почки, мочи и клеток сердца. В первом, мультицентровом, рандомизированном, плацебо контролируемом, двойном слепом, трехфазовом клиническом исследовании после 20 нед терапии агалзидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели у 98% пациентов был установлен практически полный клиренс Gb_3 из эндотелиальных клеток почечных капилляров [323]. У большинства пациентов также отмечался полный клиренс Gb_3 из клеток мезангия и интерстиция [357]. Все улучшения сохранялись на фоне непрерывной терапии в течение 4,5 лет, также было отмечено умеренное улучшение клиренса Gb_3 из эпителиальных клеток (подоцитов, эпителиальных клеток дистальных канальцев), хотя полной элиминации Gb_3 из подоцитов никогда не было зафиксировано [309]. Уменьшение концентрации Gb_3 было менее выраженным в некапиллярных гладкомышечных клетках. Способность агалзидазы бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели нормализовывать содержание Gb_3 в эндотелиальных клетках почечных капилляров после 20 нед терапии была подтверждена во вспомогательном исследовании, включившем 13 пациентов мужского пола из Японии [358]. В обоих исследованиях после 20 нед терапии было установлено снижение мочевой экскреции Gb_3 [323, 358].

В сердце после 5 мес терапии агалзидазой бета в ходе третьей фазы клинического исследования [323] у 72% пациентов отмечался полный клиренс Gb_3 из микроциркуляторного русла в сравнении с 3% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$) [359]. В открытом исследовании, после 6 мес терапии в группе плацебо были отмечены такие же результаты [359]. В дополнение у 6 из 8 пациентов, давших согласие на выполнение биопсии сердца в конце исследования [359], в эндотелиоцитах капилляров отмечалось полное отсутствие Gb_3 на сроке до 60 мес [309]. В процессе исследования клиренс Gb_3 из кардиомиоцитов выявлен не был [359].

Интересно, что повторные инфузии агалзидазы бета в течение длительного периода времени не приводили к значимому клиренсу аккумулярованного материала в клетках, отличных от эндоте-

лиоцитов сосудов в описаниях двух случаев [360, 361]. В биоптатах сердца и ряда других тканей у двух пациентов мужского пола после нескольких месяцев ЗЭТ агалзидазой бета полный клиренс Gb_3 был зафиксирован только в эндотелиоцитах, тогда как в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках, фибробластах и потовых железах отмечалось персистирование накоплений [361]. Точно также при аутопсии 47-летнего пациента мужского пола, умершего после 2,5 лет ЗЭТ агалзидазой бета, во всех органах, за исключением эндотелиоцитов сосудов, выявлялись депозиты, представленные гликолипидами [36].

Коррекция ранней клинической симптоматики. В ходе плацебо неконтролируемого педиатрического клинического исследования было обследовано четырнадцать мальчиков и две девочки от 8 до 16 лет. Периоду лечения агалзидазой бета (1 мг/кг) в/в каждые две недели длительностью 48 нед предшествовал 16-й недельный период сбора исходных данных. Основной показатель эффективности лечения определен не был [362]. По результатам биопсий кожи у 12 пациентов мужского пола до начала терапии было выявлено умеренное и значительное накопление Gb_3 в эндотелиоцитах поверхностных капилляров кожи, с полным клиренсом Gb_3 на 24-й неделе лечения у всех 12 пациентов и во всех доступных биоптатах на 48-й неделе. Переносимость агалзидазы бета в целом была удовлетворительной; основными побочными эффектами являлись ассоциированные с процессом инфузии озноб, лихорадка или ринит. У детей при терапии агалзидазой бета отмечалась меньшая выраженность болевого синдрома, желудочно-кишечных расстройств, а также лучшее самочувствие; выросла посещаемость школ по данным дневников пациентов [362]. После 48 нед лечения в группе педиатрических пациентов значительных изменений креатинина сыворотки и рСКФ выявлено не было, сохранялась умеренная протеинурия [362].

В ходе первой фазы третьего расширенного клинического исследования у взрослых пациентов с исходным наличием болевого синдрома, на фоне постоянной терапии агалзидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели при оценке болевого синдрома по опроснику McGill, отмечалось его уменьшение, также у ряда пациентов снижалось использование обезболивающих препаратов [309, 329]. После длительной терапии агалзидазой бета (Fabrazyme®) было зафиксировано улучшение по большинству компонентов опросника качества жизни SF-36. Средние изменения от времени до лечения и по прошествии 54 мес, касающиеся физической ак-

Таблица 5

Сравнение безопасности и эффективности заместительной энзимной терапии

Данные	Фабразим (Fabrazyme®), агалзидаза бета – 1мг/кг/14 дней	Реплагал (Replagal®), агалзидаза альфа – 0,2 мг/кг/14 дней
Данные эффективности по гистологии почки	Через 6 мес (n=58): -Полный клиренс Gb ₃ из эндотелия интерстициальных капилляров почки [323] - Полный клиренс Gb ₃ из клеток гломерул, мезангия и интерстиция[323] - Частичный клиренс Gb ₃ из гладкомышечных клеток сосудов [357] Через 54 мес: -Сохраняется значительный клиренс в нескольких типах клетках почки (n=8) [309]	Через 6 мес (n=26) у пациентов, получавших агалзидазу альфа, число гломерул с расширением мезангия сократилось в среднем на 12,5%, против 16,5% увеличения их числа в группе плацебо (p=0,01) [324]
Данные эффективности по функции почки	Значительное уменьшение риска (-61%) почечных, сердечных и цереброваскулярных осложнений и смерти при анализе согласно протоколу, с коррекцией по исходной протеинурии (n =74, p= 0,034) [325]. К 54 мес (n=44) [309]:стабилизация рСКФ у 90% пациентов (-0,4мл/мин/1,73 м ² /год) (n=42)	К 6 мес (n=26) [324]: -Значительное увеличение клиренса креатинина в группе, получавшей терапию по сравнению с группой плацебо -Отсутствие значимых различий клиренса инулина между двумя группами К 54-му месяцу (n=25) [327]: -Пациенты с ХБП 1 ст: среднее уменьшение рСКФ = -1,6 мл/мин/1,73 м ² /год -Пациенты с ХБП 2 ст: среднее уменьшение рСКФ = -2,6 мл/мин/1,73 м ² /год -Пациенты с ХБП 3 ст: среднее снижение рСКФ = -4,9 мл/мин/1,73 м ² /год [327] К 5-му году (данные FOS®): -Пациенты с ХБП 1 ст: среднее годовое снижение рСКФ = -2,83 мл/мин/1,73м ² /год -Пациенты с ХБП 2 ст: среднее годовое снижение рСКФ = -2,17 мл/мин/1,73м ² /год -Пациенты с ХБП 3 ст: среднее годовое снижение рСКФ = -3,0 мл/мин/1,73м ² /год [333]
Данные эффективности по гистологии сердца	Выраженный клиренс Gb ₃ из эндотелиальных клеток сердца через 6 мес [323], сохраняющийся через 54 мес [309,354]. Отсутствие клиренса Gb ₃ из кардиомиоцитов [359]	Уменьшение в среднем на 20% содержания Gb ₃ в миокарде через 6 мес ЗЭТ по сравнению с его увеличением в среднем на 10% в группе плацебо (p=0,42) [326]
Данные эффективности по функции и геометрии сердца (клинические исследования)	Значительное уменьшение риска (-61%) почечных, сердечных и цереброваскулярных осложнений и смерти при анализе согласно протоколу, с коррекцией по исходной протеинурии (n =74, p= 0,034) [325]	Выраженное снижение массы левого желудочка по данным МРТ в течение 6 мес терапии агалзидазой альфа по сравнению с плацебо (p = 0,041) [326]
Данные эффективности по состоянию периферической нервной системы, (клинические исследования)	Выраженное улучшение по шкале боли к 54-му месяцу (p=0,016) [309]. Значительное улучшение качества жизни к 54-му месяцу (p=0,007) (n=52) [309]	Значительное улучшение по шкале боли к 6-му месяцу (n=26) [324]
Данные эффективности в детской популяции (клинические исследования)	К 12-му месяцу (n=16): -Значительный клиренс Gb ₃ плазмы (нормализация) -Значительный клиренс Gb ₃ в образцах кожи -По дневникам пациентов документировано значительное уменьшение пропусков в школе в связи с болезнью -Уменьшение ЖКТ-симптомов [362]	ЗЭТ агалзидазой альфа была безопасна При анализе показателей эффективности было документировано увеличение клиренса Gb ₃ , уменьшение нейропатических болей и использования обезболивающих препаратов, уменьшение вегетативной дисфункции (n=24) [342, 346]
Иммуногенетика	Сообщается о IgG у 90% пациентов[323] Сообщается о IgE у нескольких пациентов [295, 376]	Сообщается о IgG у 56% пациентов. Нет сообщений о IgE
Время инфузии	90 (при установлении безопасности) – 180 мин	40–60 мин
Доступность лечения на дому после начала его в стационаре	Да	Да
Стоимость лечения (во Франции)	-Стоимость ампулы (35 мг): 3370 Евро -Годовая стоимость терапии для взрослого пациента массой 70 кг составляет: 161781 Евро (2010 г.)	-Стоимость ампулы (3,5 мг): 1685 Евро -Годовая стоимость терапии для взрослого пациента массой 70 кг: 161781 Евро (2010 г.)
Одобрение допуска на рынок	-Одобрение допуска на европейский рынок: август 2001 г. -Европейским агентством по контролю за оборотом лекарственных средств (ЕМА) установлены исключительные обстоятельства (февраль 2008 г.) -Одобрение допуска на рынок США – апрель 2003 г.	- Одобрение допуска на европейский рынок: август 2001 г. -Европейским агентством по контролю за оборотом лекарственных средств (ЕМА) подтверждены исключительные обстоятельства -Одобрение допуска на рынок США отсутствует

Примечание. Сравнение было лимитировано рандомизированными, плацебо – контролируруемыми клиническими исследованиями, их продленными фазами и исследованиями у детей.

тивности, ролевого функционирования, связанного с эмоциональным состоянием, болевого синдрома, стандартизированного индекса физического здоровья (для пациентов с количеством баллов менее 100 при первом измерении до терапии), были статистически значимыми ($p < 0,015, 0,031, 0,003$ и $0,006$ соответственно) [309].

В двух других исследованиях после ~ 20 мес терапии агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели также было отмечено уменьшение болевого синдрома [334, 363]. В одном из этих исследований у 22 пациентов мужского пола с Фабри, ассоциированной нейропатией, оценивалась функция нервных волокон и сообщалось о подкласс-зависимых улучшениях функции мелких нервных волокон [363]. Подобные изменения не наблюдались у пациентов со значимым нарушением температурной чувствительности в начале исследования [363].

Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, определялось также с помощью опросника SF-36® у 71 мужчины и 59 женщин, задействованных в Fabry Registry®, получавших терапию агалтидазой бета и подвергавшихся исследованию качества жизни в начале лечения и по крайней мере дважды после его окончания. Долговременная терапия агалтидазой бета приводила к значительному улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, как у мужчин, так и у женщин [364].

Функция почек. Было установлено, что у взрослых пациентов функция почек может оставаться сохранной при постоянной терапии агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели [309]. У большинства пациентов, получавших терапию в течение 4,5 лет (54 мес), расчётная скорость клубочковой фильтрации, уровень протеинурии и креатинина сыворотки оставались стабильными [309]. Повышение креатинина сыворотки отмечалось у шести пациентов, имевших сходные базовые данные, включая возраст >40 лет ($n=4/6$), высокий уровень протеинурии (>2 г/24 ч, $n=4/6$), выраженный гломерулосклероз ($>50\%$, $n=4/4$). Указанные параметры являлись предрасполагающими факторами для прогрессирования болезни почек, даже несмотря на терапию агалтидазой бета. Средний уровень снижения рСКФ у группы оставшихся пациентов ($n=52$) составил 0.4 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2/\text{год}$ и значительно не отличался от нуля ($p=0,6785$). Был предпринят анализ подгрупп, с тем, чтобы установить влияние базовой протеинурии или гломерулосклероза на функцию почек в течение периода исследования. Среднее годовое снижение рСКФ у пациентов ($n=42$) с изначально низким (<1 г/24 ч) уровнем протеинурии было минимальным [кривая средней

рСКФ=1,0 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2/\text{год}$ ($1,0 \text{ p}=0,3052$) (рис. 29) [309] и статистически не отличалось от нормального годового снижения СКФ [365]. По результатам биопсий почки ($n=8$) после 54 мес ЗЭТ был отмечен прогрессирующий клиренс Gb_3 из подоцитов (рис. 30) [309].

Также сообщается о благоприятных почечных исходах у пациентов с менее выраженным нарушением функции почек [334]. У пациентов с исходно нормальной функцией почек (СКФ=90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$), получавших лечение в среднем 23 мес, отмечалась стабилизация функции почек, тогда как у больных с СКФ < 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ было выявлено значительное снижение средней рСКФ (от 71 до 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) [334].

Морфология и функция сердца. Несколько исследовательских групп обнаружили уменьшение ГЛЖ, ригидности ЛЖ и улучшение локальной сократимости миокарда у пациентов с БФ, получавших терапию агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг каждые две недели. У 16 взрослых пациентов (средний возраст 42 года), получавших терапию в течение 1 года при доплер-ЭХО-КГ в режиме оценки скорости деформации отмечалось значительное уменьшение ГЛЖ и улучшение его функции [91].

В другом исследовании изучалось влияние агалтидазы бета (1 мг/кг 1 раз в две недели) на морфологию, функцию миокарда, а также на поздний захват гадолиния в течение 12 мес ЗЭТ. Только у пациентов с изначально отсутствием позднего захвата гадолиния было отмечено значительное уменьшение МЛЖ на фоне ЗЭТ. В этой группе пациентов поздний захват гадолиния также не появлялся и на фоне ЗЭТ. По данным ЭХО-КГ, определялось улучшение региональной сократимости миокарда при отсутствии позднего захвата. В противоположность у пациентов с наличием позднего захвата гадолиния при базовом обследовании уровень захвата значительным образом увеличивался и, по результатам последующих обследований, ни снижения МЛЖ, ни улучшения региональной сократимости миокарда не отмечалось [20].

По результатам открытого исследования после 1 года терапии агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели у пациентов старше 30 лет с изначально значительно выраженной гипертрофией миокарда отмечалась стабилизация средней МЛЖ [335]. В противоположность в течение ЗЭТ не было изменений ни перфузии миокарда в покое или стимулированной дипиридамолом, ни резерва миокардиальной перфузии [335]. В ходе открытого проспективного исследования ЗЭТ агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед длительностью 24 мес

у пациентов мужского и женского пола отсутствовали изменения субъективной оценки состояния сердечно-сосудистой системы, качества жизни, диастолической функции, толерантности к физическим нагрузкам, ЭКГ параметров, фракции выброса и массы желудочка. Отмечался минимальный эффект ЗЭТ на симптомы, морфологию и функцию миокарда [366].

В открытом исследовании, включавшем 11 пациентов (8 мужчин и 3 женщины), после периода лечения агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели, длительность которого в среднем составляла 45 мес, было выявлено значительное уменьшение T2 времени миокардиальной релаксации всех участков миокарда по данным МРТ (межжелудочковой перегородки, верхушки, боковой стенки) [367].

Прогрессирование заболевания с развитием тяжелых почечных, сердечных, цереброваскулярных осложнений или смерти. В ходе многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо контролируемого исследования IV фазы было показано, что терапия агалтидазой бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в две недели может замедлять развитие опасных, угрожающих жизни осложнений БФ, даже у пациентов, уже имевших выраженную почечную дисфункцию [325]. Это исследование включило 82 пациента (72 мужчины и 10 женщин в возрасте 20–72 года), период наблюдения составил 18,5 мес (медиана). Группа из 51 пациента с наличием болезни почек в начале исследования (средняя рСКФ – 53 мл/мин) была рандомизирована для лечения агалтидазой бета. По данным проведенного анализа, скорректированного по исходной протеинурии [отношение рисков 0,39 (CI 0,16 – 0,93); p=0,034], у пациентов, получавших терапию, в сравнении с пациентами группы плацебо отмечалось значительное (61%) уменьшение риска развития опасных почечных, сердечных, цереброваскулярных событий или летального исхода. У пациентов с изначально менее выраженным снижением функции почек (рСКФ > 55 мл/мин/1,73 м²) отмечались более значимые эффекты терапии [325].

На сегодняшний день неизвестно, может ли терапия агалтидазой бета уменьшать или предотвращать развитие цереброваскулярных осложнений и потерю слуха у пациентов с БФ [309, 329]. В ходе длительного расширенного базового исследования у 5 из 58 пациентов (9%) возникли ОНМК или транзиторные ишемические атаки [309].

Возможность использования более низких доз агалтидазы бета для поддержания клиренса Gb₃, достигнутого на фоне терапии в дозе 1,0 мг/кг, опре-

делялась в исследовании, включившем 21 пациента мужского пола, получавших терапию агалтидазой бета в дозе 1,0 мг/кг/ 1 раз в две недели в течение 6 мес с последующим переходом на 0,3 мг/кг в две недели в течение 18 мес. У некоторых пациентов, но не у всех, более низких доз агалтидазы бета было достаточно для поддержания достигнутого при терапии в дозе 1,0 мг/кг/2 нед, клиренса Gb₃ из клеток. Отсроченные клинические эффекты перехода на более низкие дозы ещё не исследованы [368].

С. Сравнение терапии агалтидазой альфа и агалтидазой бета

Рандомизированные контролируемые исследования. Результаты опубликованных рандомизированных контролируемых клинических исследований и их продлённых вариантов в совокупности с результатами педиатрических исследований по 2 энзимным препаратам агалтидазы альфа [324, 326, 327, 342] и агалтидазы бета [309, 323, 329, 359, 362] суммированы в табл. 5.

Прямые сравнительные исследования. Сравнение эффективности и переносимости двух препаратов агалтидазы, назначенных в одинаковых дозах (0,2 мг/кг/14 дней), проводилось в ходе рандомизированного контролируемого, открытого исследования. В результате после 12 и 24 мес терапии агалтидазой альфа (Replagal®) и бета (Fabrazyme®) в дозе 0,2 мг/кг каждые 2 нед не отмечалось различий в уменьшении МЛЖ или других параметров. В обеих группах часто регистрировалось неэффективное лечение, что, вероятно, было связано с возрастом и тяжестью заболевания до начала терапии [336]. В другом сравнительном исследовании у 52 пациентов после 12 мес терапии агалтидазой альфа (10 мужчин, 8 женщин) в дозе 0,2 мг/кг или агалтидазой бета (8 мужчин, 5 женщин) в дозе 1,0 мг/кг оценивалось появление антитела к α-галактозидазе А и их эффект на концентрацию Gb₃ мочи и плазмы, хитотриазидазу и клинические исходы [337]. Антитела к α-галактозидазе А часто появляются у пациентов мужского пола (18/28) и влияют на экскрецию Gb₃ с мочой. При исследовании Gb₃ мочи складывается впечатление, что персистирование антител уменьшает эффект ЗЭТ в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед. Инфузия препарата в дозе 1,0 мг/кг приводит к более выраженному снижению концентрации Gb₃, уменьшению влияния антител, снижению МЛЖ и стабилизации функции почек [337]. Методологический дизайн и интерпретация данных упомянутого исследования вызвали ряд замечаний [369].

В настоящее время в Канаде продолжается независимое исследование пациентов с БФ, призван-

ное сравнить эффекты агалзидазы альфа 0,2 мг/кг/14 дней и агалзидазы бета 1,0 мг/кг/14 дней на клинические исходы [370]. Тем не менее, интерпретация результатов указанного исследования будет значимой только в случае устранения дисбаланса базовых показателей между группами пациентов, получающих терапию агалзидазой альфа и агалзидазой бета, и в случае адекватного анализа данных, касающихся побочных, искажающих конечные результаты факторов, таких как половая принадлежность пациентов и происхождение клинических событий.

В связи с проблемами на производстве с июля 2009 г. поставки агалзидазы бета сократились. Поэтому некоторые пациенты были переведены на терапию агалзидазой альфа либо на меньшие дозы агалзидазы бета. Возможный эффект IgG-антител на эффект ЗЭТ у этих пациентов остается неясным [327, 337, 368, 371, 372]. Пациенты, у которых дозы или рецептура ЗЭТ были изменены, требуют тщательного наблюдения с тем, чтобы оценить безопасность и клиническую эффективность терапии [27] и помочь в принятии решения, когда поставки агалзидазы бета будут восстановлены.

Функция почек. Задачей лечения Фабри, нефропатии является уменьшение уровня снижения СКФ до $< 1,0$ мл/мин/1,73 м²/год [77, 373].

После 5 лет терапии агалзидазой альфа в дозах, рекомендованных производителем (0,2 мг/кг 1 раз в две недели), по данным базы FOS®, среднее годовое падение расчётной СКФ составило 2,83 мл/мин/1,73 м² у пациентов мужского пола с ХБП 1 ст. в начале исследования [333], что статистически отличалось ($p=0,0001$) от нормального годового уменьшения СКФ, составляющего 0,9 мл/мин/1,73 м² [365]. Среднее годовое снижение расчётной СКФ у мужчин с ХБП 2 ст. в начале исследования составило 2,17 мл/мин/1,73 м² ($p=0,0004$). У пациентов мужского пола с ХБП 3 ст. в начале исследования среднее годовое падение рСКФ по прошествии 5 лет было 3,0 мл/мин/1,73 м² ($p=0,006$) [333, 374]. Напротив, при оценке СКФ у пациентов с ХБП 1 или 2 ст. и протеинурией < 1 г/день в начале исследования, после 5 лет терапии агалзидазой бета в дозе 1 мг/кг/ 1 раз в две недели, среднегодовое снижение СКФ составило 1,005 мл/мин/1,73 м²/год [309], что статистически не отличалось ($p=0,3052$) от естественной скорости снижения СКФ [365].

Д. Практические рекомендации по заместительной энзимной терапии при БФ

Тактика инфузионной терапии. В важнейших двойных слепых исследованиях агалзидазы альфа (Replagal®) [324] и агалзидазы бета (Fabrazyme®)

[323] у 57% (8/14) и у 59% (34/58) пациентов соответственно отмечались незначительно и умеренно выраженные реакции, связанные с инфузией препарата. Частота их возникновения была максимальной в период с 5-й по 8-ю инфузию. Лихорадка, озноб и тремор были единственными побочными эффектами терапии, появившимися с гораздо большей частотой в группе пациентов, получавших терапию, в сравнении с группой плацебо. Все побочные эффекты были транзиторными, незначительной или умеренной тяжести и купировались на фоне консервативной терапии [323]. В проспективном исследовании агалзидазы альфа у 13 из 25 пациентов во время или вскоре после одной или более инфузий имелись реакции, в типичных случаях представленные тремором и покраснением кожных покровов лица [327]. После 3–5 лет лечения агалзидазой бета количество пациентов с побочными реакциями снизилось до 10–20%, что предполагает развитие со временем толерантности к инфузиям [309, 329].

Действительная причина реакций, связанных с инфузией, неизвестна, но может быть обусловлена активацией системы комплемента или опосредована действием IgG-антител, тропных к вводимому энзиму (сероконверсия IgG отмечалась у 24% пациентов, получавших терапию агалзидазой альфа [339, 340] и у 51 из 58 (88%) пациентов, получавших агалзидазу бета в ходе двойного слепого [323] или открытого исследований [329]).

Опыт, накопленный в нашем центре [375], позволяет предположить, что реакции, ассоциированные с инфузией (РАИ), обычно появляются в течение первых 6 мес терапии, обычно после 20–40 мин инфузии и продолжаются примерно 10–30 мин. Риск развития РАИ увеличивается при нарастании скорости введения лекарственного препарата. Исходя из этого, при первом появлении РАИ рекомендуется измерение температуры тела пациента, мониторинг показателей жизненно важных функций с временным уменьшением скорости инфузии, вплоть до её полной остановки. В случае тяжелой реакции необходимо остановить инфузию и назначить антигистаминные и/или кортикостероидные препараты. В случае незначительно выраженных реакций инфузия может быть продолжена под тщательным контролем. После купирования или уменьшения симптомов возможно возобновление инфузии препарата с постепенным увеличением скорости до первоначального уровня. Последующие инфузии необходимо начинать с меньшей скоростью, постепенно увеличивая её каждые 30 мин. Может обсуж-

даться премедикация антигистаминными препаратами, парацетамолом и/или дексаметазоном за 1 ч до инфузии [295].

У незначительного числа из примерно 3000 пациентов, получающих терапию агалзидазой бета к настоящему времени, отмечается образование в плазме IgE-антител, еще у небольшой части пациентов имел положительный прик-тест вместе с образованием уртикарий или кожной сыпи (рис. 31). Большинство пациентов успешно прошло повторную проверку иммунологической реактивности по отношению к агалзидазе бета [376]. На фоне терапии агалзидазой альфа образование антител IgE не выявлялось [327]. Влияет ли сероконверсия на эффективность лечения, остаётся неизвестным, однако показано наличие нейтрализующих антител как к агалзидазе альфа, так и к агалзидазе бета [371], что, как было показано, ведет к возврату накопления мочевого [327, 336, 377] и кожного [372] Gb₃. Это обосновывает необходимость проведения будущих исследований, учитывая, что при болезни Гоше [378], другой лизосомальной болезни накопления, связанной с недостаточной активностью acid β-глюкозидазы [379], нейтрализующие антитела, как было показано, в редких случаях их наличия блокируют каталитическую активность эндогенного энзима и приводят к ухудшению клинического течения заболевания [380]. В подобных случаях необходимо исследовать потенциальную возможность проведения иммуносупрессивной терапии в комбинации с ЗЭТ [381].

Инфузионная терапия в течение диализа и после трансплантации почки. Многие врачи, участвующие в лечении пациентов с БФ с применением ЗЭТ, уже задавались вопросом, влияет ли терапия гемодиализом на фармакокинетику рекомбинантного энзима. И хотя опыт инфузии энзима в течение процедуры диализа ещё невелик, до настоящего времени каких-либо проблем отмечено не было. Практически независимо от того, проводилась ли инфузия во время процедуры гемодиализа или нет, никаких различий активности агалзидазы бета плазмы выявлено не было [382]. Во время процедуры использовался полисульфоновый фильтр с низкой интенсивностью потока, в результате чего потеря энзима отсутствовала. Теоретически может происходить абсорбция энзима на фильтре. Таким образом, рекомендуется начинать инфузию энзима примерно через 15 мин после начала диализа, к этому времени поверхность мембраны будет покрыта протеинами плазмы, такими как фибриноген или альбумин, что снижает вероятность адсорбции энзима на мембране и в си-

стеме трубок. Возможность выполнения инфузии ЗЭТ в течение диализа предоставляет существенное практическое преимущество у пациентов, получающих диализ [382].

Беременность. Несмотря на то, что ЗЭТ теоретически противопоказана при беременности и лактации, как агалзидаза альфа [383, 384], так и агалзидаза бета [385, 386], уже были использованы в ограниченном числе случаев. Данные о наличии побочных эффектов отсутствуют, оба рекомбинантных энзима представляются безопасными. Тем не менее, учитывая недостаточное количество данных, решение о начале и продолжении ЗЭТ в течение беременности должно осуществляться на индивидуальной основе, под тщательным наблюдением [385].

Амбулаторное лечение. Выполнение инфузионной ЗЭТ на дому позволяет нивелировать неудобства, связанные с процедурой внутривенных инфузий каждые 14 дней у стабильных пациентов, хорошо переносящих лечение и имеющих благоприятные условия проживания [387].

Ряд исследований показали, что пациенты положительно относятся к терапии на дому, и в случае адекватного её выполнения ЗЭТ является безопасной и надежной [310, 327, 388]. Этот факт, тем не менее, не должен влиять на качество медицинского обеспечения, и пациенты в идеальном варианте должны направляться центральные медицинские учреждения каждые 6–12 мес.

ХII. Прогноз

С возрастом прогрессирует поражение жизненно важных систем и органов, и на определённом этапе может развиваться недостаточность их функции. Терминальная почечная недостаточность и опасные для жизни сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения сокращают ожидаемую продолжительность жизни мужчин и женщин, не получающих терапию, до 50 и 70 лет, что составляет снижение на 20 и 10 лет соответственно в сравнении с общей популяцией [25, 26]. Несмотря на надежды на возможность с помощью долговременной энзимной терапии остановить прогрессирование заболевания, необходимо отметить важность дополнительных методов лечения. Возможность разработки пероральной терапии направляет исследования в область разработки шаперонов, специфичных к активным участкам.

ХIII. Текущие исследования

А. Базовое исследование: клеточная модель болезни Фабри

В недавнем исследовании была создана клеточная модель БФ [389]. Экспрессия α-галактозидазы

А в НК₂-клетках и первичных почечных эпителиальных клетках человека была транзиторно остановлена с помощью РНК-интерференции, а с помощью ретровирусной трансформации малыми РНК, образующими шпильки (мшРНК) в НК₂ клетках, была остановлена полностью. У молчащих клеток была снижена выживаемость, отмечалось выраженное накопление внутриклеточного Gb₃, а также умеренное, но всё же значимое увеличение экспрессии мембранного Gb₃ (CD77) в сравнении с немолчащими клетками. После восстановления активности молчащих НК₂-клеток с помощью агалтидазы альфа отмечалось снижение всех уровней экспрессии мембранного CD77 до уровней, неотличимых от немолчащих клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что уровни мембранного CD77 могут отражать тканевую нагрузку Gb₃ и что определение этих уровней может быть использовано для мониторинга эффективности ЗЭТ [390].

В. Базовые исследования: модели животных

Среди многих видов млекопитающих спонтанно появляются животные с лизосомальными болезнями, генетически идентичными человеческим. Тем не менее, большинство случаев отмечены у крупных домашних или сельскохозяйственных животных, и у грызунов зарегистрировано лишь несколько четко очерченных генетических лизосомальных болезней. Данная ситуация коренным образом изменилась после появления комбинированной гомологичной рекомбинации и технологии использования эмбриональных стволовых клеток, позволяющих выполнять прямую генерацию мышинных моделей с генетическими болезнями, эквивалентными человеческим [391]. Эта технология позволила производить нокаутных мышей с БФ [392, 393], а также трансгенных мышей [394, 395]. Эти модели животных уже сыграли важную роль в исследованиях патогенеза [15, 396, 397] и терапии болезни Фабри (включая трансплантацию костного мозга [398], депривацию субстрата [399], ЗЭТ [322, 377, 400], использование шаперонов, специфичных к активным участкам [401] и генной терапии [402–407]). Хотя польза указанных мышинных моделей очевидна, необходимо помнить о видовых различиях метаболических путей, если цель исследования состоит в их применении к больным людям.

С. Клинические исследования: реестры и исследования исходов

Fabry Registry® [408] и FOS® (Fabry Outcome Survey) [409] являются продолжающимися наблюдательными исследованиями, сочетающими

клинические и лабораторные данные пациентов с БФ. К марту 2010 г. в Fabry Registry® и FOS® были включены 3200 и 1700 пациентов соответственно. Все пациенты с БФ могут быть включены в Fabry Registry независимо от возраста, пола, клинической картины и вне зависимости от того, получают ли пациенты ЗЭТ или нет. А включение в FOS® ограничено для пациентов, получающих лечение агалтидазой альфа или не получавших ЗЭТ вовсе. Участие пациентов и врачей добровольно. Все пациенты предоставляют информированное согласие в местных комитетах по этике и комиссиях по биомедицинской этике и имеют возможность отказаться или забрать согласие на участие в исследованиях в любое время. Практикующие врачи устанавливают частоту обследований в соответствии с индивидуальными нуждами пациентов. Расписание рекомендованных клинических обследований доступно в Fabry Registry [408]. Учитывая добровольную форму подачи данных, возраст пациентов на момент клинических обследований, интервалы времени между обследованиями варьируют. В связи с редкостью данной болезни клинические исследования ЗЭТ и БФ в основном включают относительно небольшое количество пациентов, и большая часть доступных данных относительно естественной истории заболевания и долговременной безопасности, а также эффективности рекомбинантных энзимов, доступных в литературе, происходят из FOS® [40, 43, 53, 84, 87, 144, 293, 330, 331, 410] или Fabry Registry [23, 24, 51, 76, 111, 184, 411, 412].

XIV. Будущие перспективы

А. Использование модифицированной α-N-ацетилгалактозаминидазы в разработке заместительной энзимной терапии болезни Фабри

Человеческие лизосомальные энзимы α-галактозидаза (α-гал А, ЕС 3.2.1.22) и α-N-галактозаминидаза (α-NAGAL, ЕС 3.2.1.49) имеют на 46% общую последовательность аминокислот и одинаковую складчатую структуру. На долю активных участков молекул энзимов приходится 11–13 аминокислот, отличающихся только в локусе, взаимодействующем со 2-й позицией субстратов. Посредством использования рациональной методики белковой инженерии была установлена возможность взаимозаменяемости энзимной специфичности α-галактозидазы А и α-NAGAL. Моделированная α-NAGAL [или α-NAGAL (EL)] сохраняет антигенность α-NAGAL, однако приобрела энзимную специфичность α-галактозидазы А. При сравнении кристаллических структур синтезированного энзима с немутантными энзимами установлено, что

активные участки α -галактозидазы А и α -NAGAL хорошо перекрывают друг друга, что указывает на эффективность рационального дизайна. Синтезированные энзимы могут быть полезными неиммунными альтернативами в ЗЭТ при БФ [413].

В другом эксперименте на базе структурных исследований была синтезирована и продуцирована в овариальных клетках китайского хомячка модифицированная α -N-ацетилгалактозаминидаза (NAGA или α -NAGAL, ЕС 3.2.1.49.) с субстратной специфичностью, подобной α -галактозидазе А. Энзим приобрёл способность катализировать деградацию 4-MU- α -D-галактопиранозиды. Иммунологической кросс-реактивности между модифицированной NAGA и α -галактозидазой А отмечено не было, также модифицированная NAGA не реагировала на сыворотку пациента с БФ, получавшего терапию рекомбинантной α -галактозидазой А. Энзим расщеплял Gb₃, аккумулированный в культивируемых фибробластах от пациента с БФ. Более того, подобно рекомбинантным агалактидазам, уже использованным в ЗЭТ при БФ, энзим, введённый внутривенно у экспериментальной мыши с БФ, предотвращал накопление Gb₃ в печени, почках и сердце и уменьшал патологические изменения в указанных органах. Учитывая то, что модифицированная NAGA предположительно не вызывает аллергическую реакцию у пациентов с БФ, она является новым многообещающим, безопасным энзимом для ЗЭТ [414].

В. Шапероны, специфичные к активным участкам

В случае БФ значительное число мутаций, вызывающих заболевание, являются миссенс-мутациями, приводящими к нестабильности вновь синтезированных лизосомальных протеинов, сохраняющих, тем не менее, каталитическую активность [231, 415]. Несмотря на то, что нестабильные мутантные α -галактозидазы сравнимы по каталитической активности с их немутантными типами в очищенных формах [204], вновь синтезированные энзимы лишены возможности транспорта к месту действия в клетке – лизосомальный компартмент (рис. 32). По результатам исследований траффика и деградации различных мутантных форм α -галактозидазы А установлено, что мутантные энзимы задерживаются в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) и разрушаются в результате ЭПР-ассоциированной деградации (ЭПР-АД) в связи с их изменённой конформацией. [204]. Этот процесс является точкой терапевтического воздействия с использованием шаперонов, специфичных к активным участкам, для стабилизации конформа-

ции или уменьшения неправильной упаковки мутантного протеина с тем, чтобы предотвратить преждевременную деградацию в процессе ЭПС-АД (рис. 32) [416–419].

Была показана эффективность ингибиторов энзима из семейства имино-углеводов, как шаперонов, специфичных к активным участкам. В результате их действия увеличивалась остаточная активность энзима, стабилизировалась активность энзима в культивируемых лимфоцитах и трансфицированных COS-1 клетках [420, 421]. Впоследствии пациенту мужского пола с сердечным вариантом БФ выполнялась внутривенная инфузия галактозы, слабого ингибитора α -галактозидазы А в дозе 1 г/кг массы тела 1 раз в два дня. После 3 мес инфузаций галактозы изначально значительно гипертрофированные и экстенсивно вакуолизованные миокардиальные волокна уменьшились в размере, снизилась их вакуолизация [422].

Имино-углеводы представляют собой моносакхаридные миметики, характеризующиеся наличием атома азота в участке кольца, где у моносахаридов располагается атом кислорода, и зачастую являются потенциальными ингибиторами гликозидаз. Поскольку иминовые углеводы обладают высоким сродством к активному участку энзима-мишени, они также могут действовать как шапероны, специфичные к активным участкам, принимая участие в процессах фолдинга протеина или стабилизации нарушенной структуры энзимов [423]. 1-Деоксигалактоноиримицин (DGJ), в настоящее время проходящий испытания под торговым названием Amigal™ (мигаластат гидрохлорид; Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA), является небольшим иминовым углеводом, при присоединении к активному участку энзима, имитирующему α -галактозу глоботриаозилцерамида, субстрата для α -галактозидазы А. Прочная связь между DGJ и мутантным энзимом изменяет процесс фолдинга и стабильность энзима с получением должной конформации, потенциально обеспечивающей беспрепятственный выход энзима из ЭПР для дальнейшего созревания и траффика в лизосомальный компартмент [419] (см. рис. 32). DGJ может быть эффективен только у пациентов со специфичными «отвечающими» мутациями *GLA*, кодирующими мутантную α -галактозидазу с остаточной энзимной активностью [419, 424]. DGJ активен при пероральном приёме, молекула лекарства мала, может обеспечивать дополнительные преимущества, касающиеся удобства использования и снижения расходов. Учитывая, что DGJ первично является ингибитором активности α -галактозидазы А, ключевым мо-

ментом этого нового терапевтического подхода является поиск адекватных доз и режима шаперонирования [419]. Вторая и третья фазы клинических исследований продолжаются.

Приложение

I. Организации, оказывающие поддержку и информирование пациентов с БФ и их семей
Международная сеть Фабри – Fabry International Network (FIN),

<http://www.fabryintnetwork.com>

Группа поддержки и информации Фабри – Fabry Support and Information Group (FSIG)

<http://www.fabry.org>

Центр передовых технологий Франции для болезни Фабри – French Centre of excellence for Fabry disease

<http://www.centre-geneo.com>

II. Веб-сайты с медицинской, технической и библиографической информацией о БФ и/или гене GLA

Orphanet

Портал по редким заболеваниям и орфанным препаратам

<http://www.orpha.net>

База данных мутации генов человека при Институте Медицинской Генетики в Кардиффе – The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff

<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

Каталог человеческих генов и генетических нарушений. База данных содержит текстовую информацию, рисунки, справочную информацию, ссылки на базу данных медицинских статей NCBI's Entrez

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

ClinicalTrials.gov

База клинических исследований в США и по всему миру, организованных на частные и государственные средства. Сайт предоставляет информацию относительно цели исследования, места проведения, тех, кто может участвовать, телефонные номера и другую информацию.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=fabry>

III. Реестры болезни Фабри

Fabry Registry®

<https://www.lsdregistry.net/fabryregistry/>

Fabry . Outcome Survey® (FOS®)

<http://globaloutcomesurveys.com>

Список аббревиатур

APPI-MS – фотоионизационная масс-спектрометрия;

BNP – мозговой натрийуретический пептид; BPI – Brief Pain Inventory (краткий опросник оценки боли); ЕС – Европейский союз; Gb₃ – глоботриаозилцерамид; Lyso-Gb₃ – глоботриаозилфингазин; MALDI-TOF – времяпролётная масс-спектрометрия с лазерной ионизацией и десорбцией из жидкой матрицы; MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; MSSI – Mainz Severity Score Index ; S1P – сфингозин-1-фосфат; SD – стандартное отклонение; SF-36 (Short form with 36 items) – опросник качества жизни SF-36; α-NAGAL – α-N-галактозаминидаза; АВ – атриовентрикулярный; БАР – блокаторы АТ-рецепторов; БФ – болезнь Фабри; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ГПЖ – гипертрофия правого желудочка; ДВЭЖХ – денатурирующая высокоэффективная жидкостная хроматография; ДЭРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЗЭТ – заместительная энзимная терапия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЛЖ – левый желудочек; МЛЖ – масса левого желудочка; МРА – магнитно-резонансная ангиография; МРС – протонная магнитно-резонансная спектроскопия; МРТ – магнитно-резонансная томография; МСК – метод сухой капли; МС ХИАД – масс-спектрометрии с химической ионизацией при атмосферном давлении; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОСА – общая сонная артерия; ПЖ – правый желудочек; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; РАИ – реакции, ассоциированные с инфузией; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; С1Р – сфингозин-1-фосфат; СКВ – системная красная волчанка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТКД – транскраниальная доплерография; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ХБП – хроническая болезнь почек; ЦТГ – церамидтригексоид; ШСАУ – шапероны, специфичные к активным участкам; ЭКГ – электрокардиография; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; ЭПР-АД – эндоплазматический ретикулум-ассоциированная деградация.

Признательности.

Я особенно благодарен моим пациентам и их семьям. Я благодарю своего сотрудника Dr. Karelle BENISTAN, MD. Я благодарю Genzyme Corporation и Shire HGT за их постоянную научную поддержку. Эта работа была поддержана Министерством Здоровья Франции в рамках программы «Plan National Maladies Rares».

Конфликт интересов

Доминик П. Гермэйн является консультантом Genzyme Corporation и Shire HGT. Он получил оплату выступлений, поддержку исследований и гонорар от Genzyme Corporation и Shire HGT.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Anderson W. A case of «Angeio-keratoma». *Br J Dermatol* 1898; 10:113-117
2. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa hemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syphilol* 1898; 43:187-200
3. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963; 238:3148-3150
4. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramide-trihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276:1163-1167

5. Kint JA. The enzyme defect in Fabry's disease. *Nature* 1970; 227:1173
6. De Duve C. Exploring cells with a centrifuge. *Science* 1975; 189:186-194
7. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. New York, McGraw Hill; 2001; 3733-3774
8. Popli S, Leehey DJ, Molnar ZV, et al. Demonstration of Fabry's disease deposits in placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 464-465
9. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 106-111
10. Hers HG. Inborn Lysosomal Diseases. *Gastroenterology* 1965; 48:625-633
11. Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem* 1991; 60:257-280
12. Lucke T, Hoppner W, Schmidt E, et al. Fabry disease: reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts. *Mol Genet Metab* 2004; 82:93-97
13. Palecek T, Bultas J, Hajek M, et al. Association between cardiac energy metabolism and gain of left ventricular mass in Fabry disease. *Int J Cardiol* 2009; 144:337-339
14. Das AM, Naim HY. Biochemical basis of Fabry disease with emphasis on mitochondrial function and protein trafficking. *Adv Clin Chem* 2009; 49:57-71
15. Park JL, Shu L, Shayman JA. Differential involvement of COX1 and COX2 in the vasculopathy associated with the {alpha}-galactosidase A-knockout mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296:1133-1140
16. Park S, Kim JA, Joo KY, et al. Globotriaosylceramide leads to KCa3.1 channel dysfunction: A new insight into endothelial dysfunction in Fabry disease. *Cardiovasc Res* 2010; in press
17. Shen JS, Meng XL, Moore DF, et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab* 2008; 95:163-168
18. Chevrier M, Brakch N, Lesueur C, et al. Autophagosome maturation is impaired in Fabry disease. *Autophagy* 2010; in press
19. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. JM: The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005; 26:1221-1227
20. Beer M, Weidemann F, Breunig F, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97:1515-1518
21. Moon JC, Sheppard M, Reed E, et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8:479-482
22. Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options. *Kidney Int Suppl* 2008; S29-32
23. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008; 64:550-555
24. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93:112-128
25. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2102-2111
26. 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; 38:769-775
27. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103:641-659
28. Elleder M, Bradova V, Smid F, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1990; 417:449-455
29. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333:288-293
30. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez AL, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ: et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype. *Kidney Int* 2003; 64:801-807
31. Maier EM, Osterrieder S, Whybra C et al. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95:30-38
32. Migeon BR. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2052-2059
33. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105:151-156
34. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carrey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249-254
35. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79:31-40
36. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G > A (IVS4+919G > A). *Hum Mutat* 2009; 30:1397-1405
37. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, et al. High Incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2:450-456
38. Dutsch M, Marthol H, Stemper B, et al. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19:575-586
39. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982; 32:498-502
40. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95:86-92
41. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004; 144:S20-26.
42. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008; 372:1427-1435
43. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain* 2007; 23:535-542
44. Charrow J. A 14-year-old boy with pain in hands and feet. *Pediatr Ann* 2009; 38:190-192
45. Hilz MJ, Stemper B, Kolodny EH. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. *Pain* 2000; 84:361-365
46. Miners AH, Holmes A, Sherr L, et al. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res* 2002; 11:127-133
47. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, et al. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:943-951
48. Naleschinski D, Arning K, Baron R. Fabry disease – Pain doctors have to find the missing ones. *Pain* 2009; 145:10-11.
49. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol* 1981; 76:246-251
50. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1447-1453
51. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8:539-548
52. Kang WH, Chun SI, Lee S. Generalized anhidrosis associated with Fabry's disease. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:883-887

53. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. *Br J Dermatol* 2007; 157:331-337
54. Gupta SN, Ries M, Murray GJ, et al. Skin-impedance in Fabry Disease: a prospective, controlled, non-randomized clinical study. *BMC Neurol* 2008; 8:41
55. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW. Painful fingers, heat intolerance, and telangiectases of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. *Pediatr Dermatol* 1995; 12:215-219
56. Germain DP. [Fabry's disease (alpha-galactosidase-A deficiency): physiopathology, clinical signs, and genetic aspects]. *J Soc Biol* 2002; 196:161-173
57. Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:189-196
58. Wattanasrichaigoon D, Svasti J, Cairns JR, et al. Clinical and molecular characterization of an extended family with Fabry disease. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:1528-1535
59. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:739-744
60. Ries M, Gupta S, Moore DF, et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115:e344-355
61. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008; 97:463-469
62. Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Charria-Ortiz G, Barranger JA. Radiological evidence of early cerebral microvascular disease in young children with Fabry disease. *J Pediatr* 2005; 147:102-105
63. Gubler MC, Lenoir G, Grunfeld JP, et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 1978; 13:223-235
64. Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:66-70
65. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:767-776
66. Ramaswami U, Najafian B, Schieppati A, et al. Assessment of renal pathology and dysfunction in children with Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:365-370
67. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-263
68. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:629-637
69. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, et al. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51:875-878
70. Tondel C, Ramaswami U, Aakre KM, et al. Monitoring renal function in children with Fabry disease: comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1507-1513
71. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the international study group of fabry nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2168-2177
72. Fervenza FC, Torra R, Lager DJ. Fabry disease: an under-recognized cause of proteinuria. *Kidney Int* 2008; 73:1193-1199
73. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1600-1607
74. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122-138
75. Froissart M, Benistan K, Germain DP. [Functional renal investigation in Fabry disease]. *Presse Med* 2007; 36:S36-42
76. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; in press
77. Warnock DG, Valbuena C, West M, Oliveira JP. Renal manifestations of Fabry disease. In *Fabry disease*. Edited by Elstein D, Altarescu G, Beck M. Dordrecht, Heidelberg, Springer; London, New-York, 2010;211-244
78. Linhart A, Palecek T, Bultas J, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000; 139:1101-1108
79. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1668-1674
80. Senechal M, Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet* 2003; 63:46-52
81. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96:842-846
82. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2006; 92:357-360
83. Hasegawa H, Takano H, Shindo S, et al. Images in cardiovascular medicine. Transition from left ventricular hypertrophy to massive fibrosis in the cardiac variant of Fabry disease. *Circulation* 2006; 113:e720-721
84. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007; 28:1228-1235
85. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130:367-373
86. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol* 2008; 51:50-59
87. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009; 46:548-552
88. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007; 93:528-535
89. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003; 107:1978-1984
90. Pieroni M, Chimenti C, Russo A, et al. Tissue Doppler imaging in Fabry disease. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19:452-457
91. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108:1299-1301
92. Palecek T, Dostalova G, Kuchynka P, et al. Right ventricular involvement in Fabry disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:1265-1268
93. Niemann M, Breunig F, Beer M, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart* 2010; in press
94. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:15-18
95. Sheth KJ, Thomas JP Jr. Electrocardiograms in Fabry's disease. *J Electrocardiol* 1982; 15:153-156
96. Yokoyama A, Yamazoe M, Shibata A. A case of heterozygous Fabry's disease with a short PR interval and giant negative T waves. *Br Heart J* 1987; 57:296-299
97. Wise D. Short P-R intervals and tachyarrhythmias in Fabry's disease. *Postgrad Med J* 1986; 62:969
98. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *British Heart J* 1992; 68:323-325
99. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J* 1977; 93:699-705

100. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324:395-399
101. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, et al. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1157-1161
102. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol* 2008; 35:730-735
103. Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Sundell J, et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:563-573
104. Bierer G, Kamangar N, Balfe D, et al. Cardiopulmonary exercise testing in Fabry disease. *Respiration* 2005; 72:504-511
105. Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, et al. Cardiovascular testing in Fabry disease: exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. *Intern Med J* 2008; 38:407-414
106. Hilz MJ, Marthol H, Schwab S, et al. Enzyme replacement therapy improves cardiovascular responses to orthostatic challenge in Fabry patients. *J Hypertens* 2010; 28:1438-1448
107. Germain DP, Diebold B, Peyrard S, et al. Aortic root dilatation is highly prevalent in male patients affected with Fabry disease and correlates with the presence of a megadolicho-ectatic basilar artery [abstract]. *Am J Hum Genet* 2007; 81:300
108. Kahn P. Anderson-Fabry disease: a histopathological study of three cases with observations on the mechanism of production of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36:1053-1062
109. Maag R, Binder A, Maier C, et al. Detection of a characteristic painful neuropathy in Fabry disease: A pilot study. *Pain Med* 2008; 9:1217-1223
110. Fellgiebel A, Muller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:791-795
111. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40:788-794
112. Mitsias P, Levine SL. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40:8-17
113. Clavelou P, Besson G, Elziere C, et al. [Neurological aspects of Fabry's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162:569-580
114. Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, et al. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8:252-257
115. Okeda R, Nishihara M. An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. *Neuropathology* 2008; 28:532-540
116. Fellgiebel A, Keller I, Marin D, et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology* 2009; 72:63-68
117. DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 2000; 47:229-233
118. Moore DF, Scott LT, Gladwin MT, et al. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation* 2001; 104:1506-1512
119. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke* 2002; 33:525-531
120. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther* 2009; 122:65-77
121. Kaneski CR, Moore DF, Ries M, et al. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. *Neurology* 2006; 67:2045-2047
122. Hilz MJ, Kolodny EH, Brys M, et al. Reduced cerebral blood flow velocity and impaired cerebral autoregulation in patients with Fabry disease. *J Neurol* 2004; 251:564-570
123. Fellgiebel A, Albrecht J, Dellani PR, et al. Quantification of brain tissue alterations in Fabry disease using diffusion-tensor imaging. *Acta Paediatr Suppl* 2007; 96:33-36
124. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993; 43:1683-1689
125. Ginsberg L, Manara R, Valentine AR, et al. Magnetic resonance imaging changes in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95:57-62
126. Tedeschi G, Bonavita S, Banerjee TK, et al. Diffuse central neuronal involvement in Fabry disease: a proton MRS imaging study. *Neurology* 1999; 52:1663-1667
127. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998; 50:1746-1749
128. Jardim L, Vedolin L, Schwartz IV, et al. CNS involvement in Fabry disease: clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27:229-240
129. Fellgiebel A, Muller MJ, Mazanek M, et al. White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology* 2005; 65:600-602
130. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1249-1254
131. Schreiber W, Udvardi A, Kristoferitsch W. Chronic meningitis and lacunar stroke in Fabry disease. *J Neurol* 2007; 254:1447-1449
132. Lidove O, Chauveheid MP, Benoist L, et al. Chronic meningitis and thalamic involvement in a woman: Fabry disease expanding phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:1007
133. Moore DF, Ye F, Schiffmann R, Butman JA. Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1096-1101
134. Takanashi J, Barkovich AJ, Dillon WP, et al. T1 hyperintensity in the pulvinar: key imaging feature for diagnosis of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:916-921
135. Burlina AP, Manara R, Caillaud C, et al. The pulvinar sign: frequency and clinical correlations in Fabry disease. *J Neurol* 2008; 255:738-744
136. Germain DP, Benistan K, Halimi P. Chiari type I malformation in four unrelated patients affected with Fabry disease. *Eur J Med Genet* 2006; 49:419-425
137. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet* 2002; 3:10
138. Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, et al. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36:627-632
139. Conti G, Sergi B. Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of hemizygous males and heterozygous females. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 92:33-37
140. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007; 130:143-150
141. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol* 2007; 254:1433-1442
142. Orssaud C, Dufier J, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003; 24:129-139
143. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 33:164-168
144. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:210-214
145. Falke K, Buttner A, Schittkowski M, et al. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:523-534

146. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:671-676
147. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD, et al. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. *Am J Med* 1980; 68:898-905
148. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1004-1010
149. Magage S, Lubanda JC, Germain DP, et al. [Respiratory involvement in patients with Fabry disease]. *Med Sci (Paris)* 2005; 21:37-39
150. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:790-799
151. Wang RY, Abe JT, Cohen AH, Wilcox WR. Enzyme replacement therapy stabilizes obstructive pulmonary Fabry disease associated with respiratory globotriaosylceramide storage. *J Inherit Metab Dis* 2008; Short Report #126
152. Germain DP, Benistan K, Khatchikian L, Mutschler C. [Bone involvement in Fabry disease.]. *Med Sci (Paris)* 2005; 21:43-44
153. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized symptoms of Fabry disease. *Clin Genet* 2005; 68:93-95
154. Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, et al. Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med* 2007; 9:812-818
155. Germain DP. Bone and muscle involvement in Fabry disease. In *Fabry disease*. Edited by Elstein D, Altarescu G, Beck M. Dordrecht, Heidelberg, Springer; London, New-York, 2010:293-298
156. Sadek J, Shellhaas R, Camfield CS, et al. Psychiatric findings in four female carriers of Fabry disease. *Psychiatr Genet* 2004; 14:199-201
157. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, et al. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res* 2002; 11:317-327
158. Street NJ, Yi MS, Bailey LA, Hopkin RJ. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. *Genet Med* 2006; 8:346-353
159. Crosbie TW, Packman W, Packman S. Psychological aspects of patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:745-753
160. Segal P, Kohn Y, Pollak Y, et al. Psychiatric and cognitive profile in Anderson-Fabry patients: a preliminary study. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:429-436
161. Laney DA, Gruskin DJ, Fernhoff PM, et al. Social-adaptive and psychological functioning of patients affected by Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:429-436
162. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, et al. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int* 2005; 67:1955-1960
163. Oliveira JP, Valbuena C, Baldaia Moreira A, et al. Splenomegaly, hypersplenism and peripheral blood cytopaenias in patients with classical Anderson-Fabry disease. *Virchows Arch* 2008; 453:291-300
164. Boutouyrie P, Laurent S, Laloux B, et al. Non-invasive evaluation of arterial involvement in patients affected with Fabry disease. *J Med Genet* 2001; 38:629-631
165. Boutouyrie P, Laurent S, Laloux B, et al. Arterial remodeling in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91:62-66
166. Barbey F, Brakch N, Linhart A, et al. Increased carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95:63-68
167. Barbey F, Brakch N, Linhart A, et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:839-844
168. Papaxanthos-Roche A, Deminiere C, Bauduer F, et al. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertil Steril* 2007; 88:212. e215-218
169. Cox-Brinkman J, Vedder A, Hollak C, et al. Three-dimensional face shape in Fabry disease. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:535-542
170. Hauser AC, Gessl A, Lorenz M, et al. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:715-722
171. Faggiano A, Pisani A, Milone F, et al. Endocrine dysfunction in patients with Fabry disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4319-4325
172. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U, et al. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. *Lymphat Res Biol* 2003; 1:185-189
173. Ries M, Bettis KE, Choyke P, et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66:978-982
174. Sayer JA, Haslam P, Brennan P. Parapelvic cysts leading to a diagnosis of Fabry disease. *Kidney Int* 2008; 74:1366
175. Foda MM, Mahmood K, Rasuli P, et al. High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: a case report and review of the literature. *Urology* 1996; 48:949-952
176. Backenroth R, Landau EH, Goren M, et al. Fabry disease and G6PD in three family members with priapism: is the nitric oxide pathway to blame? *J Sex Med* 2010; 7:1588-1591
177. Germain DP. General aspects of X-linked diseases. In *Fabry disease. Perspectives from 5 years of FOS*. Edited by Mehta AB, Beck M, Sunder-Plassman G. Oxford, Oxford Pharmagenesis; 2006; 63-68
178. Germain DP. [Genetics of Fabry disease: diagnostic and therapeutic implications]. *Presse Med* 2007; 36:S14-19
179. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*mus musculus* L.). *Nature* 1961; 190:372-373
180. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, et al. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet A* 2004; 129:136-143
181. Germain DP. [Fabry disease. Clinical and genetic aspects. Therapeutic perspectives]. *Rev Med Interne* 2000; 21:1086-1103
182. Whybra C, Kampmann C, Willers I, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:715-724
183. Whybra C, Wendrich K, Ries M, et al. Clinical manifestations in female Fabry disease patients. *Contrib Nephrol* 2001; 136:245-250
184. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:184-192
185. Mutoh T, Senda Y, Sugimura K et al. Severe orthostatic hypotension in a female carrier of Fabry's disease. *Arch Neurol* 1988; 45:468-472
186. Galanos J, Nicholls K, Grigg L, et al. Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Intern Med J* 2002; 32:575-584
187. Germain DP. [Fabry disease in 2004]. *Rev Prat* 2003; 53:2215-2220
188. Igawa O, Miake J, Hisatome I. Ventricular tachycardias and dilated cardiomyopathy caused by Fabry disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28:1142-1143
189. Grewal RP, McLatchey SK. Cerebrovascular manifestations in a female carrier of Fabry's disease. *Acta Neurol Belg* 1992; 92:36-40
190. Wendrich K, Whybra C, Ries M, et al. Neurological manifestations of Fabry disease in females. *Contrib Nephrol* 2001; 136:241-244
191. Giacomini PS, Shannon PT, Clarke JT, Jaigobin C. Fabry's disease presenting as stroke in a young female. *Can J Neurol Sci* 2004; 31:112-114
192. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1323-1329
193. Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, et al. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9:228-232
194. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of

- Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105:1407-1411
195. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2399-2403
196. Hagege AA, Caudron E, Damy T, et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart* 2010; in press
197. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366:1794-1796
198. Brouns R, Sheorajpanday R, Braxel E, et al. Middelheim Fabry Study (MiFaS): a retrospective Belgian study on the prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109:479-484
199. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, et al. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010; 41:863-868
200. Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, et al. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41:78-81
201. Vedder AC, Gerdes VE, Poorthuis BJ, et al. Failure to detect Fabry patients in a cohort of prematurely atherosclerotic males. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:988
202. Hauser AC, Lorenz M, Voigtlander T, et al. Results of an ophthalmologic screening programme for identification of cases with Anderson-Fabry disease. *Ophthalmologica* 2004; 218:207-209
203. Ishii S, Kase R, Sakuraba H, Suzuki Y. Characterization of a mutant alpha-galactosidase gene product for the late-onset cardiac form of Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197:1585-1589
204. Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, et al. Mutant alpha-galactosidase A enzymes identified in Fabry disease patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. *Biochem J* 2007; 406:285-295
205. Kleinert J, Kotanko P, Spada M, et al. Anderson-Fabry disease: a case-finding study among male kidney transplant recipients in Austria. *Transpl Int* 2009; 22:287-292
206. Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, et al. alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1581-1584
207. Germain DP. A new phenotype of Fabry disease with intermediate severity between the classical form and the cardiac variant. *Contrib Nephrol* 2001; 136:234-240
208. Germain DP, Benistan K, Angelova L. [X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease]. *Rev Med Int* 2010; 31:S209-S214
209. Sakuraba H, Oshima A, Fukuhara Y, et al. Identification of point mutations in the alpha-galactosidase A gene in classical and atypical hemizygotes with Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1990; 47:784-789
210. Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, et al. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1993; 53:1186-1197
211. Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat* 1994; 3:103-111
212. Ploos van Amstel JK, Jansen RP, de Jong JG, et al. Six novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in families with Fabry disease. *Hum Mol Genet* 1994; 3:503-505
213. Blanch LC, Meaney C, Morris CP. A sensitive mutation screening strategy for Fabry disease: detection of nine mutations in the alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat* 1996; 8:38-43
214. Davies JP, Eng CM, Hill JA, et al. Fabry disease: fourteen alpha-galactosidase A mutations in unrelated families from the United Kingdom and other European countries. *Eur J Hum Genet* 1996; 4:219-224
215. Germain DP, Biasotto M, Tosi M, et al. Fluorescence-assisted mismatch analysis (FAMA) for exhaustive screening of the alpha-galactosidase A gene and detection of carriers in Fabry disease. *Hum Genet* 1996; 98:719-726
216. Redonnet-Vernhet I, Ploos van Amstel JK, Jansen RP, et al. Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *J Med Genet* 1996; 33:682-688
217. Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, et al. Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. *Mol Med* 1997; 3:174-182
218. Guffon N, Froissart R, Chevalier-Porst F, Maire I. Mutation analysis in 11 French patients with Fabry disease. *Hum Mutat* 1998; (Suppl 1):S288-290
219. Germain DP, Poenaru L. Fabry disease: identification of novel alpha-galactosidase A mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:708-713.
220. Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, et al. Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing Fabry disease. *Mol Med* 1999; 5:806-811
221. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, et al. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Invest Med* 2000; 48:227-235
222. Kase R, Bierfreund U, Klein A, et al. Characterization of two alpha-galactosidase mutants (Q279E and R301Q) found in an atypical variant of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1501:227-235
223. Lee JK, Kim GH, Kim JS, et al. Identification of four novel mutations in five unrelated Korean families with Fabry disease. *Clin Genet* 2000; 58:228-233
224. Altarescu GM, Goldfarb LG, Park KY, et al. Identification of fifteen novel mutations and genotype-phenotype relationship in Fabry disease. *Clin Genet* 2001; 60:46-51
225. Ashley GA, Shabbeer J, Yasuda M, et al. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations causing the classical phenotype. *J Hum Genet* 2001; 46:192-196
226. Blaydon D, Hill J, Winchester B. Fabry disease: 20 novel GLA mutations in 35 families. *Hum Mutat* 2001; 18:459
227. Germain DP, Salard D, Fellmann F, et al. Identification of a novel de novo mutation (G373D) in the alpha-galactosidase A gene (GLA) in a patient affected with Fabry disease. *Hum Mutat* 2001; 17:353
228. Germain DP. Co-occurrence and contribution of Fabry disease and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome to a patient with atypical skin lesions. *Clin Genet* 2001; 60:63-67
229. Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. *Mol Med* 2002; 8:306-312
230. Yasuda M, Shabbeer J, Osawa M, Desnick RJ. Fabry disease: novel alpha-galactosidase A 3'-terminal mutations result in multiple transcripts due to aberrant 3'-end formation. *Am J Hum Genet* 2003; 73:162-173
231. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol* 2004; 337:319-335
232. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, et al. Recurrence of Fabry disease as a result of paternal germline mosaicism for alpha-galactosidase A gene mutation. *Am J Med Genet A* 2005; 134:84-87
233. Shabbeer J, Robinson M, Desnick RJ. Detection of alpha-galactosidase A mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography. *Hum Mutat* 2005; 25:299-305
234. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:87-92
235. Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, Desnick RJ. Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. *Hum Genomics* 2006; 2:297-309

236. Shimotori M, Maruyama H, Nakamura G, et al. Novel mutations of the *GLA* gene in Japanese patients with Fabry disease and their functional characterization by active site specific chaperone. *Hum Mutat* 2008; 29:331
237. Bernstein HS, Bishop DF, Astrin KH, et al. Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the alpha-galactosidase gene. *J Clin Invest* 1989; 83:1390-1399
238. Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ. α -Galactosidase A gene rearrangement causing Fabry disease. Identification of short direct repeats at breakpoints in an *Alu*-rich gene. *J Biol Chem* 1990; 265:9319-9326
239. Gal A. Molecular genetics of Fabry disease and Genotype-phenotype correlation. In *Fabry disease*. Edited by Elstein D, Altarescu G, Beck M. Dordrecht, Heidelberg, Springer; London, New-York: 2010:3-19
240. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [http://www.hgmd.cf.ac.uk.]
241. Froissart R, Guffon N, Vanier MT, et al. D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab* 2003; 80:307-314
242. Davies JP, Winchester BG, Malcolm S. Sequence variations in the first exon of alpha-galactosidase A. *J Med Genet* 1993; 30:658-663
243. Fitzmaurice TF, Desnick RJ, Bishop DF. Human alpha-galactosidase A: high plasma activity expressed by the -30G > A allele. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20:643-657
244. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:2812-2817
245. Guce AI, Garman SC. The structure of human α -galactosidase A and implications for Fabry disease. In *Fabry disease*. Edited by Elstein D, Altarescu G, Beck M. Dordrecht, Heidelberg, London, New-York: Springer; 2010:21-38
246. Guce AI, Clark NE, Salgado EN, et al. Catalytic mechanism of human alpha-galactosidase. *J Biol Chem* 2010; 285:3625-3632
247. Linthorst GE, De Rie MA, Tjiam KH, et al. Misdiagnosis of Fabry disease: importance of biochemical confirmation of clinical or pathological suspicion. *Br J Dermatol* 2004; 150:575-577
248. Mayes JS, Scheerer JB, Sifers RN, Donaldson ML. Differential assay for lysosomal alpha-galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease. *Clin Chim Acta* 1981; 112:247-251
249. Hoffmann B, Georg Koch H, Schweitzer-Krantz S, et al. Deficient alpha-galactosidase A activity in plasma but no Fabry disease--a pitfall in diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:1276-1277
250. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* 2005; 353:201-203
251. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308:195-196
252. Caudron E, Moliere D, Zhou JY, et al. [Recent advances of Fabry disease screening for at risk population]. *Med Sci (Paris)* 2005; 21:48-50
253. Lukacs Z, Keil A, Kohlschutter A, et al. The ratio of alpha-galactosidase to beta-glucuronidase activities in dried blood for the identification of female Fabry disease patients. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:803-805
254. Zhang XK, Elbin CS, Chuang WL, et al. Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008; 54:1725-1728
255. Olivova P, der Veen KV, Cullen E, et al. Effect of sample collection on alpha-galactosidase A enzyme activity measurements in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2009; 403:159-162
256. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:68-78
257. Roy S, Gaudin K, Germain DP, et al. Optimisation of the separation of four major neutral glycosphingolipids: application to a rapid and simple detection of urinary globotriaosylceramide in Fabry disease. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 805:331-337
258. Auray-Blais C, Cyr D, Mills K, et al. Development of a filter paper method potentially applicable to mass and high-risk urinary screenings for Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:106
259. Auray-Blais C, Cyr D, Ntwari A, et al. Urinary globotriaosylceramide excretion correlates with the genotype in children and adults with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 93:331-340
260. Touboul D, Roy S, Germain DP, et al. Fast fingerprinting by MALDI-TOF mass spectrometry of urinary sediment glycosphingolipids in Fabry disease. *Anal Bioanal Chem* 2005; 382:1209-1216
261. Mills K, Morris P, Lee P, et al. Measurement of urinary CDH and CTH by tandem mass spectrometry in patients hemizygous and heterozygous for Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:35-48
262. Young E, Mills K, Morris P, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:51-54
263. Piraud M, de Goiffon F, Froissart R, et al. [Globotriaosylceramide measurement in urine]. *Med Sci (Paris)* 2005; 21:45-47
264. Hozumi I, Nishizawa M, Ariga T, Miyatake T. Biochemical and clinical analysis of accumulated glycolipids in symptomatic heterozygotes of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) in comparison with hemizygotes. *J Lipid Res* 1990; 31:335-340
265. Delobel A, Roy S, Touboul D, et al. Atmospheric pressure photoionization coupled to porous graphitic carbon liquid chromatography for the analysis of globotriaosylceramides. Application to Fabry disease. *J Mass Spectrom* 2006; 41:50-58
266. Touboul D, Roy S, Germain DP, et al. MALDI-TOF and cluster-TOF-SIMS imaging of Fabry disease biomarkers. *Int J Mass Spectrometry* 2007; 260:158-165
267. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, et al. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4859-4863
268. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucl Acids Res* 1989; 17:3301-3302
269. Rodriguez-Mari A, Coll MJ, Chabas A. Molecular analysis in Fabry disease in Spain: fifteen novel *GLA* mutations and identification of a homozygous female. *Hum Mutat* 2003; 22:258
270. Schirinzi A, Centra M, Praticchizzo C, et al. Identification of *GLA* gene deletions in Fabry patients by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). *Mol Genet Metab* 2008; 94:382-385
271. Bekri S, Lidove O, Jaussaud R, et al. The role of ceramide trihexoside (globotriaosylceramide) in the diagnosis and follow-up of the efficacy of treatment of Fabry disease: a review of the literature. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006; 4:289-297
272. Andrade J, Waters PJ, Singh RS, et al. Screening for Fabry disease in patients with chronic kidney disease: limitations of plasma alpha-galactosidase assay as a screening test. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:139-145
273. Li Y, Scott CR, Chamoles NA, et al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem* 2004; 50:1785-1796
274. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:397-404
275. Navarro C, Teijeira S, Dominguez C, et al. Fabry disease: an ultrastructural comparative study of skin in hemizygous and heterozygous patients. *Acta Neuropathol* 2006; 111:178-185
276. Albay D, Adler SG, Philipose J, et al. Chloroquine-induced lipidoses mimicking Fabry disease. *Mod Pathol* 2005; 733-738
277. Demuth K, Germain DP. Endothelial markers and homocysteine in patients with classic Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91:57-61

278. Cartwright DJ, Cole AL, Cousins AJ, Lee PJ. Raised HDL cholesterol in Fabry disease: response to enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27:791-793
279. Vedder AC, Cox-Brinkman J, Hollak CE, et al. Plasma chitotriosidase in male Fabry patients: a marker for monitoring lipid-laden macrophages and their correction by enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2006; 89:239-244
280. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta* 2010; in press
281. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010; 180:741-748
282. Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010; 100:257-261
283. Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JT, et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clin Chim Acta* 2010; 411:1906-1914
284. Sanchez-Nino MD, Sanz AB, Carrasco S, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2010; in press
285. Brakch N, Dormond O, Bekri S, et al. Evidence for a role of sphingosine-1 phosphate in cardiovascular remodelling in Fabry disease. *Eur Heart J* 2010; 31:67-76
286. Lacomis D, Roeske-Anderson L, Mathie L. Neuropathy and Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2005; 31:102-107
287. Saip S, Uluduz D, Erkol G. Fabry disease mimicking multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109:361-363
288. Linthorst GE, Hollak CE. Chloroquine-induced phospholipidosis of the kidney mimicking Fabry's disease. *Hum Pathol* 2003; 34:1358
289. Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, et al. Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2002; 11:121-146
290. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns* 2008; 17:79-83
291. Desnick RJ. Prenatal diagnosis of Fabry disease. *Prenat Diagn* 2007; 27:693-694
292. Desnick RJ, 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; 138:338-346
293. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:236-242
294. Beck M. Agalsidase alfa – a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:851-858
295. Germain DP. Fabry disease: recent advances in enzyme replacement therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:1467-1476
296. Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4:1167-1176
297. Beck M. Agalsidase alfa for the treatment of Fabry disease: new data on clinical efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:255-261
298. Morel CF, Clarke JT. The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:631-639
299. Germain DP. [Fabry's disease (alpha-galactosidase-A deficiency): recent therapeutic innovations]. *J Soc Biol* 2002; 196:183-190
300. Germain DP. [Current practice in Fabry disease: a comprehensive multidisciplinary approach]. *Presse Med* 2007; 36:S3-6
301. Weidemann F, Sommer C, Duning T, et al. Department-related tasks and organ-targeted therapy in Fabry disease: an interdisciplinary challenge. *Am J Med* 2010; 123:658e1-658e10
302. Gordon KE, Ludman MD, Finley GA. Successful treatment of painful crises of Fabry disease with low dose morphine. *Pediatr Neurol* 1995; 12:250-251
303. Lenoir G, Rivron M, Gubler MC et al. [Fabry's disease. Carbamazepine therapy in acrodyniform syndrome]. *Arch Fr Pediatr* 1977; 34:704-716
304. Filling-Katz MR, Merrick HF, Fink JK, et al. Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology* 1989; 39:598-600
305. Ries M, Mengel E, Kutschke G, et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:413-414
306. Lockman LA, Hunninghake DB, Krivit W, Desnick RJ. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology* 1973; 23:871-875
307. Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nucl Med Commun* 1998; 19:887-891
308. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:87-95
309. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1547-1557
310. Wanner C, Breunig F. Fabry nephropathy and the case for adjunctive renal therapy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2426-2428
311. Warnock DG, Remuzzi G, Brenner BM, et al. Introduction to Focus on Fabry nephropathy: biomarkers, progression, and disease severity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:359
312. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2609-2617
313. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, et al. Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am J Hypertens* 2006; 19:782-787
314. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002; 61:249-255
315. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1628-1635
316. Cybulla M, Walter KN, Schwarting A, et al. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. *Transpl Int* 2009; 22:475-481
317. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000; 69:2337-2339
318. Shah T, Gill J, Malhotra N, et al. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009; 87:280-285
319. Politei JM. Can we use statins to prevent stroke in Fabry disease? *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:481-487
320. Cantor WJ, Daly P, Iwanochko M, et al. Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol* 1998; 14:81-84
321. Lee K, Jin X, Zhang K, et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003; 13:305-313
322. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006; 51:180-188
323. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:9-16
324. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2743-2749

325. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:77-86
326. Hughes DA, Elliott PM, 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; 94:153-158
327. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:345-354
328. Schiffmann R, Askari H, Timmons M et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1576-1583
329. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry's Disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75:65-74
330. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:838-844
331. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005; 42:247-252
332. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol* 2006; 66:77-84
333. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374:1886-1896
334. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006; 69:1216-1221
335. Kalliokoski RJ, Kantola I, Kalliokoski KK, et al. The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:112-118
336. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007; 2:e598
337. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab* 2008; 94:319-325
338. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119:524-529
339. Fabrazyme (agalsidase beta) European Public Assessment Report (EPAR) Replagal (agalsidase alfa) European Public Assessment Report (EPAR) [<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/fabrazyme/fabrazyme.htm>.]
340. Replagal (agalsidase alfa) European Public Assessment Report (EPAR). [<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/replagal/replagal.htm>].
341. Pastores GM, Thadani R. Advances in the management of Anderson-Fabry disease: enzyme replacement therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2:1-9
342. Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006; 118:924-932
343. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2007; 96:122-127
344. Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr* 2009; 168:1355-1363
345. Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alfa in children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:1222-1230
346. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr* 2010; 156:832-837
347. Jardim LB, Gomes I, Netto CB, et al. Improvement of sympathetic skin responses under enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:653-659
348. Dehout F, Schwarting A, Beck M, et al. Effects of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa on glomerular filtration rate in patients with Fabry disease: preliminary data. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 92:14-15
349. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, et al. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. *Am J Nephrol* 2008; 29:353-361
350. West M, Nicholls K, Mehta A, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1132-1139
351. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, et al. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:617-627
352. Germain DP. Fabry disease: the need to stratify patient populations to better understand the outcome of enzyme replacement therapy. *Clin Ther* 2007; 29:S17-S18.
353. Brady RO, Schiffmann R. Enzyme-replacement therapy for metabolic storage disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3:752-756
354. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004; 65:299-307.
355. Parini R, Rigoldi M, Santus F, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in a cohort of Italian patients with Anderson-Fabry disease: testing the effects with the Mainz Severity Score Index. *Clin Genet* 2008; 74:260-266.
356. Whybra C, Miebach E, Mengel E, 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; 11:441-449.
357. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62:1933-1946.
358. Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, et al. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:575-583.
359. Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, et al. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation* 2009; 119:2561-2567.
360. Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, et al. Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement. *Virchows Arch* 2006; 448:337-343
361. Keslova-Veselikova J, Hulkova H, Dobrovolny R, et al. Replacement of alpha-galactosidase A in Fabry disease: effect on fibroblast cultures compared with biopsied tissues of treated patients. *Virchows Arch* 2008; 452:651-665.
362. Wraith JE, 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; 152:563-570
363. Hiltz MJ, Brys M, Marthol H, et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; 62:1066-1072.
364. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2010; in press
365. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:278-285
366. Koskenvuo JW, Hartiala JJ, Nuutila P, et al. Twenty-four-month alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31:432-441

367. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009; 95:1103-1107
368. Lubanda JC, Anijalg E, Bzduch V, et al. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genet Med* 2009; 11:256-264
369. Mehta A, Beck M, Kampmann C, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: comparison of agalsidase alfa and agalsidase beta. *Mol Genet Metab* 2008; 95:114-115
370. Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab* 2010; 99:367-373
371. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, et al. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004; 66:1589-1595
372. Benichou B, Goyal S, Sung C, et al. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2009; 96:4-12
373. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-2483
374. Waldek S, Germain DP, Wanner C, Warnock DG. Enzyme replacement therapy for Fabry's disease. *Lancet* 2010; 375:1523
375. Centre de référence pour la maladie de Fabry et les maladies héréditaires du tissu conjonctif [<http://www.centre-geneo.com>]
376. Bodensteiner D, Scott CR, Sims KB, et al. Successful reinstitution of agalsidase beta therapy in Fabry disease patients with previous IgE-antibody or skin-test reactivity to the recombinant enzyme. *Genet Med* 2008; 10:353-358
377. Ohashi T, Iizuka S, Ida H, Eto Y. Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94:313-318
378. Germain DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet* 2004; 65:77-86
379. Germain DP, Puech JP, Caillaud C, et al. Exhaustive screening of the acid beta-glucosidase gene, by fluorescence-assisted mismatch analysis using universal primers: mutation profile and genotype/phenotype correlations in Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 1998; 63:415-427
380. Germain DP, Kaneski CR, Brady RO. Mutation analysis of the acid beta-glucosidase gene in a patient with type 3 Gaucher disease and neutralizing antibody to alglucerase. *Mutat Res* 2001; 483:89-94
381. Garman RD, Munroe K, Richards SM. Methotrexate reduces antibody responses to recombinant human alpha-galactosidase A therapy in a mouse model of Fabry disease. *Clin Exp Immunol* 2004; 137:496-502
382. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66:1279-1282
383. Wendt S, Whybra C, Kampmann C, et al. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inher Metab Dis* 2005; 28:787-788
384. Kalkum G, Macchiella D, Reinke J, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144:92-93
385. Germain DP, Bruneval P, Tran TC, et al. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report. *Eur J Med Genet* 2010; 53:111-112
386. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36:428-429
387. Cousins A, Lee P, Rorman D, et al. Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. *Br J Nurs* 2008; 17:653-657
388. Linthorst GE, Vedder AC, Ormel EE, et al. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:355-360
389. Thomaidis T, Relle M, Golbas M, et al. Downregulation of alpha-galactosidase A upregulates CD77: functional impact for Fabry nephropathy. *Kidney Int* 2009; 75:399-407
390. Pastores GM, Hughes DA. To see a world in a grain of sand: elucidating the pathophysiology of Anderson-Fabry disease through investigations of a cellular model. *Kidney Int* 2009; 75:351-353
391. Suzuki K, Proia RL. Mouse models of human lysosomal diseases. *Brain Pathol* 1998; 8:195-215
392. Ohshima T, Murray GJ, Swaim WD, et al. Alpha-galactosidase A deficient mice: a model of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:2540-2544
393. Gotlib RW, Bishop DF, Wang AM, et al. The entire genomic sequence and cDNA expression of mouse alpha-galactosidase A. *Biochem Mol Med* 1996; 57:139-148
394. Ishii S, Yoshioka H, Mannen K, et al. Transgenic mouse expressing human mutant alpha-galactosidase A in an endogenous enzyme deficient background: a biochemical animal model for studying active-site specific chaperone therapy for Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1690:250-257
395. Shimmoto M, Kase R, Itoh K, et al. Generation and characterization of transgenic mice expressing a human mutant alpha-galactosidase with an R301Q substitution causing a variant form of Fabry disease. *FEBS Lett* 1997; 417:89-91
396. Eitzman DT, Bodary PF, Shen Y, et al. Fabry disease in mice is associated with age-dependent susceptibility to vascular thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:298-302
397. Shu L, Park JL, Byun J, et al. Decreased nitric oxide bioavailability in a mouse model of Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1975-1985
398. Ohshima T, Schiffmann R, Murray GJ, et al. Aging accentuates and bone marrow transplantation ameliorates metabolic defects in Fabry disease mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:6423-6427
399. Abe A, Gregory S, Lee L, et al. Reduction of globotriaosylceramide in Fabry disease mice by substrate deprivation. *J Clin Invest* 2000; 105:1563-1571
400. Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE, Desnick RJ. Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *Am J Hum Genet* 2001; 68:14-25
401. Ishii S, Chang HH, Yoshioka H, et al. Preclinical efficacy and safety of 1-deoxygalactonojirimycin in mice for Fabry disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328:723-731
402. Takenaka T, Murray GJ, Qin G, et al. Long-term enzyme correction and lipid reduction in multiple organs of primary and secondary transplanted Fabry mice receiving transduced bone marrow cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:7515-7520
403. Jung SC, Han IP, Limaye A, et al. Adeno-associated viral vector-mediated gene transfer results in long-term enzymatic and functional correction in multiple organs of Fabry mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2676-2681
404. Takahashi H, Hirai Y, Migita M, et al. Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:13777-13782
405. Park J, Murray GJ, Limaye A, et al. Long-term correction of globotriaosylceramide storage in Fabry mice by recombinant adeno-associated virus-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:3450-3454
406. Nakamura G, Maruyama H, Ishii S, et al. Naked plasmid DNA-based alpha-galactosidase A gene transfer partially reduces systemic accumulation of globotriaosylceramide in Fabry mice. *Mol Biotechnol* 2008; 38:109-119
407. Koeberl DD. Age-related efficacy with an AAV vector in Fabry disease mice. *Mol Genet Metab* 2009; 96:83-84
408. Fabry Registry [<http://www.lsdregistry.net/fabryregistry/>]
409. Fabry Outcome Survey [<http://www.globaloutcome-surveys.com>]

410. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006; 43:347-352
411. Giannini EH, Mehta AB, Hilz MJ, et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010; 99:283-290
412. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:769-775
413. Tomasic IB, Metcalf MC, Guce AI, et al. Interconversion of the specificities of human lysosomal enzymes associated with Fabry and Schindler diseases. *J Biol Chem* 2010; 285:21560-21566
414. Tajima Y, Kawashima I, Tsukimura T, et al. Use of a modified alpha-N-acetylgalactosaminidase in the development of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2009; 85:569-580
415. Garman SC. Structure-function relationships in alpha-galactosidase A. *Acta Paediatr Suppl* 2007; 96:6-16
416. Yam GH, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *FASEB J* 2005; 19:12-18
417. Yam GH, Bosshard N, Zuber C, et al. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290:C1076-1082
418. Fan JQ, Ishii S. Active-site-specific chaperone therapy for Fabry disease. Yin and Yang of enzyme inhibitors. *FEBS J* 2007; 274:4962-4971
419. Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47:S111-117
420. Okumiya T, Ishii S, Takenaka T, et al. Galactose stabilizes various missense mutants of alpha-galactosidase in Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214:1219-1224
421. Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nature Med* 1999; 5:112-115
422. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001; 345:25-32
423. Sugawara K, Tajima Y, Kawashima I, et al. Molecular interaction of imino sugars with human alpha-galactosidase: Insight into the mechanism of complex formation and pharmacological chaperone action in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2009; 96:233-238
424. Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:424-440
425. 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; 38:750-760
426. Ozkara HA, Topcu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev* 2004; 26:363-366
427. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:87-92

Перевод с английского К.А.Смирнов

Поступила в редакцию 04.06.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 г.