

*В. М. Міщенко, В. К. Міщенко***ХВОРОБА ФАБРИ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-НЕВРОЛОГА***В. Н. Мищенко, В. К. Мищенко***Болезнь Фабри в практике врача-невролога***V. M. Mishchenko, V. K. Mishchenko***Fabry disease in the practice of a neurologist**

Хвороба Фабрі (ХФ) — це рідкісна лізосомна хвороба накопичення, яку спричиняють мутації в гені GLA, що призводить до недостатньої активності α -галактозидази А (α -Gal A), та успадковується за Х-зчепленим типом. Зниження або повний брак активності ферменту α -Gal A спричиняє прогресне накопичення глікофінголіпідів у клітинах організму. З прогресуванням захворювання відбувається стрімке ураження внутрішніх органів (нирок, серця) та головного мозку. Патологічні зміни в цих органах є частою причиною передчасної смерті людини з ХФ. Якомога раннє виявлення ХФ та своєчасно розпочате лікування є запорукою зменшення кількості виникнення важких та загрозливих для життя людини ускладнень. В усьому світі золотим стандартом лікування пацієнтів з ХФ є ферментнозамісна терапія (ФЗТ) в поєднанні з терапією для зменшення супутніх симптомів. Одним з таких засобів є агалсидаза бета (Фабразим®). Препарат Фабразим® (компанія Sanofi) є схваленим у багатьох країнах світу. З появою ФЗТ значно покращилась якість життя пацієнтів з ХФ та зменшилась передчасна смертність цих хворих.

Ключові слова: рідкісні захворювання, хвороба Фабрі, мозковий інсульт, невропатичний біль

Болезнь Фабри (БФ) — это редкая лизосомная болезнь накопления, вызываемая мутациями в гене GLA, которая приводит к недостаточной активности α -галактозидазы А (α -Gal A) и наследуется по Х-сцепленному типу. Снижение или полное отсутствие активности фермента α -Gal A вызывает прогрессирующее накопление гликофнголипидов в клетках организма. С прогрессированием заболевания происходит стремительное поражение внутренних органов (почек, сердца) и головного мозга. Патологические изменения в этих органах являются частой причиной преждевременной смерти человека с БФ. Наиболее раннее выявление БФ и своевременно начатое лечение является залогом снижения риска возникновения тяжелых и угрожающих жизни человека осложнений. Во всем мире золотым стандартом лечения пациентов с БФ является заместительная ферментная терапия (ФЗТ) в сочетании с симптоматической терапией. Одним из таких средств является бета-агальсидаза (Фабразим®). Препарат Фабразим® (компания Sanofi) одобрен во многих странах мира. С появлением ФЗТ значительно улучшилось качество жизни пациентов с БФ и снизилась частота преждевременной смертности среди данных больных.

Ключевые слова: редкие заболевания, болезнь Фабри, мозговой инсульт, нейропатическая боль

Fabry disease (FD) is a rare lysosomal storage disease caused by mutations in the GLA gene that results in deficient α -galactosidase A (α -Gal A) activity and is inherited in an X-linked manner. A decrease or complete absence of the activity of the α -Gal A enzyme causes a progressive accumulation of glycosphingolipids in the cells of the body. Due to progression of the disease, there is a rapid damage to the internal organs (especially kidneys and heart) and the brain, that is a common cause of premature death in a person with FD. The earliest possible detection of FD and timely treatment is the key to reducing the risk of severe and life-threatening complications. Worldwide, the gold standard of care for patients with FD is enzyme replacement therapy (ERT) in combination with symptomatic therapy. One of ERT remedy for FD is beta-agalsidase (Fabrazyme®). Fabrazyme® is produced by Sanofi and approved in many countries around the world. With the advent of ERT, the quality of life of patients with FD has significantly improved and the frequency of premature death among these patients has decreased.

Key words: rare diseases, Fabry disease, stroke, neuropathic pain

Здавна вчені та лікарі приділяли велику увагу дослідженню рідкісних захворювань. Ще 1898 року лікарі дерматологи Джон Фабрі та Вільям Андерсон, незалежно один від одного, описали ознаки того ж самого захворювання, яке згодом було названо на їх честь — хвороба Фабрі, або хвороба Андерсона — Фабрі. В своїх наукових працях вони описували пацієнтів (хлопчика та дорослого чоловіка) з проявами шкірного ураження у вигляді ангіокератом [1].

Сьогодні вже відомо, що хвороба Фабрі (ХФ) — це рідкісна лізосомна хвороба накопичення, яку спричиняють мутації в гені GLA, що призводить до недостатньої активності α -галактозидази А (α -Gal A), та успадковується за Х-зчепленим типом [2]. Зниження або повний брак активності ферменту α -Gal A призводить до прогресного накопичення глікофінголіпідів у клітинах організму. З клініч-

ної точки зору велике значення має той факт, що накопичення гліколіпідів, а саме глоботріаозилцераміду (GL-3) та його деацетильованої форми глоботріаозилсфінгозину (lyso-GL-3), здебільшого відбувається в ендотеліальних клітинах судин, кардіоміоцитах, клітинах гладеньких м'язів артерій, подоцитах. Також накопичення гліколіпідів відбувається і в багатьох інших клітинах нирок, центральної і периферичної нервової системи та інших тканинах та органах. З часом таке ураження є великою загрозою для розвитку поліорганної недостатності та передчасної смерті хворого [3—6].

Успадкування ХФ відбувається за Х-зчепленим типом, однак клінічні прояви захворювання можливі як у чоловіків, так і у жінок-носіїв. За даними досліджень, понад 69 % жінок — носіїв дефектного гена мають клінічні прояви захворювання, а у 43 % — клінічні прояви мали тяжкий ступень вираженості [2].

Хвороба Фабрі, як відомо, належить до рідкісних захворювань. Статистичні дані свідчать,

що поширеність хвороби в загальній популяції може становити від 1 на 40 тис. до 1 на 240 тис. осіб [7—9]. Дані національного Регістру пацієнтів з ХФ США свідчать, що поширеність захворювання серед чоловіків становить 1 на 40—60 тис. населення, а поширеність мутацій серед жінок — вдвічі більша. Якщо екстраполювати ці дані на чисельність населення України, на 1 січня 2017 року кількість пацієнтів з ХФ могла становити від 778 до 1166 хворих чоловіків та жінок з проявами ХФ. В період з 2005 до 2018 року в Україні було офіційно зареєстровано 11 чоловіків та 3 жінки з ХФ [10].

Унаслідок мутації в гені GLA, залежно від фенотипових ознак, у людини може розвинутися як класичний, так і атиповий варіант перебігу захворювання [12—16]. Класичному варіанту перебігу ХФ притаманний значний поліморфізм симптомів. Перші ознаки захворювання з'являються у ранньому дитинстві, переважно у віці до 6 років, однак сама хвороба починається ще на етапі внутрішньоутробного розвитку плода. Класичний тип захворювання зумовлений 100 % патогенністю та характеризується поліорганистністю ураження, з типовими симптомами та ускладненнями. Атиповий варіант перебігу ХФ зумовлений мутаціями з варіабельною патогенністю. Для цього варіанта перебігу характерний більш пізній початок клінічних проявів (найчастіше це відбувається після двадцяти років) [10].

На початку захворювання при класичній формі найбільш характерними симптомами, які насамперед повинні насторожувати клініцистів, є наявні у пацієнта ангіокератоми, акропарестезії, гіпогідроз, шлунково-кишкові розлади та воронкоподібна кератопатія [13].

Анжіокератоми являють собою підняті над рівнем шкіри темно-червоні плями розміром до 2 мм в діаметрі. Здебільшого ці утворення розташовані в місцях найбільшого механічного навантаження на шкіру та з часом можуть привести до виникнення кровотечі [1, 14, 15].

Симптоми ураження нервової системи характерні для більшої частини пацієнтів з ХФ. Больові прояви у хворих цієї групи спостерігаються у вигляді акропарестезій. Поява больових відчуттів передусім пов'язана з ураженням невеликих волокон периферичної нервової системи внаслідок накопичення в нейронах гліколіпідів GL-3 та lyso-GL-3. На початку захворювання пацієнтів непокоїть невропатичний біль, який має періодичний характер. Хворі скаржаться на надчутливість, відчуття поколювання та печії в кінцівках. Перші прояви акропарестезії з'являються в дистальних відділах кінцівок та з часом розповсюджуються в напрямку від пальців до тулуба. Хронічний невропатичний біль може проявлятися у вигляді тяжких епізодичних больових кризів, які тривають від декількох годин до днів [16]. Під час такого кризу у хворих може з'явитися біль в м'язах та суглобах, який не зменшується під дією нестероїдних протизапальних засобів [17—19]. Найчастішими провокаційними факторами виник-

нення больового синдрому у осіб з ХФ є зміна температури навколишнього середовища та тіла, великі фізичні навантаження, стрес, вживання алкоголю та інше [19, 20]. З прогресуванням захворювання у нервових волокнах відбуваються незворотні зміни і хворі починають відзначати зменшення тривалості та кількості больових кризів аж до їх повного зникнення [17, 18, 20, 21].

Специфічними проявами для ХФ є наявні офтальмологічні порушення у вигляді кератопатії, васкулопатії кон'юнктиви та сітківки, катаракти, зменшення сльозовиділення та інше. Кератопатія спостерігається більше ніж у 70 % хворих та проявляється у вигляді воронкоподібного помутніння від зіниці до нижнього краю рогівки [26].

Пацієнти з ХФ також можуть скаржитися на порушення з боку шлунково-кишкового тракту: найчастіше — здуття живота, діарея та біль у животі. Однією з основних причин цих порушень є накопичення GL-3 у вегетативних гангліях кишечника, накопичення GL-3 в ендотелії мікросудин, що призводить до звуження мезентеріальних кровоносних судин, ураження мезентеріального та підслизового сплетіння та інше. Хворі з проявами шлунково-кишкових розладів в дитинстві мають значні проблеми з набиранням маси тіла [27, 28]. Встановлено, що провокаційним фактором виникнення шлунково-кишкових розладів для таких пацієнтів може стати вживання їжі з високим вмістом жирів. Тому з метою профілактики для хворих цієї групи рекомендовано обмежити вживання жирної їжі та збільшити споживання продуктів з достатнім вмістом клітковини [29, 30].

З прогресуванням захворювання відбувається стрімке ураження внутрішніх органів (нирок, серця) та головного мозку. Патологічні зміни в цих органах є частою причиною передчасної смерті людини з ХФ.

Накопичення GL-3 в подоцитах та інших видах клітин нирок, а також в ендотелії мікросудин нирок, є основним чинником, який спричиняє розвиток ниркових порушень у пацієнтів з ХФ. Альбумінурія та протеїнурія зазвичай виникають ще у молодому віці і можуть бути першими ознаками порушення функції нирок, а вже в більш пізньому віці, зазвичай після сорока років, у таких хворих може розвинути гломерулосклероз та ниркова недостатність [31].

Симптоми ураження серця зазвичай дебютують у віці сорок-п'ятдесят років, але можуть спостерігатися і в більш ранньому віці [32]. Частою причиною порушення серцевої діяльності стає гіпертрофія лівого шлуночку, яка в подальшому призводить до гіпертрофічної кардіоміопатії та фіброзу міокарду. Першими ознаками ураження серця можуть стати відчуття перебоїв та зниження переносимості фізичних навантажень. В літературі описані непоодинокі випадки раптової серцевої смерті у осіб з ХФ [27, 33].

Одним з характерних проявів ХФ є цереброваскулярні порушення. Найбільш поширеними ускладненнями, які виникають внаслідок порушення мозкового кровообігу у пацієнтів з ХФ, є ішемічний інсульт (II) і транзиторна ішемічна атака (TIA), набагато рідше

спостерігаються випадки геморагічного інсульту (ГІ), церебрального венозного тромбозу та розширення шийного сегмента сонної артерії. Аналіз даних Регістру пацієнтів з хворобою Фабрі показав, що в когорті з 2446 хворих у 6,9 % чоловіків та 4,3 % жінок було зареєстровано принаймні один випадок мозкового інсульту (МІ), з них 87 % випадків припало на ІІ та 13 % на ГІ [34]. Результати досліджень показують, що ризик виникнення МІ у осіб з ХФ також як і в загальній популяції збільшується з віком. Однак, в процесі аналізу даних Регістру пацієнтів з хворобою Фабрі встановлено, що у 22 % осіб, які перенесли МІ, перший випадок було зареєстровано у пацієнта віком до 30 років, а це значно перевищує цей показник в загальній популяції не тільки у США, але і в багатьох інших країнах світу. У зв'язку з цим ХФ варто підозрювати в усіх випадках МІ серед пацієнтів молодого віку та особливо насторожуватись, коли інсульт належить до криптогенного типу [39].

Відомо, що ураження ендотелію судин, яке відбувається при ХФ, може бути одним з патогенетичних механізмів виникнення цереброваскулярних порушень. Крім цього, порушення серцевого ритму, ураження клапанів серця, ниркова недостатність та інші ускладнення ХФ самі собою можуть стати причиною розвитку мозкової катастрофи. Витончення судинної стінки, яке відбувається з прогресуванням захворювання, може призвести до виникнення мікроаневризму та як наслідок — розвитку ГІ [22, 24]. Однак остаточного механізму розвитку МІ у цих хворих ще не встановлено [37]. Для більшості з них МІ став першим серйозним ускладненням захворювання [22].

Досить поширеним цереброваскулярним проявом ХФ, за даними нейровізуалізації, є німі інфаркти головного мозку. Гіперперфузія, яка розвивається внаслідок васкулопатії, призводить до ураження білої речовини мозку і формування безсимптомних вогнищ ураження [38]. З прогресуванням хвороби збільшується кількість німих інфарктів мозку. Після п'ятдесяти років такі вогнища ураження мозку спостерігаються майже у кожного хворого [23]. В літературі описано декілька випадків виявлення безсимптомних вогнищ ураження білої речовини у дітей з ХФ віком від 8 до 10 років [25].

Збільшення кількості німих інфарктів неухильно призводить до розвитку когнітивних та психоемоційних порушень. Частий невропатичний біль може стати провокаційним фактором розвитку тривожних і депресивних розладів у пацієнтів з ХФ [35].

Протягом багатьох років не було специфічних методів діагностики ХФ, а лікування мало винятково симптоматичний характер. Значний поліморфізм клінічних проявів ХФ потребує дотримання етапності під час проведення діагностичних заходів цього захворювання. На первинному етапі клініциста має насторожити мультисистемність ураження та наявність таких характерних ознак: акропарестезій, ангіокератом, кератопатії. На другому та третьому етапі діагностики у чоловіків з підозрою на ХФ вико-

ристовують тестування активності ферменту α -Gal A в біологічному середовищі (плазмі крові, висушеному зразку крові, сльозі, лейкоцитах та іншому), а вже з метою докладнішого дослідження та встановлення фенотипу захворювання проводять молекулярне генетичне дослідження. У жінок здебільшого активність ферменту α -Gal A в крові є в межах норми або незначно знижена, тому для встановлення діагнозу потрібно проведення молекулярного генетичного дослідження [36]. В разі потреби у пацієнтів з невизначеним діагнозом, коли немає фенотипових ознак та біохімічних змін, але є неспецифічні клінічні прояви (інсульт, гіпертрофія лівого шлуночка, симптоми ураження нирок та інше) проводять гістологічне дослідження ураженого органа [10].

Якомога раннє виявлення ХФ та своєчасно розпочате лікування є запорукою зменшення кількості виникнення важких та загрозливих для життя людини ускладнень. В усьому світі золотим стандартом лікування пацієнтів з ХФ є ферментозамісна терапія (ФЗТ) в поєднанні з терапією для зменшення супутніх симптомів. На сьогодні в Україні зареєстровано декілька препаратів для ФЗТ. Одним з таких засобів є агалсидаза бета (Фабразим®). Препарат Фабразим® (компанія Sanofi) є схваленим у багатьох країнах світу. Терапевтична доза агалсидаза бета становить 1,0 г/кг маси тіла один раз на два тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії [10].

Хвороба Фабрі — прогресуюче та загрозливе для життя людини захворювання з широким спектром неврологічних, кардіальних, ниркових та інших проявів. Помилкові діагнози та несвоєчасна діагностика призводять до прогресування незворотних змін в організмі людини. Криптогенний інсульт у молодому віці, кризи невропатичного болю повинні завжди насторожувати лікаря-невролога з метою виключення діагнозу ХФ. Якомога раніше розпочате специфічне лікування є доброю запорукою запобігання прогресуванню захворювання та розвитку його ускладнень, які досить часто призводять до передчасної смерті хворого. З появою ФЗТ препаратом Фабразим® значно поліпшилась якість життя пацієнтів з ХФ. Фабразим® дає змогу знизити ризик виникнення загрозливих для життя явищ, стабілізує функцію нирок, поліпшує функцію міокарда та запобігає розвитку МІ.

Список літератури

1. Beck M. Fabry disease. Clinical manifestations, diagnosis and therapy. 2nd ed. Oxford, UK : Oxford Pharma Genesis; 2007.
2. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients / Ortiz A., Germain D. P., Desnick R. J. [et al.] // Mol. Genet. Metab. 2018; 123: 416—27. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
3. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease / Smid B. E., van der Tol L., Biegstraaten M. [et al.] // Journal of Medical Genetics. 2015 Apr; 52(4): 262—8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102872.
4. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes. Lyso-Gb3 defines Fabry disease / Niemann M., Rolfs A., Störk S.

- [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2014 Jan; 7(1): 8—16. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000249.
5. Barbey F., Hayoz D., Widmer U., Burnier M. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease // *Current Medicinal Chemistry. Cardiovascular and Hematological Agents*. 2004 Oct; 2(4): 277—86. DOI: 10.2174/1568016043356192.
 6. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease / Rombach S. M., Dekker N., Bouwman M. G. [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010 Sep; 1802(9): 741—8. DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.05.003.
 7. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in northeast Italy / Burlina A. B., Polo G., Salviati L. [et al.] // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018 Mar; 41(2): 209—19. DOI: 10.3390/biom11070951.
 8. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the lateronset GLA-mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A) / Hwu W-L., Chien Y.-H., Lee N-C. [et al.] // *Human Mutation* 2009 Oct; 30(10): 1397—405. DOI: 10.1002/humu.21074.
 9. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or Mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry / Scott C.R., Elliott S., Buroker N. [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. 2013 Aug; 163(2): 498—503. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.031.
 10. Хвороба Фабрі : клінічна настанова, заснована на доказах / Державний експертний центр МОЗ України. Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит». Київ, 2018.
 11. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease (OMMBID). URL: <https://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2709>.
 12. Phenotypical characterization of α -galactosidase A gene mutations identified in a large Fabry disease screening program in stroke in the young / De Brabander I., Yperzeele L., Ceuterick-De Groote C. [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013 Jul; 115(7): 1088—93. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.11.003.
 13. Germain D. P. Fabry disease // *Orphanet. J. Rare Dis*. 2010. 5; 30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30.
 14. Shabber J., Robinson M., Desnick R. J. Detection of α -galactosidase A mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography // *Human Mutation*. 2005 Mar; 25(3): 299—305.
 15. Mutations in the GLA gene and LysoGb3: is it really Anderson-Fabry disease / Duro G., Zizzo C., Cammarata G. [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences* 2018 Dec; 19(12): 3726. DOI: 10.3390/ijms19123726.
 16. Schiffmann R., Scott L. J. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease // *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992) 2002. Jan; 91(439): 48—52.
 17. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey / Mehta A., Ricci R., Widmer U. [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. 2004 Mar; 34(3): 236—42.
 18. Frequency of Fabry disease in patients with small fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study / Tanislav C., Kaps M., Rolfs A. [et al.] // *European Journal of Neurology* 2011 Apr; 18(4): 631—6. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03227.x.
 19. Biegstraaten M., Linthorst G. E., van Schaik I. N., Hol-lak C. E. M. Fabry disease: a rare cause of neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports*. 2013 Oct; 17(10): 365. DOI: 10.1007/s11916-013-0365-4.
 20. MacDermot J., MacDermot K. D. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options // *European Journal of Pharmacology*. 2001 Oct; 429(1—3): 121—5.
 21. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder / Hoitsma E., Reulen J. P. H., Baets M. [et al.] // *Journal of Neurological Sciences*. 2004 Dec; 227(1): 119—30.
 22. Vascular aspects of Fabry disease in relation to clinical manifestations and elevations in plasma globotriaosylsphingosine / Rombach S. M., van den Bogaard B., de Groot E. [et al.] // *Hypertension*. 2012 Oct; 60(4): 998—1005. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195685.
 23. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge / Kolodny E., Fellgiebel A., Hilz M. J. [et al.] // *Stroke* 2015; 46(1): 302—13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006283.
 24. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions / Rombach S. M., Twickler T. B., Aerts J. M. F. G. [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism* 2010 Feb; 99(2): 99—108. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.004.
 25. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review / Laney D. A., Peck D. S., Atherton A. M. [et al.] // *Genetics in Medicine* 2015 May; 17(5): 323—30. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.02.
 26. Newborn screening for lysosomal storage disorders / D. Matern, D. Gavrilov, D. Oglesbee [et al.] // *Semin. Perinatol*. 2015. 39: 206—216. DOI: 10.1002/ajmg.c.30291.
 27. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document / Biegstraaten M., Arnggrímsson R., Barbey F. [et al.] // *Orphanet J. Rare Diseases*. 2015; 10: 36. DOI: 10.1186/s13023-015-0253-6.
 28. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative / Sirrs S. M., Bichet D. G., Casey R. [et al.] // *Mol. Genet. Metab*. 2014; 111(4): 499—506. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.01.014.
 29. Belgian Fabry Study / Brouns R., Thijs V., Eyskens F. [et al.] // *Stroke*. 2010; 41(5): 863—8. DOI: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.579409>.
 30. Cryptogenic stroke and small fiber neuropathy of unknown etiology in patients with alpha-galactosidase A-10T genotype / Schelleckes M., Lenders M., Guske K. [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014 Nov; 9: 178. DOI: 10.1186/s13023-014-0178-5.
 31. Selvarajah M, Nicholls K, Hewitson TD, Becker GJ. Targeted urine microscopy in Anderson-Fabry disease: a cheap, sensitive and specific diagnostic technique // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011 Oct; 26(10): 3195—202. DOI: 10.1093/ndt/gfr084.
 32. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies / El Dib R., Gomaa H., Ortiz A. [et al.] // *PLoS ONE*. 2017; 12(3): e0173358. DOI: 10.1371/journal.pone.0173358.
 33. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the International Fabry Outcome Survey / Linhart A., Kampmann C., Zamorano J. L. [et al.] // *European Heart Journal*. 2007 May; 28(10): 1228—35.
 34. 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.526293.
 35. Neuropsychiatric symptoms and brain structural alterations in Fabry disease / Schermuly I., Müller M.J., Müller K. M. [et al.] // *Eur J Neurol*. 2011; 18: 347—353. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03155.x.
 36. Improvement in the sensitivity of newborn screening for Fabry disease among females through the use of a highthrough-

put and cost-effective method, DNA mass spectrometry / Lu Y-H., Huang P-H., Wang L-Y. [et al.] // *J. Hum. Genet.* 2018 Jan; 63(1): 1—8. DOI: 10.1038/s10038-017-0366-y.

37. Burlina A., Politei J. The central nervous system involvement in Fabry disease: a review // *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016 Jan; 4: e160039. DOI: 10.1177/2326409816661361.

38. Fellgiebel A., Müller M. J., Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease // *The Lancet. Neurology.* 2006 Sep; 5(9): 791—5.

39. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study / Rolfs A., Böttcher T., Zschesche M. [et al.] // *Lancet.* 2005; 366: 1794—1796. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67635-0.

References

1. Beck M. Fabry disease. Clinical manifestations, diagnosis and therapy. 2nd ed. Oxford, UK : Oxford Pharma Genesis; 2007.

2. Ortiz A., Germain D. P., Desnick R. J. et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123: 416—27. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014.

3. Smid B. E., van der Tol L., Biegstraaten M. et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *Journal of Medical Genetics.* 2015 Apr; 52(4): 262—8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102872.

4. Niemann M., Rolfs A., Störk S. et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes. Lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 2014 Jan; 7(1): 8—16. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000249.

5. Barbey F., Hayoz D., Widmer U., Burnier M. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Current Medicinal Chemistry. Cardiovascular and Hematological Agents.* 2004 Oct; 2(4): 277—86. DOI: 10.2174/1568016043356192.

6. Rombach S. M., Dekker N., Bouwman M. G. et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Sep; 1802(9): 741—8. DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.05.003.

7. Burlina A. B., Polo G., Salvati L. et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in northeast Italy. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2018 Mar; 41(2): 209—19. DOI: 10.3390/biom11070951.

8. Hwu W-L., Chien Y-H., Lee N-C. et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the lateronset GLA-mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Human Mutation* 2009 Oct; 30(10): 1397—405. DOI: 10.1002/humu.21074.

9. Scott C.R., Elliott S., Buroker N. et al. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or Mucopolysaccharidosis I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *The Journal of Pediatrics.* 2013 Aug; 163(2): 498—503. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.031.

10. Khvoroba Fabri : klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh / Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. Natsionalna dytiacha spetsializovana likarnia «Okhmatdyt». Kyiv, 2018.

11. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease (OMMBID). URL: <https://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2709>.

12. De Brabander I., Yperzeele L., Ceuterick-De Groote C. et al. Phenotypical characterization of a-galactosidase A gene mutations identified in a large Fabry disease screening program in stroke in the young. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013 Jul; 115(7): 1088—93. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.11.003.

13. Germain D. P. Fabry disease. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2010. 5; 30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30.

14. Shabber J., Robinson M., Desnick R. J. Detection of α-galactosidase A mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography. *Human Mutation.* 2005 Mar; 25(3): 299—305.

15. Duro G., Zizzo C., Cammarata G. et al. Mutations in the GLA gene and LysoGb3: is it really Anderson-Fabry disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2018 Dec; 19(12): 3726. DOI: 10.3390/ijms19123726.

16. Schiffmann R., Scott L. J. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 2002. Jan; 91(439): 48—52.

17. Mehta A., Ricci R., Widmer U. et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation.* 2004 Mar; 34(3): 236—42.

18. Tanislav C., Kaps M., Rolfs A. et al. Frequency of Fabry disease in patients with small fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study. *European Journal of Neurology* 2011 Apr; 18(4): 631—6. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03227.x.

19. Biegstraaten M., Linthorst G. E., van Schaik I. N., Hollak C. E. M. Fabry disease: a rare cause of neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports.* 2013 Oct; 17(10): 365. DOI: 10.1007/s11916-013-0365-4.

20. MacDermot J., MacDermot K. D. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *European Journal of Pharmacology.* 2001 Oct; 429(1—3): 121—5.

21. Hoitsma E., Reulen J. P. H., Baets M. et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *Journal of Neurological Sciences.* 2004 Dec; 227(1): 119—30.

22. Rombach S. M., van den Bogaard B., de Groot E. et al. Vascular aspects of Fabry disease in relation to clinical manifestations and elevations in plasma globotriaosylsphingosine. *Hypertension.* 2012 Oct; 60(4): 998—1005. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195685.

23. Kolodny E., Fellgiebel A., Hilz M. J. et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015; 46(1): 302—13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006283.

24. Rombach S. M., Twickler T. B., Aerts J. M. F. G. et al. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010 Feb; 99(2): 99—108. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.004.

25. Laney D. A., Peck D. S., Atherton A. M. et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genetics in Medicine* 2015 May; 17(5): 323—30. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.02.

26. D. Matern, D. Gavrillov, D. Oglesbee et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin. Perinatol.* 2015. 39: 206—216. DOI: 10.1002/ajmg.c.30291.

27. Biegstraaten M., Arnggrímsson R., Barbey F. et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J. Rare Diseases.* 2015; 10: 36. DOI: 10.1186/s13023-015-0253-6.

28. Sirrs S. M., Bichet D. G., Casey R. et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol. Genet. Metab.* 2014; 111(4): 499—506. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.01.014.

29. Brouns R., Thijs V., Eyskens F. et al. Belgian Fabry Study. *Stroke.* 2010; 41(5): 863—8. DOI: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.579409>.

30. Schelleckes M., Lenders M., Guske K. et al. Cryptogenic stroke and small fiber neuropathy of unknown etiology in patients with alpha-galactosidase A-10T genotype. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2014 Nov; 9: 178. DOI: 10.1186/s13023-014-0178-5.

31. Selvarajah M, Nicholls K, Hewitson TD, Becker GJ. Targeted urine microscopy in Anderson-Fabry disease: a cheap, sensitive and specific diagnostic technique. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011 Oct; 26(10): 3195—202. DOI: 10.1093/ndt/gfr084.

32. El Dib R, Goma H., Ortiz A. et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS ONE.* 2017; 12(3): e0173358. DOI: 10.1371/journal.pone.0173358.

33. Linhart A., Kampmann C., Zamorano J. L. et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the International Fabry Outcome Survey. *European Heart Journal.* 2007 May; 28(10): 1228—35.

34. 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.526293.

35. Schermuly I., Müller M.J., Müller K. M. et al. Neuropsychiatric symptoms and brain structural alterations in Fabry disease. *Eur J Neurol.* 2011; 18: 347—353. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03155.x.

36. Lu Y-H., Huang P-H., Wang L-Y. et al. Improvement in the sensitivity of newborn screening for Fabry disease among females through the use of a highthroughput and cost-effective method, DNA mass spectrometry. *J. Hum. Genet.* 2018 Jan; 63(1): 1—8. DOI: 10.1038/s10038-017-0366-y.

37. Burlina A., Politei J. The central nervous system involvement in Fabry disease: a review. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016 Jan; 4: e160039. DOI: 10.1177/2326409816661361.

38. Fellgiebel A., Müller M. J., Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *The Lancet. Neurology.* 2006 Sep; 5(9): 791—5.

39. Rolfs A., Böttcher T., Zschesche M. et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005; 366: 1794—1796. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67635-0.

Надійшла до редакції 19.01.2022

МІЩЕНКО Владислав Миколайович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу судинної патології головного мозку та реабілітації Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: 1976mv@ukr.net

МІЩЕНКО Валерія Костянтинівна, асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, фізіотерапії та спортивної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна; e-mail: lera.docneuro@gmail.com

MISHCHENKO Vladyslav, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Brain Vascular Pathology and Rehabilitation of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: 1976mv@ukr.net

MISHCHENKO Valeriia, Assistant of the Department of Physical, Rehabilitation Medicine, Physiotherapy and Sports Medicine of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: lera.docneuro@gmail.com