

Клинические рекомендации

Болезнь Фабри

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: **E75.2**

Возрастная группа: **дети/взрослые**

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	12
2.1 Жалобы и анамнез	13
2.2 Физикальное обследование.....	14
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	14
Диагностика у лиц мужского пола.....	15
Диагностика у лиц женского пола	16
2.4 Инструментальные диагностические исследования	20
2.5 Иные диагностические исследования.....	23
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	25
3.1 Патогенетическое лечение	26
3.2 Симптоматическая терапия	29

3.3 Хирургическое лечение.....	32
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.	33
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	33
6. Организация оказания медицинской помощи	39
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	40
Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи	42
Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи	43
Список литературы.....	45
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	52
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	56
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	60
Приложение А3.1. Выраженность клинических проявлений БФ в разном возрасте.....	61
Приложение А3.2. Дифференциальная диагностика болезни Фабри.....	62
Приложение А3.3. Критерии назначения ФЗТ	63
Приложение А3.4. Критерии отмены ФЗТ.....	67
Приложение А3.5. Мониторинг пациентов с болезнью Фабри.....	68
Приложение А3.6. Забор биоматериала для проведения диагностики в пятнах высушенной крови.....	70
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	72
Приложение В. Информация для пациента	73
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	77

Список сокращений

- АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспаратаминотрансфераза
БФ — болезнь Фабри
КТ — компьютерная томография
ЛБН — лизосомные болезни накопления
МРТ — магнитно-резонансная томография
НПВС — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФЗТ — ферментная заместительная терапия
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ЭКГ — электрокардиография
ЭНМГ — электронейромиография
Эхо-КГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
лизо-Гб3 — лизосомальный глоботриаозилсфингозин

Термины и определения

Ферментная заместительная терапия — лечение, заключающееся во введении препарата (рекомбинантного фермента) пациентам с наследственным нарушением метаболизма.

Лизосомные болезни накопления — группа наследственных моногенных заболеваний, связанных с нарушением функции лизосом

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Фабри (БФ), или болезнь Андерсона-Фабри — наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления (ЛБН), обусловленное снижением или полным отсутствием активности фермента α -галактозидазы. Дефицит фермента приводит к накоплению гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, почки, нервную систему и эндотелий сосудов. Заболевание носит прогрессирующий мультисистемный характер, характеризуется снижением качества и продолжительности жизни. Без соответствующего лечения смертельный исход, как правило, наступает на 4–5-м десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности [1,4,73].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Причиной возникновения БФ являются патогенные варианты в гене *GLA*, который кодирует фермент α -галактозидазу (*GLA*; EC 3.2.1.22). Ген *GLA* картирован на длинном плече хромосомы Xq22.1, имеет размер около 12 тысяч пар нуклеотидов и состоит из 7 экзонов.

К настоящему времени идентифицировано 1110 вариантов в гене *GLA*, в том числе более 1000 патогенных вариантов, изменяющих свойства и стабильность α -галактозидазы [1,4]. Большинство мутаций являются уникальными для каждой семьи. БФ наследуется по X-сцепленному типу.

Первичным биохимическим дефектом при БФ является недостаточность фермента α -галактозидазы, который отщепляет терминальный остаток α -галактозы олигосахаридной цепи нейтральных гликофинголипидов. Недостаточность фермента приводит к накоплению в лизосомах различных клеток (эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, эпителиальные клетки большинства органов, центральной нервной системы, сердца) гликофинголипидов.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

БФ относится к редким заболеваниям. Частота болезни в различных странах варьирует в широких пределах (от 1 на 117 000 до 1 на 476 000 живых новорожденных) [1]. Частота новых случаев БФ, оцененная на выборках новорожденных мальчиков,

составила в Италии 1:3100 [2], а на Тайване 1:2400 [3]. Вероятно, более распространенным является легкое, атипичное течение БФ с признаками поражения одного органа.

При проведении скрининга групп высокого риска у мужчин и женщин с ранним инсультом доля БФ составила 4,2% и 2,15%, соответственно, с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения — 0,9-3,9% и 1,1-11,8%, с терминальной почечной недостаточностью — 0,33% и 0,10% [1,18,36,72,74,75,82].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E75.2 – Другие сфинголипидозы (болезнь Фабри)

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

БФ относится к ЛБН, подгруппе сфинголипидозов. С клинической точки зрения выделяют две формы БФ — классическую (дебют в любом возрасте, мультисистемное поражение) и неклассическую (позднее начало, изолированное поражение одной системы органов: головного мозга, сердца или почек) [1,4].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления при БФ могут быть чрезвычайно разнообразными как у лиц мужского, так и женского пола даже у членов одной семьи. Выраженность клинических проявлений БФ в разном возрасте приведена в Приложении А3.1 [1,4].

Внешние особенности Мужчины с гемизиготными вариантами в гене *GLA* часто имеют характерный внешний вид, напоминающий больных с акромегалией — выступающие надбровные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, запавшая переносица.

Кожные проявления Ангиокератомы представлены четко ограниченными папулами красного, темно-красного, бордового, фиолетового или сине-черного цвета размером 0,2-1,0 см, образующимися из скоплений отдельных кровеносных сосудов в верхних слоях дермы, и утолщением эпидермиса в виде поверхностного гиперкератоза. Очаги на начальной стадии плоские, более светлого цвета и легче поддаются сжатию. С течением времени они темнеют, становятся тверже и слегка приподняты над поверхностью кожи. Обычно они расположены симметрично в паховой области, на ягодицах, бедрах и в области пупка, на ладонях. Единичные ангиокератомы могут внешне напоминать саркому Капоши, пиогенную гранулему, пигментированный

базальноклеточный и плоскоклеточный рак и в некоторых случаях меланому. Ангиокератомы проявляются в детстве и постепенно с годами увеличиваются в количестве и в размерах. Могут возникнуть также ангиоэктазии в слизистой полости рта и конъюнктиве. Известны случаи БФ без ангиокератом.

Периферическая нервная система Поражение периферической нервной системы при БФ относится к тонко-волоконной полинейропатии. У пациентов с БФ в 60-80% случаев наблюдается хроническая выраженная, изнуряющая нейропатическая боль в виде трех типов хронических болевых синдромов: болезненная жгучая полинейропатия, акропарестезии и болевые кризы Фабри.

Для болезненной жгучей полинейропатии типичны такие жалобы, как длительная жгучая симметричная боль в дистальных отделах конечностей (кисти, стопы) с иррадиацией в проксимальные отделы, стреляющая пронзающая боль, боль, подобная электрическому разряду, а также аллодиния — боль в ответ на неболевой стимул, она может быть как тактильной, то есть боль на прикосновение кисточкой, ваткой, так и температурной — при термическом воздействии, при повышении температуры окружающей среды, и гиперпатия — чрезмерная болевая реакция на болевой стимул.

Для акропарестезии типичны спонтанные неприятные ощущения по типу покалывания иголками, ползания мурашек в кистях и стопах. Некоторые пациенты также отмечают леденящую боль в области ладоней на морозе.

Болевые кризы Фабри часто возникают при перемене погоды, лихорадке, физической нагрузке, стрессе и после приема алкоголя. Эти эпизоды могут возникнуть у лиц обоего пола и начаться уже с двух лет. При кризе Фабри боль приобретает более мучительный характер, может иррадиировать из дистальных отделов конечностей в проксимальные, длится от нескольких секунд до нескольких недель и не снимается опиоидными анальгетиками. Часто боль сопровождается повышением температуры до фебрильных цифр [35].

Точный механизм нейропатической боли при БФ остается до конца не изученным. Предполагается, что боль является результатом структурных повреждений тонких нервных волокон в результате накопления глоботриаозилцерамида в аксонах нервов, ганглиях задних корешков и в *vasa nervorum* (лат. сосуды нервов). Это болевой вариант полинейропатии тонких волокон, периферическая нейропатическая боль. Также известно о кальцификации таламуса при БФ (центральная нейропатическая боль при повреждении таламуса).

Нарушение потоотделения У пациентов с БФ часто встречается снижение или полное отсутствие потоотделения. Эти изменения связаны с накоплением глоботриаозилцерамида в потовых железах и в стенках кровоснабжающих их сосудов, а также с поражением вегетативных нервных волокон (вегетативный вариант полинейропатии тонких волокон). В редких случаях наблюдается гипергидроз.

Центральная нервная система БФ можно отнести к болезни малых сосудов (малых артерий и артериол). У пациентов с БФ высок риск развития транзиторных ишемических атак и ишемических/геморрагических инсультов уже в молодом возрасте. Частота инсульта составляет 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин. У большинства больных инсульт развивается в возрасте от 20 до 50 лет, в том числе у каждого пятого из этих больных — в возрасте до 30 лет. Геморрагический инсульт у мужчин встречается чаще, чем у женщин. У 2/3 больных инсульт является следствием атипичного течения болезни с изолированным поражением сосудов головного мозга. В 50% БФ дебютирует с мозгового инсульта. Вследствие этого БФ следует подозревать у всех больных с ранним развитием инсульта даже при отсутствии очевидных причин и факторов риска. Кроме того, вследствие хронической ишемии головного мозга может развиваться сосудистая деменция, для которой характерно снижение памяти и поведенческие нарушения [1,4,7,35].

Поражение почек Первым признаком нефропатии при БФ является протеинурия, выявляющаяся чаще в подростковом и взрослом возрасте, реже — в первом десятилетии жизни. С возрастом протеинурия постепенно нарастает и может достигать нефротического уровня, хотя развернутый нефротический синдром обычно не развивается. Нередко отмечают канальцевые нарушения. Протеинурия не сопровождается изменениями мочевого осадка. Позднее начинается постепенное снижение функции почек, которое приводит к развитию терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП 5 стадии). Последняя может быть одной из причин смерти пациентов с БФ, хотя заместительная почечная терапия или трансплантация почек позволяют продлить жизнь таким больным. У пациентов с неклассической БФ возможно поражение почек, проявляющееся парапелвичикальными кистами [1,4].

Поражение сердца Поражение сердца относят к числу распространенных и прогностически неблагоприятных проявлений БФ. Именно заболевания сердца стоят на первом месте среди причин смерти у пациентов с БФ (34% среди мужчин и 57% среди женщин). Характерным признаком поражения сердца при БФ является гипертрофия

левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии.

Утолщение стенок сердца нельзя объяснить только отложением гликофинголипидов в миоцитах и проводящей ткани, так как их доля составляет менее 3% от общей массы миокарда. Соответственно, более важное значение имеют гипертрофия миоцитов и фиброз. Гипертрофия и фиброз миокарда часто сопровождаются диастолической дисфункцией левого желудочка. Для оценки функции сердца применяют тканевую доплерэхокардиографию (доплер-ЭхоКГ). Нарушения диастолической функции могут привести к развитию сердечной недостаточности. Признаки застойной сердечной недостаточности выявляются у 11% мужчин и 6% женщин с БФ. По данным российского исследования на выборке 200 пациентов с болезнью Фабри признаки застойной сердечной недостаточности наблюдались у 1,5% на фоне фибрилляции предсердий. Часто развиваются предсердные и желудочковые аритмии и нарушения проводимости. Инфаркт миокарда был диагностирован только у 2% пациентов. Тем не менее, стенокардия наблюдалась у 13-20% пациентов с БФ и чаще при наличии гипертрофии левого желудочка. Изменения клапанов сердца при БФ встречаются часто, но обычно не имеют клинического значения. Может быть моносимптомное течение заболевания с поражением только сердца (неклассическая БФ) [1,4,13].

Поражение лимфатической системы Развитие лимфедемы связано с накоплением гликолипидов в стенках лимфатических сосудов. У больных БФ лимфедема проявляется в подростковом или взрослом возрасте и при отсутствии необходимого лечения может приводить к выраженным трофическим изменениям с изъязвлениями кожного покрова нижних конечностей и осложняться рожистым воспалением и сепсисом.

Офтальмологические нарушения Типичным симптомом БФ является помутнение роговицы в виде завитков (70-90% больных) [1,14,15]. Примерно в 5% случаев встречаются задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки.

Изменения со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата У пациентов с БФ может отмечаться снижение слуха, шум в ушах, головокружение.

Особенности клинической картины БФ у детей Первые клинические проявления БФ чаще всего возникают в подростковом и юношеском возрасте, хотя иногда признаки заболевания могут дебютировать и в 2-4 года [1,4,5,83]. Сначала симптомы заболевания имеют неспецифический характер, что значительно затрудняет и замедляет постановку диагноза. Это может быть боль, дискомфорт в животе, неоформленный стул, сухость кожных покровов, плохая переносимость жары, иногда приводящая к развитию

липотимических, обморочных состояний, эпизодические боли в стопах или кистях. Если боли в руках дебютируют в возрасте менее 3 лет, то верифицировать их бывает крайне сложно, т.к. внешне эпизод боли выглядит как истерика, психомоторное возбуждение. Косвенным признаком является то, что ребенок успокаивается в прохладной воде (бассейн), испытывает облегчение, когда ложится на холодную поверхность (например, кафельный пол). В дальнейшем жалобы на боли в конечностях становятся более частыми и постепенно приобретают типичные для БФ проявления.

Гастроэнтерологические проявления болезни могут быть одним из первых симптомов заболевания в детском и юношеском возрасте и возникать на первом десятилетии жизни, однако, в силу своей малой специфичности являются косвенными маркерами БФ в сочетании с другими более типичными симптомами. Наиболее часто наблюдаются схваткообразные боли в животе, вздутие живота, неустойчивый стул, тошнота, рвота, снижение аппетита и дефицит веса.

Специфическое «мутовчатое» помутнение роговицы (так называемая «вихревидная» кератопатия или *cornea verticillata*) — частый симптом в детской и подростковой популяции пациентов с БФ. Его можно обнаружить в возрасте 4-5 лет. Такая специфичность делает возможным предположить наличие БФ на ранней стадии. Такие изменения, как помутнение хрусталика в виде радиальной задней субкапсулярной катаракты — «катаракты Фабри» и двусторонней передней капсулярной и подкапсулярной катаракты чаще встречаются у взрослых больных.

Типичные кожные проявления БФ — ангиокератомы, также могут наблюдаться у пациентов уже в детском возрасте. Первые элементы часто появляются в подростковом возрасте, как правило, бывают единичными и могут иметь нетипичную локализацию (уши, грудная клетка), на слизистых полости рта, поэтому их обнаружение возможно после тщательного осмотра.

Поражение почек также часто дебютирует в детском возрасте (в 3-5 лет), однако, клинически оно никак не проявляется. Выявить его возможно только лабораторными методами (суточная экскреция белка/альбумина с мочой). Первым признаком поражения почек, часто имеющем место у детей и подростков, страдающих БФ, является эпизодическая альбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/24 ч). В дальнейшем альбуминурия становится постоянной, ее уровень увеличивается. Как правило, более тяжелое поражение почек для детей и подростков не характерно, оно появляется чаще на третьем десятилетии жизни.

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы при БФ в подростковом возрасте весьма сложны для диагностики. Четко дифференцировать ранние проявления БФ от возрастных вегетативных нарушений в большинстве случаев невозможно.

Другими крайне редкими неврологическими проявлениями БФ у детей, являются цереброваскулярные нарушения, сопровождающиеся повышенным риском развития инсульта. Имеются литературные данные о пациентах с преходящими нарушениями мозгового кровообращения с 12 лет [5].

Нарушения слуха относятся к типичным проявлениям БФ. К более ранним симптомам, возникающим в детском и подростковом возрасте, относятся шум (звон) в ушах (одно- или двухсторонний) и головокружение, к которым с возрастом присоединяется нейросенсорная тугоухость.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критериями установления диагноза БФ у лиц мужского пола являются снижение активности лизосомного фермента альфа-галактозидазы в крови, повышение в крови глоботриаозилсфингозина (лизо-Гб3) в крови, выявление патогенных вариантов в гемизиготном состоянии в гене *GLA*.

Критериями установления диагноза БФ у лиц женского пола являются повышение концентрации глоботриаозилсфингозина (лизо-Гб3) в крови, снижение активности лизосомного фермента альфа-галактозидазы в крови (выявляется у части пациентов женского пола), выявление патогенных вариантов в гетерозиготном состоянии в гене *GLA*.

Заподозрить БФ проще при наличии классического варианта — системного заболевания с поражением почек, сердца, кожи, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, органа зрения [71]. Однако, поражение сердца или почек может быть единственным проявлением БФ. У таких пациентов отсутствуют какие-либо симптомы заболевания в детском возрасте. Диагностировать атипичные варианты БФ можно только путем скрининга групп риска. Предполагать БФ следует у всех пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка неясного происхождения и инсультом, развившемся в молодом возрасте (до 40 лет).

Дифференциальная диагностика ангиокератом. Выявление ангиокератом является важным диагностическим «ключом» при БФ. Во время кризов, сопровождающихся

лихорадкой и болями, ангиокератомы могут быть приняты за петехиальную сыпь, что приводит к установлению ошибочного диагноза менингита. Дифференциальный диагноз следует также проводить с наследственной геморрагической телеангиоэктазией Рендю-Ослера-Вебера, с ангиокератомой Фордайса, ангиокератомой Мибелли и ограниченной невивормной ангиокератомой туловища.

Ангиокератомы также встречаются и при других лизосомных болезнях накопления: болезни Шиндлера, фукозидозе, ганглиозидозе, аспартатглюкозаминурии и сиалидозе.

Болевой синдром. Болевой синдром при БФ часто сопровождается субфебрильной температурой и повышенным показателем СОЭ, что часто приводит к установлению «ложных» диагнозов: ревматоидного артрита, ревматической лихорадки, артритов, эритромегалгии, синдрома Рейно.

Почечная патология. При изолированном поражении почек мочевого синдром может ошибочно интерпретироваться как изолированная протеинурия, малосимптомный гломерулонефрит или интерстициальный нефрит [76].

Сердечно-сосудистая система. Наблюдаются гипертрофия левого желудочка, аритмия

Офтальмологические нарушения. С помощью щелевой лампы выявляют помутнение роговицы в виде завитков.

Желудочно-кишечный тракт. Желудочно-кишечные симптомы при БФ имеют сходство с синдромом раздражённого кишечника, болезнью Крона.

Дифференциальный диагноз БФ представлен в Приложении А3.2.

2.1 Жалобы и анамнез

Спектр возможных жалоб у пациентов с БФ может быть весьма широким и зависит от формы заболевания (классической или неклассической), пола пациента (у женщин заболевание обычно протекает в более легкой и стертой форме), возраста манифестации болезни и индивидуальных особенностей течения заболевания.

Жалобы и анамнестические события:

- *отягощенный семейный анамнез (боли в конечностях, ранние инсульты, инфаркты, хроническая почечная недостаточность (ХПН) в семье);*
- *утомляемость;*
- *депрессия;*
- *ангиокератома «ниже пояса»: на ягодицах, пояснице, половых органах, на нижних конечностях;*
- *снижение слуха, шум в ушах;*

- головокружения;
- симметричные боли в кистях и стопах (мучительное чувство покалывания или ползания мурашек в конечностях, больше в кистях и стопах (акропарастезии);
- повышение чувствительности с локализацией в области стоп и кистей;
- боли в суставах конечностей, бедрах и голени;
- болевые кризы (это характерное отличие от других болевых полинейропатий тонких волокон в пользу БФ);
- боли в животе;
- лихорадка неясного генеза;
- плохая переносимость холода и жары;
- гипо- или ангидроз;
- хроническая диарея;
- перенесенный инсульт/инсульты;
- признаки поражения почек (протеинурия, повышение уровня сывороточного креатинина);
- признаки поражения сердечно-сосудистой системы (боли в сердце, перебои, изменения на ЭКГ);
- катаракта;
- помутнение роговицы.

Жалобы и анамнез также описаны в разделе «клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

Выраженность клинических проявлений БФ в разном возрасте может варьировать, при физикальном осмотре могут проявляться следующие признаки БФ:

- грубые черты лица;
- ангиокератомы (внутренняя поверхность бедер, кисти, живот, слизистые ротовой полости);
- признаки увеличения сердца;
- признаки перенесенного инсульта (парезы, нарушения речи).

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Диагностика у лиц мужского пола

- **Рекомендуется** определение активности лизосомного фермента альфа-галактозидазы в пятнах высушенной крови методом тандемной масс-спектрометрии (комплекс исследований для диагностики болезни Фабри) всем пациентам мужского пола с клиническими признаками болезни Фабри с целью подтверждения диагноза [16, 26, 28, 29, 37].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: у мужчин сниженная активность α -галактозидазы является достаточно информативным признаком БФ [17]. Правила забора биоматериала для проведения исследований в пятнах высушенной крови приведены в Приложении А3.6.

- **Рекомендуется** измерение концентрации лизосомального глоботриаозилсфингозина (лизо-Гб3) методом тандемной масс-спектрометрии с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ/МС) (комплекс исследований для диагностики болезни Фабри) лицам мужского пола с клиническими признаками болезни Фабри в качестве дополнительного этапа биохимической диагностики, лицам мужского пола с болезнью Фабри, находящимся на ферментозаместительной терапии (ФЗТ) для оценки эффективности, а также лицам мужского пола, не получающим ФЗТ [10, 30, 38].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: количественное определение лизоглоботриаозилсфингозина (лизо-Гб3) является подтверждающим исследованием для диагностики болезни Фабри, также используется для разрешения трудных диагностических случаев. Второе важное применение лизо-Гб3 — это мониторинг состояния и эффективности терапии пациентов с болезнью Фабри. Показано, что при адекватной ФЗТ количество субстрата в плазме крови уменьшается. Поэтому целесообразно сделать количественное определение лизо-Гб3 частью мониторинга состояния пациентов с болезнью Фабри, как находящихся на патогенетической терапии, так и живущих без ФЗТ. Однако, следует учитывать, что даже у пациентов, получающих ФЗТ, уровень этого метаболита практически никогда не достигает нормальных значений. Правила забора биоматериала для проведения исследований в пятнах высушенной крови приведены в Приложении А3.6.

- **Рекомендуется** определение мутаций в гене *GLA* в крови методом секвенирования по Сенгеру (комплекс исследований для диагностики болезни Фабри) всем пациентам мужского пола с клиническими признаками болезни Фабри с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [1,17,26,28,29,84].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *определение мутаций в гене GLA методом секвенирования по Сенгеру показано всем мужчинам со сниженной активностью фермента α -галактозидазы и/или повышенным уровнем лизо-Гб3. Широкое распространение аллелей псевдодефицита приводящих к сниженной активности α -галактозидазы в сухом пятне крови и иногда пониженной в лейкоцитах и плазме крови, обуславливает обязательное включение молекулярно-генетического анализа в лабораторную диагностику БФ. Определение носительства семейного варианта в гене GLA методом секвенирования по Сенгеру делает возможным обследование родственников пробанда, а также проведение в семье пренатальной и преимплантационной генетической диагностики. Большинство нуклеотидных замен у пациентов с БФ могут быть выявлены с помощью секвенирования по Сенгеру всех экзонов и прилегающих к ним участков интронов, однако в редких случаях разрешающей способности этого метода может быть недостаточно. В таком случае для поиска других генетических вариантов в гене GLA рекомендуется применение дополнительных молекулярно-генетических методов исследования, таких как мультиплексная лигазозависимая амплификация проб (MLPA) для поиска протяженных делеций/дупликаций, либо высокопроизводительное секвенирование (NGS) для поиска патогенных вариантов в нетранслируемых областях гена GLA.*

Диагностика у лиц женского пола

- **Рекомендуется** измерение концентрации лизосомального глоботриаозилсфингозина (лизо-Гб3) методом тандемной масс-спектрометрии с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ/МС) (комплекс исследований для диагностики болезни Фабри) в качестве первичного этапа биохимической диагностики у лиц женского пола в качестве подтверждающей диагностики у женщин, а также для мониторинга состояния пациентов женского пола с БФ, получающих ферментозаместительную терапию (ФЗТ), а также не получающих ФЗТ [10, 30, 38].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *количественное определение лизоглоботриаозилсфингозина позволяет выявлять БФ у женщин, что полезно для уточнения их клинического статуса, а также для разрешения трудных диагностических случаев. Второе важное применение лизо-Гб3— это мониторинг состояния и эффективности терапии пациентов с болезнью Фабри. Показано, что при адекватной ФЗТ количество субстрата в плазме крови уменьшается. Поэтому целесообразно сделать количественное определение лизо-Гб3*

частью мониторинга состояния пациентов с болезнью Фабри, как находящихся на патогенетической терапии, так и живущих без ФЗТ. Однако, следует учитывать, что даже у пациентов, получающих ФЗТ, уровень этого метаболита практически никогда не достигает нормальных значений. Правила забора биоматериала для проведения исследований в пятнах высушенной крови приведены в Приложении А3.6.

- **Рекомендуется** определение активности лизосомного фермента альфа-галактозидазы в пятнах высушенной крови методом тандемной масс-спектрометрии (комплекс исследований для диагностики болезни Фабри) всем пациентам женского пола с клиническими признаками болезни Фабри с целью подтверждения диагноза [16, 26, 28, 29, 37].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: У трети женщин с БФ активность альфа-галактозидазы может быть в норме [17], поэтому при определении активности фермента женщинам это нужно учитывать. Правила забора биоматериала для проведения исследований в пятнах высушенной крови приведены в Приложении А3.6.

- **Рекомендуется** определение мутаций в гене *GLA* в крови методом секвенирования по Сенгеру (комплекс исследований для диагностики болезни Фабри) всем пациентам женского пола с клиническими признаками болезни Фабри в качестве первичного этапа скрининга наряду с измерением концентрации лизосомального глоботриаозилсфингозина (лизо-Гб3) и определением активности лизосомного фермента альфа-галактозидазы с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [1,17,26,28,29,84].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: определение мутаций в гене *GLA* методом секвенирования по Сенгеру показано всем лицам женского пола с клиническими признаками болезни Фабри, имеющими нормальную активность фермента и/или нормальный уровень лизо-Гб3. Широкое распространение аллелей псевдодефицита приводящих к сниженной активности α -галактозидазы в сухом пятне крови и иногда пониженной в лейкоцитах и плазме крови, обуславливает обязательное включение молекулярно-генетического анализа в лабораторную диагностику БФ. Определение носительства семейного варианта в гене *GLA* методом секвенирования по Сенгеру делает возможным обследование родственников пробанда, а также проведение пренатальной и преимплантационной генетической диагностики. Большинство нуклеотидных замен у пациентов с БФ могут быть выявлены с помощью секвенирования по Сенгеру всех экзонов и прилегающих к ним

участков интронов, однако в редких случаях разрешающей способности этого метода может быть недостаточно. В таком случае для поиска других генетических вариантов гена *GLA* рекомендуется применение дополнительных молекулярно-генетических методов исследования, таких как мультиплексная лигазозависимая амплификация проб (*MLPA*) для поиска протяженных делеций/дупликаций, либо высокопроизводительное секвенирование (*NGS*), для поиска патогенных вариантов в нетранслируемых областях гена *GLA*.

- **Рекомендуется** исследование уровня лизосфинголипидов (лизосфингомиелина, лизосфингомиелина-509, лизоглоботриазилсфингозина и гексаилсфингозина) в пятнах высушенной крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии всем пациентам с установленным диагнозом болезни Фабри перед началом терапии и на фоне ферментозаместительной терапии (ФЗТ) с целью биохимического контроля лечения [10, 30, 31, 38].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: количественное определение лизоглоботриаозилсфингозина позволяет выявлять не только мужчин, но и женщин с болезнью Фабри, что полезно для уточнения клинического статуса женщин-гетерозигот, а также для разрешения трудных диагностических случаев. Второе важное применение лизо-Гб3 — это мониторинг состояния и эффективности терапии пациентов с болезнью Фабри. Показано, что при адекватной ФЗТ количество субстрата в плазме крови уменьшается. Поэтому целесообразно сделать количественное определение лизо-Гб3 частью мониторинга состояния пациентов с болезнью Фабри, как находящихся на патогенетической терапии, так и живущих без ФЗТ. Однако, следует учитывать, что даже у пациентов, получающих ФЗТ уровень, этого метаболита практически никогда не достигает нормальных значений, в том числе у женщин может не наблюдаться существенного снижения лизо-Гб3 на фоне ФЗТ. Правила забора биоматериала для проведения исследований в пятнах высушенной крови приведены в Приложении А3.6.

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью оценки основных параметров кроветворения, оценки поражения сердечно-сосудистой системы и выявления возможных инфекционных процессов [9, 11, 13, 26-29, 58-60, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проведение общего (клинического) анализа крови включает исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, оценка

гематокрита, исследование скорости оседания эритроцитов, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула).

- **Рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью оценки состояния внутренних органов [9, 11, 13, 26-29, 58-60, 64]).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проведение анализа крови биохимического общетерапевтического включает определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, альбумина, глюкозы, креатинина, общего белка, натрия, калия, общего кальция в крови.*

- **Рекомендуется** исследование уровня тропонинов I, T в крови пациентам с клинической картиной болезни Фабри с целью выявления поражения сердца [9, 11, 13, 26-29, 58-60].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *у пациентов с выраженной гипертрофией левого желудочка обнаруживается повышение тропонинов.*

- **Рекомендуется** исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови пациентам с клинической картиной болезни Фабри с целью оценки сердечной недостаточности [9, 11, 13, 26-29, 58-60].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри с целью выявления поражения почек [26, 28, 29, 39, 58, 61, 64].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** определение количества белка в суточной моче/исследование альбумина в суточной моче, исследование уровня альбумина, общего белка и креатинина в крови с определением скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом (pСКФ), исследование альбумин-креатининового соотношения в моче (и/или соотношения белок/креатинин мочи: определение количества белка в суточной моче,

исследование уровня креатинина в моче) всем пациентам с клинической картиной болезни Фабри с целью выявления патологии почек [26, 28, 29, 39, 58, 61, 64].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: *определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом (pСКФ) следует проводить по формуле СКD-EPI на основе уровня креатинина в крови и, в отдельных случаях, на основе цистатина С (Исследование цистатина С в крови) [91,92,93]. У детей расчет может проводиться по формуле Шварца [63] и др. (подробнее – см. клинические рекомендации «хроническая болезнь почек» для возрастной категории «дети»). При наличии показаний могут быть проведены: исследование уровня мочевины в крови и исследование уровня мочевой кислоты в крови [91].*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью оценки состояния внутренних органов [64].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование почек и верхних мочевыводящих путей всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри с целью выявления парапельвикальных кист [62-64,68].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** проведение электронейромиографии стимуляционной одного нерва пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью диагностики полинейропатии при болезни Фабри [61, 63, 65].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *По результатам стимуляционной ЭНМГ у детей и подростков отклонений, как правило, не бывает.*

- **Рекомендуется** проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью диагностики эпилепсии [65, 66].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *Эпилепсия у пациентов с БФ возникает чаще всего как осложнение инсульта.*

- **Рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки

пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью оценки состояния органов грудной клетки [61, 67, 95]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендовано** проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия) пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью оценки состояния бронхолегочной системы [61,67,94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *проводят, чаще всего, спирометрию, при необходимости — бронхопровокационный тест с лекарственным препаратом для оценки обратимости бронхиальной обструкции.*

Накопление гликофинголипидов описано в пневмоцитах, бокаловидных клетках, в бронхиальном реснитчатом эпителии, в гладкомышечных клетках бронхов и в легочных сосудах при биопсии легкого. Также отмечено, что обструктивные нарушения вентиляции у пациентов с болезнью Фабри встречаются чаще, чем в общей популяции [94]. Тем не менее, одышка, сухой кашель и бронхоспазм, наблюдаемые у пациентов с болезнью Фабри, часто неспецифичны, поскольку они также могут быть вызваны поражением сердца и требуют дифференциальной диагностики [95].

Исследование может проводиться в процессе динамического наблюдения в соответствии с клинической ситуацией.

- **Рекомендовано** рассмотреть проведение компьютерной томографии органов грудной полости (компьютерной томографии грудной клетки) пациентам с клиническими признаками болезни Фабри при подозрении на интерстициальное поражение легких с целью диагностики изменений со стороны легких и дальнейшего контроля состояния легочной ткани [94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *интерстициальные поражения легких при болезни Фабри встречаются редко, купируются на фоне патогенетической терапии.*

- **Рекомендовано** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью выявления поражения белого вещества головного мозга, ишемических очагов [26-29, 40, 61].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: *возможно проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием. При проведении МРТ головного мозга возможно применение*

комбинированного эндотрахеального наркоза, тотальной внутривенной анестезии, проводниковой анестезии. При МРТ головного мозга у пациентов могут обнаруживаться ишемический инсульт, микрокровоизлияния и внутримозговые гематомы, изменения белого вещества (лейкоареоз) и серого вещества (кальцификация заднего таламуса), а также сосудистые мальформации, преимущественно представленные долихоэктазиями вертебробазилярной артерии. Эти изменения не являются высокоспецифичными для болезни Фабри, могут встречаться у пациентов с другой патологией. В ряде случаев возможно проведение компьютерной томографии головного мозга.

- **Рекомендуется** регистрация электрокардиограммы, проведение эхокардиографии, холтеровского мониторирования сердечного ритма и суточного мониторирования артериального давления всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы [9, 11, 13, 26-29, 59].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: характерным признаком поражения сердца при болезни Фабри является гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, Эхо-КГ и МРТ. Для оценки функции сердца применяют тканевую доплерэхокардиографию (доплер-ЭхоКГ).

- **Рекомендовано** проведение магнитно-резонансной томографии сердца и магистральных сосудов всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью оценки кардиологических изменений [9, 11, 13, 26-29, 41, 59, 70].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: при необходимости проводят магнитно-резонансную томографию сердца с контрастированием. Возможно применение тотальной внутривенной анестезии, комбинированного ингаляционного наркоза. Характерным признаком поражения сердца при болезни Фабри является гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, Эхо-КГ и МРТ. Для оценки функции сердца применяют тканевую доплерэхокардиографию (доплер-ЭхоКГ).

- **Рекомендовано** проведение тональной аудиометрии (пороговой) /тональной аудиометрии в свободном звуковом поле/речевой аудиометрии/игровой аудиометрии/регистрации стационарных слуховых вызванных потенциалов (ASSR тест) всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри старше 5 лет в процессе постановки диагноза с целью раннего выявления нарушений слуха [26-29, 61].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *проводится консультация врача-сурдолога-оториноларинголога. Тугоухость разной степени выраженности характерна для данного заболевания. Она может быть кондуктивной, сенсоневральной или носить смешанный характер. Раннее выявление тугоухости позволяет улучшить качество жизни пациентов, обеспечить возможность общения и обучения за счет лечения кондуктивного компонента тугоухости или слухопротезирования при сенсоневральном снижении слуха [96].*

- **Рекомендовано** рассмотреть пациентам с клиническими признаками болезни Фабри проведение эзофагогастродуоденоскопии и/или колоноскопии с биопсией пищевода эндоскопическим доступом и/или биопсии желудка эндоскопическим доступом и/или биопсии двенадцатиперстной кишки эндоскопическим доступом и/или биопсии тонкой кишки эндоскопическим доступом и/или биопсии ободочной кишки эндоскопическим доступом, прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пятой категории сложности без применения декальцинации с целью дифференциальной диагностики (при болезни Фабри в ряде случаев можно обнаружить накопление липидов в цитоплазме нейронов кишечника) и/или ангиографию брюшного отдела аорты и ее ветвей с целью обнаружения характерных для болезни Фабри изменений сосудов и/или манометрию пищевода для выявления патологии пищевода и/или водородный дыхательный тест с лактулозой или глюкозой для оценки избыточного бактериального роста в кишечнике и/или копрологическое исследование при симптомах мальабсорбции. [97, 100,101,102].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *В настоящее время нет четких рекомендаций по исследованиям состояния желудочно-кишечного тракта при болезни Фабри. Выбор исследования и их количество определяются клинической ситуацией, возможно проведение иных исследований Дифференциальную диагностику проводят с синдромом раздраженного кишечника, дивертикулярной болезнью, раком толстой кишки, аппендицитом, целиакией, гастритом, гастроэзофагеальным рефлюксом, болезнью Уиппла, митохондриальной патологией, транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатией.*

Большинство проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта нивелируется на фоне патогенетической терапии.

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри с целью проведения дифференциально-диагностического поиска среди других наследственных болезней и определения оптимального объема генетических исследований [26-29, 62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта первичный всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри с целью диагностики сопутствующей терапевтической патологии, оценки общего состояния здоровья и определения тактики дальнейшей терапии [26-29, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *так же возможно проведение приема (осмотра, консультации) врача общей практики (семейного врача).*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри с целью диагностики сопутствующей патологией органов зрения и определения тактики дальнейшей терапии [1, 15, 26-29, 42, 61-63].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *проводят биомикроскопию переднего отдела глаза и глазного дна, определение дефектов поверхности роговицы (проба с красителем). С помощью целевой лампы выявляют помутнение роговицы в виде завитков. Сходные изменения роговицы наблюдаются при употреблении лекарств из группы аминохинолинов или антиаритмических препаратов, класс III (амиодарона**). При обследовании глазного дна зачастую наблюдается задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки, что может привести к тяжелой потере зрения.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный пациентам с клиническими признаками болезни Фабри с целью диагностики сопутствующей гастроэнтерологической патологии и определения тактики дальнейшей терапии [26-29, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога/врача-детского кардиолога первичный всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри с

целью диагностики сопутствующей кардиологической патологии и определения тактики дальнейшей терапии [9, 11, 13, 26-29, 61-63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри с целью диагностики сопутствующей неврологической патологии и определения тактики дальнейшей терапии [26-29, 61-63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри с целью диагностики патологии органов мочевыделительной системы, относящейся к БФ, и определения тактики дальнейшей терапии [26,28,29, 39, 62,103,104].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри с целью определения психического здоровья пациента и определения необходимости назначения терапии [78,105].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза с целью оказания клиничко-психологической помощи [1, 27, 55, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Для патогенетического лечения БФ разработана ферментная заместительная терапия, но всем пациентам параллельно проводится симптоматическое лечение основных осложнений заболевания. Ведение пациентов с болезнью Фабри предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием врача-невролога, врача-генетика, врача-кардиолога/врача-детского кардиолога, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-терапевта/врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача), врача-нефролога, врача-пульмонолога, врача-гастроэнтеролога, врача-

физиотерапевта и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

3.1 Патогенетическое лечение

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика (или другого специалиста, имеющего опыт лечения пациентов с болезнью Фабри) первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с болезнью Фабри с целью назначения патогенетического лечения и контроля его эффективности и безопасности [44, 46, 48, 62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *назначение и корректировку патогенетического лечения осуществляет врач.*

- **Рекомендуется** назначение/корректировка ферментной заместительной терапии препаратами А16АВ04 агалсидазой бета** (с 8 лет) или А16АВ03 агалсидазой альфа** (с 7 лет) пациентам с установленным диагнозом болезнь Фабри (всем пациентам мужского пола после верификации диагноза лабораторными методами с целью достижения наибольшей эффективности терапии; лицам женского пола с болезнью Фабри, имеющим признаки прогрессирующего поражения органов-мишеней, приводящих к снижению качества жизни: кризы Фабри и/или резистентная к стандартной терапии рецидивирующая или хроническая нейропатическая боль в кистях и стопах и/или персистирующая протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации <80 мл/мин/1,73 м² и/или поражение сердца и/или нарушения мозгового кровообращения и/или ишемические изменения головного мозга, выявленные при магнитно-резонансной томографии головного мозга) с целью замедления прогрессирования заболевания, снижения массы сердца и уменьшения накопления *лизо-ГбЗ* в почках, и улучшения качества жизни [44, 46, 48, 69, 77].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *назначение и корректировку ФЗТ осуществляет врач. Во время первого введения препарата ферментной заместительной терапии целесообразен прием (осмотр, консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный. Критерии назначения ФЗТ приведены в приложении А3.3. В Российской Федерации зарегистрировано 2 препарата для ФЗТ БФ: α -галактозидаза: Агалсидаза альфа** и Агалсидаза бета**. Данные лекарственные средства были зарегистрированы в мире на основании результатов рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, в которых заместительная терапия уменьшала выраженность нейропатической боли,*

вызывала регресс гипертрофии левого желудочка и стабилизацию функции почек, задерживала развитие почечной и сердечно-сосудистой недостаточности по сравнению с плацебо. По данным систематизированного обзора литературы, эффективность заместительной терапии изучалась по крайней мере в 48 проспективных исследованиях (контролируемых или наблюдательных). В 22 из них применяли Агалсидазу альфа**, в 22 — Агалсидазу бета**, а в 4 исследованиях были обобщены результаты применения обоих препаратов [19-22]. В целом, результаты этих исследований подтвердили благоприятный эффект ФЗТ на функцию сердца и почек, нейропатическую боль и качество жизни пациентов, улучшение слуха и вестибулярной функции.

В настоящее время исследований, в которых в ходе прямых сравнений были бы получены убедительные доказательства преимущества (или отсутствия таковых) применения одного из ферментов, нет [50]. Агалсидазу альфа** (разрешена согласно Инструкции с 7 лет) вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели, Агалсидазу бета** (разрешена согласно Инструкции с 8 лет) — внутривенно в дозе 1,0 мг/кг один раз в две недели (при наличии клинической симптоматики ФЗТ препаратами #Агалсидаза альфа** и #Агалсидаза бета** проводится детям любого возраста (с 2,5 лет для #Агалсидазы альфа** [106] и с 2 лет для #Агалсидазы бета** [107,108] - расчетные дозировки те же. Подробно приготовление растворов для введения описано в инструкции к препаратам. Первые введения препаратов должны проводиться в условиях стационара. Оба препарата не содержат консервантов и подлежат немедленному введению после приготовления раствора для инфузии.

Нет оснований для смены терапии в случае, если пациент длительное время стабилизирован на препарате, отмечается положительный эффект от проводимой терапии, а профиль безопасности остаётся комфортным. Смена терапии у стабилизированного пациента с хроническим прогрессирующим заболеванием может представлять риски для его здоровья. В случае непереносимости (развитии серьезных нежелательных побочных реакций), возможен переход с одного препарата на другой.

Переключение с одного препарата на другой возможно только в случае возникновения неконтролируемых серьезных нежелательных явлений (НЯ), повторяющихся несмотря на адекватную премедикацию перед инфузией. Решение о переводе должно приниматься только по заключению врачебного консилиума Федерального центра. Пациент или его законные представители должны быть проинформированы о причине замены препарата и дальнейшей тактике ведения.

Необходимо наблюдение за пациентом в случае смены терапии для оценки эффективности и безопасности лечения.

Введение ФЗТ может проводиться в условиях круглосуточного стационара (в случае наличия инфузионных реакций, осложненного течения болезни), в стационаре дневного пребывания или амбулаторно 1 раз в 2 недели. Следует обращать внимание на соблюдение интервалов между инфузиями и недопустимость перерывов в терапии, т.к. нарушение режима лечения сопровождается потенциальным риском ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов БФ. Все пациенты с БФ должны проходить контрольные обследования (мониторинг) с целью оценки эффективности лечения.

Побочные эффекты. Переносимость ФЗТ обычно хорошая. Основными нежелательными эффектами могут быть реакции на введение препарата (озноб, лихорадка, тошнота, тахикардия, зуд, миалгия, боли в конечностях, головная боль, боль в груди), в основном легкие или умеренно выраженные.

В случае развития тяжелых реакций повышенной чувствительности или анафилактических реакций необходимо немедленно прекратить инфузию и начать терапию с соблюдением современных стандартов оказания неотложной медицинской помощи.

*Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с ФЗТ, были постинфузионные реакции. Большинство из них были легкими или умеренными, не являлись причиной прекращения терапии и исчезали при последующих введениях. Чтобы свести к минимуму их тяжесть, можно уменьшить скорость введения ФЗТ и провести премедикацию антигистаминными средствами системного действия, нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами и/или кортикостероидами системного действия. ФЗТ нельзя использовать одновременно с хлорохином, амиодароном**, бензохиноном или гентамицином**, поскольку эти вещества потенциально ингибируют активность внутриклеточной α -GAL A.*

- **Не рекомендуется** пациентам с болезнью Фабри проведение ФЗТ в следующих случаях: присутствие другого опасного для жизни заболевания, при котором прогноз вряд ли будет улучшен с помощью ФЗТ; наличие серьезных осложнений болезни (например, тяжелый инсульт, реанимационные пациенты) с целью предупреждения развития тяжелых нежелательных реакций и предотвращения ухудшения состояния пациентов [48].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: критерии отмены ФЗТ приведены в приложение А3.4. Эксперты считают, что отменять лечение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <45 мл/мин/1,73 м² с коррекцией по возрасту (> 40 лет: –1 мл/мин/1,73 м²/год)) не следует. Аналогично, не следует отменять лечение у пациентов на диализе, даже если они не подходят для трансплантации почки, и у пациентов со снижением когнитивных функций любой этиологии. Начало и продолжение ФЗТ у таких пациентов должно рассматриваться в индивидуальном порядке.

При беременности – имеются сообщения об отсутствии нежелательных явлений в отношении женщины и внутриутробного ребенка, однако большого опыта к настоящему времени не накоплено [109,110].

3.2 Симптоматическая терапия

По симптоматической терапии БФ нет рандомизированных контролируемых исследований. В публикациях приведены рекомендации, которые отражают экспертное мнение специалистов из разных стран и опыт лечения разных когорт пациентов в разных клиниках.

- Рекомендовано рассмотреть применение препаратов для терапии нейропатической боли (например, группы N03AF производные карбоксиамида: #карбамазепин**, группы N03AX другие противосудорожные препараты: #прегабалин** (код АТХ N02BF02) #габапентин (код АТХ N02BF01) «вне инструкции». Препараты могут быть назначены пациентам по решению врачебной комиссии (#карбамазепин** у взрослых 200-400-600 мг/сут, у детей – с 6 лет 10-35 мг/кг/сут или 200-1200 мг/сут, #прегабалин** с 15 лет 75-300 мг/сут, #габапентин детям с 3 лет 10-50 мг/кг/сут, взрослым в средней дозе 970 мг/сут (от 100 до 1200 мг\сут)) [35, 51, 107, 111].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: У пациентов с хронической нейропатической болью и акропарестезиями следует по возможности устранить факторы, провоцирующие появление боли, например, большие физические нагрузки, эмоциональный стресс, изменение температуры.

Примерные начальные дозы, титрование и поддерживающие дозы препаратов, которые могут быть назначены пациентам с нейропатической болью при болезни Фабри [107].

препарат	Начальная доза	титрование	Максимальная доза (при нормальной функции почек)

<i>#карбамазепин**,</i>	<i>>12 лет 200 мг/дн (в 2-4 приема) 6-12 лет 200 мг/дн (в 2-4 приема) < 6 лет 10-20 мг/кг/дн</i>	<i>>12 лет прибавлять по 200 мг/дн 4 раза в нед 6-12 лет прибавлять по 100 мг/дн 4 раза в неделю < 6 лет прибавлять по 5 мг/кг/дн 4 раза в неделю (до достижения предельного уровня)</i>	<i>>12 лет 1200 мг/дн 6-12 лет 1000 мг/дн < 6 лет 35 мг/кг/дн</i>
<i>#габапентин</i>	<i>≥12 лет 100 мг перед сном – 100 мг/3р/дн 3-11 лет – 10-15 мг/кг/дн, разделенные на 3 приема</i>	<i>≥12 лет прибавлять по 100-300 мг 1 раз в 7 дней 3-11 лет – 5 мг/кг/дн, 1 раз в 3 дня</i>	<i>≥12 лет 4800 мг/дн 3-11 лет – 50 мг/кг/дн</i>
<i>#прегабалин</i>	<i>Взрослым 50 мг 3 раза/дн</i>	<i>Титровать согласно Инструкции</i>	<i>200 мг 3 р/дн</i>

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта первичный и повторный (при необходимости) пациентам с болезнью Фабри, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [26-29, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: так же возможно проведение приема (осмотра, консультации) врача общей практики (семейного врача).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с болезнью Фабри, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [9, 11, 26-29, 61-63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с болезнью Фабри, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [26-29, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с болезнью Фабри, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [26-29, 61-63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с болезнью Фабри, при наличии показаний, с целью назначения нефропротективной терапии и симптоматического лечения, контроля его эффективности и безопасности [26,28,29, 39, 62,103,104].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** проведение заместительной почечной терапии методом гемодиализа или перитонеального диализа пациентам с болезнью Фабри в случае развития у них терминальной почечной недостаточности с целью лечения данного состояния [26-29, 52].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с болезнью Фабри, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [1, 15, 26-29, 42, 61-63].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 3)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный и повторный пациентам с болезнью Фабри при наличии показаний с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [78,105].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Хроническая нейропатическая боль, характерная для болезни Фабри, может приводить к длительному снижению фона настроения, депрессии, отсутствию*

мотивации к лечению, нарушениям сна; поэтому антидепрессанты и анксиолитики могут быть полезны в качестве симптоматической терапии.

- **Рекомендовано** при наличии проявлений поражения желудочно-кишечного тракта, не купирующихся на фоне патогенетической терапии, рассмотреть назначение диеты с пониженным содержанием ферментируемых олиго-ди-моносахаридов и полиолов с целью уменьшения проявлений отрицательного влияния лизо-Гб3 на кишечник и микробиоту кишечника и улучшения качества жизни пациентов с болезнью Фабри [98].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

При необходимости проводятся консультации других специалистов по показаниям для назначения симптоматического лечения.

3.3 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** проведение (при отсутствии противопоказаний) трансплантации почки пациентам с болезнью Фабри в случае развития у них терминальной почечной недостаточности с целью лечения данного состояния [26-29, 52].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *трансплантация почек пациентам с БФ при развитии терминальной почечной недостаточности проводится в соответствии с методическими рекомендациями «Трансплантация почки» ID: МР34 (<http://cr.rosminzdrav.ru/>).*

- **Рекомендуется** имплантация однокамерного/двухкамерного электрокардиостимулятора или имплантация однокамерного/двухкамерного кардиовертера дефибриллятора взрослым пациентам с болезнью Фабри (при необходимости) с нарушениями проводимости, брадиаритмией, желудочковой тахикардией в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями с целью лечения данной патологии [53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *Данное лечение пациентам с БФ проводится в соответствии с клиническими рекомендациями «Брадиаритмии и нарушения проводимости», «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть».*

- **Рекомендуется** удаление ангиокератом с помощью аргонового лазера пациентам с болезнью Фабри, при желании пациента, с косметической целью [54].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств 4)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.

- **Рекомендуется** прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный (при необходимости) пациентам с болезнью Фабри, имеющим выраженный болевой синдром и склонность к психоэмоциональным расстройствам с целью оказания клиничко-психологической помощи [1, 27, 55, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Диспансерное наблюдение пациентов с болезнью Фабри предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием врача-невролога, врача-генетика, врача-кардиолога/врача-детского кардиолога, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-терапевта/врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача), врача-нефролога, врача-пульмонолога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-гастроэнтеролога, врача-физиотерапевта и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания. Диспансерному наблюдению подлежат пациенты с болезнью Фабри как получающие патогенетическое лечение ФЗТ, так и пациенты, которые по разным причинам не получают ФЗТ (не достигли критериев для начала ФЗТ, не подтвердили своё согласие на лечение), с целью своевременного контроля состояния здоровья и коррекции терапевтической тактики [99]. Примерный план обследования пациентов с БФ приведен в Приложении А3.5, но в сроки и объём исследований лечащим врачом могут быть внесены коррективы с учетом особенностей течения заболевания у конкретного пациента.

- **Рекомендуется** пациентам с болезнью Фабри рекомендовано проведение вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции с целью профилактики инфекционных осложнений/снижения тяжести их проявлений [85].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств 5)

***Комментарии:** БФ не является противопоказанием к проведению вакцинации с использованием вакцин любого типа [86,87], а также для вакцинации против коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19), в соответствии с инструкциями к*

препаратам [88,89]. Плановую иммунизацию пациенту с болезнью Фабри проводят в соответствии с национальным календарем профилактических прививок в период стабильного состояния основного заболевания на фоне поддерживающего лечения [90].

Иммунизация пациентов перед и после трансплантации почки проводится согласно общепринятым принципам.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультаций) врача-генетика всем пациентам с болезнью Фабри с подтвержденным диагнозом и/или их официальным представителям, с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики в семье, контроля эффективности и безопасности патогенетической терапии [28, 56, 62, 63].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: гемизиготные мужчины имеют единственную пораженную X-хромосому, что определяет классический фенотип болезни. Они передают эту хромосому только своим дочерям, но не сыновьям. Таким образом дочери больных БФ отцов имеют одну нормальную и одну дефектную хромосому, т.е. являются гетерозиготами. В отличие от других X-сцепленных заболеваний было показано, что у части гетерозиготных женщин с мутацией гена *GLA* развиваются тяжелые проявления БФ, требующие медицинской помощи и вмешательства. Механизм, посредством которого у гетерозиготных женщин развиваются жизнеугрожающие симптомы, известен не до конца. У большинства из них имеется почти нормальный уровень циркулирующего фермента за счет того, что случайный процесс инактивации X-хромосомы (лайонизация) приводит к образованию как дефицитных, так и нормальных клеток.

Учитывая тип наследования данного заболевания (X-сцепленный) для каждой последующей беременности:

— у женщины-носительницы риск рождения больного мальчика составляет 50%, риск рождения девочки-носительницы – 50%;

— у мужчины-носителя мутации риск рождения девочки-носительницы мутации – 100%.

В семьях, где есть пациенты с установленной мутацией, существует возможность проведения преимплантационной и пренатальной диагностики. Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности α -галактозидазы в клетках ворсин хориона, а также методами прямой или косвенной ДНК-диагностики для семей с известным генотипом.

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения с целью оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов [9, 11, 13, 26-29, 58-60, 64].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: частота — по показаниям. Проведение общего (клинического) анализа крови включает исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, оценка гематокрита, исследование скорости оседания эритроцитов, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула).

- **Рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения с целью оценки состояния внутренних органов [9, 11, 13, 26-29,].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: частота — по показаниям. Проведение анализа крови биохимического общетерапевтического включает определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, связанного билирубина, свободного билирубина, холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, мочевины, мочевой кислоты, альбумина, глюкозы, креатинина, общего белка, натрия, калия, общего кальция, ионизированного кальция в крови.

- **Рекомендуется** определение количества белка в суточной моче/исследование альбумина в суточной моче, исследование уровня альбумина, общего белка и креатинина в крови с определением скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом (pСКФ), исследование альбумин-креатининового соотношения в моче (и/или соотношения белок/креатинин мочи: определение количества белка в суточной моче, исследование уровня креатинина в моче) всем пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 6 месяцев с целью оценки динамики состояния почек [26, 28, 29, 39, 58, 61, 64, 91, 92, 93].

- **Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 3)**

Комментарий: определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом (pСКФ) следует проводить по формуле СКD-EPI на основе уровня креатинина в крови, и, в отдельных случаях, на основе цистатина С (Исследование

цистатина С в крови) [91,92,93]. При наличии показаний могут быть проведены: исследование уровня мочевины в крови и исследование уровня мочевой кислоты в крови [91]. Исследования необходимо проводить пациентам с подтвержденным молекулярно-генетическими методами диагнозом болезни Фабри, в том числе, бессимптомным носителям, выявленным при семейном скрининге.

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения с целью оценки поражения почек [26, 28, 29, 39, 58, 61, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: частота — по показаниям.

- **Рекомендуется** исследование уровня тропонинов I, T в крови пациентам с болезнью Фабри, при наличии показаний, в процессе диспансерного наблюдения, с целью выявления поражения сердца [9, 11, 26-29, 58-60].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: у пациентов с выраженной гипертрофией левого желудочка обнаруживается повышение тропонинов. Частота не реже 1 раза в год

Рекомендуется исследования уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови пациентам с болезнью Фабри, при наличии показаний, в процессе диспансерного наблюдения, с целью выявления сердечной недостаточности [9, 11, 26-29, 58-60].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: частота не реже 1 раза в год

- **Рекомендовано** регистрация электрокардиограммы, проведение эхокардиографии, холтеровского мониторирования сердечного ритма и суточного мониторирования артериального давления всем пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 12 месяцев с целью оценки динамики состояния сердечно-сосудистой системы [9, 11, 26-29, 59].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: характерным признаком поражения сердца при болезни Фабри является гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, Эхо-КГ и магнитно-резонансной томографии.

- **Рекомендовано** проведение магнитно-резонансной томографии сердца и магистральных сосудов всем пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 12 месяцев с целью оценки кардиологических изменений [9, 11, 26-29, 41, 59].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *при необходимости проводят магнитно-резонансная томографию сердца с контрастированием. Возможно применение тотальной внутривенной анестезии, комбинированного ингаляционного наркоза. Характерным признаком поражения сердца при болезни Фабри является гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, Эхо-КГ и МРТ. Для оценки функции сердца применяют тканевую доплерэхокардиографию (доплер-ЭхоКГ).*

- **Рекомендовано** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга всем пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 12 месяцев в случае, если изменения были выявлены до начала ФЗТ или 1 раз в 36 месяцев, если изменения были выявлены после начала ФЗТ с целью выявления поражения белого вещества головного мозга, ишемических очагов [26-29, 40, 61].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *возможно проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, а также применение комбинированного эндотрахеального наркоза, тотальной внутривенной анестезии, проводниковой анестезии. При МРТ головного мозга у пациентов могут обнаруживаться ишемический инсульт, микрокровоизлияния и внутримозговые гематомы, изменения белого вещества (лейкоареоз) и серого вещества (кальцификация заднего таламуса), а также сосудистые мальформации, преимущественно представленные долихоэктазиями вертебробазилярной артерии. Эти изменения не являются высокоспецифичными для болезни Фабри, могут встречаться у пациентов с другой патологией. В ряде случаев возможно проведение компьютерной томографии головного мозга.*

- **Рекомендовано** проведение тональной аудиометрии всем пациентам с болезнью Фабри старше 5 лет в процессе диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 3 года с целью раннего выявления нарушений слуха [26-29, 61].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения с целью мониторинга состояния внутренних органов [64].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: частота — по показаниям.

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование почек пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения с целью своевременного выявления патологии почек, в том числе парапельвикальных кист [62-64,68].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: частота — по показаниям.

- **Рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения с целью оценки состояния органов грудной клетки [61, 67].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: частота — по показаниям.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта первичный и повторный и/или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 6 месяцев с целью своевременной диагностики сопутствующей терапевтической патологии, оценки общего состояния здоровья, определения тактики дальнейшей терапии и оценки ее эффективности и безопасности [26-29, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: также может быть проведен прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) первичный и повторный и/или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога/врача-детского кардиолога первичный и повторный/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога/врача-детского кардиолога всем пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 6 месяцев с целью своевременной диагностики сопутствующей кардиологической патологии, определения тактики дальнейшей терапии и оценки ее эффективности и безопасности [9, 11, 26-29, 61-63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога всем пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 3 года с целью своевременной диагностики сопутствующей офтальмологической патологии,

определения тактики дальнейшей терапии и оценки ее эффективности и безопасности [1, 15, 26-29, 42, 61-63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный и повторный/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-нефролога всем пациентам с болезнью Фабри в процессе диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 6 месяцев с целью своевременной диагностики сопутствующей патологии почек, определения тактики дальнейшей терапии и оценки ее эффективности и безопасности [26, 28, 29, 39, 62, 103, 104].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога пациентам с болезнью Фабри, при наличии показаний, с целью контроля состояния, своевременной диагностики и лечения гастроэнтерологической патологии, контроля эффективности и безопасности симптоматического лечения [26-29, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-невролога пациентам с болезнью Фабри, при наличии показаний, с целью контроля состояния, своевременной диагностики и лечения неврологической патологии, контроля эффективности и безопасности симптоматического лечения [26-29, 61-63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациентам с болезнью Фабри, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- Проведение диагностики и лечения, требующие круглосуточного медицинского наблюдения;
- Состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения;

- Состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе трансплантация органов, имплантация водителя ритма, кардиовертера-дефибриллятора);
- Отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационар замещающих условиях;
- Необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения (в том числе оформление заключения федерального консилиума).

Показания к экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- Острые заболевания, обострения хронических болезней, отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии (в том числе побочные реакции, происходящее или во время инфузии или в течение дня проведения инфузии ФЗТ и другие угрожающие жизни острые состояния), а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- Отсутствие угрозы жизни пациента;
- Отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- Стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- Отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- Необходимости перевода пациента в другую больницу или учреждение социального обеспечения

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

- **Рекомендуется** проведение семейного скрининга для родственников пациентов с БФ (проведение генетических исследований) с целью диагностики БФ на ранней стадии болезни [28].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** проведения скрининга групп высокого риска (ранние инсульты, почечная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия) с целью выявления пациентов с БФ [7, 12, 18,76].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств 4)

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта первичный	Да/нет
2.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	Да/нет
3.	Выполнено определение активности лизосомного фермента альфа-галактозидазы в пятнах высушенной крови методом тандемной масс-спектрометрии (комплекс исследований для диагностики болезни Фабри) всем пациентам мужского и женского пола с клиническими признаками болезни Фабри при диагностике	Да/нет
4.	Выполнено исследование уровня лизоглоботриазилсфингозина в пятнах высушенной крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии (пациентам женского пола с клиническими признаками болезни Фабри) при диагностике и далее 1р/6 мес	Да/нет
5.	Выполнено определение мутаций в гене <i>GLA</i> в крови (комплекс исследований для диагностики болезни Фабри) методом секвенирования по Сенгеру	Да/нет
6.	Выполнено проведение общего (клинического) анализа мочи при установлении диагноза и далее не реже 1 раза в 6 месяцев	Да/нет
7.	Выполнено определение количества белка в суточной моче, и исследование уровня альбумина, общего белка и креатинина в крови с определением скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом (рСКФ), исследование альбумин-креатининового соотношения в моче (и/или соотношения белок/креатинин мочи: определение количества белка в суточной моче, исследование уровня креатинина в моче) при установлении диагноза и далее не реже 1р/6 мес	Да/нет
8.	Выполнено назначение/корректировка ферментной заместительной терапии препаратами А16АВ04 агалсидазой бета** или А16АВ03 агалсидазой альфа** пациентам с установленным диагнозом болезнь Фабри (всем пациентам мужского пола после верификации диагноза лабораторными методами с целью достижения наибольшей эффективности терапии; лицам женского пола с болезнью Фабри, имеющим признаки прогрессирующего поражения органов-мишеней, приводящих к снижению качества жизни: кризы Фабри и/или резистентная к стандартной терапии рецидивирующая или хроническая нейропатическая боль в кистях и стопах и/или персистирующая протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации <80 мл/мин/1,73 м ² и/или поражение сердца и/или нарушения мозгового кровообращения и/или ишемические изменения головного	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	мозга, выявленные при магнитно-резонансной томографии головного мозга)	

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта первичный	Да/нет
2.	Выполнено проведение общего (клинического) анализа мочи при установлении диагноза и далее не реже 1 раза в 6 месяцев	Да/нет
3.	Выполнено определение количества белка в суточной моче, и исследование уровня альбумина, общего белка и креатинина в крови с определением скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом (рСКФ), исследование альбумин-креатининового соотношения в моче (и/или соотношения белок/креатинин мочи: определение количества белка в суточной моче, исследование уровня креатинина в моче) при установлении диагноза и далее не реже 1р/6 мес	Да/нет
4.	Выполнено регистрация электрокардиограммы, проведение эхокардиографии, холтеровского мониторирования сердечного ритма и суточного мониторирования артериального давления всем пациентам с клиническими признаками болезни Фабри в процессе постановки диагноза и далее в процессе диспансерного наблюдения не реже 1 р/12 мес	Да/нет
5.	Выполнено назначение/корректировка ферментной заместительной терапии препаратами А16АВ04 агалсидазой бета** или А16АВ03 агалсидазой альфа** пациентам с установленным диагнозом болезнь Фабри (всем пациентам мужского пола после верификации диагноза лабораторными методами с целью достижения наибольшей эффективности терапии; лицам женского пола с болезнью Фабри, имеющим признаки прогрессирующего поражения органов-мишеней, приводящих к снижению качества жизни: кризы Фабри и/или резистентная к стандартной терапии рецидивирующая или хроническая нейропатическая боль в кистях и стопах и/или персистирующая протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации <80 мл/мин/1,73 м ² и/или поражение сердца и/или нарушения мозгового кровообращения и/или ишемические изменения головного мозга, выявленные при магнитно-резонансной томографии головного мозга)	Да/нет

Список литературы

1. Germain D.P. Fabry disease//Orphanet J Rare Dis. 2010. V.22. P. 5-30.
2. Spada M., Pagliardini S. et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening// Am J Hum Genet. 2006. V.79. P. 31-40.
3. Hwu W.L., Chien Y.H. 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. V.30. P.1397-1405.
4. Elstein D., Altarescu Gh. et al. Fabry disease// Springer Science & Business Media. 2010.
5. Hopkin R.J., Bissler J. et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry// Pediatr Res. 2008. V. 64. P. 550-5.
6. Hoffmann B., Beck M. 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. V.23. P.535-42.
7. Sims K., Politei J. et al. 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. V.40. P.788-94.
8. Mehta A., Clarke J.T. et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey//J Med Genet. 2009.V.46. P.548-52.
9. Ryan P. Morrissey. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy// Cardiovasc J Afr. 2011. V. 22. №1. P. 38–44.
10. Sakuraba H., Togawa T., Tsukimura T. et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring Fabry patients during enzyme replacement therapy// Clin Exp Nephrol. 2018. V.22. №4. P. 843-9.
11. Schiffmann R., Warnock D.G. et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy// Nephrol Dial Transplant. 2009. V.24. №7. P. 2102–2111.
12. Linhart A., Kampmann C., Zamorano J.L. et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey// Eur Heart J. 2007. V.28. P.1228–1235.
13. Weidemann F., Breunig F., Beer M. et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease// Eur Heart J. 2005. V. 26. P.1221–7.
14. Gupta S., Ries M. et al. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women// Medicine (Baltimore). 2005. V.84. №5. P. 261-8.
15. Cordeiro C.A., Oréfice F. et al. Córnea verticilata - marcador clínico da doença de Fabry: relato de caso// Arq Bras Oftalmol. 2007. V.70. №4. P.701-5.
16. Mayes J.S., Scheerer J.B. et al. Differential assay for lysosomal alpha-galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease// Clin Chim Acta. 1981.V. 112. P.247-251.
17. Linthorst G.E., Vedder A.C., Aerts J.M., Hollak C.E. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers// Clin Chim Acta. 2005. V.353. P.201-3.
18. Linthorst G.E., Bouwman M.G., Wijburg F.A. et al. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review//Journal of Medical Genetics. 2010. V.47. P.217-22.
19. Keating G.M. Agalsidase alfa: a review of its use in the management of Fabry disease// BioDrugs. 2012. V.26. №5. P.335-54.
20. Keating G.M., Simpson D. Agalsidase Beta: a review of its use in the management of Fabry disease// Drugs. 2007. V.67. №3. P.435-55.

21. Schiffmann R. Agalsidase treatment for Fabry disease: uses and rivalries// *Genet Med.* 2010. V.12. №11. P.684-5.
22. Banikazemi M., Bultas J. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial//*Ann Intern Med.* 2007. V.146. №2. P.77-86.
23. Tøndel C., Bostad L. et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease// *J Am Soc Nephrol.* 2013. V.24. №1. P.137-48.
24. Warnock D.G., Ortiz A. et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation// *Nephrol Dial Transplant.* 2012.V. 27. №3. P.1042-9.
25. Bénichou B., Goyal S. 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. V.96. №1. P.4-12.
26. Ortiz A., Germain D.P., Desnick R.J. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients// *Molecular Genetics and Metabolism.* 2018. V.123. №4. P. 416-27.
27. Mehta A., West M.L. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease// *Genet Med.* 2010. V.12. №11. P.713-20.
28. Laney D.A., Bennett R.L., Clarke V. et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors// *J Genet Couns.* 2013. V.22. №5. P.555-64.
29. Desnick R.J., Brady R., Barranger J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy// *Ann Intern Med.* 2003. V.138. №4. P.338-46.
30. Polo G., Burlina A., Ranieri E. et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study// *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2019. V.57. №12. P.1863-74.
31. Mariëlle J. van Breemen et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy// *Biochimica et Biophysica Acta.* 2011.V.1812. P. 70–76.
32. Lenders M., Cnaan-Kühl S. et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch–2-Year Follow-Up// *J Am Soc Nephrol.* 2016. V.27. P. 952–962.
33. Goker-Alpan O., Gambello M. J. et al. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease// *JIMD Rep.* 2015.V.25. P. 95-106.
34. Beck M., Hughes D. et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis// *Mol Genet Metab Rep.* 2015. V.3. P.21-7.
35. Politei J.M., Bouhassira D., Germain D.P. et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment// *CNS Neuroscience and therapeutics.* 2016. V.22. P. 568-576.
36. Shi Q., Chen J., Pongmoragot J. et al. Prevalence of Fabry disease in stroke patients – a systematic review and meta-analysis// *J. Stroke cerebrovasc. Dis.* 2014.V. 23. №5. P.985-92.
37. Fuller M. et al. Immunoquantification of α -galactosidase: evaluation for the diagnosis of Fabry disease // *Clinical chemistry.* 2004. V.50. №.11. P.1979-85.
38. Kramer J., Weidemann F. Biomarkers for diagnosing and staging of Fabry disease // *Current medicinal chemistry.* 2018. V. 25. №13. P.1530-7.
39. Rombach S. M. et al. The value of estimated GFR in comparison to measured GFR for the assessment of renal function in adult patients with Fabry disease // *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010. V. 25. № 8. P. 2549-56.

40. Körver S. et al. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review //Molecular genetics and metabolism. 2018. V. 125. № 3. P. 205-216.
41. van den Boomen M. et al. Native T1 reference values for nonischemic cardiomyopathies and populations with increased cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis //Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2018. V. 47. № 4. P. 891-912.
42. Van der Tol L., Sminia M. L., Hollak C. E. M., Biegstraaten M. Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review// British Journal of Ophthalmology.2015. V.100. №1. P. 3–8. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306433
43. Mohr J.P. Stroke: pathophysiology, diagnosis and management// Elsevier, sixth edition, 2016.
44. Alegra T., Vairo F., de Souza M.V. et al., Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis// Genet Mol Biol. 2012.V.35. P.947-54.
45. Spada M., Baron R., Elliott P.M. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts// Mol Genet Metab. 2019. V.126. №3.P.212-23.
46. Germain D.P., Elliott P.M., Falissard B. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts// Mol Genet Metab Rep. 2019. V.19. P.100454.
47. Germain D.P., Arad M., Burlina A. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts// Mol Genet Metab. 2018. V.126. №3.P.224-35.
48. Biegstraaten M. 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 Dis. 2015. V.10. P.36.
49. Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al. FOS European Investigators. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey//Acta Paediatr. 2006. V.95. №1. P.86–92.
50. El Dib R., Gomaa 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. V.12. №3. P. e0173358.
51. Schuller Y. et al. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease-a systematic review //BMC neurology. 2016. V.16. №1. P. 25.
52. Ersözlü S. et al. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease //Transplantation. 2018. V. 102. № 11. P. 1924-33.
53. Di L. Z. et al. Severe bradyarrhythmia linked to left atrial dysfunction in Fabry disease— A cross-sectional study //Clinical cardiology. 2018. V. 41. №. 9. P. 1207-13.
54. Morais P. et al. Angiokeratomas of Fabry successfully treated with intense pulsed light //Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2008. V. 10. №4. P. 218-22.
55. Bolsover F. E. et al. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review //Journal of inherited metabolic disease. 2014. V. 37. № 2. P. 177-87.
56. Favalli V. et al. Genetic screening of Anderson-Fabry disease in probands referred from multispecialty clinics //Journal of the American College of Cardiology. 2016. V. 68. № 10. P. 1037-50.
57. Sirrs M. et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative //Molecular genetics and metabolism. 2014. V. 111. № 4. P. 499-506.
58. Pieroni M. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. Клин фармакол тер 2021;30(2):6-16 [Pieroni M. Cardiomyopathy

- in Fabry disease: insights in the pathogenesis and new treatment options. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):6-16 (In Russ.)
59. Hagège A, Réant P, Habib G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112(4):278-287. doi:10.1016/j.acvd.2019.01.002
 60. Hughes D.A., Ramaswam U., Elliott P. et. al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. — 2008. — 32 p.
 61. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci.* 2014;344(1-2):5-19. doi:10.1016/j.jns.2014.06.029
 62. Волгина, С. Я. (2012). Болезнь Фабри. *Практическая медицина*, (7 (62)), 75-79.
 63. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet.* 2019;96(2):107-117. doi:10.1111/cge.13546
 64. Oliveira JP, Valbuena C, Baldaia Moreira A, et al. Splenomegaly, hypersplenism and peripheral blood cytopaenias in patients with classical Anderson-Fabry disease [published correction appears in *Virchows Arch.* 2011 Nov;459(5):555-6]. *Virchows Arch.* 2008;453(3):291-300. doi:10.1007/s00428-008-0651-4
 65. Visser SL, de Groot WP. Electroencephalographic and electromyographic changes in a case of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). *Confin Neurol.* 1970;32(1):25-32. doi:10.1159/000103391
 66. Ginsberg L. Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS – the Fabry Outcome Survey. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
 67. Sudheera Magage, Jean-Claude Lubanda, Dominique P. Germain, Jan Bultas, Debora Karetová and Alès Linhart. Atteinte respiratoire de la maladie de Fabry. *Med Sci (Paris)*, 21 (2005) 37-39. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/20052111s37>
 68. Vaisbich MH, Andrade LGM, Silva CAB, Barreto FC. Recommendations for the diagnosis and management of Fabry disease in pediatric patients: a document from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (Comdora-SBN). *J Bras Nefrol.* 2022 Apr-Jun;44(2):268-280. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0216
 69. Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(4):28-34
 70. Моисеев А.С., Мершина Е.А., Сафарова А.Ф. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. *Клин фармакол тер* 2022;31(3):22-29
 71. Моисеев А.С., Тао Е.А., Буланов Н.М. и др. Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(1): 32-38
 72. Куцев С.И., Моисеев С.В. Семейный генетический скрининг при редких наследственных заболеваниях (на примере болезни Фабри). *Клин фармакол тер* 2021; 30(4):6-12
 73. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):43-51
 74. Moiseev S, Tao E, Moiseev A, Bulanov N, Filatova E, Fomin V, Germain DP. The Benefits of Family Screening in Rare Diseases: Genetic Testing Reveals 165 New Cases of Fabry Disease among At-Risk Family Members of 83 Index Patients. *Genes (Basel).* 2022 Sep 9;13(9):1619
 75. Moiseev S, Karovaikina E, Moiseev A, Bulanov N, Fomin V. Strategies of Screening for Fabry Disease in Patients with Unexplained Left Ventricular Hypertrophy. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1644-1646

76. Moiseev S, Fomin V, Savostyanov K, Pushkov A, Moiseev A, Svistunov A, Namazova-Baranova L. The Prevalence and Clinical Features of Fabry Disease in Hemodialysis Patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Nephron*. 2019;141(4):249-255
77. Hwang S, Lee BH, Kim WS, Kim DS, Cheon CK, Lee CH, Choi Y, Choi JH, Kim JH, Yoo HW. A phase II, multicenter, open-label trial to evaluate the safety and efficacy of ISU303 (Agalsidase beta) in patients with Fabry disease. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 16;101(37):e30345. doi: 10.1097/MD.00000000000030345
78. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, et al. Depression in adults with Fabry disease: a common and underdiagnosed problem. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30: 943-951
79. Wanner C., Arad M., Baron R. et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2018 Jul;124(3):189-203. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.06.004
80. Nowicki M., Bazan-Socha S., Błażejewska-Hyzorek B. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: a position statement. *Pol Arch Intern Med*. 2020 Jan 31;130(1):91-97. doi: 10.20452/pamw.15117
81. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, et al. Canadian Fabry disease treatment guidelines 2017. Toronto, Canada: The Garrod Association; 2017 Sep 22. <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2017.pdf>
82. Savostyanov K, Pushkov A, Zhanin I, Mazanova N, Trufanov S, Pakhomov A, Alexeeva A, Sladkov D, Asanov A, Fisenko A. The prevalence of Fabry disease among 1009 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy: a Russian nationwide screening program using NGS technology. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 May 16;17(1):199. doi: 10.1186/s13023-022-02319-4
83. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Подклетнова Т.В. и др. Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков / Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 341-348. – DOI 10.15690/vsp.v14i3.1369
84. Савостьянов К.В. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов. Научное издание / К.В. Савостьянов – Москва – Полиграфист и издатель – 2022 – 452 стр.
85. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors Oxford: Oxford PharmaGenesis Chapter 27 Pulmonary involvement in Fabry disease; 2006 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11589/>
86. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»
87. Методические указания МУ 3.3.1.1095—02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок
88. Laney DA, Germain DP, Oliveira JP, Burlina AP, Cabrera GH, Hong GR, Hopkin RJ, Niu DM, Thomas M, Trimarchi H, Wilcox WR, Politei JM, Ortiz A. Fabry disease and COVID-19: International expert recommendations for management based on real-world experience. *Mol Genet Metab*. 2021 Feb;132(2):S62
89. Tartour E, Germain DP. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination after a Booster Vaccine Dose in Two Kidney Transplant Recipients with Fabry Disease and Variable Secondary Immunosuppressive Regimens. *Vaccines (Basel)*. 2021 Nov 30;9(12):1412
90. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. М., 2019. — 56 с.

91. Braga MC, Fonseca FLA, Marins MM, Gomes CP, Bacci MR, Martins AM, D'Almeida V. Evaluation of Beta 2-Microglobulin, Cystatin C, and Lipocalin-2 as Renal Biomarkers for Patients with Fabry Disease. *Nephron*. 2019;143(4):217-227
92. Muntean C, Starcea IM, Stoica C, Banescu C. Clinical Characteristics, Renal Involvement, and Therapeutic Options of Pediatric Patients With Fabry Disease. *Front Pediatr*. 2022 Jun 1;10:908657. doi: 10.3389/fped.2022.908657. Erratum in: *Front Pediatr*. 2022 Oct 19;10:1045199
93. Ezgu F, Alpsoy E, Bicik Bahcebasi Z, Kasapcopur O, Palamar M, Onay H, Ozdemir BH, Topcuoglu MA, Tufekcioglu O. Expert opinion on the recognition, diagnosis and management of children and adults with Fabry disease: a multidisciplinary Turkey perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Mar 2;17(1):90.
94. Faverio P, Stainer A, De Giacomo F, Gasperini S, Motta S, Canonico F, Pieruzzi F, Monzani A, Pesci A, Biondi A. Molecular Pathways and Respiratory Involvement in Lysosomal Storage Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 15;20(2):327. doi: 10.3390/ijms20020327.
95. Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation - a systematic review. *Eur Clin Respir J*. 2015 Jun 26;2.
96. Yazdanfard PDW, Effraimidis G, Madsen CV, Nielsen LH, Rasmussen ÅK, Petersen JH, Sørensen SS, Køber L, Fraga de Abreu VH, Larsen VA, Feldt-Rasmussen U. Hearing loss in fabry disease: A 16 year follow-up study of the Danish nationwide cohort. *Mol Genet Metab Rep*. 2022 Feb 15;31:100841
97. Radulescu D, Crisan D, Militaru V, Buzdugan E, Stoicescu L, Grosu A, Vlad C, Grapa C, Radulescu ML. Gastrointestinal Manifestations and Treatment Options in Fabry Disease Patients. A Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2022 Mar 19;31(1):98-106
98. Gugelmo G, Vitturi N, Francini-Pesenti F, Fasan I, Lenzini L, Valentini R, Carraro G, Avogaro A, Spinella P. Gastrointestinal Manifestations and Low-FODMAP Protocol in a Cohort of Fabry Disease Adult Patients. *Nutrients*. 2023 Jan 28;15(3):658
99. Effraimidis G, Rasmussen ÅK, Dunoe M, Hasholt LF, Wibrand F, Sorensen SS, Lund AM, Kober L, Bundgaard H, Yazdanfard PDW, Oturai P, Larsen VA, de Abreu VHF, Enevoldsen LH, Kristensen T, Svenstrup K, Bille MB, Arif F, Mogensen M, Klokke M, Backer V, Kistorp C, Feldt-Rasmussen U. Systematic cascade screening in the Danish Fabry Disease Centre: 20 years of a national single-centre experience. *PLoS One*. 2022 Nov 16;17(11):e0277767
100. Kouvaras SN. Endoscopic images in Fabry disease. *Ann Gastroenterol*. 2012;25(4):354. PMID: 24714151; PMCID: PMC3959418. Politei JM, Solar B. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. *Rare Disease and Orphan Drugs Journal*. 2024; 3(2): 17. <http://dx.doi.org/10.20517/rdodj.2023.46>
101. Lux TJ, Meining A. Endoscopic treatment of a Fabry disease-related, lumen-obstructing colonic tumor. *United European Gastroenterol J*. 2023; 11(7): 690–691. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12418>
102. Caputo, F.; Lungaro, L.; Galdi, A.; Zoli, E.; Giancola, F.; Caio, G.; De Giorgio, R.; Zoli, G. Gastrointestinal Involvement in Anderson-Fabry Disease: A Narrative Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 3320. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063320>
103. Kurschat CE. Fabry disease-what cardiologists can learn from the nephrologist: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Apr;11(2):672-682. doi: 10.21037/cdt-20-981. PMID: 33968644; PMCID: PMC8102258.
104. By Muntean C, Starcea IM, Stoica C, Banescu C. Clinical characteristics, renal involvement, and therapeutic options of pediatric patients with Fabry disease (2022) *Front Pediatr*. 10: 908657. doi: 10.3389/fped.2022.908657

105. Mroczek Magdalena , Maniscalco Ignazio , Sendel Manon , Baron Ralf , Seifritz Erich , Nowak Albina Neuropsychiatric Symptoms and Their Association With Sex, Age, and Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: A Systematic Review *Frontiers in Psychiatry*, v.13, 2022, DOI=10.3389/fpsy.2022.829128
106. Ramaswami U, Parini R, Kampmann C, Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years. *Acta Paediatr.* 2011 Apr;100(4):605-11. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02101.x
107. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, Wilcox WR; Fabry Pediatric Expert Panel. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab.* 2016 Feb;117(2):104-13. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007
108. Mackels L, Servais L. The Importance of Early Treatment of Inherited Neuromuscular Conditions. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(2):253-274. doi: 10.3233/JND-230189. PMID: 38306060; PMCID: PMC10977423.
109. Madsen CV, Christensen EI, Nielsen R, Mogensen H, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U. Enzyme Replacement Therapy During Pregnancy in Fabry Patients : Review of Published Cases of Live Births and a New Case of a Severely Affected Female with Fabry Disease and Pre-eclampsia Complicating Pregnancy. *JIMD Rep.* 2019;44:93-101. doi: 10.1007/8904_2018_129. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30117110; PMCID: PMC6323029
110. Fernández P, Fernández SO, Gonzalez JGM, Fernández T, Fernández CC, Fernández SP. Enzyme Replacement Therapy in Pregnant Women with Fabry Disease: A Case Series. *JIMD Rep.* 2019;45:77-81. doi: 10.1007/8904_2018_141. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30406505; PMCID: PMC6336548
111. Stepien KM, Broomfield A, Cole D, Deegan PB, Forshaw-Hulme S, Hughes D, Jovanovic A, Morris L, Muir A, Ramaswami U. Management of pain in Fabry disease in the UK clinical setting: consensus findings from an expert Delphi panel. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Jul 21;18(1):203. doi: 10.1186/s13023-023-02796-1. PMID: 37480023; PMCID: PMC10362568,

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Анисимова Инга Вадимовна** — к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
2. **Баранов Александр Александрович** — академик РАН, профессор, д.м.н., почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
3. **Вашакмадзе Нато Джумберовна** — д.м.н., заведующая отделом редких болезней НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», член Союза педиатров России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
4. **Вишнева Елена Александровна** - д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», Минобрнауки по научной работе, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
5. **Волгина Светлана Яковлевна** — д.м.н., профессор кафедры ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
6. **Жиров Игорь Витальевич** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
7. **Журкова Наталия Вячеславовна** - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков
8. **Захарова Екатерина Юрьевна** — д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр

- им. академика Н.П. Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM)
9. **Захарова Елена Викторовна** — к.м.н., заведующая отделением нефрологии № 24, врач-нефролог ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ
 10. **Копишинская Светлана Васильевна** — к.м.н., доцент Исследовательского центра Университета Лаваль (г. Квебек, Канада), член Европейской академии неврологии, член Рабочей группы по боли Европейской академии неврологии, член Европейской Сети по болезни Гентингтона, член Президиума Национального Совета экспертов по орфанным заболеваниям, член Российского общества по нервно-мышечным заболеваниям
 11. **Костик Михаил Михайлович** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ России, Санкт-Петербург
 12. **Кузенкова Людмила Михайловна** — д.м.н., профессор, начальник центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России
 13. **Куцев Сергей Иванович** — академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова ", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
 14. **Ларионова Валентина Ильинична** — д.м.н., ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", член Российского общества медицинских генетиков
 15. **Максимова Юлия Владимировна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. медико-генетическим отделом ГБУЗ НСО "ГКБ № 1", член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
 16. **Михайлова Светлана Витальевна** — д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ
 17. **Моисеев Сергей Валентинович** — д.м.н., заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ

18. **Мясников Роман Петрович** — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, руководитель клиники сердечной недостаточности ФГБУ "НМИЦ Терапии и профилактической медицины" Минздрава России
19. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
20. **Пашков Александр Владимирович** — к.м.н., зав. отделом оториноларингологии и сурдологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского»
21. **Подклетнова Татьяна Владимировна** — к.м.н., с.н.с. лаборатории нервных болезней у детей ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России
22. **Пушков Александр Алексеевич** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, член ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
23. **Савостьянов Кирилл Викторович** — д.б.н., начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской геномики ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, член ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
24. **Салогуб Галина Николаевна** — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБУ «СЗФМИЦ имени В. А. Алмазова» МЗ РФ
25. **Селимзянова Лилия Робертовна** — к.м.н., зав. Отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

26. **Семячкина Алла Николаевна** — д.м.н., г.н.с. отделения клинической генетики ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
27. **Смирнова Ольга Яковлевна** — врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков
28. **Соколов Алексей Альбертович** — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и нефрологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», с.н.с., начальник отделения Клинического Центра экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинской академии, ведущий научный сотрудник, руководитель группы по изучению редких болезней Научно-исследовательского института экспериментальной медицины СЗО РАМН, член Санкт-Петербургского общества медицинской генетики, Председатель Совета экспертов Национальной ассоциации организаций больных редкими заболеваниями «Генетика», член Медицинского Совета Экспертов СЕЕ GN (Центральной и Восточно-Европейской Генетической Сети)
29. **Субботин Дмитрий Михайлович** — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
30. **Сурков Андрей Николаевич** — д.м.н., заведующий отделением гастроэнтерологии для детей стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
31. **Томилина Наталья Аркадьевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нефрологии в ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
32. **Удалова Ольга Васильевна** — к.м.н., ООО «Медико-генетический центр «Геном»», председатель Нижегородского отделения РОМГ, руководитель Центра медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород
33. **Федосеенко Марина Владиславовна** — к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья

и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им.Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

34. **Фомин Виктор Викторович** — чл.-корр РАН, д.м.н., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ

35. **Харлап Мария Сергеевна** — к.м.н., в.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ "НМИЦ Терапии и профилактической медицины" минздрава России.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи. Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992-2022 г. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов по лечению БФ:

Biegstraaten M. 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 Dis. 2015. №10. P.36;

Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al. FOS European Investigators. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey// Acta Paediatr. 2006.V. 95. №1. P. 86–92;

El Dib R., Goma H., Ortiz A., Politei J., Kapoor A., Barreto F. 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. V.12. №3. P. e0173358;

Alegra T., Vairo F., de Souza M.V., Krug B.C., Schwartz I.V. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis// Genet Mol Biol. 2012. V. 35. P. 947-54;

Spada M., Baron R., Elliott P.M. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab. 2019. V.126. №3. P.212-23;

Germain D.P., Elliott P.M., Falissard B. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts// Mol Genet Metab Rep. 2019.V.19. P.100454;

Germain D.P., Arad M., Burlina A. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts// Mol Genet Metab. 2018. V.126. №3. P.224-35 .

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) и оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) приведены в таблицах 1-3.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-генетики;
5. Врачи-лабораторные генетики;
6. Врачи-нефрологи;
7. Врачи-кардиологи;
8. Врачи детские-кардиологи;
9. Врачи-неврологи;
10. Врачи-гастроэнтерологи;
11. Врачи-эндоскописты;
12. Врачи-рентгенологи;
13. Врачи-дерматовенерологи;
14. Врачи-офтальмологи;
15. Врачи функциональной диагностики;
16. Врачи-психиатры;
17. Медицинские психологи;
18. Студенты медицинских ВУЗов;

19. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Приложение 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Приложение 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Приложение 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по

	интересующим исходам не являются согласованными)
--	--

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Минздрава России от 21 апреля 2022 г. № 274н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
2. Клинические рекомендации «Гипертрофическая кардиомиопатия» ID: КР283, (<http://cr.rosminzdrav.ru/>)
3. Методическое руководство «Трансплантация почки» ID: МР34 (<http://cr.rosminzdrav.ru/>)
4. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»
5. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
6. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
7. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
8. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
9. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
10. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

**Приложение А3.1. Выраженность клинических проявлений БФ в
разном возрасте**

Дети	Подростки	Взрослые
Акропарестезии	Акропарестезии	Акропарестезии
Боль в конечностях	Боль в конечностях	Боль в конечностях
Поражения роговицы	Поражения хрусталика и роговицы	Поражения хрусталика и роговицы
Лихорадка	Лихорадка	Лихорадка
Тепловая и холодовая непереносимость	Тепловая и холодовая непереносимость	Тепловая и холодовая непереносимость
Психосоциальные изменения	Психосоциальные изменения	Психосоциальные изменения
Снижение слуха	Протеинурия	Протеинурия
	Желудочно-кишечные симптомы	Желудочно-кишечные симптомы
	Ангиокератомы	Ангиокератомы
	Утомляемость	Утомляемость
	Снижение слуха	Почечная недостаточность
		Сердечная недостаточность
		Инсульт
		Снижение слуха и шум в ушах
		Лимфедема

Примечание: у женщин с БФ симптомы проявляются позже и выраженность их различна.

Приложение А3.2. Дифференциальная диагностика болезни Фабри

Тип нарушения	Диагноз
Ангиокератиомы	Петехиальная сыпь, наследственная геморрагическая телангиэктазия Рендю-Ослера-Вебера, ангиокератома Фордайса, ангиокератома Мибелли, ограниченная невисформная ангиокератома туловища, болезнь Шиндлера, фукозидоз, ганглиозидоз, аспартаглюкозаминурия и сиалидоз.
Болевой синдром	Диабетическая и алкогольная болевая полинейропатия, порфирийная полинейропатия. ревматоидный артрит, ревматическая лихорадка, эритромелалгия, синдрома Рейно
Почечная патология	Изолированная протеинурия, малосимптомный гломерулонефрит, интерстициальный нефрит
Сердечно-сосудистая система	Кардиомегалия, аритмия неясного генеза
Офтальмологические нарушения	Лекарственные офтальмопатии (при применении хлорохинов, амиодарона**)
Желудочно-кишечный тракт.	Синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона

Приложение А3.3. Критерии назначения ФЗТ

	Без признако в и симптомо в	Почечные*	Сердечные*	ЦНС*	Боль*	ЖКТ*
Классическая БФ, мужчины	Дебют в возрасте 16 лет и старше (Класс 2В)	-микроаль буминурия (Класс 1) -протеин урия (Класс 1) - снижение функции почек (СКФ 60-90) (Класс I) - почечная недостаточ ность (СКФ 45-60) (Класс 2В)	- гипертро фия миокарда (МТС >12 мм) без (или с минималъ ными проявления ми) фиброза (Класс 1) - признаки нарушения сердечного ритма (Класс I)	- ПБВ (Класс 2В) - ТИА / инсульт (Класс 2А) - потеря слуха с коррекци ей по возрасту (Класс 2В)	-нейропа тическая боль (Класс 2А) - нейропа тическая боль, даже при условии полного контроля ее болеутоляю щими (не влияет на ежедневну ю активность) (Класс 2В)	- ЖК симптомы (Класс 2А, если развились в возрасте до 16 лет; Класс 2В, если развились в возрасте старше 16 лет)
Неклассическая БФ, мужчины		- микроаль буминурия (Класс 1) -протеин урия (Класс 1) - снижение функции почек (СКФ 60-90) (Класс 2А) - почечная недостаточ ность (СКФ 45-60) (Класс 2В)	- гипертро фия миокарда (МТС >12 мм) без (или с минималь ными проявления ми) фиброза (Класс 1) - признаки нарушения сердечного ритма (Класс 1)	- ПБВ (Класс 2В) - ТИА / инсульт (Класс 2А) - потеря слуха с коррекци ей по возрасту (Класс 2В)	- нейропа тическая боль (Класс 2А) - нейропа тическая боль, даже при условии полного контроля ее болеутоляю щими (не влияет на ежедневну ю активность) (Класс 2В)	-ЖК симптомы (Класс 2А, если развились в возрасте до 16 лет; Класс 2В, если развились в возрасте старше 16 лет)

Классическая БФ, женщины		- микроальбуминурия (Класс 2В) - протеинурия (Класс 2В) - снижение функции почек (СКФ 60-90) (Класс 2А) - почечная недостаточность (СКФ 45-60) (Класс 2В)	- гипертрофия миокарда (МТС >12 мм) без (или с минимальными проявлениями) фиброза (Класс I) - признаки нарушения сердечного ритма (Класс I)	- ПБВ (Класс 2В) - ТИА / инсульт (Класс 2А) - потеря слуха с коррекцией по возрасту (Класс 2В)	- нейропатическая боль (Класс 2А) - нейропатическая боль, даже при условии полного контроля ее болеутоляющими (не влияет на ежедневную активность) (Класс 2В)	- ЖК симптомы (Класс 2А, если развились в возрасте до 16 лет; Класс 2В, если развились в возрасте старше 16 лет)
Неклассическая БФ, женщины		- микроальбуминурия (Класс 2В) - протеинурия (Класс 2В) - снижение функции почек (СКФ 60-90) (Класс 2В) - почечная недостаточность (СКФ 45-60) (Класс 2В)	- гипертрофия миокарда (МТС >12 мм) без (или с минимальными проявлениями) фиброза (Класс I) - признаки нарушения сердечного ритма (Класс I)	- ПБВ (Класс 2В) - ТИА / инсульт (Класс 2А) - потеря слуха с коррекцией по возрасту (Класс 2В)	- нейропатическая боль (Класс 2А) - нейропатическая боль, даже при условии полного контроля ее болеутоляющими (не влияет на ежедневную активность) (Класс 2В)	- ЖК симптомы (Класс 2А, если развились в возрасте до 16 лет; Класс 2В, если развились в возрасте старше 16 лет)

Показания к ФЗТ [26,79,80]:

Почечные (требуется 1 большой критерий или 2 второстепенных)

Основные критерии:

- Нephropatia Фабри со сниженной СКФ^a
- Стойкая протеинурия ≥ 500 мг/сут/1,73 м² после исключения других причин
- Патология высокого риска при биопсии почки (гломерулярный склероз, канальцевая атрофия, сосудистый фиброз или склероз) — только мужчины

Второстепенные критерии:

- Гиперфльтрация
- Изолированная протеинурия 300 мг/сут/1,73 м² и выше нормы для возраста и пола и сохраняющаяся не менее 1 года после исключения других причин
- Дисфункция почечных канальцев
- Гипертония продолжительностью не менее 1 года
- Патология высокого риска при биопсии почки (гломерулосклероз, канальцевая атрофия, сосудистый фиброз или склероз) при наличии показаний — только женщины

Сердечный (требуется 2 критерия)

- LVWT >12 мм у мужчин и >11 мм у женщин
- ИММЛЖ на 2-мерной эхокардиографии на 20% выше возрастной нормы
- Увеличение ММЖ не менее чем на 5 г/м² в год при 3 измерениях в течение как минимум 1 года
- Диастолическая дисфункция ЛЖ при двухмерной + доплеровской эхокардиографии (степень 2 или 3 в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии и/или наличие аномалий в отслеживании акустических маркеров)
- Потеря окружного градиента деформации от основания до верхушки ЛЖ
- Увеличение размера левого предсердия на 2-мерной эхокардиографии; парастернальная проекция по длинной оси ЛЖ >40 мм; индекс объема левого предсердия >34 мл/м²
- Нарушения ритма и проводимости: атриовентрикулярная блокада, укорочение интервала PR, блокада левой ножки пучка Гиса, желудочковая или предсердная тахикардия, синусовая брадикардия (без применения препаратов с отрицательной хронотропной активностью) или другие причины
- Умеренная или тяжелая регургитация главного или митрального клапана
- ЛГЭ миокарда ЛЖ на МРТ сердца
- Повышение уровня NT-proBNP выше верхней границы нормы для возраста и пола или повышение уровня высокочувствительного тропонина (заместительный показатель фиброза) более чем в два раза превышает верхнюю границу нормы

Неврологический (требуется 1 критерий)

- Предыдущий инсульт или транзиторная ишемическая атака
- Сильная нейропатическая боль, устойчивая к лечению
- Внезапная односторонняя потеря слуха, когда исключены другие возможные причины.
- Острая ишемическая нейропатия зрительного нерва, когда исключены другие возможные причины.

Желудочно-кишечные симптомы

- Значительные желудочно-кишечные симптомы, не реагирующие на другие виды лечения в течение как минимум 6 месяцев или связанные с задержкой роста или значительным снижением качества жизни [81].

а Для СКФ <60 мл/мин/1,73 м², ХБП 3–5 степени: не менее 2 согласованных оценок или измерений СКФ в течение как минимум 3 месяцев; при СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м², ХБП 2 степени: не менее 3 конкордантных оценок или измерений СКФ не менее 6 мес с наклоном кривой СКФ больше возрастной нормы; для рСКФ >135 мл/мин/1,73 м²: снижение СКФ на 15% или наклон кривой СКФ выше возрастной нормы, измеренной методами ядерной медицины. Расчетная СКФ в этом отношении не является точной и поэтому не может быть использована.

Сокращения: ХБП — хроническая болезнь почек; ФЗТ — ферментозаместительная терапия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; LGE — позднее усиление гадолинием; МРТ — магнитно-резонансная томография; NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона натрийуретического пептида головного мозга; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; GL-3 — глоботриаозилцерамид; лизо-GL-3, глоботриаозилсфингозин; ЛЖ — левый желудочек; LVM — масса левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы левого желудочка; LVWT — толщина стенки левого желудочка

Приложение А3.4. Критерии отмены ФЗТ

Критерии отмены	Уровень убедительности и достоверности рекомендации
Пропуск пациентом > 50% инфузий	1
Постоянные жизнеугрожающие или тяжелые связанные с инфузией реакции, не реагирующие на профилактику, например анафилаксия	1
Желание пациента	1
Терминальная стадия болезни почек, без возможности пересадки почки, в сочетании с тяжелой сердечной недостаточностью (IV класс по NYHA)	2A
Терминальная БФ или иные сопутствующие заболевания при ожидаемой продолжительности жизни менее 1 года	2B
Тяжелый когнитивный дефицит любой этиологии	2B
Отсутствие ответа в течение 1 года, если единственным показанием к ФЗТ является нейропатическая боль, при условии максимального объема поддерживающей терапии*	2B
Критерии противопоказаний к началу ФЗТ	Уровень убедительности и достоверности рекомендации
Тяжелое заболевание сердца с распространенным фиброзом, если поражение сердца является единственным показанием к ФЗТ	1
Терминальная стадия болезни почек, без возможности пересадки почки, в сочетании с тяжелой сердечной недостаточностью (IV класс по NYHA)	2A
Терминальная БФ или иные сопутствующие заболевания при ожидаемой продолжительности жизни менее 1 года	2B
Тяжелый когнитивный дефицит любой этиологии	2B

Приложение А3.5. Мониторирование пациентов с болезнью Фабри

Исследуемый показатель	Исходно (и до начала проведения ФЗТ)	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Каждые 36 мес
Жалобы, анамнез, проведение физикального обследования	+	+ ¹		
Общие данные				
Проведение генетического тестирования и семейного скрининга	+			
Определение активности фермента, ДНК-диагностика	+			
Мониторинг <i>лизо-Гб3</i> у пациентов, получающих ФЗТ	+	+		
Почки				
Мочевина в сыворотке крови	+	+		
Креатинин в сыворотке крови	+	+		
Мочевая кислота в сыворотке крови	+	+		
Расчетная СКФ	+	+		
Цистатин С в крови ²	+	+		
Альбуминурия/протеинурия (показатель должен быть выражен как отношение к креатинину в моче или проводится исследование мочи, собранной за 24 часа)	+	+		
УЗИ почек	+		+	
Сердце				
ЭКГ	+	+ ²		
Эхокардиография	+		+ ²	
Холтеровское мониторирование	+		+ ²	
МРТ сердца с T1-картированием	+		+	
NT-proBNP ² , уровень тропонинов I, T (высокочувствительный тропонин) ²				
Нервная система (цереброваскулярная система)				
МР-томография головного мозга	+			+ ²
Оценка боли (визуально-аналоговая шкала оценки боли)	+		+	
Гастроинтестинальная система				
Эзофагогастродуоденоскопия и/или колоноскопия (для определения повреждения или воспаления слизистой оболочки) и биопсия кишечника ² (для выявления наличия отложений Gb3 в нейронах ворсинок)	+			
Глаза				
Исследование щелевой лампой ²	+			
Кожа				
Оценка ангиокератом, стандартизированные фотографии	+		+	
Другие исследования				

Тональная аудиометрия (пороговая) /тональная аудиометрия в свободном звуковом поле/речевая аудиометрия/игровая аудиометрия/регистрация стационарных слуховых вызванных потенциалов (ASSR тест) (старше 5 лет)	+			+ ²
---	---	--	--	----------------

Примечание:

¹ каждый визит

² - чаще по показаниям

Приложение А3.6. Забор биоматериала для проведения диагностики в пятнах высушенной крови

Кровь собирается на стандартный тест-бланк, который применяется для скрининга новорожденных в Российской Федерации или аналогичный для получения сухого пятна крови. Кровь может быть, как капиллярная (из пальца, пятки), так и венозная. Венозная кровь собирается в пробирку, аккуратно перемешивается и затем быстро с помощью пипетки наносится на тест-бланк — по 25-50 мкл крови на каждую выделенную область. Необходимо хорошо пропитать выделенную область на фильтре (рис. 1). Предпочтительно собирать образцы после еды через 40 минут – 1 час. Возможно также осуществить забор крови и натощак.

На тест-бланке обязательно должны быть четко указаны ФИО, кем и откуда направлен пациент, дата рождения и телефон лечащего врача (рисунок 2).

Образец сухого пятна крови вкладывается в чистый конверт, либо в чистый файл. Тест-бланк не должен соприкасаться с грязной поверхностью и с образцами других пациентов. Необходимо приложить к образцам информированные согласия пациента или его законных представителей на проведение лабораторных исследований

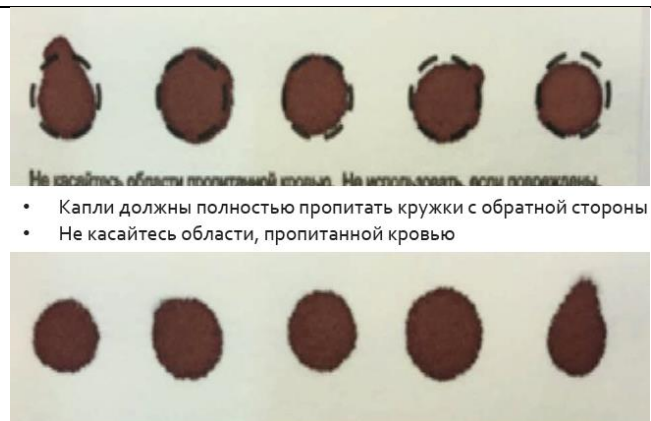


Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на тест-бланк

Рисунок 2. Образец тест-бланка

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови

- вымыть руки (гигиенический уровень), надеть перчатки;
- вымыть руки пациента (пятку ребенка, в случае если кровь берется из пятки);
- протереть область прокалывания стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, промокнуть сухой стерильной салфеткой; проколоть стерильным одноразовым скарификатором;
 - снять первую каплю крови стерильным сухим тампоном;
 - мягко надавить для получения второй капли крови;
 - приложить перпендикулярно тест-бланк к капле крови и пропитать его кровью насквозь;
 - аналогичным образом нанести на тест-бланк 6-8 капель, вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон.
 - высушить тест-бланк в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 4 ч без применения тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей;
 - упаковать тест-бланки в чистый конверт таким образом, чтобы пятна крови не соприкасались.

Особенности при инфузионной терапии

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы крови могут быть получены ложноотрицательные результаты, так как определяемые ферменты находятся в плазме и в клетках крови. Рекомендуется осуществить забор крови для ферментной и ДНК-диагностики не ранее чем через 6-7 дней после переливания плазмы крови и через 7-10 дней после переливания компонентов крови

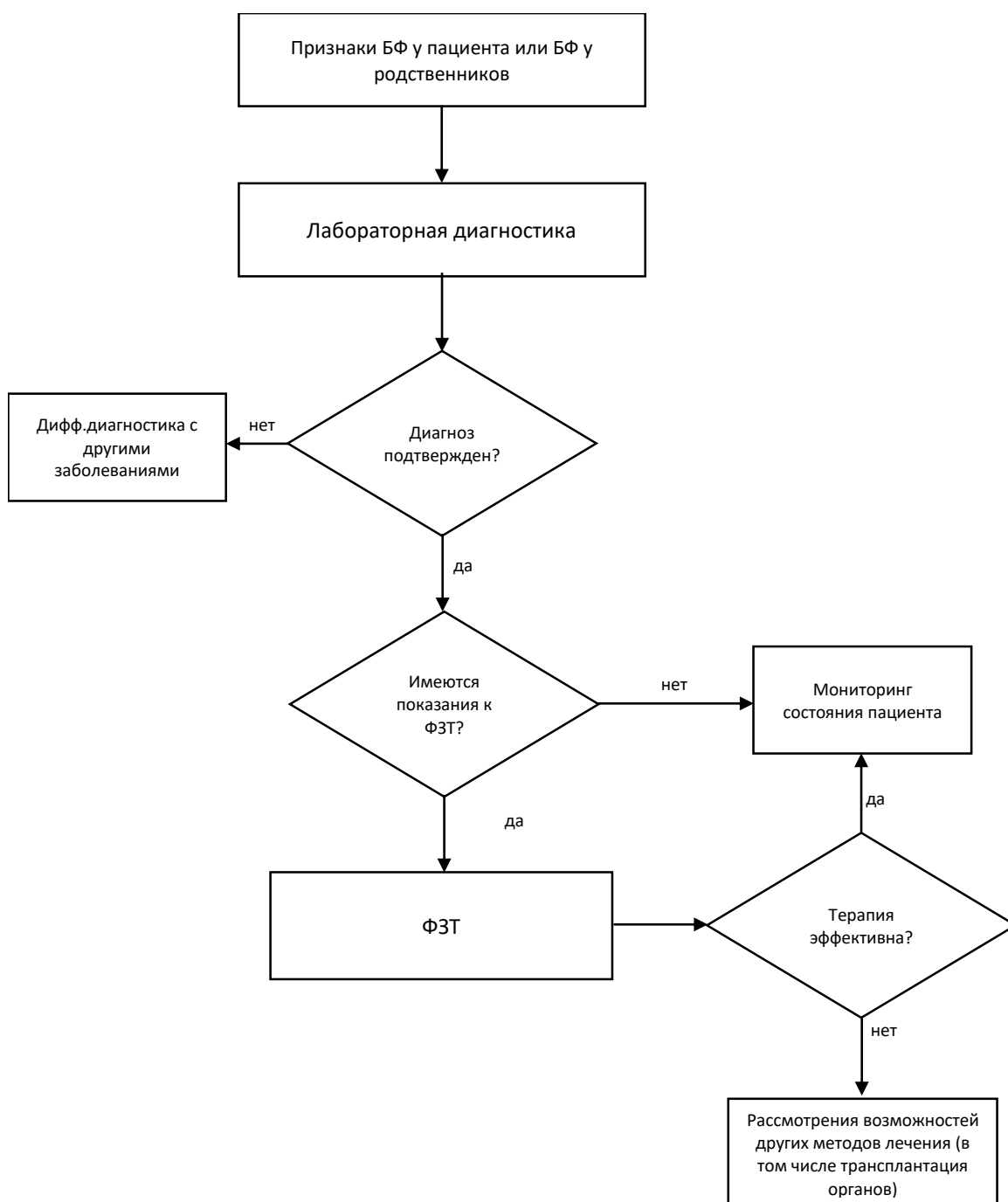
Не допускается забор крови

- сразу после проведения пациенту инфузионной терапии;
- сразу после заменного переливания крови.

Хранение и транспортировка биоматериала

Образцы высушенных пятен крови можно хранить в обычной камере холодильника при +4 С до отправки. Срок хранения до момента отправки не должен превышать 7 дней. Если хранить дольше и при более высокой температуре, то активность фермента даже в норме может снижаться, что приведет к ложноположительным результатам.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Болезнь Фабри (БФ) или болезнь Андерсона-Фабри — редкое наследственное заболевание, которое относится к лизосомным болезням накопления.

Клинические проявления.

При болезни Фабри страдают практически все системы органов. У многих наблюдаются нейропатическая боль (жгучие боли в кистях и стопах, усиливающиеся в жаркую погоду, при физической нагрузке), кожные проявления (ангиокератомы), нарушение потоотделения (гипо-, ангидроз), поражение периферической и центральной нервной системы (инсульт), почек, сердца, органа зрения (вихревидная кератопатия), желудочно-кишечного тракта.

При классической форме заболевание начинается в 4-12 лет и характеризуется периодическими болями преимущественно в кистях и стопах, иногда боль локализуется в животе и приступы напоминают аппендицит. Боли усиливаются при повышении температуры тела, физических нагрузках, в жаркую и холодную погоду. Боли могут протекать по типу кризов. С возрастом болевые кризы обычно уменьшаются.

Одним из ярких симптомов являются ангиокератомы, которые есть практически у всех пациентов. По размеру это небольшие, с булавочную головку, образования — красного или багрового цвета, плоские или приподнятые над поверхностью кожи. Чаще всего появляются ангиокератомы в нижней части живота, распространяясь на другие участки тела. Они не причиняют особого беспокойства — только если не затрагивают всю поверхность тела.

Поражение почек при БФ наблюдается практически у всех мужчин и у многих женщин после 40 лет, что приводит к почечной недостаточности и требует проведение гемодиализа.

У многих пациентов с возрастом развивается гипертрофия миокарда, катаракта и нарушение слуха.

Причины болезни Фабри.

Болезнь обусловлена мутациями в гене *GLA*, который кодирует фермент α -галактозидазу (А-ГАЛ). Этот фермент участвует в реакциях расщепления особых жиров — гликофинголипидов. В результате недостаточности фермента происходит накопление гликофинголипидов в различных органах и тканях.

Ген *GLA* расположен на X-хромосоме и заболевание имеет X-сцепленный тип наследования. Но в отличие от многих других X-сцепленных рецессивных заболеваний,

60-70% женщин — гетерозиготных носительниц имеют клинические проявления, причем иногда такие же тяжелые, как и у больных мужчин.

Долгое время считалось, что БФ очень редкое заболевание, но скрининговое исследование в Италии показало удивительно высокую частоту этой болезни: 1:3100 новорожденных мальчиков имели низкую активность А-ГАЛ А и мутации в гене *GLA*. Поэтому возможно, что многие случаи заболевания так и остаются не диагностированными.

Чтобы выявить БФ, во многих странах, в том числе в России, обследуют пациентов из отделений гемодиализа, неврологических и кардиологических стационаров.

Как устанавливают диагноз.

Врачи на основании клинических симптомов могут заподозрить болезнь. Затем проводятся лабораторные тесты и инструментальное исследование.

Точный диагноз можно установить, измерив активность фермента, или определив концентрацию лизосфинголипида -*лизо-Гб3* в крови. Для этого достаточно собрать кровь на карточку-фильтр из пальца или из вены. Такие карточки есть в любой медико-генетической консультации и в поликлинике.

Точный диагноз важен для медико-генетического консультирования, пренатальной диагностики заболевания, установления носительства.

Лечение.

Для БФ разработан эффективный метод лечения — ферментно-заместительная терапия (ФЗТ), поэтому ранняя диагностика заболевания имеет большое практическое значение. К сожалению, часть случаев диагностируется на поздних стадиях болезни, что не дает возможность получить значительный эффект ФЗТ. Однако, на любой стадии болезни начало ФЗТ позволяет замедлить прогрессирование и смягчить клинические симптомы.

Роль семьи и пациента.

На примере БФ можно показать важность составления родословной и обследования родственников. Считается, что, установив диагноз у одного пациента, при обследовании родственников можно найти еще 5 больных на разных стадиях болезни — от практически бессимптомной до тяжелой.

Пациенты с БФ могут помочь своим родным, просто сообщив им о необходимости пройти диагностику. Если диагноз будет установлен рано — до начала необратимых изменений внутренних органов, лечение будет гораздо эффективнее. Лечащий врач или

врач-генетик не имеет права разглашать медицинскую информацию, поэтому судьба родных — целиком в руках самих пациентов.

Родные братья и сестры, все родственники по материнской линии — дяди, тети и двоюродные братья и сестры должны быть проинформированы о необходимости тестирования. В семьях болезнь может проявляться по-разному. У мужчин частым осложнением после 40 лет является почечная недостаточность. Но в раннем возрасте основная жалоба — это акропарестезии, ангиокератомы. Женщин могут беспокоить боли, а почечная недостаточность встречается реже и может развиваться в позднем возрасте. Проведение молекулярно-генетического анализа, направленного на выявление семейной мутации гена *GLA* показано следующим родственникам пациента:

Для пробанда мужского пола:

1. мать
2. дочери
3. братья и сестры
4. сводные братья и сестры по матери
5. дед по материнской линии
6. бабушка по материнской линии
7. дети дочерей
8. братья и сестры матери
9. дочери братьев
10. дети сестер
11. дочери племянников
12. дети племянниц
13. двоюродные братья и сестры по материнской линии
14. дочери внуков (правнучки) по линии дочерей
15. дети внучек (правнуки и правнучки) по линии дочерей

Для пробанда женского пола:

1. мать
2. отец
3. дети
4. бабушка по материнской линии
5. дедушка по материнской линии
6. бабушка по отцовской линии
7. дедушка по отцовской линии

8. братья и сестры
9. сводные братья и сестры по материнской линии
10. сводные сестры по отцовской линии
11. внуки и внучки
12. братья и сестры матери
13. братья и сестры отца
14. дочери братьев
15. дети сестер
16. дочери внуков (правнучки)
17. дети внуков (правнуки и правнучки)
18. двоюродные братья и сестры по линии матери
19. двоюродные братья и сестры по линии отца
20. дочери племянников
21. дети племянниц

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие
оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в
клинических рекомендациях**

Не применимо.