



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13261-88>

Научная статья

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ. СФИНГОЛИПИДОЗЫ – БОЛЕЗНИ ФАБРИ, ГОШЕ, ФАРБЕРА

© В.Н. Горбунова¹, Н.В. Бучинская², Г.А. Янус¹, М.М. Костик¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Янус Г.А., Костик М.М. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — болезни Фабри, Гоше, Фарбера // Педиатр. — 2022. — Т. 13. — № 2. — С. 61–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13261-88>

Сфинголипидозы — это генетически гетерогенная группа редких моногенных болезней обмена, связанных с наследственной недостаточностью ферментов, участвующих в деградации сфинголипидов. Катаболизм сфинголипидов происходит в лизосомах, где гликогидролазы расщепляют их путем последовательного отделения терминальных сахаров до корового церамида. Все сфинголипидозы характеризуются аномальным отложением большого количества сфинголипидов и других нерасщепленных продуктов жирового обмена, главным образом, в паренхиматозных органах, костном и головном мозге. Среди сфинголипидозов выделяют такие группы заболеваний, как гликосфинголипидозы, ганглиозидозы и лейкодистрофии. В настоящем обзоре представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика трех главных типов гликосфинголипидозов — болезни Фабри, болезни Гоше и болезни Фарбера, обусловленных присутствием мутаций в генах α -галактозидазы А (GLA), глюкоцереброзидазы (GBA) и кислой церамидазы (ASAHI) соответственно. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к гликосфинголипидозам в связи с идентификацией спектра и частоты мутаций в генах GLA, GBA и ASAH1 в различных популяциях, в том числе и в России, и практической доступностью методов индивидуальной молекулярной диагностики. Дано описание существующих экспериментальных моделей, их роли в изучении биохимических основ патогенеза этих тяжелых наследственных заболеваний и разработке различных терапевтических подходов. Обсуждаются возможность ранней диагностики болезней Фабри, Гоше и Фарбера на базе неонатального скрининга и обследования групп пациентов высокого риска с целью повышения эффективности их профилактики и лечения, а также преимущества и недостатки основных подходов к терапии этих тяжелых заболеваний, таких как трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ферментная заместительная терапия, субстрат-редуцирующая терапия, генная терапия и редактирование генома.

Ключевые слова: обзор; лизосомные болезни накопления; сфинголипидозы; болезнь Фабри; болезнь Гоше; болезнь Фарбера.

Поступила: 11.02.2022

Одобрена: 23.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13261-88>
Research Article

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES. SPHINGOLIPIDOSES – FABRY, GAUCHER AND FARBER DISEASES

© Victoria N. Gorbunova¹, Natalia V. Buchinskaia², Grigorii A. Janus¹, Mikhail M. Kostik¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Janus GA, Kostik MM. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — Fabry, Gaucher and Farber diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):61-88. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13261-88>

Sphingolipidoses are genetically heterogeneous group of rare monogenic metabolic diseases⁶ caused by inherited deficiency of enzymes involved in the degradation of sphingolipids. Sphingolipids are catabolized in lysosomes, where glycohydrolases degrade them by separation of terminal sugars to core ceramide. All sphingolipidoses are characterized by abnormal deposition of a large amount of sphingolipids and other unsplit products of lipid metabolism, mainly in parenchymal organs, bone marrow and brain. Among sphingolipidoses, such groups of diseases as glycosphingolipidoses, gangliosidoses and leukodystrophies are distinguished. This review presents the epidemiology, clinical, biochemical and molecular characteristics of the three main types of glycosphingolipidoses — Fabry disease, Gaucher disease and Farber disease, caused by the mutations in the genes of α -galactosidase A (*GLA*), glucocerebrosidase (*GBA*) and acid ceramidase (*ASAH1*), respectively. Currently, there is an increased interest in glycosphingolipidoses due to the identification of the spectrum and frequencies of mutations in the *GLA*, *GBA* and *ASAH1* genes in various populations, including Russia, and the practical availability of individual molecular diagnostic methods. A description of the existing experimental models, their role in the study of the biochemical basis of the pathogenesis of these severe hereditary diseases and the development of various therapeutic approaches are given. We discuss, firstly, the possibility of early diagnosis of Fabry disease, Gaucher and Farber based on neonatal screening and examination of high risk groups of patients in order to improve the effectiveness of their prevention and treatment, as well as (secondly) the advantages and disadvantages of the main approaches to the treatment of these serious diseases, such as bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation, enzyme replacement therapy, substrate reduction therapy, gene therapy and genome editing.

Keywords: review; lysosomal storage disorders; sphingolipidoses; Fabry, Gaucher and Farber diseases.

Received: 11.02.2022

Revised: 23.03.2022

Accepted: 29.04.2022

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих номерах журнала представлены статьи с описанием общей характеристики лизосомных болезней накопления [6] и подробным описанием мукополисахаридозов [5, 7, 8]. Среди сфинголипидозов выделяют такие группы заболеваний, как гликофинголипидозы, или цереброзидозы, ганглиозидозы и лейкодистрофии. В настоящем обзоре представлена характеристика цереброзидозов, к числу которых относятся болезнь Фабри (БФ); глюкозилцерамидный липидоз, или болезнь Гоше; липогранулематоз, или болезнь Фарбера. В эту же группу входит сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Нимана – Пика, подробно описанию которого будет посвящен следующий обзор. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к наследственным болезням обмена и, в частности, к лизосомным болезням накопления в связи с возможностью индивидуальной молекулярной диагностики и разработкой безопасных и эффективных методов не только симптоматического, но и патогенетического лечения, таких как трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, фермент-заместительная терапия (ФЗТ), шаперонотерапия, субстрат-редуцирующая терапия (СРТ), генная терапия и геномное редактирование [3, 4].

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ α -ГАЛАКТОЗИДАЗЫ А

Клиника и эпидемиология

Болезнь Фабри — X-сцепленное заболевание с полудоминантным характером наследования, обусловленное мутациями в гене *GLA* лизосомной α -галактозидазы А. Снижение активности фермента сопровождается накоплением в лизосомах различных клеток большинства внутренних органов и эндотелия сосудов гликофинголипидов, в первую очередь глоботриаосилцерамида (Gb3), что в свою очередь приводит к почечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии, ранним острым нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК) и инфарктам, снижению качества жизни и сокращению продолжительности жизни больного. Болеют как гемизиготные мужчины, так и гетерозиготные женщины, но у женщин болезнь протекает в более мягкой форме и первые симптомы развиваются позднее [128].

Для БФ, также как для многих других лизосомных болезней, характерен выраженный клинический полиморфизм. Выделяют тяжелую классическую форму и более легкие атипичные варианты. При классической форме болезнь может дебютировать в детском или подростковом возрасте, но ино-

гда позднее — на втором или третьем десятилетии жизни. Средний возраст начала — 22 года, продолжительность жизни больных составляет около 50 лет [11, 77]. Хотя отложения гликофинголипидов находят в плаценте, а также при рождении, в почках и кардиомиоцитах, клинически первые симптомы могут быть замечены к двухлетнему возрасту, чаще в виде жалоб на боли в конечностях и парестезии [100]. Симптомы часто интерпретируются как «боли роста» или как «ювенильный ревматоидный артрит». При этом они могут сопровождаться разнообразными ранними неспецифическими фенотипическими проявлениями, часто затрудняющими постановку диагноза [101]. Среди 352 детей и подростков, включенных в Регистр болезни Фабри (Fabry Outcome Survey — FOS), медиана возраста 12 лет: наиболее частый симптом — нейропатическая боль, был отмечен у 59 % мальчиков (медиана возраста 7 лет) и у 41 % девочек (медиана возраста 9 лет). О желудочно-кишечных нарушениях сообщили 18 % детей (медиана возраста 5 лет у мальчиков и 9,5 лет — у девочек) [65]. При обследовании 82 детей (40 мальчиков / 42 девочки из регистра FOS, медиана возраста 12,5/13,2 года): неврологические и желудочно-кишечные симптомы были выявлены соответственно у 80 и 60 % пациентов. Шум в ушах, головокружения, лихорадка и ангиокератомы отмечались у 40 % пациентов, офтальмологические нарушения — у 60 % [100].

Первыми клиническими проявлениями БФ, как правило, становятся периодические приступы жгучих болей в конечностях, преимущественно в ладонях и стопах (acroparasthesia), точечная красная сыпь на коже (ангиокератомы) и/или гипогидроз/ангиогидроз (уменьшенное потоотделение). Характерны специфические помутнения роговицы и хрусталика, так называемая вихревидная кератопатия, которая встречается более чем в 90 % случаев БФ у лиц мужского пола, двустороннее помутнение задней части хрусталика — катаракта Фабри [91]. Снижение слуха подтверждается на аудиограммах у 78 % пациентов [12]. Нейропатическая боль присутствует в 80 % случаев [77]. Приступы жгучей боли — «кризы Фабри» — не купируются анальгетиками и могут возникать при физической нагрузке, утомлении, эмоциональном стрессе, интеркуррентных заболеваниях, быстрой смене температуры или влажности [60]. Они могут длиться от нескольких часов до нескольких суток и иногда сопровождаются лихорадкой и отеком дистальных отделов конечностей. С возрастом частота и продолжительность приступов убывают. Осложнениями заболевания могут быть ранняя прогрессирующая почечная недостаточность, выявляемая у 30 % больных [15, 36], ранние инфаркты и ОНМК.

Цереброваскулярные осложнения присутствуют у 24 % пациентов. Изучение характера церебральной васкулопатии при БФ показало, что малые сосуды в большей степени вовлечены в патологический процесс [86]. Однако ангиография сосудов головного мозга и шеи, а также МРТ головного мозга показали, что при БФ значительно увеличены диаметры нескольких мозговых артерий, включая базилярную, среднюю церебральную, заднюю церебральную и сонную [54]. Используя диаметр только одной базилярной артерии в качестве критерия диагностики БФ можно корректно классифицировать около 87 % всех случаев заболевания, при этом чувствительность теста составляет 95 %, а специфичность — 83 %. Таким образом, определение диаметра базилярной артерии с помощью магнитно-резонансной ангиографии может быть использовано для раннего выявления больных и мониторинга цереброваскулярных осложнений при БФ. Другим, типичным проявлением, встречающимся на T1-взвешенной МРТ у 25 % пациентов, является так называемый пульвинарный признак — усиление МР-сигнала в задних отделах таламуса. Поражения белого вещества могут быть в виде гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга, малых подкорковых инфарктов и/или микрокровоизлияний.

Предполагается, что вероятность развития ишемического инсульта при БФ в 20 раз больше, по сравнению с общей популяцией [104]. При достижении 35–40 лет у больных в 50 % случаев наблюдается протеинурия и хроническая болезнь почек [37]. Случаи с поздним началом или малосимптомным клиническим течением описаны в форме доминирующего кардиального, церебрального, неврологического и почечного вариантов [88, 89].

Опубликованы результаты клинического обследования 1453 пациентов с БФ, включая 699 мужчин и 754 женщин. Это исследование выполнено в рамках международного проекта FOS с участием клиницистов из 19 стран мира [80]. Наиболее частыми проявлениями заболевания становятся неврологические нарушения, присутствующие у 75 % больных мужчин и 61 % больных женщин. Почечная недостаточность выявлялась у 19 % мужчин и только у 3 % женщин, причем у 66 % мужчин и 23 % женщин почечная болезнь достигала терминальной стадии. Кардиологические проявления чаще всего в виде гипертрофической кардиомиопатии и/или концентрического ремоделирования и структурных изменений клапанов сердца зарегистрированы у 60 % больных мужчин и 50 % больных женщин, нарушения ритма

сердца в виде укорочения *PR*-интервала. Другие проявления со стороны сердечно-сосудистой системы включают: нарушения ритма сердца и проводимости (как вследствие нарушения образования импульса, так и вследствие нарушения его проведения), диастолическую дисфункцию левого желудочка, фиброз сердечной мышцы и поражения коронарных артерий.

Цереброваскулярные осложнения у больных мужчин и женщин встречаются примерно с равной частотой (25 и 21 % соответственно). ОНМК зарегистрирован у 9 % больных мужчин в возрасте 39 лет и у 5 % больных женщин в возрасте 51 года. Популяционные исследования показали, что у пациентов, перенесших криптогенные ОНМК в возрасте от 18 до 55 лет, БФ встречается с частотой от 1,2 до 4 %, причем эта закономерность более характерна для женщин, чем для мужчин [102].

В таблице представлено распределение симптомов БФ относительно возраста пациентов.

По разным оценкам БФ встречается с частотой от 1 : 40 000 до 1 : 60 000 мужчин. Однако при получении этой оценки не были в полной мере учтены мягкие варианты заболевания [42]. При биохимическом скрининге на α -галактозидазу А, проведенном среди 37 104 новорожденных, были выявлены 12 пациентов с недостаточностью этого фермента и мутациями в гене *GLA* [114]. В соответствии с этими данными соотношение между мягкими атипичными и тяжелыми классическими вариантами заболевания равно 11 : 1, а истинная частота БФ составляет от 1 : 3100 до 1 : 4600 индивидуумов. Неонатальный скрининг, который в настоящее время проводится в некоторых странах мира, показал, что БФ является одной из наиболее частых лизосомных болезней накопления [81]. В южных провинциях Китая, Гонконге, Вьетнаме и особенно на о. Тайвань встречаемость БФ достигает 1 : 1600 [76], что объясняется «эффектом основателя» и распространением специфической мажорной мутации в данном географическом ареале.

Поскольку частота атипичных вариантов БФ намного превышает распространенность классической формы заболевания, такие случаи могут остаться незамеченными в общей массе почечных и/или кардиологических больных. К примеру, в крупной итальянской когорте диализных больных около 0,14 % (52/39 621) пациентов, большинство из которых были мужчины, оказались носителями мутаций в гене *GLA* [39]. Мы уже упоминали о специфической мутации в этом гене, распространенной в Юго-Восточной Азии и ассоциированной исключительно с «кардиологическим» вариантом БФ. В недавнем гонконгском исследовании, проведенном

Таблица / Table

Распределение симптомов болезни Фабри относительно возраста пациентов
Distribution of symptoms of Fabry disease relative to the age of patients

Время начала болезни / Start time	Симптомы / Symptoms
Дети и подростки (≤ 16 лет) / Children and adolescents (≤ 16 years old)	• Нейропатические боли / Neuropathic pain • Ангиокератомы / Angiokeratoma • Воронковидная кератопатия, извитость сосудов сетчатки / Cornea verticillata, tortuosity of retinal vessels • Нарушения слуха / Hearing impairment • Гипо- или ангидроз / Hypo- or anhidrosis • Нарушение температурной чувствительности / Disturbance of temperature sensitivity • Желудочно-кишечные расстройства, боли в животе / Gastrointestinal symptoms, abdominal pain • Вялость, утомляемость / Fatigue • Микроальбуминурия / Microalbuminuria • Нарушение ритма сердца / Arrhythmias
17–30 лет / 17–30 years old	• Прогрессирование вышеуказанных симптомов / Progression of the above symptoms • Протеинурия и прогрессирующее нарушение функции почек / Proteinuria and progressive renal impairment • Гипертрофическая кардиомиопатия / Hypertrophic cardiomyopathy • Транзиторные ишемические атаки, инсульты / Transient ischemic attacks, strokes • Лицевой дизморфизм / Facial dysmorphism
Старше 30 лет / Over 30 years old	• Прогрессирование вышеуказанных симптомов / Progression of the above symptoms • Гипертрофическая кардиомиопатия, стенокардия, нарушения ритма / Hypertrophic cardiomyopathy, angina pectoris/arrhythmias • Инсульты и транзиторные ишемические атаки / Strokes and transient ischemic attacks • Остеопения и остеопороз / Osteopenia and osteoporosis

на неселективной выборке из 499 мужчин, страдающих гипертрофией левого желудочка, было выявлено 8 пациентов с БФ (1,6 %) [53]. Наконец, стоит упомянуть крупное европейское исследование, выявившее БФ у 0,5–0,9 % пациентов, в молодом возрасте (18–55 лет) перенесших ОНМК ($n = 5023$); интересно, что некоторые мутации, продемонстрировавшие очевидное преобладание в группе больных, не встречаются при классической форме заболевания и, возможно, ассоциированы с новым «церебральным» подтипом болезни [90]. Все эти данные подчеркивают целесообразность раннего выявления даже атипичных, «легких» разновидностей БФ. Между тем своевременное начало патогенетической терапии могло бы предотвратить развитие новых клинических проявлений и затормозить прогрессирование уже имеющихся состояний.

В связи с тем что эффективность лечения зависит от возраста пациента, важное значение приобретает ранняя диагностика заболевания в группах высокого риска. В первую очередь к ним относятся дети и подростки с заболеваниями, «маскирующи-

ми» БФ, такими как ревматоидный артрит / острая ревматическая лихорадка и васкулит [9]. Проведенные расчеты показывают, что ежегодный обязательный скрининг БФ среди примерно 23 000 детей в возрасте до 18 лет, принадлежащих к этой группе риска, путем определения концентрации Lyso-Gb3 в сухих пятнах крови и молекулярной диагностики мутаций в гене *GLA* экономически оправдан [10]. Последующая патогенетическая терапия приведет к улучшению качества и увеличению продолжительности жизни больных.

К группам риска по БФ среди взрослых относятся пациенты с гипертрофией миокарда левого желудочка неясного генеза, молодые пациенты с инфарктами и ОНМК, с хронической болезнью почек, протеинурией или микроальбуминурией [103, 119, 124]. Возраст-зависимые диагностические процедуры включают определение активности α -галактозидазы А у мужчин и, в некоторых случаях, у женщин. При недиагностических значениях активности фермента у мужчин в районе 5–10 % для подтверждения диагноза необходимо генетическое тестирование. Для идентификации

атипичных вариантов заболевания рекомендуется измерение содержания Lyso-Gb3. Высокочувствительным биомаркером для определения кардиологических включений считается тропонин T (hsTNT).

Биохимические основы патогенеза

БФ развивается вследствие врожденных ошибок катаболизма гликофинголипидов, возникающих при снижении или полном отсутствии активности лизосомной α -галактозидазы А. При тяжелой классической форме заболевания активность фермента полностью отсутствует. У гетерозиготных женщин, так же как при атипичных вариантах заболевания, остаточная активность α -галактозидазы А может составлять от 5 до 35 % [90].

Фермент состоит из 398 аминокислот, молекулярный вес 45,4 кД [33]. Зрелый фермент представлен гомодимером, основной функцией которого является отщепление терминального остатка α -D-галактозы в олигосахаридной цепи нейтральных гликофинголипидов. Гликофинголипиды входят в состав клеточных и внутриклеточных мембран, антигенов групп крови В, В1 и Р1 и находятся в ассоциации с плазменными липопротеинами, в первую очередь с липопротеинами низкой плотности.

При отсутствии или недостаточности α -галактозидазы А глоботриаосилцерамид (Gb3), который также известен как церамидтригексазид, дигалактозилцерамид и другие гликофинголипиды накапливаются в плазме и лизосомах эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, эпителиальных и перителиальных клеток большинства внутренних органов — почек, сердца, нервной системы и других тканей [90]. При морфологическом исследовании аутопсийного материала во многих тканях выявляются отложения кристаллических гликофинголипидов, имеющих форму «мальтийского креста» и характеризующихся двойным лучепреломлением в поляризованном свете.

В плазме крови гомизиготных мужчин и в меньшей степени гетерозиготных женщин накапливается также высокогидрофильный деасиллированный Gb3 — глоботриаосилсфингозин или Lyso-Gb3 [17], индуцирующий накопление Gb3 в плазме крови больных, пролиферацию гладкомышечных клеток и ингибирующий активность α -галактозидазы А.

Картирование и идентификация гена GLA

С использованием метода соматической гибридизации ген *GLA* был локализован в X-хромосоме. В дальнейшем из тканеспецифической библиотеки генов печени человека была изолирована кДНК

гена *GLA* [32]. Определена полная нуклеотидная последовательность гена *GLA*, состоящего из 7 экзонов, распределенных на площади в 12 кб геномной ДНК [38].

Мутации в гене GLA

Первые доказательства причастности гена *GLA* к БФ были получены при идентификации у 5 больных методом блот-гибридизации по Саузерну крупных внутригенных перестроек, варьирующих по величине от 0,4 до 5,5 кб [28]. В этом же исследовании еще у одного пациента была найдена первая миссенс-мутация в гене *GLA*, влияющая на кинетические свойства и стабильность фермента. В настоящее время в гене *GLA* идентифицировано несколько сотен мутаций, большинство из которых (около 70 %) миссенс-типа и около 20 % сопровождаются преждевременной терминацией трансляции — нонсенс-мутации и микроперестройки со сдвигом рамки считывания [1, 19, 43, 49, 72, 74]. Одна из сплайсинговых мутаций в гене *GLA* — IVS4 + 919G>A — распространена в Юго-Восточной Азии и ассоциирована исключительно с «кардиологическим» вариантом БФ [77].

Экспериментальные модели

Создана трансгенная «нокаут»-линия мышей *Gla*(-/-), в которой активность α -галактозидазы А полностью отсутствует [92]. До 10 нед. мутантные мыши развиваются без особенностей. Однако при ультраструктурном анализе и конфокальной микроскопии в их почках и культивируемых фибробластах обнаруживаются концентрические ламеллярные включения, специфичные для α -D-галактозиловых остатков. Липидный анализ подтвердил наличие отложений церамидтригексазида в печени и почках мутантных животных. С возрастом накопления Gb3 увеличиваются. Морфологическое исследование *Gla*-дефицитных мышей показал субклиническую потерю клеток Купфера в печени и макрофагов в коже при отсутствии видимых гистологических аномалий в эндотелиальных клетках.

Лечение мутантных мышей путем трансплантации клеток костного мозга, полученных от нормальных животных, приводит к снижению уровня отложений Gb3 в печени, селезенке, сердце, причем это снижение прямо коррелирует с повышением активности α -галактозидазы А [93].

Предложена стратегия молекулярной терапии БФ, направленная на повышение остаточной активности α -галактозидазы А [52]. Она основана на использовании конкурентных ингибиторов, действующих как «химические шапероны» при

субингибиторных внутриклеточных концентрациях фермента. Показано, что 1-деоксигалактоноэримизин (1-deoxygalactonojirimycin, DGJ), потенциальный конкурентный ингибитор α -галактозидазы А, эффективно увеличивает активность фермента в лимфоцитах больных [18]. По-видимому, DGJ ускоряет транспорт и созревание мутантного фермента. При оральном назначении DGJ трансгенным мышам с гиперэкспрессией мутантной α -галактозидазы А наблюдали значительное увеличение активности фермента в некоторых органах.

При трансдукции кДНК нормального гена *GLA* человека в культивируемые эмбриональные фибробласты, полученные от мышей «нокаут»-линии *Gla*(-/-), восстанавливается активность α -галактозидазы и происходит коррекция α -D-галактозиловых отложений. Генотерапевтические исследования, проведенные на модельной линии *Gla*-дефицитных мышей, подтвердили принципиальную возможность использования этого подхода для лечения пациентов с БФ [99, 118]. После инъекции рекомбинантного аденоассоциированного вектора, содержащего нормальный ген *GLA*, в портальную вену *Gla*-дефицитных мышей или внутримышечно активность α -галактозидазы А в различных органах поднималась до 5–20 % и сохранялась на таком уровне в течение 30 нед. без формирования антител. При этом накопления Gb3 в этих органах и признаки гипертрофии миокарда исчезали спустя 25 нед. после однократной инъекции [70, 117].

Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика БФ не может быть основана только на клинических проявлениях заболевания. В ряде случаев информативными могут быть МРТ головного мозга и ангиография. Однако для подтверждения диагноза требуется комплексное биохимическое обследование пациента [78]. В моче диагностически значимыми являются протеинурия, гематурия, наличие липидных глобул в виде «мальтийского креста», клеток почечного эпителия, полиурия, гипоизостенурия и экскреция Gb3/креатинина. Последний показатель наиболее специфичный [37], и современные методологии позволяют определять его в высушенных на фильтровальной бумаге пятнах мочи [20, 98].

При общем анализе крови могут наблюдаться признаки анемии, ретикулоцитоза, повышенной свертываемости. Наряду с этими неспецифическими лабораторными данными, специфичными для БФ являются отсутствие или резкое снижение активности α -галактозидазы А в лейкоцитах и фибробластах и повышенное содержание Gb3 и Lyso-Gb3 в плазме, причем последний маркер более чув-

ствительный. Так, определение содержания α -Gal А позволяет диагностировать заболевание у женщин только в 8,6 % случаев, тогда как эффективность Lyso-Gb3-теста достигает 74,4 % [25]. Наиболее чувствительный биохимический критерий диагностики основан на определении в высушенных пятнах крови соотношения α -Gal А / Lyso-Gb3. Этот тест позволяет выявлять женщин, гетерозиготных по мутациям в гене *GLA*, с вероятностью, приближающейся к 100 %. Попутно отметим, что повышенное содержание Lyso-Gb3 в высушенных пятнах крови — одно из вторичных проявлений нейронопатических форм мукополисахаридозов I, II и III типов и не наблюдается при мукополисахаридозах IV и VI типов [24].

ФЗТ БФ доступна с 2001 г. в Европе и с 2003 г. в США. Ее эффективность показана во многих исследованиях [34, 48, 50, 58, 94, 96, 105–107, 116, 122, 130]. Для получения рекомбинантного фермента используют различные технологии (агалсидаза-бета, Фабразим, агалсидаза-альфа, Реплагал). Поскольку для БФ характерен высокий уровень клинического полиморфизма, разработаны рекомендации, касающиеся тех целей, которые должны быть достигнуты при одновременной коррекции патологических процессов в различных системах и органах больного [13, 129]. При этом лечение пациентов должно носить индивидуальный характер в зависимости от общей клинической картины заболевания.

Показано, что агалсидаза-альфа предотвращает развитие некоторых тяжелых проявлений заболевания, таких как гипертрофия левого желудочка [57]. 10-летний опыт ФЗТ, основанный на внутривенном введении агалсидазы-бета (1 мг / 1 кг / 2 нед.), также показал ее безопасность и эффективность [56]. В 81 % случаев у взрослых пациентов на протяжении всего курса лечения не наблюдалось тяжелых клинических проявлений болезни, таких как ОНМК, необходимость в пожизненной заместительной почечной терапии, выраженная сердечная недостаточность. Частота смертельных исходов составила 6 %, наблюдалось уменьшение количества или полное исчезновение острых приступов заболевания. Эффективность используемого подхода зависит от степени хронической болезни почек и возраста пациента в момент начала терапии. При позднем начале лечения и тяжелой почечной патологии не удастся предотвратить прогрессирование заболевания, особенно в отношении почечных, кардиологических и церебральных проявлений.

Показала свою эффективность и СРТ БФ, основанная на пероральном введении миглустата, стабилизирующего специфические мутантные

формы α -галактозидазы А [59, 69, 79]. На стадии доклинических испытаний находятся ферментозаместительные препараты второго поколения (Pegunigalsidase-alfa, Moss-aGal), CPT (Venglustat and Lucerastat), генная терапия, мРНК и геномное редактирование [122].

Обобщение результатов ФЗТ БФ у взрослых мужчин, опубликованных до января 2017 г. (всего 166 публикаций, включая 36 работ по результатам клинических испытаний), позволило получить оценку ее клинической эффективности в отношении различных органов и систем [58]. Лечение приводит к значительному снижению содержания Gb3 в плазме крови и моче (маркер эффективности терапии), а также в дифференцированных клетках печени, сердца и кожи, наблюдается медленное снижение скорости гломерулярной фильтрации, уменьшение или стабилизация массы левого желудочка и толщины сердечной стенки. Улучшение качества жизни происходит также за счет нормализации некоторых показателей нервной системы и снижения частоты и силы абдоминальных болей. Хорошие результаты могут быть получены при раннем начале лечения до развития хронической почечной недостаточности или фиброза миокарда. Подчеркивается необходимость разработки индивидуальных методов терапии в зависимости от тяжести течения заболевания и вовлеченности в патологический процесс различных органов и систем больного [83].

Клинический случай БФ

Мальчик, 12 лет 2 мес., впервые госпитализирован в стационар для обследования в связи с выявлением БФ по данным молекулярно-генетического исследования (мутация R301L в гене *GLA*), в связи с наличием случаев БФ в семье.

Наследственность. В семье 2 случая доказанной БФ. Мать — носительница, 35 лет (мутация R301L), имеющая клинические проявления заболевания: акропарестезии, ангиокератомы, гипертрофию миокарда левого желудочка, синусовую брадикардию с пароксизмами, суправентрикулярную тахикардию. БФ у родного дяди мальчика, 40 лет (родной брат матери), мутация R301L: хроническая болезнь почек V стадии, получает заместительную почечную терапию гемодиализом, имеет анемию, акропарестезии, гипертрофию миокарда левого желудочка. Брат матери умер в 32 года от тяжелой болезни почек, предположительно БФ? Бабушка по материнской линии — смерть от инфаркта в возрасте 70 лет. Прабабушка по материнской линии — смерть от неизвестной причины в возрасте 40 лет.

Из анамнеза известно, что мальчик от первой беременности. Роды первые, срочные. Околоплодные воды зеленые, двойное обвитие пуповины вокруг шеи, не тугое. При рождении вес 3215 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В 7 мес.: синкопальное состояние, дважды приступы судорог, был осмотрен неврологом, диагноз: «Перинатальная энцефалопатия, гипертензионный синдром, эписиндром?» Назначен фенobarбитал. В 10 мес. отмечалось сохранение пароксизмальных расстройств, аффективно-респираторные кризы на фоне перинатальной энцефалопатии. В этом же возрасте перенес двустороннюю бронхопневмонию с дыхательной недостаточностью II степени, на фоне которой отмечалась гепатомегалия. В 2 г. 10 мес. продолжает наблюдаться неврологом с диагнозом «аффективно-респираторные приступы, гипертензионный синдром, дизартрия». Назначены препараты вальпроевой кислоты (принимал до 3,5 лет) и ацетазоламида.

К моменту госпитализации наблюдается офтальмологом (миопия слабой степени), ортопедом (нарушение осанки, плоскостопие II–III степени). С 11 лет беспокоят акропарестезии в нижних конечностях. В связи с выявлением БФ у дяди, обследованы родственники — у мальчика выявлена мутация R301L в гемизиготном состоянии. Госпитализирован для обследования и выявления нарушения функций органов-мишеней и решения вопроса времени начала ФЗТ.

В стационаре в возрасте 12 лет 2 мес. установлен диагноз «БФ. Акропарестезии». При осмотре: рост 172 см (+3,68), вес 81 кг (+68). Размеры полостей сердца по верхней границе нормы, гипертрофии миокарда нет. Имеет место повышение скорости клубочковой фильтрации до 182 мл/мин по пробе Реберга и до 169 мл/мин по пробе Шварца. Показана ФЗТ в связи с неблагоприятным прогнозом по поражению почек по данным семейного анамнеза в структуре основного заболевания. ФЗТ не была начата в связи со сложностями обеспечения препаратом на момент подтверждения диагноза.

При дальнейшем наблюдении: в 13 лет 2 мес. ОРВИ. СОЭ 31 мм/ч. Пневмония? Рентген без инфильтративных изменений (криз Фабри?). 13 лет 3 мес. ОРВИ. СОЭ 51 мм/ч, в динамике 38 мм/ч, С-реактивный белок 93,3 (криз Фабри?). Назначен бициллин. В 13 лет 4 мес. вновь лихорадка до 39,5 °С без катаральных явлений. СОЭ 60 мм/ч. Диагноз: «ОРВИ! (криз Фабри?)». В 13 лет 7 мес. госпитализирован в Детскую городскую больницу № 19 для обследования в динамике: поражения почек не выявлено. По данным УЗИ сердца толщина

миокарда по верхней границе нормы относительно роста. Выписан с диагнозом: «БФ. Осложнения: Полинейропатия правой кисти легкой степени. Вегетососудистая дистония по симпатикотоническому типу, гипертензивный вариант. Головные боли смешанного генеза. Нарушение ритма сердца: дисфункция синусового узла, неустойчивая желудочковая тахикардия. Сопутствующий: синдром Фрейли. Миопия слабой степени». Был собран врачебный консилиум, по решению которого мальчику рекомендована ФЗТ. Терапия не была инициирована. При дальнейшем наблюдении: в 14 лет 4 мес. перенес флегмонозный аппендицит (прооперирован). С 14 лет 10 мес. мальчик активно предъявляет жалобы на парестезии и боли в руках и ногах; появились следы белка в анализах мочи. В 15 лет 4 мес. удаление фолликулярной опухоли щитовидной железы (случайная находка по данным УЗИ).

В 15,5 лет обследование в СПбГПМУ перед стартом ФЗТ: рост 183 см (+2 δ), вес 95 кг (+3,7 δ). Жалобы на периодические боли в ногах и руках, быструю утомляемость, заторможенность. По данным ЭКГ: синусовая брадикардия. По данным УЗИ сердца признаков гипертрофической кардиомиопатии нет. Нарушений функции почек нет. Ангидротизм нет. Интеллект соответствует возрасту, учится в 9 классе. Начата ФЗТ агалсидазой-бета. Диагноз основной: «БФ. Осложнения: Полинейропатия конечностей. Головные боли смешанного генеза. Пароксизмальные состояния. Сопутствующий: Дискинезия желчевыводящих путей». Состояние после удаления фолликулярной опухоли щитовидной железы: ФЗТ переносит удовлетворительно, отмечалась положительная динамика по акропарестезиям, улучшение переносимости физических нагрузок. Матери мальчика и дяде также начата ФЗТ агалсидазой-бета с положительной динамикой состояния у матери и стабилизацией состояния у дяди. В настоящий момент все члены данной семьи продолжают ФЗТ.

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ, ГЛИКОСФИНГОЛИПИДОЗ I–III ТИПОВ

Клиника и эпидемиология

Болезнь Гоше, или глюкоцереброзидный липидоз — это аутосомно-рецессивное лизосомное заболевание, для которого характерен значительный клинический полиморфизм. В зависимости от дебюта и ведущих клинических проявлений БГ традиционно разделяют на три типа: I — нейронапатический, II — острый нейронапатический, III — подострый нейронапатический [12, 46]. Все типы БГ обусловлены нарушением катаболизма глюкоцереброзидов вследствие наследственного

дефицита лизосомного фермента глюкоцереброзидазы.

Наиболее частый — I тип заболевания, при котором неврологические изменения слабо выражены. Ведущие клинические проявления ювенильной нейронапатической болезни Гоше I типа выражаются в гематологических нарушениях с гиперспленическим синдромом, поражением костной системы (хронические костные боли, костные кризы, остеонекрозы, остеопения, остеопороз, патологические переломы), гепатомегалией. Одной из главных причин инвалидизации больных является остеолитическая деструкция скелета, обусловленная накоплением липидов в остеокластах. Периодически повторяющиеся костные кризы в форме острой боли в головках бедренной и плечевой костей, в теле позвонков или седалищных костях, развивающейся вследствие инфаркта костного мозга, могут приводить к временному обездвиживанию больного. На рентгенограмме выявляются признаки остеопороза, истончение кортикального слоя. Дети отстают в физическом и половом развитии. Один из первых выявляемых симптомов — спленомегалия. Размеры селезенки могут превышать нормальные в 10–20 раз при наличии умеренной гепатомегалии. Возможно развитие портальной гипертензии, цирроза, асцита. Патологические процессы в селезенке и костном мозге приводят к развитию нормоцитарной анемии, тромбоцитопении, лейкопении или панцитопении. Для пациентов с БГ характерны: образование гематом при малой травматизации, носовые и слизистые кровотечения, постоянная усталость вследствие анемии. Возможен дефицит некоторых факторов свертывания крови, что связано, по-видимому, не только с недостаточным их образованием в печени, функция которой нарушена, но также с абсорбцией их накапливаемым глюкозилцерамидом [131]. Больные склонны к бактериальным и вирусным инфекциям, в том числе из-за нарушения хемотаксиса нейтрофилов. Поражение костей при БГ встречается у 75 % пациентов. Факторами риска тяжелого поражения костной системы являются мужской пол и спленэктомия. При их сочетании тяжелые костные кризы со множественными переломами костей развиваются за несколько лет, приводя к инвалидизации пациентов и значительному снижению качества жизни. Более редким поражением при БГ считается вовлечение легких в патологический процесс. Происходит инфильтрация ткани легких клетками Гоше, что ведет к некрозу окружающих клеток и фиброзу в дальнейшем. Клинически это проявляется нарастающей картиной обструктивного поражения легких, что может привести

к выраженной дыхательной недостаточности с легочной гипертензией [82]. При микроскопическом исследовании макрофагов обнаруживаются крупные, лишенные вакуолей клетки с накопленным в лизосомах цереброзидом — клетки Гоше. В ряде случаев диагноз может быть поставлен в первую неделю жизни. В то же время описаны случаи первичной диагностики БГ I типа в старческом возрасте.

Острая инфантильная форма БГ II типа дебютирует в первом полугодии. Для нее типичны неврологические нарушения в виде бульбарных расстройств, ретрофлексии головы, поражения глазодвигательных нервов, страбизма, дисфагии, ларингеального стридора с постепенным развитием картины децеребрационной ригидности. Уже к 6 мес. развиваются тяжелые судорожные приступы, гипертонус, апноэ, выраженная задержка умственного развития, кахексия. В соматическом статусе отмечается значительное увеличение печени и селезенки — гепатоспленомегалия. Витальный прогноз при данной форме крайне неблагоприятен. Дети погибают, обычно, в возрасте до одного года от дыхательных расстройств в результате аспираций и бронхопневмоний.

Ювенильные и взрослые формы хронического церебрального типа III БГ характеризуются варьирующим дебютом. Гепатоспленомегалия обычно предшествует неврологическим нарушениям, причем в некоторых случаях селезенка достигает гигантских размеров. Неврологические проявления возникают, как правило, в возрасте 6–15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом. Затем развиваются: экстрапирамидные нарушения (атаксия, ларингоспазм, спастическая параплегия), судороги, супрануклеарная офтальмоплегия, изменение поведения и прогрессирующая деменция. Типичный начальный признак поражения центральной нервной системы (ЦНС) — горизонтальный парез взора. Этот симптом может появиться позже висцеромегалии, и ребенок долгое время может расцениваться как пациент с I типом болезни. Поэтому у детей с БГ важно проводить регулярное офтальмологическое обследование с объективной оценкой движения глазных яблок. Клетки Гоше при II и III типах заболевания обнаруживаются в костном мозге, паренхиматозных органах (селезенке, печени, легких, почках), нейронах мозга. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше III типа может достигать 12–17 лет, в единичных случаях — до 30–40 лет.

Частота БГ I типа, в среднем, составляет от 1 : 40 000 до 1 : 60 000 новорожденных, типы II и III встречаются вдвое реже. Однако среди евреев-ашкеназов ювенильная ненейропатическая форма БГ I типа является преобладающей среди наследственных заболеваний — 1 : 800 [29]. В 1982 г. было зарегистрировано свыше 20 000 случаев БГ в США, причем более двух третей из них приходилось на евреев восточно-европейского происхождения. Частота гетерозигот среди американских евреев достигает 1 : 13 и несколько ниже в Израиле — по оценкам разных авторов, от 4 до 4,6 %. В отличие от типа I две последние формы заболевания не являются преобладающими среди евреев-ашкеназов. Самая большая группа пациентов с хронической нейропатической формой заболевания зарегистрирована в Швеции [42]. В России, по данным переписи населения 2014 г., частота больных составила 1 : 440 000 [14].

Биохимические основы патогенеза болезни Гоше

Все типы БГ обусловлены наследственной недостаточностью глюкоцереброзидазы — фермента, участвующего в расщеплении бета-глюкоцереброзида на церамид и глюкозу [22]. В результате происходит накопление бета-глюкоцереброзида в лизосомах макрофагов при I типе заболевания и клетках других органов при типах II и III. Зрелый фермент состоит из 497 аминокислот. В 1965 г. впервые у пациентов с БГ I типа был обнаружен дефект глюкоцереброзидазы в селезенке, где в норме этот фермент присутствует в большом количестве [35]. Каталитическая активность фермента при взрослых нецеребральных формах составляет около 15 %, а при неврологических формах типа II и III — только 2–3 % нормального уровня [97]. При слиянии культивируемых фибробластов пациентов с разными формами заболевания комплементации дефектов по глюкоцереброзидазной активности не достигается, что свидетельствует о существовании одного локуса, ответственного за развитие разных типов БГ [61]. Разработаны эффективные биохимические тесты, позволяющие диагностировать гомо- и гетерозигот. Эти тесты основаны на разделении и количественной оценке нейтральных гликофинголипидов методами тонкослойной и газовой-жидкостной хроматографии [44].

Картирование и идентификация гена GBA

Ген глюкоцереброзидазы — *GBA* — картирован в длинном плече хромосомы 1 в области 1q21-q23 [110]. В этом же районе обнаружен псевдоген, высоко гомологичный функциональному гену *GBA*.

кДНК *GBA* содержит два потенциально стартовых кодона в открытой рамке считывания [113]. Сигнальные пептиды, начинающиеся с каждого из этих ATG-кодонов, различаются по своей гидрофобности. Любой из образующихся продуктов трансляции обладает каталитической активностью в культивируемых фибробластах, и эта активность проявляется преимущественно в лизосомах.

Мутации в гене *GBA*

В настоящее время идентифицировано более 400 мутаций в гене *GBA* у пациентов с различными формами БГ. Подавляющее большинство из них — однонуклеотидные замены, обнаружены также небольшие делеции, инсерции и сплайсинговые мутации. Протяженные структурные нарушения не характерны для гена *GBA*. Наиболее частой мутацией у больных I типом является A-G-транзиция в 9-м экзоне гена, сопровождающаяся заменой аспарагина на серин в 370-м положении белка — N370S [67, 133]. Частота этой замены среди пациентов евреев-ашкеназов превышает 70 %, а среди пациентов I типа не еврейского происхождения достигает 26 % [127]. В гомозиготном состоянии мутация обуславливает мягкое течение БГ без неврологической симптоматики [111]. Когда данное нарушение находится в компаунде с другими мутациями, клиника заболевания может значительно варьировать. В опытах *in vitro* было показано, что активность мутантной глюкоцереброзидазы с N370S-заменой существенно зависит от pH в лизосомах интактных клеток [123]. Это частично объясняет наблюдаемую клиническую гетерогенность различных вариантов болезни, связанных с данным генетическим дефектом. Прямые скринирующие исследования показали, что популяционная частота N370S среди евреев-ашкеназов достигает 4,7 %, частота гетерозигот — 8,9 %, частота больных в семьях, где оба супруга принадлежат той же этнической группе, составляет 1 : 450 [133]. Реальная частота рождения больных в исследуемой популяции не превышает 1 : 600. Расхождения в этих оценках могут объясняться тем, что часть детей с наиболее тяжелыми формами могут погибать в период внутриутробного развития.

Вскоре была обнаружена вторая мажорная мутация среди пациентов еврейского происхождения — инсерция второго гуанина в 84-й позиции гена *GBA* — 84GG [29]. Ее частота достигает 75 %, а в сумме две мутации перекрывают 95 % всех мутантных аллелей пациентов из группы евреев-ашкеназов. Эти оценки делают экономически оправданным организацию скринирующих исследований среди населения данной этнической

группы с целью выявления гетерозигот и проведения последующих профилактических мероприятий. Специфичной для больных еврейского происхождения, но менее распространенной, чем предыдущие две мутации, является сплайсинговая мутация IVS2+1 G-A, сопровождающаяся вырезанием второго экзона гена *GBA* [30, 66]. Подобная замена обнаружена также в псевдогене *GBA*. Эта мутация полностью инактивирует глюкоцереброзидазу и обнаруживается у пациентов с более тяжелыми формами заболевания. Ее частота среди мутантных аллелей в популяции евреев-ашкеназов составляет 3,4 %.

Самая распространенная мутация при неврологических формах заболевания типов II и III — T-C-замена в 10-м экзоне гена *GBA*, приводящая к замещению лейцина на пролин в 444-м положении глюкоцереброзидазы — L444P [120]. Оказалось, что эта мутация находится в гомозиготном состоянии у пациентов с ювенильными и взрослыми формами заболевания типа III в шведской популяции. Общая частота L444P-замены у пациентов с БГ не еврейского происхождения в Великобритании равна 35 % [127]. У 20 % пациентов I типа также находят данную замену, но только в состоянии компаунда с другими более «мягкими» мутациями, такими как A1226G или 84GG. Суммарная частота четырех мутаций — L444P и трех специфических мутаций, наиболее часто встречающихся в популяции евреев-ашкеназов, N370S, 84GG и IVS2+1 G-A, — среди пациентов с I нецеребральной формой заболевания достигает 97,5 % [30]. У неврологических пациентов II типа были обнаружены необычные мутантные аллели, включающие наряду с L444P еще две или три точковые замены в 10-м экзоне гена в *цис*-положении. Интересно подчеркнуть, что каждая из замен в «сложном» аллеле присутствует в псевдогене *GBA*. Подобное сходство, несомненно, указывает на фундаментальную роль псевдогена в образовании мутаций в гене *GBA* [112, 113]. Частой мутацией при БГ у пациентов нееврейского происхождения является еще одна замена в 10-м экзоне гена, сопровождающаяся заменой аргинина на цистеин в 463-м положении глюкоцереброзидазы — R463C [64]. Эта мутация в компаунде с L444P обнаруживается у пациентов с острым течением заболевания и неврологической симптоматикой.

Интересно отметить, что присутствие в гене *GBA* гетерозиготных мутаций L444P, N370S и некоторых других в 5–6 раз увеличивает риск развития болезни Паркинсона. Подобные мутации обнаруживаются у 4–5 % пациентов, причем, часто, с ранними формами паркинсонизма.

Экспериментальные модели болезни Гоше

Создана трансгенная линия мышей с делецией экзонов 9 и 10 гена *Gba* и недостаточностью глюкоцереброзидазы [51]. Мутантные животные имеют фенотип, сходный с БГ I типа. У них развиваются спленомегалия, микроцитическая анемия, в костном мозге, селезенке и почках присутствуют крупные клетки с накоплениями цереброзида, сходные с клетками Гоше. При трансплантации мутантным животным костного мозга от совместимых нормальных мышей-доноров, также как при ретровирусном переносе нормального гена *Gba*, достигалась коррекция фенотипических проявлений БГ. После 5–6 мес. лечения с использованием каждой из этих процедур увеличивалась активность глюкоцереброзидазы и снижалось число клеток Гоше. Эти результаты указывают на перспективность как трансплантации костного мозга, так и генотерапии для лечения БГ.

Лабораторная диагностика и лечение

БГ можно заподозрить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и костными нарушениями, подтверждаемыми рентгенографией длинных трубчатых костей [14]. Основа современной биохимической диагностики БГ состоит в снижении активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови ниже 30 % нормы и повышение в плазме крови содержания хитотриозидазы — гидролитического фермента, который синтезируется активированными макрофагами. Характерным диагностическим признаком заболевания является наличие клеток Гоше при морфологическом исследовании костного мозга. Диагноз считается полностью доказанным при идентификации у пациента мутаций в гене *GBA*.

Были предложены различные подходы для симптоматического лечения БГ [14]. В общем случае спленэктомия, оперативное лечение костных кризов и инвазивные диагностические вмешательства (повторные пункции костного мозга и биопсия внутренних органов) для пациентов с БГ противопоказаны. Не эффективно также назначение глюкокортикоидов с целью купирования цитопенического синдрома. Для замедления потери костной массы, повышения прочности костей и предотвращения их переломов в комплексной терапии применяют альфакальцидол и препараты кальция [2].

Цель патогенетического лечения состоит в снижении липидных накоплений, устранении болевого синдрома, ослаблении цитопении, сокращении размеров селезенки и печени, предупреждении необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов. В опытах

на экспериментальных моделях была показана эффективность трансплантации костного мозга и генотерапии, приводящих к исчезновению некоторых фенотипических проявлений БГ у мутантных мышей [51]. Успешно осуществлен ретровирусный перенос нормальной кДНК гена *GBA in vitro* и достигнута коррекция глюкоцереброзидазной активности в культуре мутантных фибробластов [112] и клеток крови пациентов с БГ [55]. Однако как трансплантация костного мозга, так и генотерапия не используются в настоящее время для лечения пациентов.

Более эффективными оказались методы ФЗТ. Впервые значительный терапевтический эффект при лечении пациентов с ювенильными и взрослыми формами заболевания наблюдали при систематических внутривенных инфузиях плацентарной глюкоцереброзидазы или ее модифицированного гомолога — алглюцеразы [23, 31]. При этом лучший результат был достигнут при введении экзогенного фермента в лизосомы макрофагов. ФЗТ БГ применяется в различных странах Европы и Америки уже более 20 лет.

В России зарегистрировано два лекарственных препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы: имиглюцераза (Церезим) и велаглюцераза альфа (Вприв) [12]. У взрослых пациентов с тяжелыми проявлениями БГ I типа начальная доза имиглюцеразы/велаглюцеразы составляет 30 Ед на кг веса тела в виде внутривенной капельной инфузии каждые 2 нед. В дальнейшем доза препарата может снижаться до поддерживающей — 7,5–15 Ед/кг 1–2 раза в месяц (пожизненно). Для достижения максимального эффекта необходима разработка индивидуального плана лечения, основанного на экспертной оценке, которая может быть получена в специализированных медицинских учреждениях — Центре Гоше на базе научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» или ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Разрабатываются и альтернативные подходы для лечения болезни Гоше I типа. С 2006 по 2015 г. прошел 2-ю и 3-ю фазу клинических испытаний новый препарат для СРТ — элиглустат, эффективность которого оказалась сопоставима с ФЗТ [21]. В 2014–2015 гг. элиглустат был зарегистрирован в США и ЕС как препарат первой линии для лечения взрослых пациентов с БГ I типа. В 2016 г. элиглустат был зарегистрирован в РФ, а с 2017 г.

включен в программу «7 нозологий» [14]. НМИЦ гематологии располагает 10-летним опытом применения элиглустата у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой БГ. Таким образом, СРТ показала свою эффективность при лечении взрослых пациентов. Однако требуются дальнейшие наблюдения для оценки эффективности элиглустата в зависимости от клинического состояния и возраста больного в момент начала терапии, его генотипического статуса по метаболитору CYP2D6, необходимой дозировки и периодичности введения препарата, устойчивости полученных положительных результатов, взаимодействия с ФЗТ и определения побочных эффектов при длительном лечении [40, 84, 85].

Продолжается поиск других биомаркеров для терапии БГ. Так, при изучении молекулярной природы патологических процессов, развивающихся у больных в селезенке, печени, легких, костном мозге и других органах и тканях, было показано, что в контроле накопления глюкозилцерамида и последующего воспалительного ответа важную роль играет активация комплемента C5a и его рецептора (C5aR1), ведущая к производству провоспалительных цитокинов [94]. В то время как мыши с наследственной недостаточностью глюкоцереброзидазы умирают в течение 4–5 нед., при дополнительной инактивации в этой мутантной линии C5aR1 продолжительность жизни мутантных животных значительно увеличивается. Тот же эффект наблюдается и у мышей дикого типа при фармакологическом ингибировании только глюкоцереброзидазы или этого фермента вместе с C5aR1. При БГ, так же как у экспериментальных животных, недостаточность глюкоцереброзидазы ассоциирована с образованием комплемент-активирующих специфических IgG аутоантител, ведущих к производству C5a и сдвигу баланса между синтезом и деградацией глюкозилцерамида. Таким образом, C5aR1 рассматривается в настоящее время в качестве перспективной биомаркера для лекарственной терапии БГ и, возможно, других лизосомных болезней накопления.

Ранее мы уже упоминали, что присутствие гетерозиготных мутаций в гене *GBA1* является одним из генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию болезни Паркинсона. Это второе по частоте нейродегенеративное заболевание, обусловленное накоплением нерастворимых белковых комплексов в специфических клетках мозга с последующей их гибелью по типу апоптоза. Главным компонентом этих комплексов является альфа-синуклеин — небольшой нейрональный белок, участвующий в образовании синапса.

Изучение взаимоотношений между глюкоцереброзидазой и альфа-синуклеином привело к разработке новой фармакологической шаперонотерапии БГ и *GBA1*-ассоциированной болезни Паркинсона [62]. Она основана на использовании небольших шаперонов, способных увеличивать активность глюкоцереброзидазы. Некоторые из них, такие как иминосакхара, амброксол, относятся к классу конкурентных ингибиторов глюкоцереброзидазы, другие неингибиторные шапероны или активаторы не конкурируют за активные сайты. В преклинических испытаниях *in vitro* и на животных моделях *GBA1*-ассоциированной болезни Паркинсона показано, что некоторые из этих шаперонов приводят к снижению уровня альфа-синуклеина.

Болезнь Гоше, обусловленная недостаточностью сапозина С

При некоторых формах БГ, клинически сходных с III типом заболевания, активность глюкоцереброзидазы сохраняется в пределах нормы, но отсутствует небольшой активаторный белок сапозин С из-за наличия специфических мутаций в гене просапазина — *PSAP* [41]. Просапазин — это полифункциональный белок, роль которого особенно важна при развитии нервной и репродуктивной систем. После синтеза просапазин расщепляется с образованием четырех белков, которые называются сапозинами А, В, С и D. Сапозины являются активаторами лизосомных ферментов, участвующих в деградации сфинголипидов, а сапозин С — активатором бета-глюкоцереброзидазы.

Для БГ, обусловленной недостаточностью сапозина С, характерен выраженный клинический полиморфизм. Описаны как неврологические, так и нецеребральные варианты заболевания. В первом случае у больных в возрасте 5–10 лет тяжелая неврологическая симптоматика проявляется в форме кратковременных потерь сознания, клонических судорог, генерализованных эпилептиформных приступов, пирамидных и экстрапирамидных нарушений, прогрессирующей офтальмоплегии. Больные, как правило, погибают во втором десятилетии жизни. При атипичных вариантах заболевания ведущими клиническими проявлениями становятся гепатоспленомегалия, остеопения, кахексия, анемия и тромбоцитопения [121]. В этом случае больные доживают до взрослого возраста, хотя продолжительность их жизни снижена.

Одна из первых мутаций в гене *PSAP*, обнаруженная у пациента с атипичной формой БГ, это трансверсия G-T в позиции 1154, приводящая к замене фенилаланина на цитозин в 385-м положении сапозина С [109]. У пациента с неврологической

формой БГ была идентифицирована трансверсия А-Т в сайте инициации трансляции гена *PSAP*, приводящая к комбинированной недостаточности сапозиннов В и С [108]. Подобный дефект был выявлен пренатально у сибса этого пациента [63].

Создана трансгенная линия мышей, дефицитных по сапозину С [115]. У мутантных животных в возрасте одного года начинает развиваться слабость передних конечностей и прогрессирующая атаксия, обусловленная селективной потерей клеток Пуркинье мозжечка и атрофией гранулярных клеток мозжечка, а также другими аномалиями в ЦНС. Отсутствие сапозина С ведет к умеренному накоплению глюкозил- и лактозилцерамида, а также их деацетилированных аналогов. Все это указывает на множественную роль сапозина С в гликофинголипидном катаболизме, так же как в функционировании ЦНС и сохранении целостности аксонов, независимо от его роли оптимизатора/стабилизатора кислой β -глюкозидазы.

БОЛЕЗНЬ ФАРБЕРА, ЛИПОГРАНУЛЕМАТОЗ

Клиника и эпидемиология

Болезнь Фарбера, или липогранулематоз, — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью лизосомной кислой церамидазы или N-ацилсфингозинамидогидролазы [16, 27]. Основной патогенетический механизм связан с накоплением большого количества липидов в клетках всех тканей больных и, особенно, в тканях, окружающих суставы. При классическом наиболее частом типе I болезнь проявляется в неонатальном периоде триадой признаков: (1) хриплым голосом, обусловленным гранулематозом и отеком гортани, (2) образованием множественных подкожных и подслизистых узелков (гранулем), локализованных на затылке, спине, в околосуставной области, а также по ходу сухожилий, в ротовой полости, области наружного слухового прохода, ноздрей и в других частях тела, и (3) деформацией и болями в суставах. Сопутствующими проявлениями липогранулематоза являются трудности с дыханием, обусловленные легочной недостаточностью, сплено- или реже гепатоспленомегалия, интеллектуальные расстройства, гипорефлексия, гипотрофия мышц. Со стороны органа зрения — дегенерация макулы, симптом «вишневой косточки», помутнение роговицы, катаракта. Смерть наступает в возрасте до 3 лет от дыхательной недостаточности.

Описаны более легкие варианты заболевания II и III типов с дебютом до 1,5 лет и большей продолжительностью жизни, которые не сопровождаются интеллектуальными расстройствами.

Самыми тяжелыми являются типы IV и V. Для них характерны тяжелые интеллектуальные нарушения, массивные отложения липидов в печени, селезенке, легких, лимфатических узлах, тимусе и прогрессирующее вовлечение в патологический процесс ЦНС, приводящее к параличам рук и ног (квадриплегии), генерализованным судорогам, потере речи и миоклоническим приступам.

Заболевание очень редкое. В настоящее время по всему миру описано около 100 случаев.

Биохимические основы патогенеза болезни Фарбера

Лизосомный фермент кислая церамидаза катализирует отщепление от церамида свободных жирных кислот и его превращение в сфингозин. Этот фермент обладает и «обратной» энзиматической активностью, то есть способен синтезировать церамид из сфингозина и свободных жирных кислот. Синтез и деградация церамида происходят при разных pH — 6,0 и 4,5 соответственно. Предполагается, что фермент выполняет эти две разные функции в зависимости от его субклеточного расположения и локального pH [95].

Впервые кислая церамидаза человека была выделена в чистом виде из мочи и показано, что фермент содержит 117 аминокислотных остатков [75]. Зрелый фермент является гетеродимером, состоящим из негликозилированной α -цепи и гликозилированной β -цепи, которые образуются после протеолитического расщепления белка-предшественника, состоящего из 395 аминокислот.

Недостаточность кислой церамидазы ведет к накоплению церамидов, которые относятся к группе сфинголипидов. Это происходит в лизосомах клеток многих органов, включая легкие, печень, кишечник, скелетные мышцы, хрящевую и костную ткань. Тяжесть течения липогранулематоза зависит от количества накопленных церамидов и их тканеспецифической локализации. В основе хронического деструктивного артрита при болезни Фарбера лежит сочетание эффектов, связанных с непосредственным отложением церамида в тканях, образующих сустав, с иммунологическими процессами аналогичными таковым при ревматоидном артрите. Так, например, известно, что накопление церамида в клетках синовиальной оболочки приводит к активации CD95-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор сигналов к индукции апоптоза — Fas-антиген [47]. Активация кислой церамидазы блокирует церамид-опосредованную гибель клетки и ФНО- α -индуцированный апоптоз. Также известно, что кислая церамидаза ответственна за ФНО- α -опосредованную индукцию простаглан-

дина E2 [132]. Показано, что церамид является негативным регулятором продукции ФНО- α . Накопление клетками церамида может приводить к снижению синтеза ФНО- α , оказывать влияние на системный иммунный ответ и снижать сопротивляемость макроорганизма к инфекционным агентам.

Картирование гена ASAH

С использованием метода флуоресцентной гибридизации *in situ* ген N-ацилсфингозинамидагидролазы *ASAH* был картирован в области 8p22 [75]. Он занимает около 30 кб геномной ДНК и состоит из 14 экзонов. Ген экспрессируется во всех исследованных тканях человека, но особенно обильно в сердце и почках [68]. После биохимической изоляции фермента появилась возможность синтеза олигонуклеотидных зондов, с помощью которых из различных тканеспецифических библиотек генов была выделена и проклонирована полноразмерная кДНК гена *ASAH* [71]. Эта кДНК содержит 17 нетранслируемых нуклеотидов в 5'-области, открытую рамку считывания размером в 1185 нуклеотидов, способную кодировать белок, состоящий из 395 аминокислот и 110 нетранслируемых нуклеотидов в 3'-области.

Мутации в гене ASAH1

Идентификация миссенс-мутации Thr222Lys в кодирующей части гена *ASAH* у больного липогранулематозом стала окончательным доказательством его причастности к заболеванию [71]. В дальнейшем были найдены другие мутации в гене *ASAH*, спектр которых оказался различным у больных разных национальностей [26, 45, 87].

Экспериментальные модели, лабораторная диагностика и лечение

Болезнь Фарбера, как правило, диагностируется при наличии трех признаков: болезненные и постепенно деформирующиеся суставы, опухолевые образования кожи и прогрессирующая хрипота. Диагностически значимым является снижение активности кислой церамидазы в лейкоцитах. У большинства больных наблюдается экскреция церамида с мочой и повышенное содержание общего белка в спинномозговой жидкости. В гранулематозных узлах увеличенное содержание церамида, ганглиозидов и других гликолипидов. При гистологическом обследовании выявляются пенистые клетки в пунктате костного мозга и печени.

Методы патогенетической терапии болезни Фарбера не описаны. На ряде модельных объектов показана перспективность лечения этого заболевания

ингибиторами кислой сфингомиелиназы [26, 27]. В трансгенной линии мышей с наследственной недостаточностью кислой церамидазы наблюдается накопление церамида во многих органах мутантных животных и развиваются некоторые фенотипические проявления болезни Фарбера. Однако дополнительная инактивация в этой линии гена сфингомиелиназы приводит к снижению скорости накопления церамида у двойных мутантов и коррекции некоторых патологических проявлений заболевания. Эти результаты стали основанием для разработки фармакологической шаперонотерапии болезни Фарбера. Однако ингибирование кислой сфингомиелиназы с помощью амитриптилина в модельной линии мышей с недостаточностью кислой церамидазы оказалось токсичным для мутантных животных и приводило к их гибели в течение нескольких дней после проведенной процедуры. Эти результаты не позволяют использовать ингибиторы сфингомиелиназы данного класса в клинической практике. Требуются дальнейшие поиски биомиметиков для фармакологической шаперонотерапии болезни Фарбера.

Из доступных методов лечения в настоящий момент представляется возможным проведение трансплантации костного мозга для форм болезни без вовлечения ЦНС [73]. Эта процедура приводит к полному разрешению гранулем и контрактур суставов, значительно улучшая качество жизни пациентов [47]. Более перспективным методом лечения некоторых лизосомных болезней, включая болезнь Фарбера, считается трансплантация гематopoэтических стволовых клеток, геномодифицированных с использованием лентивирусных векторов [125]. Этот подход сочетает в себе элементы клеточной и генной терапии. На моделях приматов было показано, что аутологичная трансплантация гематopoэтических стволовых клеток, трансдуцированных лентивирусным вектором, содержащим кДНК гена кислой церамидазы человека, приводит к значительному снижению церамида в клетках печени и селезенки [126]. При введении этой конструкции мутантным мышам, моделирующим болезнь Фарбера, было отмечено ускорение роста, снижение уровня церамида и увеличение продолжительности жизни животных.

Клинический случай болезни Фарбера

Мальчик, 10 лет, поступил в клинику с жалобами на боли в коленных суставах, выраженную деформацию суставов верхних и нижних конечностей. Дебют в 6 мес. с развития контрактуры левого локтевого сустава, контрактур мелких суставов левой кисти, появления параклинической воспалительной

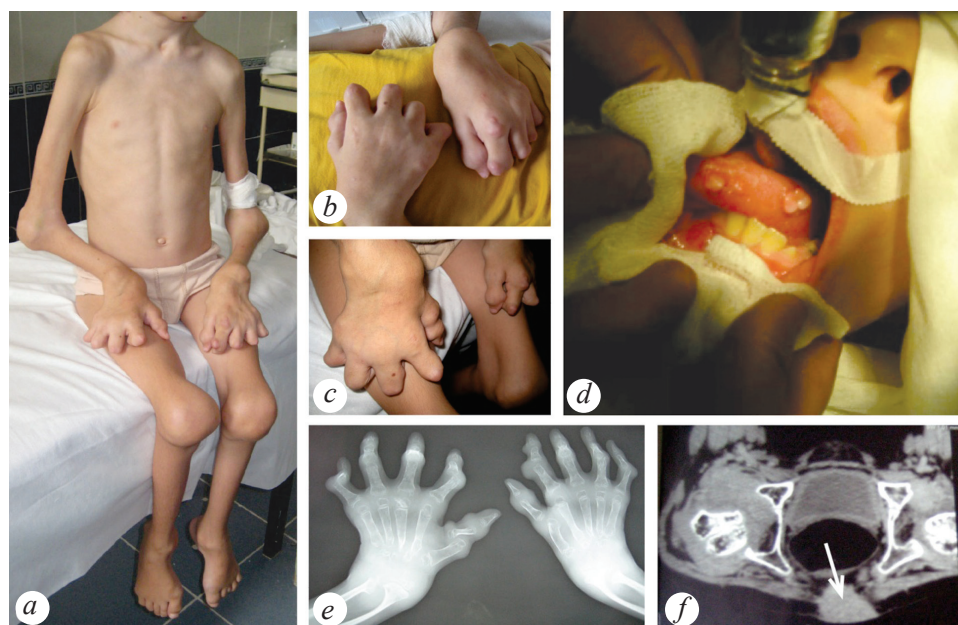


Рисунок. Пациент, 10 лет, болезнь Фарбера: *a* — общий вид (дефигурация с массивными конгломератами в области локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп); *b* и *c* — выраженная дефигурация кистей, деформация всех мелких суставов кистей, выраженные сгибательные контрактуры в проксимальных межфаланговых суставах; *d* — гранулемы на боковой поверхности языка; *e* — рентгенограмма кистей; *f* — на компьютерной томограмме крестцового отдела позвоночника определяется образование в области копчика

Figure. Patient, 10 years old, Farber's disease: *a* — general view of the patient (defiguration with massive conglomerates of the elbow, wrist, knee, ankle joints, small joints of the hands and feet); *b* and *c* — marked defiguration of the hands, deformity of all small joints of the hands, pronounced flexion contractures in the proximal interphalangeal joints; *d* — granulomas on the lateral surface of the tongue; *e* — X-ray of the hands; *f* — CT scan of the sacral spine, the presence of tumor formation coccygeal spine

активности в анализах крови (СОЭ 32 мм/ч). К полутора годам ребенок развил клинику тяжелого полиартрита с вовлечением плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп, с высокой воспалительной активностью. Кроме выраженного суставного синдрома выделялись низкие темповые весовые прибавки. Заболевание было расценено как ювенильный ревматоидный артрит, вариант Стилла, прогрессирующее течение. Ребенок получал гормонально-цитостатическую терапию, терапию внутривенным иммуноглобулином. На фоне терапии отмечалось прогрессирование заболевания. К трем годам присоединилось поражение гортани в виде множественных образований в подскладочном пространстве, которые трактовались как папилломатоз гортани. К этому моменту мальчик получал плаквенил, метилпреднизолон, метотрексат. Заболевание носило непрерывно-рецидивирующее течение, торпидное к проводимой терапии. Прогрессирование суставного синдрома привело к полной потере функций суставов верхних и нижних конечностей, формированию перипартикулярных конгломератов, фиброзных анкилозов,

множественных артрозов, подвывихов суставов (см. рисунок, *a*). В феврале 2012 г. отменен метипред, монотерапию метотрексатом получал не регулярно в связи с частыми респираторными заболеваниями. В мае 2012 г. ребенок госпитализирован в клинику. При поступлении обращало на себя внимание вынужденное положение тела с приведенными верхними и нижними конечностями, отсутствие опоры, выраженная мышечная атрофия, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, грубый голос. По боковым поверхностям языка безболезненные образования хрящевой плотности до 1 см в диаметре (см. рисунок, *d*). Выраженное ограничение движений во всех отделах позвоночника и однотипные изменения во всех суставах: плечевых, локтевых, лучезапястных, проксимальных межфаланговых и дистальных межфаланговых суставах кистей, тазобедренных, коленных, голеностопных, межфаланговых суставов стоп). Вокруг всех суставов при осмотре определялись массивные перипартикулярные конгломераты без признаков местного воспаления, контрактуры, анкилозы, данные изменения оценивались в том числе лучевыми методами диагностики (см. рисунок, *b*, *c*, *e*, *f*). Опреде-

лялось плотноэластическое образование в области крестца. Параклинически проявления высокой воспалительной активности — СОЭ 12–33 мм/ч, СРБ 12–40 мг/л. Проводилась биопсия образований в области крестца, гранулем разной степени зрелости в области проксимальных межфаланговых суставов II пальца правой кисти и языка. Все элементы имели одинаковую гистологическую картину: гранулемы, представленные большим количеством ксантомных клеток, гигантскими клетками, соединительная ткань с явлениями гиалиноза, окраска на жир суданом положительная. При иммунологическом обследовании выявлены высокие уровни интерлейкина-1 β . Было проведено генетическое типирование (профессор Т. Levade, университет Тулузы, Франция) в результате которого выявлено, что пациент имеет гомозиготную мутацию в 10-м экзоне (p.Arg254Gly) гена *ASAH*, а также является гомозиготным носителем следующих полиморфных вариантов с.214G>A (p.Val72Met), с.277A>G (p.Ile93Val), и с.737T>C (p.Val246Ala). На основании генетического типирования диагностирована болезнь Фарбера. Мальчику успешно проведена трансплантация костного мозга от неродственного донора. Клинически был отмечен быстрый эффект от трансплантации в виде разрешения контрактур с формированием гипермобильности суставов уже через 1,5 мес., однако в связи с отторжением трансплантата потребовалась повторная операция, после которой проводили ортопедическую коррекцию и реабилитацию.

В заключение хотелось бы отметить актуальность расширения знаний в области редкой наследственной патологии. С одной стороны, эффективность лечения болезней Фабри, Гоше и Фарбера с использованием любых стратегий определяется ранней диагностикой заболевания до начала развития тяжелых неврологических нарушений и жизнеугрожающих состояний, что существенно влияет на качество жизни пациентов. С другой стороны, повышенный интерес к данной группе заболеваний является движущим фактором для медицины и науки, приводит к пониманию биохимических основ патогенеза и использованию этих знаний для разработки новых терапевтических подходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript and photos.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпищенко А.И., Алексеев В.В., Алипов А.Н. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. Т. 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., и др. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 3. С. 244–250. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1574
3. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика — путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 115–121. DOI: 10.17816/PED41115-121
4. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Санкт-Петербург: Специальная литература, 1997. 287 с.
5. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы IV, VI и VII типов — синдромы Моркио, Марото-Лами и Слая // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 107–125. DOI: 10.17816/PED126107-125
6. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–83. DOI: 10.17816/PED12285-89
7. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы

- I и II типов // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 69–83. DOI: 10.17816/PED12369-83
8. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 69–81. DOI: 10.17816/PED12469-81
 9. Журавлева М.В., Химич Т.В., Гагарина Ю.В., Котровский В.А. Клинико-экономическое обоснование скрининга на болезнь Фабри у детей групп риска // Клиническая фармакологическая и терапия. 2021. Т. 30, № 1. С. 36–44. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-36-42
 10. Каровайкина Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М., и др. Скрининг, диагностика и лечение болезни Фабри // Клиническая фармакологическая и терапия. 2019. Т. 28, № 3. С. 68–74. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-68-74
 11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Болезнь Фабри (утв. Минздравом России). 2019–2021 гг. Москва. 2019.
 12. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Мамонов В.Е., и др. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение болезни Гоше». Национальное гематологическое общество, 2014. 21 с.
 13. Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. 26 с.
 14. Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше у взрослых // IV Конгресс гематологов России. 12–14 апреля 2018, Москва. 17 с.
 15. Тао Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М., и др. Терминальная хроническая почечная недостаточность у пациентов с болезнью Фабри // Клиническая фармакологическая и терапия. 2020. Т. 29, № 4. С. 36–43. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-36-43
 16. Чикова И.А., Бучинская Н.В., Костик М.М., и др. Болезнь Фарбера – характеристика заболевания с описанием клинических случаев // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13, № 6. С. 78–84. DOI: 10.18500/1817-7115-2013-13-1-78-84
 17. Aerts J.M., Groener J.E., Kuiper S., et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease // PNAS. 2008. Vol. 105, No. 8. P. 2812–2817. DOI: 10.1073/pnas.0712309105
 18. Asano N., Ishii S., Kizu H., et al. *In vitro* inhibition and intracellular enhancement of lysosomal alpha-galactosidase A activity in Fabry lymphoblasts by 1-deoxygalactonojirimycin and its derivatives // Eur J Biochem. 2000. Vol. 267, No. 13. P. 4179–4186. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01457.x
 19. Auray-Blais C., Cyr D., Ntwari A., et al. Urinary globotriaosylceramide excretion correlates with the genotype in children and adults with Fabry disease // Mol Genet Metab. 2008. Vol. 93, No. 3. P. 331–340. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.10.001
 20. Balendran S., Oliva P., Sansen S., et al. Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease // Clin Genet. 2020. Vol. 97, No. 4. P. 655–660. DOI: 10.1111/cge.13694
 21. Balwani M., Burrow T.A., Charrow J., et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States // Mol Genet Metab. 2016. Vol. 117, No. 2. P. 95–103. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.002
 22. Bar J., Linke T., Ferlinz K., et al. Molecular analysis of acid ceramidase deficiency in patients with Farber disease // Hum Mutat. 2001. Vol. 17, No. 3. P. 199–209. DOI: 10.1002/humu.5
 23. Barton N.W., Brady R.O., Dambrosia J.M., et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease // N Engl J Med. 1991. Vol. 324. P. 1464–1470. DOI: 10.1056/NEJM199105233242104
 24. Baydakova G., Ilyushkina A., Gaffke L., et al. Elevated LysoGb3 Concentration in the Neuronopathic Forms of Mucopolysaccharidoses // Diagnostics. 2020. Vol. 10, No. 3. P. 155. DOI: 10.3390/diagnostics10030155
 25. Baydakova G.V., Ilyushkina A.A., Moiseev S.V., et al. α -Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females // Clin Chim Acta. 2020. Vol. 501. P. 27–32. DOI: 10.1016/j.cca.2019.10.031
 26. Beckmann N., Kadow S., Schumacher F., et al. Pathological manifestations of Farber disease in a new mouse model // A Biol Chem. 2018. Vol. 399, No. 10. P. 1183–1202. DOI: 10.1515/HSZ-2018-0170
 27. Beckmann N., Becker K.A., Kadow S., et al. Acid Sphingomyelinase Deficiency Ameliorates Farber Disease // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, No. 24. P. 6253. DOI: 10.3390/ijms20246253
 28. Bernstein H.S., Bishop D.F., Astrin K.H., et al. Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the alpha-galactosidase gene // J Clin Invest. 1989. Vol. 83, No. 4. P. 1390–1399. DOI: 10.1172/JCI114027
 29. Beutler E., Gelbart T., Kuhl W., et al. Identification of the second common Jewish Gaucher disease mutation make possible population-based screening for the heterozygous state // PNAS. 1992. Vol. 88, No. 23. P. 10544–10547. DOI: 10.1073/pnas.88.23.10544
 30. Beutler E., Gelbart T., Kuhl W., et al. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease // Blood. 1992. Vol. 79, No. 7. P. 1662–1666. DOI: 10.1182/blood.V79.7.1662.bloodjournal7971662
 31. Beutler E., Kay A.C., Saven A., et al. Enzyme-replacement therapy for Gaucher's disease // N Engl J Med. 1991. Vol. 325. P. 1809–1810.

32. Bishop D.F., Calhoun D.H., Bernstein H.S., et al. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme // PNAS. 1986. Vol. 83, No. 13. P. 859–4863. DOI: 10.1073/pnas.83.13.4859
33. Bishop D.F., Kornreich R., Desnick R.J. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3-prime untranslated region // PNAS. 1988. Vol. 85, No. 11. P. 3903–3907. DOI: 10.1073/pnas.85.11.3903
34. Brady R.O., Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease // JAMA. 2000. Vol. 284, No. 21. P. 2771–2775. DOI: 10.1001/jama.284.21.2771
35. Brady R.O., Kanfer J.N., Schapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease // Biochem Biophys Res Commun. 1965. Vol. 18, No. 2. P. 221–225. DOI: 10.1016/0006-291X(65)90743-6
36. Branton M.H., Schiffmann R., Sabnis S.G., et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course // Medicine. 2002. Vol. 81, No. 2. P. 122–138. DOI: 10.1097/00005792-200203000-00003
37. Cable W.J.L., McCluer R.H., Kolodny E.H., Ullman M.D. Fabry disease: detection of heterozygotes by examination of glycolipids in urinary sediment // Neurology. 1982. Vol. 32, No. 10. P. 1139–1145. DOI: 10.1212/WNL.32.10.1139
38. Calhoun D.H., Bishop D.F., Bernstein H.S., et al. Fabry disease: isolation of a cDNA clone encoding human alpha-galactosidase A // PNAS. 1985. Vol. 82, No. 21. P. 7364–7368. DOI: 10.1073/pnas.82.21.7364
39. Capuano I., Garofalo C., Buonanno P., et al. Identifying Fabry patients in dialysis population: prevalence of GLA mutations by renal clinic screening, 1995–2019 // J Nephrol. 2020. Vol. 33. P. 569–581. DOI: 10.1007/s40620-019-00663-6
40. Charrow J., Fraga C., Gu X., et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: the phase 3, randomized, double-blind EDGE trial // Mol Genet Metab. 2018. Vol. 123, No. 3. P. 347–356. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.12.001
41. Christomanou H., Chabas A., Pampols T., Guardiola A. Activator protein deficient Gaucher's disease: a second patient with the newly identified lipid storage disorder // Klin Wochenschr. 1989. Vol. 67. P. 999–1003. DOI: 10.1007/BF01716064
42. Clarke J.T.R. Narrative review: Fabry disease // Ann Intern Med. 2007. Vol. 146, No. 6. P. 425–433. DOI: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00007
43. Davies J.P., Winchester B.G., Malcolm S. Mutation analysis in patients with the typical form of Anderson–Fabry disease // Hum Molec Genet. 1993. Vol. 2, No. 7. P. 1051–1053. DOI: 10.1093/hmg/2.7.1051
44. Desnick R.J., Dawson G., Desnick S.J., et al. Diagnosis of glycosphingolipidoses by urinary-sediment analysis // N Engl J Med. 1971. Vol. 284. P. 739–744. DOI: 10.1056/NEJM197104082841401
45. Devi A.R.R., Gopikrishna M., Ratheesh R., et al. Farber lipogranulomatosis: clinical and molecular genetic analysis reveals a novel mutation in an Indian family // J Hum Genet. 2006. Vol. 51. P. 811–814. DOI: 10.1007/s10038-006-0019-z
46. Dreborg S., Erikson A., Hagberg B. Gaucher disease – Norrbottnian type: I. General clinical description // Eur J Pediatr. 1980. Vol. 133. P. 107–118. DOI: 10.1007/BF00441578
47. Ehlert K., Frosch M., Fehse N., et al. Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment // Pediatr Rheumatol Online J. 2007. Vol. 5. ID15. DOI: 10.1186/1546-0096-5-15
48. Eng C.M., Banikazemi M., Gordon R.E., et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies // Am J Hum Genet. 2001. Vol. 68, No. 3. P. 711–722. DOI: 10.1086/318809
49. Eng C.M., Desnick R.J. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene // Hum Mutat. 1994. Vol. 3, No. 2. P. 103–111. DOI: 10.1002/humu.1380030204
50. Eng C.M., Resnick-Silverman L.A., Niehaus D.J., et al. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease // Am J Hum Genet. 1993. Vol. 53. P. 1186–1197.
51. Enquist I.B., Nilsson E., Ooka A., et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease // PNAS. 2006. Vol. 103, No. 37. P. 13819–13824. DOI: 10.1073/pnas.0606016103
52. Fan J.-Q., Ishii S., Asano N., Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor // Nat Med. 1999. Vol. 5. P. 112–115. DOI: 10.1038/4801
53. Fan Y., Chan T.-N., Chow J.T.Y., et al. High prevalence of Late-Onset Fabry Cardiomyopathy in a cohort of 499 non-selective patients with left ventricular hypertrophy: the Asian Fabry cardiomyopathy high-risk screening study (ASIAN-FAME) // J Clin Med. 2021. Vol. 10, No. 10. ID 2160. DOI: 10.3390/jcm10102160
54. Fellgiebel A., Keller I., Marin D., et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease // Neurology. 2009. Vol. 72, No. 1. P. 63–68. DOI: 10.1212/01.wnl.0000338566.54190.8a
55. Fink J.K., Correll P.H., Perry L.K., et al. Correction glucocerebrosidase deficiency after retrovirus-mediated gene transfer into hematopoietic progenitor cells from patients with Gaucher disease // PNAS. 1990. Vol. 87, No. 6. P. 2334–2338. DOI: 10.1073/pnas.87.6.2334

56. Germain D.P., Charrow J., Desnick R.J., et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease // *J Med Genet.* 2015. Vol. 52, No. 5. P. 353–358. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102797
57. Germain D.P., Weidemann F., Abiose A., et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry // *Genet Med.* 2013. Vol. 15, No. 12. P. 958–965. DOI: 10.1038/gim.2013.53
58. 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. Vol. 19. ID 100454. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2019.100471
59. Germain D.P., Hughes D.A., Nicholls K., et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat // *N Engl J Med.* 2016. Vol. 375, No. 6. P. 545–555. DOI: 10.1056/NEJMOA1510198
60. Golivets L.T., Kruglova O.V., Gusarova E.A., et al. Fabry disease is a hereditary metabolic disease of the nervous system. Main clinical manifestations, problems of diagnosis and treatment // *Nervous diseases Journal.* 2016. Vol. 1. P. 36–46.
61. Gravel R.A., Leung A. Complementation analysis in Gaucher disease using single cell microassay techniques: evidence for a single 'Gaucher gene' // *Hum Genet.* 1983. Vol. 65. P. 112–116. DOI: 10.1007/BF00286645
62. Han T.U., Sam R., Sidransky E. Small Molecule Chaperones for the Treatment of Gaucher Disease and GBA1-Associated Parkinson Disease // *Front Cell Dev Biol.* 2020. Vol. 8. ID271. DOI: 10.3389/fcell.2020.00271
63. Harzer K., Paton B.C., Poulos A., et al. Sphingolipid activator protein deficiency in a 16-week-old atypical Gaucher disease patient and his fetal sibling: biochemical signs of combined sphingolipidoses // *Eur J Pediatr.* 1989. Vol. 149. P. 31–39. DOI: 10.1007/BF02024331
64. Hong C.M., Ohashi T., Yu X.J., et al. Sequence of two alleles responsible for Gaucher disease // *DNA Cell Biol.* 1990. Vol. 9, No. 4. P. 233–241. DOI: 10.1089/dna.1990.9.233
65. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M., et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry // *Ped Res.* 2008. Vol. 64. P. 550–555. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318183f132
66. Horowitz M., Wilder S., Horowitz Z., et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution // *Genomics.* 1989. Vol. 4, No. 1. P. 87–96. DOI: 10.1016/0888-7543(89)90319-4
67. Horowitz M., Zimran A. Mutations causing Gaucher disease // *Hum Mutat.* 1994. Vol. 3, No. 1. P. 1–11. DOI: 10.1002/humu.1380030102
68. Houben E., Holleran W.M., Yaginuma T., et al. Differentiation-associated expression of ceramidase isoforms in cultured keratinocytes and epidermis // *J Lipid Res.* 2006. Vol. 47, No. 5. P. 1063–1070. DOI: 10.1194/jlr.M600001-JLR200
69. Hughes D.A., Nicholls K., Shankar S.P., et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study // *J Med Genet.* 2017. Vol. 54. P. 288–296.
70. Jung S.-C., Han I.P., Limaye A., et al. Adeno-associated viral vector-mediated gene transfer results in long-term enzymatic and functional correction in multiple organs of Fabry mice // *PNAS.* 2001. Vol. 98, No. 5. P. 2676–2681. DOI: 10.1073/pnas.051634498
71. Koch J., Gartner S., Li C.-M., et al. Molecular cloning and characterization of a full-length complementary DNA encoding human acid ceramidase: identification of the first molecular lesion causing Farber disease // *J Biol Chem.* 1996. Vol. 271, No. 51. P. 33110–33115. DOI: 10.1074/jbc.271.51.33110
72. Kornreich R., Bishop D.F., Desnick R.J. The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease // *Trans Assoc Am Phys.* 1989. Vol. 102. P. 30–43.
73. Kostik M.M., Chikova I.A., Avramenko V.V., et al. Farber lipogranulomatosis with predominant joint involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis // *J Inher Metab Dis.* 2013. Vol. 36, No. 6. P. 1079–1080. DOI: 10.1007/s10545-012-9573-z
74. Lai L.-W., Whitehair O., Wu M.-J., et al. Analysis of splice-site mutations of the alpha-galactosidase A gene in Fabry disease // *Clin Genet.* 2003. Vol. 63, No. 6. P. 476–482. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00077.x
75. Li C.-M., Park J.-H., He X., et al. The human acid ceramidase gene (ASAH): structure, chromosomal location, mutation analysis and expression // *Genomics.* 1999. Vol. 62, No. 2. P. 223–231. DOI: 10.1006/geno.1999.5940
76. Liang K.-H., Lu Y.-H., Niu C.-W., et al. The Fabry disease-causing mutation, GLA IVS4+919G>A, originated in Mainland China more than 800 years ago // *J Hum Genet.* 2020. Vol. 65. P. 619–625. DOI: 10.1038/s10038-020-0745-7
77. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females // *J Med Genet.* 2001. Vol. 38, No. 11. P. 769–807. DOI: 10.1136/jmg.38.11.769
78. Matsuzawa F., Aikawa S.-i., Doi H., et al. Fabry disease: correlation between structural changes in α -galactosidase, and clinical and biochemical phenotypes // *Hum Genet.* 2005. Vol. 117. P. 317–328. DOI: 10.1007/s00439-005-1300-5

79. McCafferty E.H., Scott L.J. Migalastat: A Review in Fabry Disease // *Drugs*. 2019. Vol. 79, No. 5. P. 543–554. DOI: 10.1007/s40265-019-01090-4
80. Mehta A., Clarke J.T.R., Giugliani R., et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey // *J Med Genet*. 2009. Vol. 46, No. 8. P. 548–552. DOI: 10.1136/jmg.2008.065904
81. Michaud M., Mauhin W., Belmatoug N., et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice // *Am J Med Sci*. 2020. Vol. 360, No. 6. P. 641–649. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.07.011
82. Miller A., Brown L.K., Pastores G.M., Desnick R.J. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease // *Clin Genet*. 2003. Vol. 63, No. 5. P. 368–376. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00060.x
83. Miller J.J., Kanack A.J., Dahms N.M. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease // *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 1864, No. 1. ID 129437. DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.129437
84. Mistry P.K., Lukina E., Turkia H.B., et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial // *Am J Hematol*. 2017. Vol. 92, No. 11. P. 1170–1176. DOI: 10.1002/ajh.24877
85. Mistry P.K., Balwani M., Charrow J., et al. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry // *Am J Hematol*. 2020. Vol. 95, No. 9. P. 1038–1046. DOI: 10.1002/ajh.25875
86. Moore D.F., Kaneski C.R., Askari H., Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease // *J Neurol Sci*. 2007. Vol. 257, No. 1–2. P. 258–263. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.053
87. Muramatsu T., Sakai N., Yanagihara I., et al. Mutation analysis of the acid ceramidase gene in Japanese patients with Farber disease // *J Inher Metab Dis*. 2002. Vol. 25, No. 7. P. 585–592. DOI: 10.1023/A:1022047408477
88. Nakao S., Kodama C., Takenaka T., et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a 'renal variant' phenotype // *Kidney Int*. 2003. Vol. 64, No. 3. P. 801–807. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x
89. Nakao S., Takenaka T., Maeda M., et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy // *N Engl J Med*. 1995. Vol. 333. P. 288–293. DOI: 10.1056/NEJM199508033330504
90. Nance C.S., Klein C.J., Banikazemi M., et al. Later-onset Fabry disease: an adult variant presenting with the cramp-fasciculation syndrome // *Arch Neurol*. 2006. Vol. 63, No. 3. P. 453–457. DOI: 10.1001/archneur.63.3.453
91. Nguyen T.T., Gin T., Nicholls K., et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre // *Clin Exp Ophthalmol*. 2005. Vol. 33, No. 2. P. 164–168. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2005.00990.x
92. Ohshima T., Murray G.J., Swaim W.D., et al. Alpha-galactosidase A deficient mice: a model of Fabry disease // *PNAS*. 1997. Vol. 94, No. 6. P. 2540–2544. DOI: 10.1073/pnas.94.6.2540
93. Ohshima T., Schiffmann R., Murray G.J., et al. Aging accentuates and bone marrow transplantation ameliorates metabolic defects in Fabry disease mice // *PNAS*. 1999. Vol. 96, No. 11. P. 6423–6427. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6423
94. Pandey M.K., Burrow T.A., Rani R., et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease // *Nature*. 2017. Vol. 543. P. 108–112. DOI: 10.1038/nature21368
95. Park J.-H., Schuchman E.H. Acid ceramidase and human disease // *Biochim Biophys Acta*. 2006. Vol. 1758, No. 12. P. 2133–2138. DOI: 10.1016/j.bbame.2006.08.019
96. Pastores G.M., Thadhani R. Enzyme-replacement therapy for Anderson–Fabry disease // *Lancet*. 2001. Vol. 358, No. 9282. P. 601–603. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05816-0
97. Pentchev P.G., Neumeyer B., Svennerholm L., et al. Immunological and catalytic quantitation of splenic glucocerebrosidase from the three clinical forms of Gaucher disease // *Am J Hum Genet*. 1983. Vol. 35. P. 621–628.
98. Polo G., Burlina A.P., Ranieri E., et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study // *Clin Chem Lab Med*. 2019. Vol. 57, No. 12. P. 1863–1874. DOI: 10.1515/cclm-2018-1301
99. Qin G., Takenaka T., Telsch K., et al. Preselective gene therapy for Fabry disease // *PNAS*. 2001. Vol. 98, No. 6. P. 3428–3433. DOI: 10.1073/pnas.061020598
100. Ramaswami U., Whybra C., Parini R., et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey // *Acta Paediatr*. 2006. Vol. 95, No. 1. P. 86–92. DOI: 10.1080/08035250500275022
101. Ries M., Zielonka M., Ries N., et al. Disasters in Germany and France: An Analysis of the Emergency Events Database from a Pediatric Perspective // *Disaster Med Public Health Prep*. 2019. Vol. 13, No. 5–6. P. 958–965. DOI: 10.1017/DMP.2019.24
102. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U., et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study // *Stroke*. 2013. Vol. 44, No. 2. P. 340–349. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.663708

103. Rolfs A., Bottcher T., Zschiesche M., et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study // *Lancet*. 2006. Vol. 366, No. 9499. P. 1794–1796. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67635-0
104. Schiffmann R. Fabry disease // *Pharm Ther*. 2009. Vol. 122, No. 1. P. 65–77. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.01.003
105. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. III, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2001. Vol. 285, No. 21. P. 2743–2749. DOI: 10.1001/jama.285.21.2743
106. Schiffmann R., Murray G.J., Treco D., et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease // *PNAS*. 2000. Vol. 97, No. 1. P. 365–370. DOI: 10.1073/pnas.97.1.365
107. Schiffmann R., Ries M., Blankenship D., et al. Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa // *Genet Med*. 2013. Vol. 15, No. 12. P. 983–989. DOI: 10.1038/gim.2013.56
108. Schnabel D., Schroder M., Furst W., et al. Simultaneous deficiency of sphingolipid activator protein 1 and 2 is caused by a mutation in the initiation codon of their common gene // *J Biol Chem*. 1992. Vol. 267. P. 3312–3315. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)50733-5
109. Schnabel D., Schroder M., Sandhoff K. Mutation in the sphingolipid activator protein-2 in a patient with variant of Gaucher disease // *FEBS Lett*. 1991. Vol. 284, No. 1. P. 57–59. DOI: 10.1016/0014-5793(91)80760-Z
110. Shafit-Zagardo B., Devine E.A., Smith M., et al. Assignment of the gene for acid beta-glucosidase to human chromosome 1 // *Am J Hum Genet*. 1981. Vol. 33. P. 564–575.
111. Sidransky E., Bottler A., Stubblefield B., Ginns E.I. DNA mutational analyses of type I and type 3 Gaucher patients: How well do mutation predicts phenotype? // *Hum Mutat*. 1994. Vol. 3, No. 1. P. 25–28. DOI: 10.1002/humu.1380030105
112. Sorge J., Kuhl W., West C., Beutler E. Complete correction of the enzymatic defects of type 1 Gaucher disease fibroblasts by retrovirus-mediated gene transfer // *PNAS*. 1987. Vol. 84, No. 4. P. 906–909. DOI: 10.1073/pnas.84.4.906
113. Sorge J., West C., Westwood B., Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA // *PNAS*. 1985. Vol. 82, No. 21. P. 7289–7293. DOI: 10.1073/pnas.82.21.7289
114. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M., et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening // *Am J Hum Genet*. 2006. Vol. 79, No. 1. P. 31–40. DOI: 10.1086/504601
115. Sun Y., Ran H., Zamzow M., et al. Specific saposin C deficiency: CNS impairment and acid beta-glucosidase effects in the mouse // *Hum Mol Genet*. 2010. Vol. 19, No. 4. P. 634–647. DOI: 10.1093/hmg/ddp531
116. Tajima Y., Kawashima I., Tsukimura T., et al. Use of a modified alpha-N-acetylgalactosaminidase in the development of enzyme replacement therapy for Fabry disease // *Am J Hum Genet*. 2009. Vol. 85, No. 5. P. 569–580. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.09.016
117. Takahashi H., Hirai Y., Migita M., et al. Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer // *PNAS*. 2002. Vol. 99, No. 21. P. 13777–13782. DOI: 10.1073/pnas.222221899
118. Takenaka T., Murray G.J., Qin G., et al. Long-term enzyme correction and lipid reduction in multiple organs of primary and secondary transplanted Fabry mice receiving transduced bone marrow cells // *PNAS*. 2000. Vol. 97, No. 13. P. 7515–7520. DOI: 10.1073/pnas.120177997
119. Testai F.D., Gorelick P.B. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes // *Arch Neurol*. 2010. Vol. 67, No. 1. P. 19–24. DOI: 10.1001/archneurol.2009.309
120. Tsuji S., Choudary P.V., Martin B.M., et al. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease // *N Engl J Med*. 1987. Vol. 316. P. 570–575. DOI: 10.1056/NEJM198703053161002
121. Tytki-Szymanska A., Czartoryska B., Vanier M.-T., et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency // *Clin Genet*. 2007. Vol. 72, No. 6. P. 538–542. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00899.x
122. van der Veen S.J., Hollak C.E.M., van Kuilenburg A.B.P., Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease // *J Inherit Metab Dis*. 2020. Vol. 43, No. 5. P. 908–921. DOI: 10.1002/jimd.12228
123. van Weely S., van den Berg M., Barranger J.A., et al. Role of pH in determining the cell-type-specific residual activity of glucocerebrosidase in type I Gaucher disease // *J Clin Invest*. 1993. Vol. 91, No. 3. P. 1167–1175. DOI: 10.1172/JCI116276
124. Vardarli I., Rischpler C., Herrmann K., Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease // *Ther Clin Risk Manag*. 2020. Vol. 16. P. 551–558. DOI: 10.2147/TCRM.S247814
125. Wagemaker G. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Inherited Immune and Lysosomal Enzyme Deficiencies // *Cell Ther Transplant*. 2016. Vol. 5, No. 4. P. 56–62. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2016-5-4-56-62
126. Walia J.S., Neschadim A., Lopez-Perez O., et al. Autologous transplantation of lentivector/acid ceramidase-transduced hematopoietic cells in nonhuman

- primates // *Hum Gene Ther.* 2011. Vol. 22, No. 6. P. 679–687. DOI: 10.1089/hum.2010.195
127. Walley A.J., Barth M.L., Ellis I., et al. Gaucher's disease in the United Kingdom: screening non-jewish patients for the two common mutations // *J Med Genet.* 1993. Vol. 30, No. 4. P. 280–283. DOI: 10.1136/jmg.30.4.280
 128. Wang R.Y., Lelis A., Mirocha J., Wilcox W.R. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life // *Genet Med.* 2007. Vol. 9, No. 1. P. 34–45. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31802d8321
 129. Wanner C., Arad M., Baron R., et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease // *Molec Genet Metab.* 2018. Vol. 124, No. 3. P. 189–203. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.06.004
 130. Wilcox W.R., Banikazemi M., Guffon N., et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease // *Am J Hum Genet.* 2004. Vol. 75, No. 1. P. 65–74. DOI: 10.1086/422366
 131. Yates P., Morse C., Standen G.R. Gaucher's disease and acquired coagulopathy // *Clin Lab Haemat.* 1992. Vol. 14, No. 4. P. 331–334. DOI: 10.1111/j.1365-2257.1992.tb00109.x
 132. Zeidan H.Y., Pettus B.J., Elojeimy S., et al. Acid ceramidase but not acid sphingomyelinase is required for tumor necrosis factor induced PGE2 production // *J Biol Chem.* 2006. Vol. 281, No. 34. P. 24695–24703. DOI: 10.1074/jbc.M604713200
 133. Zimran A., Gelbart T., Westwood B., et al. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews // *Am J Hum Genet.* 1991. Vol. 49. P. 855–859.
 - Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(6):107–125. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED126107-125
 6. Azarov MV, Kupatadze DD, Nabokov VV, et al. A clinical case of extremely severe major venous dysplasia in a child. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(2):73–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12285-89
 7. Gorbunova VN, Buchinskaya NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(3):69–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12369-83
 8. Gorbunova VN, Buchinskaya NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(4):69–81. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12469-81
 9. Zhuravleva MV, Khimich TV, Gagarina YuV, Kotrovskiy VA. Clinical and economic impact of screening for Fabry disease in children from high risk groups. *Klinicheskaya farmakologicheskaya i terapiya.* 2021;30(1):36–44. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-36-42
 10. Karovaiikina EA, Moiseev AS, Bulanov NM, et al. Screening, diagnosis and treatment of Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologicheskaya i terapiya.* 2019;28(3):68–74. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-68-74
 11. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. *Klinicheskie rekomendatsii bolezni Fabri (utv. Minzdravom Rossii).* 2019–2021 g. Moscow; 2019. (In Russ.)
 12. Lukina EA, Sysoeva EP, Mamonov VE, et al. *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii "Diagnostika i lechenie bolezni Goshe".* Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo, 2014. 21 p. (In Russ.)
 13. Novikov PV, Asanov AY, Kopishinskaya SV, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Fabri.* Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2015. 26 p. (In Russ.)
 14. Savchenko VG. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Goshe u vzroslykh. *IV Congress of Hematologists of Russia.* 2018 Apr 12–14, Moscow. 17 p. (In Russ.)
 15. Tao EA, Moiseev AS, Bulanov NM, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologicheskaya i terapiya.* 2020;29(4):36–43. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-36-43
 16. Chikova IA, Buchinskaya NV, Kostik MM, et al. Farber disease – disease description with case reports. *Current Pediatrics.* 2014;13(6):78–84. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v13i6.1207
 17. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *PNAS.* 2008;105(8):2812–2817. DOI: 10.1073/pnas.0712309105
 18. Asano N, Ishii S, Kizu H, et al. *In vitro* inhibition and intracellular enhancement of lysosomal alpha-galactosidase A activity in Fabry lympho-

REFERENCES

1. Karpishchenko AI, Alekseev VV, Alipov AN. *Meditinskije laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike v 2-kh tomakh.* Vol. 2. Moscow: GEHOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)
2. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, et al. Managing Children with Gaucher Disease: Modern Clinical Recommendations. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(3):244–250. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v13i3.1574
3. Gorbunova VN. Molecular genetics – a way to the individual personalized medicine. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2013;4(1):115–121. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED41115-121
4. Gorbunova VN, Baranov VS. *Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolovaniy.* Saint Petersburg: Spetsial'naya literatura, 1997. 287 p. (In Russ.)
5. Gorbunova VN, Buchinskaya NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis types IV, VI, and VII – Morquio, Maroto-Lamy and Sly syndrome.

- blasts by 1-deoxygalactonojirimycin and its derivatives. *Eur J Biochem.* 2000;267(13):4179–4186. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01457.x
19. Auray-Blais C, Cyr D, Ntwari A, et al. Urinary globotriaosylceramide excretion correlates with the genotype in children and adults with Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2008;93(3):331–340. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.10.001
 20. Balendran S, Oliva P, Sansen S, et al. Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease. *Clin Genet.* 2020;97(4):655–660. DOI: 10.1111/cge.13694
 21. Balwani M, Burrow TA, Charrow J, et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. *Mol Genet Metab.* 2016;117(2):95–103. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.002
 22. Bar J, Linke T, Ferlinz K, et al. Molecular analysis of acid ceramidase deficiency in patients with Farber disease. *Hum Mutat.* 2001;17(3):199–209. DOI: 10.1002/humu.5
 23. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1464–1470. DOI: 10.1056/NEJM199105233242104
 24. Baydakova G, Ilyushkina A, Gaffke L, et al. Elevated LysoGb3 Concentration in the Neuronopathic Forms of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics.* 2020;10(3):155. DOI: 10.3390/diagnostics10030155
 25. Baydakova GV, Ilyushkina AA, Moiseev SV, et al. α -Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females. *Clin Chim Acta.* 2020;501:27–32. DOI: 10.1016/j.cca.2019.10.031
 26. Beckmann N, Kadow S, Schumacher F, et al. Pathological manifestations of Farber disease in a new mouse model. *A Biol Chem.* 2018;399(10):1183–1202. DOI: 10.1515/HSZ-2018-0170
 27. Beckmann N, Becker KA, Kadow S, et al. Acid Sphingomyelinase Deficiency Ameliorates Farber Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6253. DOI: 10.3390/ijms20246253
 28. Bernstein HS, Bishop DF, Astrin KH, et al. Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the alpha-galactosidase gene. *J Clin Invest.* 1989;83(4):1390–1399. DOI: 10.1172/JCI114027
 29. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, et al. Identification of the second common Jewish Gaucher disease mutation make possible population-based screening for the heterozygous state. *PNAS.* 1992;88(23):10544–10547. DOI: 10.1073/pnas.88.23.10544
 30. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, et al. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. *Blood.* 1992;79(7):1662–1666. DOI: 10.1182/blood.V79.7.1662.bloodjournal7971662
 31. Beutler E, Kay AC, Saven A, et al. Enzyme-replacement therapy for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;325:1809–1810.
 32. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, et al. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *PNAS.* 1986;83(13):859–4863. DOI: 10.1073/pnas.83.13.4859
 33. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3-prime untranslated region. *PNAS.* 1988;85(11):3903–3907. DOI: 10.1073/pnas.85.11.3903
 34. Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA.* 2000;284(21):2771–2775. DOI: 10.1001/jama.284.21.2771
 35. Brady RO, Kanfer JN, Schapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;18(2):221–225. DOI: 10.1016/0006-291X(65)90743-6
 36. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine.* 2002;81(2):122–138. DOI: 10.1097/00005792-200203000-00003
 37. Cable WJL, McCluer RH, Kolodny EH, Ullman MD. Fabry disease: detection of heterozygotes by examination of glycolipids in urinary sediment. *Neurology.* 1982;32(10):1139–1145. DOI: 10.1212/WNL.32.10.1139
 38. Calhoun DH, Bishop DF, Bernstein HS, et al. Fabry disease: isolation of a cDNA clone encoding human alpha-galactosidase A. *PNAS.* 1985;82(21):7364–7368. DOI: 10.1073/pnas.82.21.7364
 39. Capuano I, Garofalo C, Buonanno P, et al. Identifying Fabry patients in dialysis population: prevalence of GLA mutations by renal clinic screening, 1995–2019. *J Nephrol.* 2020;33:569–581. DOI: 10.1007/s40620-019-00663-6
 40. Charrow J, Fraga C, Gu X, et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: the phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet Metab.* 2018;123(3):347–356. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.12.001
 41. Christomanou H, Chabas A, Pampols T, Guardiola A. Activator protein deficient Gaucher's disease: a second patient with the newly identified lipid storage disorder. *Klin Wochenschr.* 1989;67:999–1003. DOI: 10.1007/BF01716064
 42. Clarke JTR. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):425–433. DOI: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00007
 43. Davies JP, Winchester BG, Malcolm S. Mutation analysis in patients with the typical form of Anderson–Fabry

- disease. *Hum Molec Genet.* 1993;2(7):1051–1053. DOI: 10.1093/hmg/2.7.1051
44. Desnick RJ, Dawson G, Desnick SJ, et al. Diagnosis of glycosphingolipidoses by urinary-sediment analysis. *N Engl J Med.* 1971;284:739–744. DOI: 10.1056/NEJM197104082841401
45. Devi ARR, Gopikrishna M, Ratheesh R, et al. Farber lipogranulomatosis: clinical and molecular genetic analysis reveals a novel mutation in an Indian family. *J Hum Genet.* 2006;51:811–814. DOI: 10.1007/s10038-006-0019-z
46. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease – Norrbottnian type: I. General clinical description. *Eur J Pediatr.* 1980;133:107–118. DOI: 10.1007/BF00441578
47. Ehler K, Frosch M, Fehse N, et al. Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2007;5:15. DOI: 10.1186/1546-0096-5-15
48. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):711–722. DOI: 10.1086/318809
49. Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat.* 1994;3(2):103–111. DOI: 10.1002/humu.1380030204
50. Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, et al. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 1993;53:1186–1197.
51. Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *PNAS.* 2006;103(37):13819–13824. DOI: 10.1073/pnas.0606016103
52. Fan J-Q, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nat Med.* 1999;5:112–115. DOI: 10.1038/4801
53. Fan Y, Chan T-N, Chow JTY, et al. High prevalence of Late-Onset Fabry Cardiomyopathy in a cohort of 499 non-selective patients with left ventricular hypertrophy: the Asian Fabry cardiomyopathy high-risk screening study (ASIAN-FAME). *J Clin Med.* 2021;10(10):2160. DOI: 10.3390/jcm10102160
54. Fellgiebel A, Keller I, Marin D, et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology.* 2009;72(1):63–68. DOI: 10.1212/01.wnl.0000338566.54190.8a
55. Fink JK, Correll PH, Perry LK, et al. Correction glucocerebrosidase deficiency after retrovirus-mediated gene transfer into hematopoietic progenitor cells from patients with Gaucher disease. *PNAS.* 1990;87(6):2334–2338. DOI: 10.1073/pnas.87.6.2334
56. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015;52(5):353–358. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102797
57. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2013;15(12):958–965. DOI: 10.1038/gim.2013.53
58. Germain DP, Elliott PM, 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;19:100454. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2019.100471
59. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545–555. DOI: 10.1056/NEJMOA1510198
60. Golivets LT, Kruglova OV, Gusarova EA, et al. Fabry disease is a hereditary metabolic disease of the nervous system. Main clinical manifestations, problems of diagnosis and treatment. *Nervous diseases Journal.* 2016;1:36–46.
61. Gravel RA, Leung A. Complementation analysis in Gaucher disease using single cell microassay techniques: evidence for a single 'Gaucher gene'. *Hum Genet.* 1983;65:112–116. DOI: 10.1007/BF00286645
62. Han TU, Sam R, Sidransky E. Small Molecule Chaperones for the Treatment of Gaucher Disease and GBA1-Associated Parkinson Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:271. DOI: 10.3389/fcell.2020.00271
63. Harzer K, Paton BC, Poulos A, et al. Sphingolipid activator protein deficiency in a 16-week-old atypical Gaucher disease patient and his fetal sibling: biochemical signs of combined sphingolipidoses. *Eur J Pediatr.* 1989;149:31–39. DOI: 10.1007/BF02024331
64. Hong CM, Ohashi T, Yu XJ, et al. Sequence of two alleles responsible for Gaucher disease. *DNA Cell Biol.* 1990;9(4):233–241. DOI: 10.1089/dna.1990.9.233
65. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Ped Res.* 2008;64:550–555. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318183f132
66. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics.* 1989;4(1):87–96. DOI: 10.1016/0888-7543(89)90319-4
67. Horowitz M, Zimran A. Mutations causing Gaucher disease. *Hum Mutat.* 1994;3(1):1–11. DOI: 10.1002/humu.1380030102
68. Houben E, Holleran WM, Yaginuma T, et al. Differentiation-associated expression of ceramidase

- isoforms in cultured keratinocytes and epidermis. *J Lipid Res.* 2006;47(5):1063–1070. DOI: 10.1194/jlr.M600001-JLR200
69. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017;54:288–296.
 70. Jung S-C, Han IP, Limaye A, et al. Adeno-associated viral vector-mediated gene transfer results in long-term enzymatic and functional correction in multiple organs of Fabry mice. *PNAS.* 2001;98(5):2676–2681. DOI: 10.1073/pnas.051634498
 71. Koch J, Gartner S, Li C-M, et al. Molecular cloning and characterization of a full-length complementary DNA encoding human acid ceramidase: identification of the first molecular lesion causing Farber disease. *J Biol Chem.* 1996;271(51): 33110–33115. DOI: 10.1074/jbc.271.51.33110
 72. Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ. The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease. *Trans Assoc Am Phys.* 1989;102:30–43.
 73. Kostik MM, Chikova IA, Avramenko VV, et al. Farber lipogranulomatosis with predominant joint involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(6):1079–1080. DOI: 10.1007/s10545-012-9573-z
 74. Lai L-W, Whitehair O, Wu M-J, et al. Analysis of splice-site mutations of the alpha-galactosidase A gene in Fabry disease. *Clin Genet.* 2003;63(6):476–482. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00077.x
 75. Li C-M, Park J-H, He X, et al. The human acid ceramidase gene (ASAH): structure, chromosomal location, mutation analysis and expression. *Genomics.* 1999;62(2):223–231. DOI: 10.1006/geno.1999.5940
 76. Liang K-H, Lu Y-H, Niu C-W, et al. The Fabry disease-causing mutation, GLA IVS4+919G>A, originated in Mainland China more than 800 years ago. *J Hum Genet.* 2020;65:619–625. DOI: 10.1038/s10038-020-0745-7
 77. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001;38(11):769–807. DOI: 10.1136/jmg.38.11.769
 78. Matsuzawa F, Aikawa S-i, Doi H, et al. Fabry disease: correlation between structural changes in α -galactosidase, and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Genet.* 2005;117:317–328. DOI: 10.1007/s00439-005-1300-5
 79. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs.* 2019;79(5):543–554. DOI: 10.1007/s40265-019-01090-4
 80. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2009;46(8):548–552. DOI: 10.1136/jmg.2008.065904
 81. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci.* 2020;360(6):641–649. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.07.011
 82. Miller A, Brown LK, Pastores GM, Desnick RJ. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. *Clin Genet.* 2003;63(5): 368–376. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00060.x
 83. Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1864;(1):129437. DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.129437
 84. Mistry PK, Lukina E, Turkia HB, et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. *Am J Hematol.* 2017;92(11):1170–1176. DOI: 10.1002/ajh.24877
 85. Mistry PK, Balwani M, Charrow J, et al. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2020;95(9):1038–1046. DOI: 10.1002/ajh.25875
 86. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci.* 2007;257(1–2):258–263. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.053
 87. Muramatsu T, Sakai N, Yanagihara I, et al. Mutation analysis of the acid ceramidase gene in Japanese patients with Farber disease. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25(7): 585–592. DOI: 10.1023/A:1022047408477
 88. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a 'renal variant' phenotype. *Kidney Int.* 2003;64(3):801–807. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x
 89. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:288–293. DOI: 10.1056/NEJM199508033330504
 90. Nance CS, Klein CJ, Banikazemi M, et al. Later-onset Fabry disease: an adult variant presenting with the cramp-fasciculation syndrome. *Arch Neurol.* 2006;63(3):453–457. DOI: 10.1001/archneur.63.3.453
 91. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33(2):164–168. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2005.00990.x
 92. Ohshima T, Murray GJ, Swaim WD, et al. Alpha-galactosidase A deficient mice: a model of Fabry disease. *PNAS.* 1997;94(6):2540–2544. DOI: 10.1073/pnas.94.6.2540

93. Ohshima T, Schiffmann R, Murray GJ, et al. Aging accentuates and bone marrow transplantation ameliorates metabolic defects in Fabry disease mice. *PNAS*. 1999;96(11):6423–6427. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6423
94. Pandey MK, Burrow TA, Rani R, et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. *Nature*. 2017;543:108–112. DOI: 10.1038/nature21368
95. Park J-H, Schuchman EH. Acid ceramidase and human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758(12):2133–2138. DOI: 10.1016/j.bbame.2006.08.019
96. Pastores GM, Thadhani R. Enzyme-replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet*. 2001;358(9282):601–603. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05816-0
97. Pentchev PG, Neumeyer B, Svennerholm L, et al. Immunological and catalytic quantitation of splenic glucocerebrosidase from the three clinical forms of Gaucher disease. *Am J Hum Genet*. 1983;35:621–628.
98. Polo G, Burlina AP, Ranieri E, et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(12):1863–1874. DOI: 10.1515/cclm-2018-1301
99. Qin G, Takenaka T, Telsch K, et al. Preselective gene therapy for Fabry disease. *PNAS*. 2001;98(6):3428–3433. DOI: 10.1073/pnas.061020598
100. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr*. 2006;95(1):86–92. DOI: 10.1080/08035250500275022
101. Ries M, Zielonka M, Ries N, et al. Disasters in Germany and France: An Analysis of the Emergency Events Database from a Pediatric Perspective. *Disaster Med Public Health Prep*. 2019;13(5–6):958–965. DOI: 10.1017/DMP.2019.24
102. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013;44(2):340–349. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.663708
103. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2006;366(9499):1794–1796. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67635-0
104. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharm Ther*. 2009;122(1):65–77. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.01.003
105. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(21):2743–2749. DOI: 10.1001/jama.285.21.2743
106. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *PNAS*. 2000;97(1):365–370. DOI: 10.1073/pnas.97.1.365
107. Schiffmann R, Ries M, Blankenship D, et al. Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa. *Genet Med*. 2013;15(12):983–989. DOI: 10.1038/gim.2013.56
108. Schnabel D, Schroder M, Furst W, et al. Simultaneous deficiency of sphingolipid activator protein 1 and 2 is caused by a mutation in the initiation codon of their common gene. *J Biol Chem*. 1992;267:3312–3315. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)50733-5
109. Schnabel D, Schroder M, Sandhoff K. Mutation in the sphingolipid activator protein-2 in a patient with variant of Gaucher disease. *FEBS Lett*. 1991;284(1):57–59. DOI: 10.1016/0014-5793(91)80760-Z
110. Shafit-Zagardo B, Devine EA, Smith M, et al. Assignment of the gene for acid beta-glucosidase to human chromosome 1. *Am J Hum Genet*. 1981;33:564–575.
111. Sidransky E, Bottler A, Stubblefield B, Ginns EI. DNA mutational analyses of type I and type 3 Gaucher patients: How well do mutation predicts phenotype? *Hum Mutat*. 1994;3(1):25–28. DOI: 10.1002/humu.1380030105
112. Sorge J, Kuhl W, West C, Beutler E. Complete correction of the enzymatic defects of type 1 Gaucher disease fibroblasts by retrovirus-mediated gene transfer. *PNAS*. 1987;84(4):906–909. DOI: 10.1073/pnas.84.4.906
113. Sorge J, West C, Westwood B, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. *PNAS*. 1985;82(21):7289–7293. DOI: 10.1073/pnas.82.21.7289
114. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31–40. DOI: 10.1086/504601
115. Sun Y, Ran H, Zamzow M, et al. Specific saposin C deficiency: CNS impairment and acid beta-glucosidase effects in the mouse. *Hum Mol Genet*. 2010;19(4):634–647. DOI: 10.1093/hmg/ddp531
116. Tajima Y, Kawashima I, Tsukimura T, et al. Use of a modified alpha-N-acetylgalactosaminidase in the development of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2009;85(5):569–580. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.09.016
117. Takahashi H, Hirai Y, Migita M, et al. Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer. *PNAS*. 2002;99(21):13777–13782. DOI: 10.1073/pnas.222221899
118. Takenaka T, Murray GJ, Qin G, et al. Long-term enzyme correction and lipid reduction in multiple organs of primary and secondary transplanted Fabry mice receiving transduced bone marrow cells. *PNAS*. 2000;97(13):7515–7520. DOI: 10.1073/pnas.120177997

119. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol.* 2010;67(1):19–24. DOI: 10.1001/archneurol.2009.309
120. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, et al. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1987;316:570–575. DOI: 10.1056/NEJM198703053161002
121. Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Vanier M-T, et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin Genet.* 2007;72(6):538–542. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00899.x
122. Van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(5):908–921. DOI: 10.1002/jimd.12228
123. van Weely S, van den Berg M, Barranger JA, et al. Role of pH in determining the cell-type-specific residual activity of glucocerebrosidase in type I Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1993;91(3):1167–1175. DOI: 10.1172/JCI116276
124. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:551–558. DOI: 10.2147/TCRM.S247814
125. Wagemaker G. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Inherited Immune and Lysosomal Enzyme Deficiencies. *Cell Ther Transplant.* 2016;5(4):56–62. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2016-5-4-56-62
126. Walia JS, Neschadim A, Lopez-Perez O, et al. Autologous transplantation of lentivector/acid ceramidase-transduced hematopoietic cells in nonhuman primates. *Hum Gene Ther.* 2011;22(6):679–687. DOI: 10.1089/hum.2010.195
127. Walley AJ, Barth ML, Ellis I, et al. Gaucher's disease in the United Kingdom: screening non-jewish patients for the two common mutations. *J Med Genet.* 1993;30(4):280–283. DOI: 10.1136/jmg.30.4.280
128. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med.* 2007;9(1):34–45. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31802d8321
129. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Molec Genet Metab.* 2018;124(3):189–203. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.06.004
130. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 2004;75(1):65–74. DOI: 10.1086/422366
131. Yates P, Morse C, Standen GR. Gaucher's disease and acquired coagulopathy. *Clin Lab Haemat.* 1992;14(4):331–334. DOI: 10.1111/j.1365-2257.1992.tb00109.x
132. Zeidan HY, Pettus BJ, Elojeimy S, et al. Acid ceramidase but not acid sphingomyelinase is required for tumor necrosis factor induced PGE2 production. *J Biol Chem.* 2006;281(34):24695–24703. DOI: 10.1074/jbc.M604713200
133. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, et al. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet.* 1991;49:855–859.

◆ Информация об авторах

*Виктория Николаевна Горбунова — д-р биол. наук, профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vngor@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская — канд. мед. наук, педиатр, врач-генетик консультативного отделения. СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Григорий Аркадьевич Янус — канд. мед. наук, младший научный сотрудник кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: janus365dd@gmail.com

Михаил Михайлович Костик — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru

◆ Information about the authors

*Victoria N. Gorbunova — PhD, Dr. Biol. Sci., Professor, Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vngor@mail.ru

Natalia V. Buchinskaia — MD, PhD, Pediatrician, Geneticist of Consulting Department. St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Grigori A. Janus — PhD, Junior Researcher of the Department of General and Molecular Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: janus365dd@gmail.com

Mikhail M. Kostik — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author