

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «16» августа 2023 года
Протокол №186

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) по МКБ-10:

Код	МКБ-10
E75.2	Другие сфинголипидозы, болезнь Фабри (Андерсона - Фабри)

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2022 год)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	—	Аланинаминотрансфераза
АСТ	—	Аспартатаминотрансфераза
БРА	—	блокаторы рецепторов ангиотензина
Б/хАК	—	биохимический анализ крови
БФ	—	болезнь Фабри
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
иАПФ	—	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
КТ	—	компьютерная томография
ЛБН	—	лизосомные болезни накопления
ЛС	—	лекарственные средства
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
НПВС	—	нестероидные противовоспалительные средства
ОАК	—	общий анализ крови
ОАМ	—	общий анализ мочи
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
УД	—	уровень доказательности
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
УЗДГ	—	ультразвуковая доплерография
ФЗТ	—	ферментная заместительная терапия
ХБП	—	хроническая болезнь почек
ХПН	—	хроническая почечная недостаточность

ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭНМГ	–	Электронейромиография
Эхо-КГ	–	Эхокардиография
ЭЭГ	–	Электроэнцефалография
альфа-Gal A	–	альфа галактозидаза А
lyso-Gb3	–	Глоботриаозилсфингозин
Gb3	–	Глоботриаозилцерамид

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, педиатры, терапевты, следующие специалисты детского и взрослого профиля: невролог, кардиолог, ревматолог, нефролог, генетик, гастроэнтеролог, дерматолог, офтальмолог, оториноларинголог, сурдолог, психотерапевт, психолог.

1.5. Категория пациентов: дети, взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение ^[1,2,3]: Болезнь Фабри – прогрессирующее X-сцепленное заболевание, опосредованное мутацией гена α -галактозидазы А (GLA), вызывающей снижение активности лизосомного фермента α -галактозидазы А (α -GLA A). Дефицит данного фермента приводит к накоплению определенного типа липидов таких как, глоботриаозилцерамида (Gb3) и глоботриаозилсфингозина (lyso-Gb3) в различных органах и тканях, и развитию мультисистемного заболевания.

Заболевание носит прогрессирующий мультисистемный характер, характеризуется снижением качества и продолжительности жизни. Без соответствующего лечения смертельный исход, как правило, наступает на 4-5-м десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности [4,5,6].

1.8 Классификация [7, 8, 9]:

- типичная (классическая) форма – раннее начало в детском возрасте, прогрессирующее течение с полиорганным, мультисистемным поражением;
- атипичная (неклассическая) форма – заболевание с поздним началом и с поражением одного или нескольких органов (изолированное поражение сосудов головного мозга, сердца, почек).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ**

2.1 Диагностические критерии:

Диагноз БФ устанавливается на основании совокупности анамнестических и клинических данных, данных семейного анамнеза, результатов лабораторного исследования (биохимических и молекулярно-генетических исследований) [2, 7, 9].

Типичный вариант БФ легче диагностировать при наличии мультисистемного заболевания с поражением почек, сердца, кожи, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, органа зрения. При атипичном варианте БФ поражение сердца или почек может быть единственным проявлением заболевания. У таких пациентов отсутствуют какие-либо симптомы заболевания в детском возрасте. Диагностировать атипичные варианты БФ можно только путем скрининга групп риска. Предполагать БФ следует у всех пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка неясного происхождения, с хронической болезнью почек неясного происхождения и инсультом, неизвестной этиологии и/или развившемся в молодом возрасте (до 55 лет) [10-12].

Жалобы и анамнез:

- характерные черты болезни Фабри включают эпизоды болей, жжения, особенно в конечностях (акропарестезии); темно-красных пятен на коже (ангиокератом); пониженная способность к потоотделению или ее отсутствие (гипогидроз/ангидроз);
- помутнение роговицы или вихреобразная кератопатия-спиралевидные участки изменения в роговице, напоминающие пучок листьев или лепестков в конце стебля, извитость сосудов сетчатки или конъюнктивы;
- проблемы с желудочно-кишечным трактом; звон в ушах (тиннитус) и потеря слуха;
- болезнь Фабри также включает потенциально опасные для жизни осложнения, с повышенным риском преждевременной смерти, включая терминальную стадию почечной недостаточности, гипертрофическую кардиомиопатию и цереброваскулярные события.

Спектр возможных жалоб у пациентов с БФ может быть весьма широким и зависит от формы заболевания (типичной или атипичной), пола пациента (у женщин заболевание обычно протекает в более легкой и стертой форме), возраста манифестации болезни и индивидуальных особенностей течения заболевания. Фактически с детского возраста беспокоят нижеперечисленные жалобы [7-23].

Анамнестические события:

- утомляемость;
- депрессия;
- ангиокератома «ниже пояса»: на ягодицах, пояснице, половых органах, на нижних конечностях;
- снижение слуха, шум в ушах;
- головокружения;
- боли в кистях и стопах (мучительное чувство покалывания или «ползания мурашек» в конечностях, больше в кистях и стопах (акропарестезии);
- повышение чувствительности с локализацией в области стоп и кистей;
- боли в суставах конечностей, бедрах и голеньях;
- болевые кризы (это характерное отличие от других болевых полиневропатий тонких волокон в пользу БФ);
- боли в животе;
- лихорадка неясного генеза;
- плохая переносимость холода и жары;
- гипо- или ангидроз;
- хроническая диарея;
- перенесенный инсульт/инсульты;
- признаки поражения почек (полиурия, полидипсия, протеинурия, повышение сывороточного уровня креатинина);
- признаки поражение сердечно-сосудистой системы (боли в сердце, перебои, изменения на ЭКГ);
- катаракта;
- помутнение роговицы.
- отягощенный семейный анамнез (боли в конечностях, ранние инсульты, инфаркты, хроническая болезнь почек (ХБП) у родственников первой (родители, сестры, братья и дети пациента) и второй линии родства (дедушки, бабушки, тети и дяди пациента), или факт смерти близких родственников в молодом возрасте со сходными клиническими проявлениями).

Физикальное обследование: [7-32].

Таблица 1. Клинические проявления БФ

Орган/система	Клинические проявления БФ
Детский возраст	
Периферическая нервная система	Нейропатическая боль, изнуряющая, хроническая (70-80%); Акропарестезии, парестезии/дизестезии;

	Кризисы Фабри— приступы сильной, колющей, выраженной боли в проекции ладоней и стоп, иррадиирующей в проксимальные отделы конечностей длительностью от нескольких часов до нескольких суток с возраста от 2-х лет жизни;
Центральная нервная система	С 12 лет возможно развитие ТИА (протромботические, окклюзионные нарушения); Судороги; Головные боли, головокружение. Когнитивные и поведенческие расстройства.
Вегетативная нервная система	Гипогидроз/ангидроз; Ортостатическая гипотензия; Спазмы в животе; Лихорадка; Снижение толерантности к жаре/холоду.
Патология почек	В возрасте 4-16 лет - альбуминурия, протеинурия, изостенурия; Снижение концентрационной способности почек, полиурия, полидипсия; Снижение скорости клубочковой фильтрации Прогрессирование почечной патологии (мужчины, женщин) до терминальной стадии почечной недостаточности. Артериальная (симптоматическая, почечная) гипертензия.
Кожный синдром	Ангиокератомы (с 5-13 лет) расположены группами, одиночно на бедрах, ягодицах, в паховых областях, нижней части живота и половых органах; также на слизистых - конъюнктивы, рта
Желудочно-кишечные расстройства	Нарушение моторики ЖКТ (спастические боли, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, потеря в весе)
Взрослый возраст	
Внешний вид	Для гомозиготных пациентов мужского пола характерны: выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры; выступающая нижняя челюсть; увеличенные губы; Вес (часто низкий);
Периферическая нервная система	Нейропатическая боль (хроническая боль в дистальных отделах конечностей, пароксизмальные болевые кризы, акропарестезии, парестезии, нарушение чувствительности); Кризы Фабри – характеризуются мучительной жгучей болью, обычно начинаются в ступнях и ладонях и распространяются внутрь и вверх по рукам и ногам больного, может быть спровоцирована лихорадкой, физическими упражнениями, усталостью, стрессом и быстрыми перепадами температуры; Снижение температурной, тактильной, болевой чувствительности в конечностях; Нейропатии: слухового нерва (снижение слуха, шум в ушах); вестибулярного нерва (головокружение).
Центральная нервная система	Нарушения мозгового кровообращения в 27% случаев- ишемические/геморрагические инсульты; ТИА (протромботические, окклюзионные нарушения) в молодом возрасте; Развитие очаговых неврологических симптомов - гемипарезы, дизартрия, нистагм, двоение в глазах, нарушения концентрации внимания. Судороги; Головные боли, головокружение. Когнитивные и поведенческие расстройства.
Вегетативная нервная система	Гипогидроз/ангидроз; Ортостатическая гипотензия; Спазмы в животе; Позывы к частым мочеиспусканиям; Лихорадка; Снижение толерантности к жаре/холоду.

Патология почек	Альбинурия, протеинурия, изостенурия; Снижение концентрационной способности почек, полиурия, полидипсия; Снижение скорости клубочковой фильтрации Прогрессирование почечной патологии (мужчины, женщин) до терминальной стадии почечной недостаточности. Артериальная (симптоматическая, почечная) гипертензия.
Желудочно-кишечные расстройства	Диарея, метеоризм; Тошнота, рвота; Ощущение быстрого насыщения, боли в эпигастриальной области; Снижение аппетита, уменьшение частоты приемов пищи в сутки; Развитие дефицита массы тела.
Патология сердца	Концентрическая гипертрофия левого желудочка [33]; Изменения на ЭКГ: укорочение интервала PR, инверсия зубца Т различные нарушения проводимости и ритма сердца (тахикардии, брадикардии) Стенокардия, боль в области сердца; Синкопе; Митральная и аортальная регургитация; Симптомы сердечной недостаточности;
Нарушения зрения	Помутнение роговицы в виде (Вихреобразная кератопатия - Cornea verticillata в 80-90% случаев); Субкапсулярная катаракта Поражение сосудов сетчатки Атрофия зрительного нерва [34]
Дыхательные расстройства	Одышка при физической нагрузке; Хронический кашель с хрипом; Диспноэ; Снижение ФЖЕЛ.

Лабораторные исследования: [31,32, 35-41], [7, 38-51]

- ОАК (лейкоцитоз, нейтрофилез);
- ОАМ (протеинурия, альбинурия, снижение плотности мочи до 1000-1005, белок суточной мочи, альбумин/креатинин отношение в моче (альбинурия);
- биохимия крови биохимический анализ крови (повышение уровня креатинина, мочевины; снижение белка, белковых фракций).
- коагулограмма;
- липидограмма;
- альбумин/креатинин отношение в моче;
- определение активности фермента α -галактозидазы А в лейкоцитах крови или в сухих пятнах крови;
- определение концентрации глоботриаозилсфингозина (Lyso-GB3) в пятнах высушенной крови или плазме крови методом tandemной масс-спектрометрии или методом флуориметрии для биохимического подтверждения диагноза, перед началом терапии, а также на фоне ферментной заместительной терапии (ФЗТ) для биохимического контроля лечения;
- молекулярно-генетическое исследование (в том числе, секвенирование) мутации в гене GLA - ген кодирующий α -галактозидазу А;

- измерение активности фермента α -галактозидаза А (AGAL) в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии или методом флуориметрии: отсутствие или снижение активности фермента. У мужчин сниженная активность фермента α -GLA А является достаточно информативным признаком БФ, однако у женщин с БФ описано, что в 30% случаев активность фермента α -GLA А может быть в норме, что необходимо учитывать при постановке диагноза;
- молекулярно-генетическое исследование (секвенирование) мутации в гене - ген кодирующий α -галактозидазы А*. Выявление семейной мутации гена GLA позволяет провести обследование родственников пробанда, определить женщин – гетерозиготных носительниц гена GLA, а также при необходимости осуществить проведение пренатальной и преимплантационной диагностики в семье. Большинство мутаций в гене GLA у пациентов с БФ могут быть выявлены с помощью секвенирования по Сэнгеру;
- количественное определение биомаркера Lyso-GB3 позволяет выявлять не только мужчин, но и женщин с БФ, что важно для уточнения клинического статуса женщин – гетерозиготных носительниц гена GLA, а также для разрешения трудных диагностических случаев. Однако, следует учитывать, что в 30% случаев уровень этого субстрата может быть в норме, что не исключает наличие БФ. Второе важное применение Lyso-GB3 - это мониторинг состояния и эффективности терапии пациентов с БФ. Показано, что при адекватной ФЗТ количество субстрата в плазме крови уменьшается. Поэтому целесообразно сделать количественное определение Lyso-GB3 частью мониторинга состояния пациентов с БФ, как находящихся на патогенетической терапии, так и живущих без ФЗТ. Также, следует учитывать, что даже у пациентов, получающих ФЗТ уровень, этого метаболита практически никогда не достигает нормальных значений;
- повышение уровня NT-proBNP, тропонин I (биомаркеры повреждения сердца).

Инструментальные исследования [7, 38-51]:

- ЭКГ (укорочение интервала PR, инверсия зубца Т, различные нарушения проводимости и ритма сердца);
- ЭхоКГ (концентрическая гипертрофия левого желудочка, гипертрофия папиллярных мышц, утолщение стенки правого желудочка. Фракция выброса чаще бывает нормальной и снижается по мере прогрессирования фиброза, зоны которого наиболее часто локализуются в области задней и нижней стенок левого желудочка. Также могут выявляться признаки диастолической дисфункции. Еще одним признаком болезни Фабри при эхокардиографии является утолщение створок митрального и аортального клапанов с развитием их недостаточности, тогда как стенотическое поражение клапанного аппарата не является характерным для болезни Фабри);
- ЭНМГ;
- офтальмоскопия, глазное дно, исследование при помощи щелевой лампы (помутнение роговицы - cornea verticillata);
- СМАД;

- суточный мониторинг ЭКГ (выявление аритмии);
- аудиография (снижение остроты слуха);
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза;
- ЭФГДС;
- УЗИ почек (кисты почечного синуса);
- УЗДГ сосудов почек;
- УЗДГ брахиоцефальных сосудов;
- УЗДГ сосудов головного мозга – утолщение внутренней и средней оболочки артерий;
- ЭЭГ;
- МРТ головного мозга (внутренняя гидроцефалия, открытая; инфаркты мозга; кровоизлияния; неспецифические изменения серого и белого вещества);
- МРТ головного мозга в сосудистом режиме (мальформации сосудов);
- МРТ сердца (является золотым стандартом в диагностике БФ. МРТ позволяет более точно охарактеризовать размеры полостей сердца, его массу и геометрию, а также оценить выраженность фибротических изменений, которые нередко бывают и в отсутствии гипертрофии сердца (наличие позднего накопления гадолиния, указывает на развитие фиброза миокарда);
- определение тропонинового теста (по показаниям);
- кардио-респираторный мониторинг;
- полисомнография, в тех случаях, когда имеются отклонения в результатах кардио-респираторного мониторинга;
- биопсия почки (при световой микроскопии: вакуолизация подоцитов и эпителия дистальных канальцев, отложение депозитов в клетках эндотелия, мезангиума, эпителия проксимальных канальцев; при электронной микроскопии: депозиты в подоцитах, эндотелиальных и мезангиальных клетках (так называемые миелоидные тела или тельца зёбры) – отложения Gb3);
- эндомиокардиальную биопсию следует рассмотреть, как метод диагностики у пациентов с неопределенной активностью болезни Фабри.

Показания для консультаций узких специалистов [7, 31, 32, 51]:

- консультация генетика (для установления диагноза пациенту, выбора метода молекулярно-генетической диагностики и интерпретации полученных результатов, проведения клинико-генеалогического анализа и определения лиц группы риска в данной семье, медико-генетического консультирования пациента и родственников пациента);
- консультация невролога (диагностика неврологической патологии);
- консультация нефролога (диагностика патологии почек);
- консультация кардиолога (диагностика патологии сердечно-сосудистой системы);
- консультация дерматолога (диагностика ангиокератом);

- консультация психотерапевта/психолога (диагностика депрессии, профилактика суицида, коррекция психологических проблем);
- консультация гастроэнтеролога (диагностика нарушений желудочно-кишечного тракта);
- консультация офтальмолога (диагностика офтальмологической патологии);
- консультация оториноларинголога (исключение нарушения остроты слуха).

2.2 Диагностический алгоритм: см. Приложение 1. Создание мультидисциплинарной команды специалистов по болезни Фабри для своевременной диагностики нарушений, оказания помощи, контроля, мониторинга эффективности лечения на уровне ПМСП, см Приложение 4.

2.3 Дифференциальный диагноз:

В детском возрасте необходимо исключить другие возможные причины боли, такие как ревматоидный артрит [1,4,5,12,52], ревматическая лихорадка, системная красная волчанка, болезнь Рейно и «боли роста» (частая ошибочная диагностика у детей с БФ). В зрелом возрасте целиакия и рассеянный склероз являются наиболее часто цитируемыми дифференциальными диагнозами, особенно у женщин.

Таблица 2. Дифференциально-диагностические критерии при БФ [19-37, 51].

Общие признаки	Нозологические формы
Ангиокератомы	Петехиальная сыпь, геморрагическая телеангиэктазия Рандю-Ослера; ангиокератома Фордайса, Мибелли, ограниченная неформная ангиокератома; болезнь Шиндлера, фукозидоз, сиалидоз, ганглиозидоз, аспартатглюкозаминурия.
Болевой синдром, кризы Фабри	ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, болезнь Рейно, эритромиалгия, «боли роста», диабетическая и алкогольная болевая полиневропатия, порфирийная полиневропатия.
Почечная патология (изолированное поражение)	ХБП неясной этиологии, первично-хронический гломерулонефрит, интерстициальный нефрит.
Поражение сердечно-сосудистой системы	ГКМП, нарушения ритма неясного генеза, ХСН (связанная с истинной патологией сердца), недостаточность (регургитация) аортального и митрального клапанов (приобретенные пороки сердца, чаще ревматического генеза, реже инфекционный миокардит и диффузные заболевания соединительной ткани и т.д.).
Офтальмологические нарушения	Офтальмопатии при употреблении лекарственных препаратов (группа хлорохинов, амиодарон)
ЖКТ	эндокринные заболевания, феохромоцитома, синдром Крона и т.д.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение [7, 32]:

- соблюдать режим дня;
- диета с ограничением поваренной соли, животных жиров, жидкости;
- профилактика стрессов, смены температуры, физической работы.

3.2 Медикаментозное лечение [42-50]:

Лечение пациентов с установленным диагнозом БФ можно условно разделить на 2:

- 1) патогенетическое лечение БФ, которое включает в себя ферментозаместительную терапию (ФЗТ);
- 2) симптоматическое лечение – это купирование болей и лечение мультисистемной патологии заболевания.

Патогенетическое лечение ^[43-47,51]:

Патогенетическое лечение БФ включает в себя ФЗТ, для проведения которой в РК зарегистрировано 2 препарата - агалсидаза альфа и агалсидаза бета (УД I-A).

Согласно данным результатов рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований заместительная терапия агалсидазой альфа и агалсидазой бета достоверно уменьшала выраженность невропатической боли, вызывала регресс гипертрофии левого желудочка и стабилизацию функции почек, задерживала развитие почечной и сердечно-сосудистой недостаточности по сравнению с плацебо.

В настоящее время исследований, в которых в ходе прямых сравнений были бы получены убедительные доказательства преимущества (или отсутствия таковых) применения одного из ферментов, нет [28, 51].

Агалсидазу альфа вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели, агалсидазу бета - внутривенно в дозе 1,0 мг/кг один раз в две недели (табл.3). Подробно приготовление растворов для введения описано в инструкции к препаратам. Оба препарата не содержат консервантов и подлежат немедленному введению после приготовления раствора для инфузий.

Введение ФЗТ проводится при наличии показаний. Первое введение препарата рекомендуется проводить в условиях стационара, затем амбулаторно или в стационаре дневного пребывания 1 раз в 2 недели.

Следует обращать внимание на соблюдение интервалов между инфузиями и недопустимость перерывов в терапии, т.к. нарушение режима лечения сопровождается потенциальным риском ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов БФ. Все пациенты с БФ должны проходить контрольные обследования (мониторинг) с целью оценки эффективности лечения.

Показания для ФЗТ:

- у взрослых лиц мужского пола был достигнут консенсус в отношении того, что ФЗТ рекомендуется при наличии характерных клинических проявлений заболевания и/или ранних клинических признаках поражения почек, сердца или головного мозга ^[36, 53, 54];
- женщин и мужчин с неклассической БФ следует лечить, как только появляются ранние клинические признаки поражения почек, сердца или головного мозга, а также симптомов, снижающих качество жизни;
- детям с клиническими признаками БФ (болевой синдром, выраженная протеинурия или снижение СКФ) а также при наличии симптомов, снижающих качество жизни ^[27].

Критерии отмены ФЗТ:

Начало и продолжение ФЗТ у пациентов должно рассматриваться в индивидуальном порядке (см приложение 1). Эксперты считают, что отменять лечение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <45 мл/мин/1,73 м² с коррекцией по возрасту (> 40 лет: - 1 мл/мин/1,73 м²/год)) не следует. Аналогично, не следует отменять лечение у пациентов на диализе, даже если они не подходят для трансплантации почки, и у пациентов со снижением когнитивных функций любой этиологии. [51-55] (см приложение 2.).

Таблица 3. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) для патогенетического лечения.

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ другие. Ферментные препараты. Агалсидаза альфа.	Агалсидаза альфа, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл; флакон 3,5 мл.	Метод и путь введения Только для внутривенных инфузий. Следует вводить внутривенно в течение 40 минут. Режим дозирования: Дети от 7 до 17 лет: 0,2 мг/кг каждые 2 недели. Взрослые: 0,2 мг/кг каждые 2 недели.	А
Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушения обмена веществ другие. Ферментные препараты. Агалсидаза бета.	Агалсидаза бета, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг и 35 мг.	Порошок для приготовления концентрата раствора для внутривенного вливания должен быть растворен водой для инъекций, разбавлен 0.9% раствором хлорида натрия для внутривенного вливания. Необходимо определить требуемую дозу, основываясь на весе пациента. Режим дозирования: Дети от 8 до 17 лет: 1 мг/кг каждые 2 недели. Взрослые: 1 мг/кг каждые 2 недели.	А

Симптоматическое лечение, включает в себя купирование болей и лечение мультисистемной патологии БФ:

- для купирования боли и осложнений со стороны ПНС – использование ЛС из групп анальгетиков, НПВС, антиконвульсантов, согласно действующих КП МЗ РК «Поражение нервных корешков и сплетений» (таблица 4) ^[61];
- осложнения со стороны ССС: использование ЛС – антиаритмических, антикоагулянтов, антиагрегантов, статинов, диуретиков, бета-адреноблокаторов, ИАПФ, и др. ЛС согласно действующих КП МЗ РК «Артериальная гипертензия», «Желудочковые нарушения ритма сердца и профилактика внезапной сердечной смерти», «Хроническая сердечная недостаточность» ^[61 - 63];
- осложнения со стороны ЦНС: ТИА, инсульты согласно действующих КП МЗ РК «Ишемический инсульт», «Внутричерепное кровоизлияние», «ТИА» и др. ^[65-68];
- депрессивно-тревожные расстройства: использование седативных, антидепрессантов, анксиолитиков согласно действующих КП МЗ РК «Невротические, связанные со стрессом, соматоформные расстройства», «Депрессии без психотических симптомов» ^[69-70];
- осложнения со стороны почек: нефропротективная терапия препаратами группы ИАПФ/БРА согласно действующего КП МЗ РК «Хроническая болезнь почек у взрослых», «Хроническая болезнь почек у детей» ^[71, 72];
- осложнения со стороны зрения: КП МЗ РК «Кератопатия» ^[73];
- осложнения со стороны ЖКТ: использование ЛС группы блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонного насоса и др. ЛС согласно действующих КП МЗ РК «Функциональные гастроинтестинальные расстройства», «Хронический гастрит», «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки» ^[74 - 76].

Таблица 4. Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих менее 100% вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
У детей:			
Костно-мышечная система. Противовоспалительные и противоревматические препараты, нестероидные. Пропионовой кислоты производные.	Ибупрофен	Внутрь. 1-6 мес, при массе тела более 7 кг: по 5 мг/кг 3-4 раза в сутки; максимальная суточная доза - 30 мг/кг. 6-12 мес: по 5-10 мг/кг (в среднем 50 мг) 3-4 раза в сутки, в тяжелых случаях назначают по 30 мг/кг×сут на 3-4 приема. 1-2 года: по 50 мг 3 раза в сутки, в тяжелых случаях назначают по 30 мг/кг×сут на 3-4 приема. 2-7 лет: по 100 мг 3 раза в сутки, в тяжелых случаях назначают по 30 мг/кг×сут на 3-4 приема. Возраст 7-18 лет: начальная доза составляет 150-300 мг 3 раза в сутки	В

		(максимальная суточная доза - 1 г), затем по 100 мг 3 раза в сутки; в тяжелых случаях назначают по 30 мг/кг×сут на 3-4 приема.	
Нервная система. Анальгетики. Другие анальгетики и антипиретики. Анилиды.	Парацетамол	<p>Внутрь.</p> <p>1-3 мес: 30-60 мг каждые 8 ч по мере необходимости; при серьезных симптомах - 20 мг/кг в виде однократной дозы, затем 15-20 мг/кг каждые 6-8 ч; максимально - 60 мг/кг ежедневно, разделенные на несколько приемов.</p> <p>3-12 мес: 60-120 мг каждые 4-6 ч (максимально - 4 дозы в течение 24 ч); при серьезных симптомах - 20 мг/кг каждые 6 ч (максимально 90 мг/кг - ежедневно, разделенные на несколько приемов) в течение 48 ч (или дольше в случае необходимости; если исключены неблагоприятные эффекты, то 15 мг/кг каждые 6 ч).</p> <p>1-5 лет: 120-250 мг каждые 4-6 ч (максимально - 4 дозы в течение 24 ч); при серьезных симптомах - 20 мг/кг каждые 6 ч (максимально - 90 мг/кг ежедневно, разделенные на несколько приемов) в течение 48 ч (или дольше в случае необходимости; если исключены неблагоприятные эффекты, то 15 мг/кг каждые 6 ч).</p> <p>6-12 лет: 250-500 мг каждые 4-6 ч (максимально - 4 дозы в течение 24 ч); при серьезных симптомах - 20 мг/кг (максимально - 1 г) каждые 6 ч (максимально 90 мг/кг ежедневно, разделенные на несколько приемов, не более 4 г в сутки) в течение 48 ч (или дольше в случае необходимости; если исключены неблагоприятные эффекты, то 15 мг/кг каждые 6 ч, максимально - 4 г ежедневно).</p> <p>12-18 лет: 500 мг каждые 4-6 ч (максимально - 4 дозы в течение 24 ч); при серьезных симптомах - 0,5-1,0 г каждые 4-6 ч (максимально - 4 дозы в течение 24 ч).</p>	В
Нервная система. Противоэпилептические препараты. Противоэпилептические препараты другие.	Габапентин	<p>До 6 лет противопоказан.</p> <p>Начальная доза должна составлять от 10 до 15 мг/кг/день, увеличение количества принимаемого препарата до эффективной дозы осуществляется в течение примерно трех дней. Эффективная доза габапентина для</p>	В

		детей в возрасте 6 лет и старше составляет от 25 до 35 мг/кг/день. В рамках долгосрочных клинических исследований хорошо переносились дозы в размере до 50 мг/кг/день. Общую суточную дозу следует разделить на три отдельных дозы, максимальный временной интервал между приемами не должен превышать 12 часов.	
Нервная система. Противоэпилептические препараты.	Карбамазепин	Внутрь. 1 мес-12 лет: начинают с дозы 5 мг/кг (на ночь) или по 2,5 мг/кг 2 раза в день, повышая при необходимости на 2,5-5 мг/кг каждые 3-7 дней; обычная поддерживающая доза - по 5 мг/кг 2-3 раза в день (до 20 мг/кг в сутки). 12-18 лет: начинают с введения по 100-200 мг 1-2 раза в день, медленно повышая до поддерживающей дозы 400-600 мг 3 раза в день.	С
У взрослых			
Костно-мышечная система. Противовоспалительные и противоревматические препараты, нестероидные. Пропионовой кислоты производные.	Ибупрофен	Внутрь. По 200-400 мг 3 раза в сутки. Не принимать чаще, чем через 4 часа. Максимальная суточная доза для взрослых не должна превышать 1200 мг (не более 6 таблеток в течение 24 часов).	В
Нервная система. Анальгетики. Другие анальгетики и антипиретики. Анилиды.	Парацетамол	Разовая доза - 500 мг, максимальная разовая доза - 1 г. Кратность назначения - до 4 раз в сутки. Максимальная суточная доза - 4 г.	В
Нервная система. Противоэпилептические препараты. Противоэпилептические препараты другие.	Габапентин	Внутрь. Невропатические боли у больных старше 18 лет: начальная доза - по 300 мг 3 раза в сутки, при необходимости дозу постепенно увеличивают до 3600 мг/сут.	В
Нервная система. Противоэпилептические препараты. Карбоксимида производные.	Карбамазепин	Внутрь. Начальную дозу (200-400 мг/сут) постепенно повышают до прекращения болей (в среднем до 200 мг 3-4 раза в сутки), а затем уменьшают до минимально эффективной дозы - 400-800 мг/сут в 4 приема	
Нервная система. Противоэпилептические препараты.	Прегабалин	Начинают с 150 мг/сут; в зависимости от достигнутого эффекта и	В

кие препараты. Противоэпилептические препараты другие.		переносимости через 3-7 дней дозу увеличивают до 300 мг/сут, при необходимости увеличивают еще через 7 дней до максимальной дозы 600 мг/сут.	
Нервная система. Психоаналептики Антидепрессанты Антидепрессанты другие.	Дулоксетин	Поддерживающая доза - 60 мг 1 раз/сут, возможно увеличение дозы до максимальной 120 мг 2 раза/сут.	
Нервная система. Психоаналептики Антидепрессанты Антидепрессанты другие.	Венлафаксин	Рекомендуемая начальная суточная доза составляет 75 мг в 2-3 приема.	
Нервная система. Психоаналептики. Антидепрессанты. Серотонина обратного захвата ингибиторы селективные.	Сертралин	Рекомендуемая доза составляет 50 мг/сут.	С
Нервная система. Психоаналептики. Антидепрессанты. Серотонина обратного захвата ингибиторы селективные.	Флуоксетин	Внутрь. Начальная доза 20 мг/сут 1 раз в сутки (утром); при необходимости еженедельно дозу увеличивают на 20 мг/сут.	С

3.3 Хирургическое вмешательство:

Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводится.

3.4 Дальнейшее ведение:

- проведение динамического мониторинга пациентов с болезнью Фабри врачом общей практики и/или педиатром согласно приложения №3;
- физическая реабилитация, включает методы физиотерапии, лечебной гимнастики, дыхательной гимнастики, массаж;
- психическая реабилитация включает психотерапию, психоанализ, психологическую адаптацию, трудотерапию, терапию средой;
- сеансы гемодиализа при терминальной стадии ХБП (см. КП «ХБП»);
- социальная адаптация;
- паллиативная помощь.

Профилактические мероприятия:

- диета с ограничением животных жиров, поваренной соли, богатая калием;
- исключить резкие перепады температуры, воздействующие на нижние конечности;
- отказ от курения, приема алкогольных напитков;

- систематические занятия лечебной физкультурой;
- динамический контроль АД, веса;
- психорелаксация, психотерапия;
- социальная адаптация.

Медико-генетическое консультирование. Ближайшие родственники верифицированных пациентов с БФ, подлежат медико-генетическому консультированию и обследованию согласно данного КП, с целью своевременного выявления данного заболевания и проведению дальнейших лечебно-диагностических мероприятий.

3.5. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе.

- уменьшение скорости прогрессирования заболевания;
- купирование/уменьшение выраженности болевого синдрома (по шкале ВАШ);
- улучшение/стабилизация функций ЦНС;
- улучшение/стабилизация сердечно-сосудистой патологии;
- улучшение/стабилизация почечной патологии;
- стабилизация показателей АД;
- стабилизация функций ЖКТ.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации [7]:

- первое введение препаратов ФЗТ;
- болевой синдром (в том числе, кризы Фабри);
- динамический контроль на фоне ФЗТ.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- кризы Фабри;
- транзиторная ишемическая атака;
- инсульт ишемический/геморрагический;
- почечная недостаточность;
- инфаркт миокарда;
- нарушение ритма сердца.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Немедикаментозное лечение ^[7]:

- соблюдать постельный режим;
- диета с ограничением поваренной соли, животных жиров, при снижении СКФ менее 30мл/мин – малобелковая диета;
- ограничение факторов, провоцирующих стрессовое состояние пациента.

5.2 Медикаментозное лечение ^[45-49]:

ФЗТ на стационарном уровне проводится первично для подбора дозы, скорости введения препарата, оценки переносимости и наличия побочных эффектов (см. таблица №3) с использованием следующих лекарственных средств:

Агалсидаза альфа, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл; флакон 3,5 мл. Вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг веса каждые 2 недели, пожизненно.

Агалсидаза бета, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг и 35 мг. Вводят внутривенно в дозе 1,0 мг/кг веса каждые 2 недели, пожизненно;

Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения): смотрите п.п. 3.2

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения): симптоматическое лечение, включает в себя купирование болей и лечение мультисистемной патологии заболевания смотрите п.п. 3.2

5.4 Хирургическое вмешательство:

- удаление ангиокератомы;
- хирургическое лечение катаракты;
- имплантация водителя (пейсмекера) ритма сердца;
- трансплантация почки при терминальной стадии ХБП;
- другие необходимые оперативные вмешательства при наличии показаний.

5.5 Дальнейшее ведение:

- физическая реабилитация, включает методы физиотерапии, лечебной гимнастики, дыхательной гимнастики, массаж;
- паллиативная помощь.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- уменьшение скорости прогрессирования заболевания.
- купирование/уменьшение выраженности болевого синдрома (по шкале ВАШ);
- улучшение/стабилизация функций ЦНС
- улучшение/стабилизация сердечно-сосудистой патологии;
- улучшение/стабилизация почечной патологии;
- стабилизация показателей АД;
- стабилизация функций ЖКТ.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Есжанова Лаура Еркеновна - кандидат медицинских наук, НАО «Медицинский университет Астана» доцент кафедры неврологии, врач высшей квалификационной категории по специальности «Невропатология», член ОО «Ассоциация неврологов Республики Казахстан».
- 2) Мухамбетова Гульнар Амерзаевна – кандидат медицинских наук, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», доцент кафедры нервных болезней, врач высшей квалификационной категории по специальности «Неврология, детская» и «Невропатология», член «World Federation of Neurology», «Ассоциации неврологов Республики Казахстан», «Лиги неврологов Республики Казахстан».
- 3) Ахметжанова Зауреш Бауыржановна – магистр медицинских наук, НАО «Медицинский университет Астана» ассистент кафедры неврологии, врач высшей квалификационной категории по специальности «Неврология», член «Лиги неврологов Республики Казахстан», «World Federation of Neurology», «European Stroke Organization», член рабочей группы «Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030».
- 4) Лайла Хыдырпатша - НАО «Медицинский университет Астана», ассистент кафедры неврологии, врач высшей квалификационной категории по специальности «Неврология», член ОО «Ассоциация неврологов Республики Казахстан».
- 5) Кабулбаев Кайрат Абдуллаевич - доктор медицинских наук, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», профессор кафедры нефрологии, член и спикер «Международного Общества Нефрологов» (ISN), РОО «Ассоциация врачей нефрологов, диализа и трансплантации Республики Казахстан».
- 6) Исабекова Асель Хозедиасовна - кандидат медицинских наук, АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» врач кардиолог высшей категории, доцент кафедры кардиологии, член Европейского общества кардиологов, член Ассоциации кардиологов Республики Казахстан.
- 7) Салимбаева Дамиля Нургазыевна - кандидат медицинских наук, АО Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент кафедры акушерства и гинекологии», врач генетик, заведующая отделом науки и стратегического развития, член Ассоциации медицинских генетиков Казахстана и Российского общества медицинских генетиков.
- 8) Ихамбаева Айнура Ныгмановна - магистр медицинских наук, PhD, НАО «Медицинский университет Астана», ассистент-наставник кафедры клинической фармакологии, врач высшей квалификационной категории по специальности «Клиническая фармакология», член сообщества «Cochrane», Европейской Ассоциации клинических фармакологов и терапевтов, РОО «Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов Казахстана».

6.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствуют.

6.3 Рецензенты:

1) Волгина Светлана Яковлевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры «Госпитальной педиатрии» ФГБОУ ВО «Казанский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2) Туруспекова Сауле Тлеубергеновна - доктор медицинских наук, профессор, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», заведующая кафедры нервных болезней, врач высшей квалификационной категории по специальности «Невропатология», главный внештатный взрослый невролог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

6.4. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2010 Nov;5:30.
2. Каровайкина Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М. и др. Скрининг, диагностика и лечение болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2019;28(3):68-74. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-68-74.
3. Kampmann C, Wiethoff C, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008;97:463-9.
4. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):31-40.
5. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, Yeh HY, Chao MC, Lin SJ, Kitagawa T, Desnick RJ, Hsu LW. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA-mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Human Mutation* 2009 Oct;30(10):1397-405.
6. Porsch DB, Nunes AC, Milani V, Rossato LB, Mattos CB, Tsao M, et al. Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. *Ren Fail.* 2008;30(9):825-30
7. Hughes D.A., Ramaswam U., Elliott P. et. al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease.- 2008.-32 p.
8. MacDermot K.D., Holmes A., Miners Mehta A. et. al. Fabry disease: a review of current management strategies // *Q.J.M.*- 2010.- Vol. 103.- P. 641-659.
9. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, Elliott PM, Linthorst GE, Wijburg FA, Biegstraaten M, Hollak CE. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1631–41.
10. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C. et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236–42

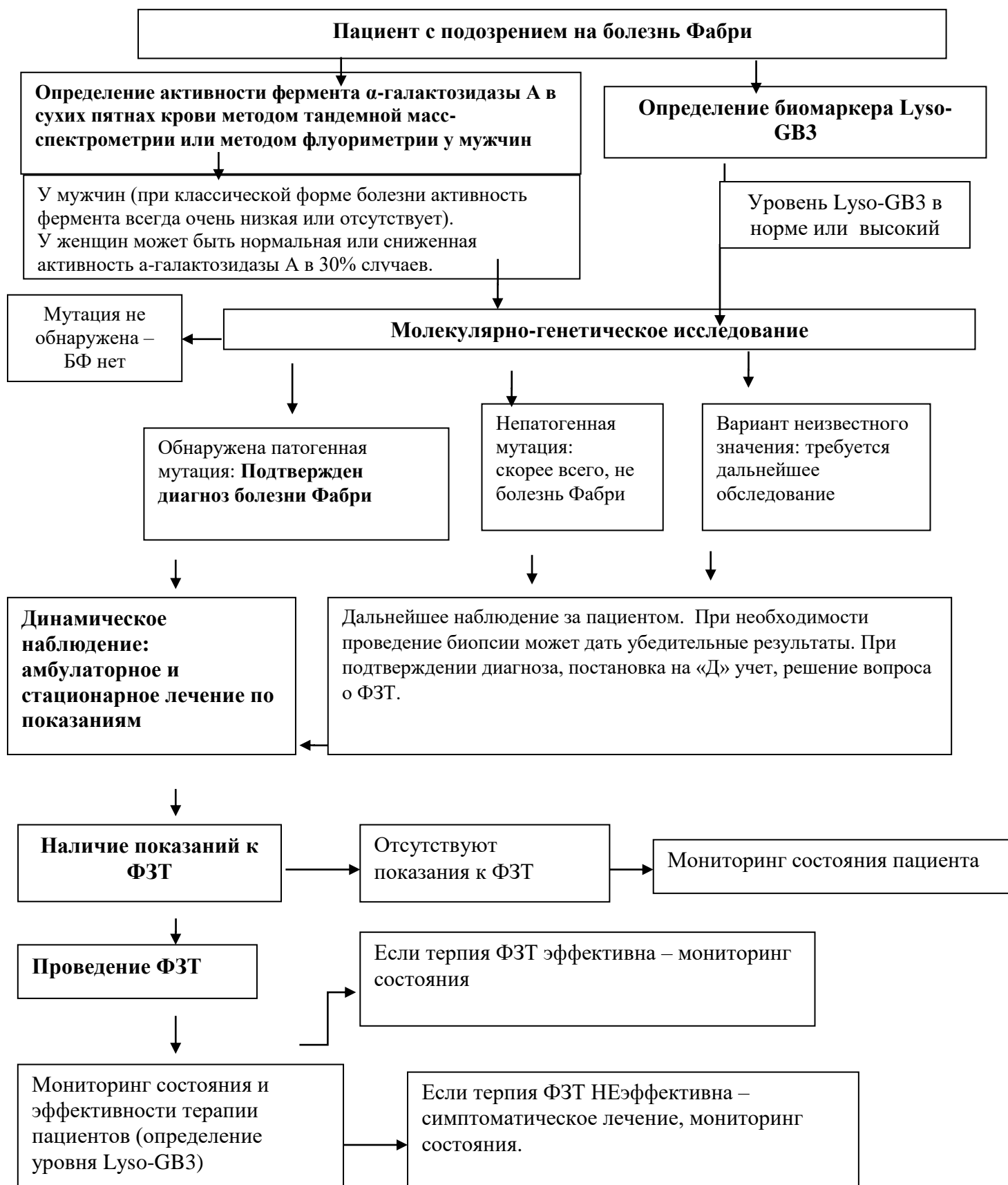
11. Galanos J, Nicholls K, Grigg L, Kiers L, Crawford A, Becker G. Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Intern Med J.* 2002;32:575–84
12. Beck M, Whybra C, Wendrich K, Gal A, Ries M. Anderson–Fabry disease in children and adolescents. *Contrib Nephrol.* 2001:251–5.
13. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M. et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2010.-Vol. 25.- P. 769-775.
14. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease//*Lancet.*- 2008.-Vol. 372.-P. 1427-1435.
15. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M. et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy//*Nephrol. Dial. Transplant.*- 2009.-Vol. 24.- P. 2102-2111.
16. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ. et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics.*2005;115:344–55.
17. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006;95:86–92.
18. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(Suppl 2):S139–43.
19. Моисеев С.В., Исмаилова Д.С., Моисеев А.С. и др. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. *Терапевтический архив* 2018;12:17-22 [Moiseev S, Ismailova D, Moiseev A, et al. Vortex keratopathy (cornea verticillata) in Fabry disease. *Ther arkhiv* 2018;12:17-22 (In Russ.)].
20. Ries M., Kim H.J., Zalewski C.K. et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease // *Brain.* 2007. V. 130. Pt. 1. P. 143–150.
21. Kolodny E., Fellgiebel A., Hilz M.J. et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge // *Stroke.* 2015. V. 46. P. 302–313.
22. Lee TH, Yang JT, Lee JD, et al. Genomic screening of Fabry disease in young stroke patients: the Taiwan experience and a review of the literature. *Eur J Neurol* 2019;26(3):553-5.
23. Elliott P, Baker R, Pasquale F, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011;97(23):1957-60.
24. Cole A.L., Lee P.J., Hughes D.A. et al. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007. V. 30. № 6. P. 943–951.
25. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Болезнь Фабри в практике ревматолога. *Клин фармакол тер* 2018;27(1):39-45. [Moiseev S, Novikov P, Bulanov N, et al. Fabry disease in rheumatology practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(1):39-45 (In Russ.)].
26. Pompen AW, Ruiter M, Wyers HJ. Angiokeratoma corporis diffusum universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease: two autopsy reports. *Acta Med Scand.* 1947;1283):234-55.

27. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(2):284-93.
28. Manna R, Cauda R, Feriozzi S, et al. Recommendations for the inclusion of Fabry disease as a rare febrile condition in existing algorithms for fever of unknown origin. *Intern Emerg Med* 2017;12(7):1059-67.
29. Bernardes, T. P., Foresto, R.D., Kirsztajn, G.M. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment // *Rev Assoc Med Brass* 2020; 66 (SUPPL 1); S10-16. <http://dx.doi.org/101590/1806-928266.S1.10>
30. Laney DA, Fernh PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *JGenet Counsel* 2008;17:79–83.
31. Desnick R.J., Brady R., Barranger J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy//*Ann Intern Med*. 2003. V. 138. N 4. P. 338 - 46.
32. Ortiz A., Germain D.P., Desnick R.J. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients//*Molecular Genetics and Metabolism*. 2018. V. 123. N 4. P. 416 - 27.
33. Рабочая группа ESC по миокардиальным и перикардиальным заболеваниям. Диагностика и лечение сердечных проявлений при болезни Андерсона-Фабри и болезнях накопления гликогена. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/Working%20Groups/Myocardial%20and%20Pericardial%20Diseases/y.%20Documents/Booklet-WG-Diseases-Fabry&Glycogen.pdf /доступно с апреля 2020 г..
34. Sodi, Alexander S Ioannidis, A.Mehta, C.Davey, M/I Beck, S.Pitz Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey .-Br *J Ophthalmol*. 2007 Feb; 91(2): 210–214.
35. Germain D.P., Elliott P.M., Falissard B. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts//*Mol Genet Metab Rep*. 2019. V. 19. P. 100454.
- Ortiz A., Germain D.P., Desnick R.J. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients//*Molecular Genetics and Metabolism*. 2018. V. 123. N 4. P. 416 - 27.
36. Dana Doheny, Ram Srinivasan, Silvere Pagant, Brenden Chen, Makiko Yasuda Robert J Desnick. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet* 2018;0:1–8. doi:10.1136/jmedgenet-2017-105080
37. Моисеев С.В., Мершина Е.А., Сеницын В.Е. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражения сердца при болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2017;26(3):13-20 [Moiseev S, Meršina E, Sinitsin V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2017;26(3):13-20 (In Russ.)].

38. Newman DB, Miranda WR, Matern D, et al. Cost efficacy of α -galactosidase A enzyme screening for Fabry disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(1):84-8.
39. Germain D.P., Arad M., Burlina A. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts//*Mol Genet Metab.* 2018. V. 126. N 3. P. 224 - 35.
40. Smid B.E., van der Tol L., Biegstraaten M. et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease // *J. Med. Genet.* 2015. V. 52. № 4. P. 262–268.
41. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:29
42. Duro G, Zizzo C, Cammarata G, et al. Mutations in the GLA gene and LysoGb3: is it really Anderson–Fabry disease? *International Journal of Molecular Sciences* 2018 Dec;19(12):3726
43. Ouyang Y, Chen B, Pan X, et al. Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in Chinese patients with Fabry disease. *Exp Ther Med.* 2018;15(4):3733-42.
44. Maruyama H, Miyata K, Mikame M, et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. *Genet Med.* 2019 Jan;21(1):44-52.
45. Germain D.P., Elliott P.M., Falissard B. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts//*Mol Genet Metab Rep.* 2019. V. 19. P. 100454.
46. Biegstraaten M. et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document//*Orphanet J Rare Dis.* 2015. V. 10. P. 36.
47. El Dib R., Gomaa H., Ortiz A. et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies//*PLoS ONE.* 2017. V. 12. N 3. P. e0173358.
48. 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;52:353–8.
49. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: a review in Fabry disease. *Drugs* 2019;79(5):543-54.
50. Linthorst G.E., Vedder A.C., Aerts J.M., Hollak C.E. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers//*Clin Chim Acta.* 2005. V. 353. P.201- 3.
51. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Ассоциация медицинских генетиков/Союз педиатров России. Клинические рекомендации "Болезнь Фабри" (дети/взрослые), 2019 г.- 53 с.
52. Hopkin R.J., Bissler J. et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry//*Pediatr Res.* 2008. V. 64. P. 550 - 5.

53. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008;51:767-76.
54. Wanner C, Oliveira J, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2220-8.
55. Askari H, Kaneski CR, Semino-Mora C, et al, Cellular and tissue localization of globotriasylceramide in Fabry disease. *Virchows Arch* 2007; 451:823.
56. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol.* 2012; 35(4 (suppl)):947-54 (ISSN: 1415-4757) Alegra T; Vairo F; de Souza MV; Krug BC; Schwartz IV
<https://reference.medscape.com/medline/abstract/23413206>
57. Adult Fabry Disease Standard Operating Procedures
http://www.edrep.org/media/download_gallery/SOP_for_Anderson_Fabry_disease.pdf
- 59.
58. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cge.13546>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30941742/>
59. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients
60. Лечение нейропатической боли, вызванной болезнью Фабри: карбамазепин, габапентин. *Genetics of Fabry Disease Medication. Analgesics.*
<https://emedicine.medscape.com/article/951451-medication#2>
61. J.M. Politei, D. Bouhassira, D.P. Germain, et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment *CNS Neurosci. Ther.*, 22 (2016), pp. 568-576 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cns.12542>
62. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cns.12542>
63. Evidence-Based Management of Patients with Fabry Disease
<https://www.kidney.org/fabry-disease/evidence-based-management-fabry-patients>
64. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cns.12542>

Алгоритм обследования пациента при подозрении на БФ



Критерии отмены ФЗТ [51]

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

Динамический мониторинг пациентов с болезнью Фабри на уровне ПМСП

Исследования	Примечания	Кратность	Уровень убедительности рекомендаций
консультация ВОП и/или педиатра пациентам с установленным диагнозом	оценки общего состояния здоровья и определения тактики дальнейшей терапии; также по показаниям	1 раз в 6 мес.	С
Консультация генетика	при первичном обследовании	1 раз	А
Консультация нефролога	при первичном обследовании и по показаниям	1 раз в 6 мес	В
определение концентрации Lyso-GB3 в пятнах высушенной крови или в плазме крови	До начала ФЗТ и на фоне ФЗТ для биохимического контроля лечения	1 раз в 6 мес.	В
Определение микроальбуминурии, протеинурии в суточной моче	при первичном обследовании и по показаниям	1 раз в 6 мес. и по показаниям	В
скорость клубочковой фильтрации	при первичном обследовании и по показаниям	1 раз в 6 мес. и по показаниям	В
Консультация невролога	при первичном обследовании и по показаниям	1 раз в 6 мес	В
МРТ головного мозга	изменения выявлены в белом веществе головного мозга до начала ФЗТ	1 раз в год	В
	изменения были выявлены после начала ФЗТ	1 раз в 36 мес.	В
Консультация кардиолога	при первичном обследовании и по показаниям	1 раз в 6 мес	С
Эхо-КГ	при первичном обследовании	1 раз в 12 мес. и по показаниям	С
12-канальная ЭКГ	при первичном обследовании	1 раз в 12 мес. и по показаниям	С
МРТ сердца	при первичном обследовании и по показаниям	При наличии показаний	А
Консультация офтальмолога с исследованием переднего сегмента глаза методом бокового освещения	При первичном обследовании и по показаниям	не реже 1 раза в 3 года	В
определение дефектов поверхности роговицы	При первичном обследовании и по показаниям	не реже 1 раза в 3 года	В
обследование глазного дна	При первичном обследовании и по показаниям	не реже 1 раза в 3 года	В
Аудиометрия	При первичном обследовании и по показаниям	не реже 1 раза в 3 года	С

Мониторинг пациентов с болезнью Фабри на уровне ПМСП: мультидисциплинарный подход

Мультидисциплинарная команда специалистов, их функции

Социальный работник	Участковый врач: педиатр/терапевт/ВОП	Медицинская сестра
Социальная помощь; Вопросы МСЭК; Определение социальных потребностей пациента; Оказание паллиативной помощи.	Координирует работу команды; Ведение пациента: осмотр, направление на дообследование (лабораторные, инструментальные исследования) и консультацию профильных специалистов. Регулярная оценка состояния пациента перед инфузией ФЗТ на наличие противопоказаний; Мониторинг эффективности, безопасности и регулярности ферментзаместительной терапии (ФЗТ) и симптоматического лечения; Формирование выписки на госпитализацию\телемедицину в референтный центр; Анализ проблем и потребностей пациентов, контролирует комплаентность пациента.	Выполняет сестринские манипуляции; Организация вопросов медицинского обследования пациента; Контроль выполнения лечебных процедур; Обучает родственников пациента основам ухода за пациентом с БФ; Оказывает поддержку пациенту и его семье.

Осмотр пациента, согласно динамического мониторинга (см. Приложение 3) и при наличии показаний

Генетик	Направление и интерпретация молекулярно-генетического анализа; Проведение клинико-генеалогического анализа и определения лиц группы риска в данной семье; Прогноз для потомства и обсуждение вопросов планирования семьи.
Нефролог	Диагностика патологии почек, динамический мониторинг, коррекция и лечение выявленных нарушений; Профилактика развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности.
Кардиолог	Всем пациентам с БФ для своевременной диагностики поражения сердца (гипертрофия левого желудочка неясного происхождения, нарушения ритма и проводимости сердца, регургитация аортального и митрального клапана) с целью определения тактики ведения пациентов (динамическое наблюдение/ лечение и оценка эффективности лечения).
Невролог	Осмотр функций ЦНС, ПНС и ВНС с оценкой болевого синдрома, для своевременной диагностики и лечения неврологической патологии; Контроль эффективности и безопасности симптоматического лечения. Динамический мониторинг, профилактика инсульта.
Гастроэнтеролог	Осмотр для контроля функций ЖКТ, своевременной диагностики и лечения гастроэнтерологической патологии, контроля эффективности и безопасности симптоматического лечения.
Дерматолог	Диагностика и дифференциальная диагностика ангиокератом
Психиатр/психолог	Своевременная диагностика депрессии, профилактика суицида, коррекция психологических проблем
ЛОР врач/сурдолог	Своевременная диагностика снижения остроты слуха, аудиометрия
Офтальмолог	Своевременная диагностика офтальмологической патологии, определения тактики дальнейшей терапии и оценки ее эффективности и безопасности.

