

Болевой синдром при болезни Фабри: семиотика, диагностика и лечение

К.М.Н. В.Б. Войтенков^{1,2}, Д.М.Н. Е.В. Екушева²

¹ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург

²ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературных данных нами приводятся сведения о семиотике, диагностических подходах и особенностях лечения болевого синдрома у взрослых и детей при болезни Фабри. Болевой синдром является одним из частых и наиболее ранних проявлений этого заболевания. Превалирует в болевом синдроме при болезни Фабри невропатическая боль. В дебюте заболевания наиболее часто предъявляются жалобы на симметричные боли в кончиках пальцев кистей, стоп и подошвах, возможна и другая локализация боли. Показано, что развитие болевого синдрома значительно ухудшает качество жизни и дезадаптирует пациентов с болезнью Фабри. Принципиально важным и основным аспектом терапии этого заболевания является возможно более раннее применение препарата агалсидаза бета, что позволяет существенно повлиять на дальнейшее прогрессирование болезни, выраженность болевого синдрома и предотвратить развитие фатальных цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности. Все перечисленные осложнения также оказывают непосредственное влияние на продолжительность жизни пациентов с болезнью Фабри. Кроме того, при болевом синдроме при болезни Фабри применяется широкий спектр симптоматических средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов и терапевтических агентов других фармакологических групп, что также рассматривается в обзоре.

Ключевые слова: болезнь Фабри, болевой синдром, невропатическая боль, агалсидаза бета.

Для цитирования: Войтенков В.Б., Екушева Е.В. Болевой синдром при болезни Фабри: семиотика, диагностика и лечение. РМЖ. 2019;9:50–54.

ABSTRACT

Pain syndrome in Fabry disease: semiotics, diagnostics and treatment

V.B. Voitenkov^{1,2}, E.V. Ekusheva²

¹Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg

²Federal Scientific Research Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

This literature data review deals with the information about semiotics, diagnostics approaches and treatment features of painful conditions in adults and children with Fabry disease. A painful syndrome is one of the most frequent and early manifestations of such disease, in which the neuropathic pain prevails. In the disease onset, there are common complaints about symmetrical pain in the fingertips, toes, soles, and other pain localizations. It has been shown that pain syndrome development significantly decreases the life quality of patients with Fabry disease. The fundamentally important and main treatment aspect of this disease is perhaps the earlier use of the agalsidasebeta drug-enzyme, which can significantly affect the further disease progression, the severity of pain and prevent the fatal cerebrovascular complications or renal failure development. All of these complications also have a direct effect on the life expectancy of patients with Fabry disease. Besides, the article also discusses a wide range of symptomatic agents, in particular, non-steroidal anti-inflammatory drugs and therapeutic agents of other pharmacological groups, which are also used in pain syndrome in Fabry disease.

Keywords: Fabry disease, pain syndrome, neuropathic pain, agalsidasebeta, accumulation disease, gangliosidosis, Fabrazyme, replacement therapy.

For citation: Voitenkov V.B., Ekusheva E.V. Pain syndrome in Fabry disease: semiotics, diagnostics and treatment. RMJ. 2019;9:50–54.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фабри, или Андерсена — Фабри, является прогрессирующим, жизнеугрожающим X-сцепленным наследственным мультисистемным заболеванием, которое относится к группе лизосомальных болезней накопления (сфинголипидозов) и обусловлено значительным снижением активности или отсутствием фермента α -галактозидазы А. Это приводит к прогрессирующему накоплению глоботриаозилцерамида и родственных гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов. Патологический процесс может отличаться по степени выраженности,

в частности, накопление гликолипидов у некоторых пациентов может быть значительно выражено уже в младенческом возрасте и даже внутриутробно, что способствует ранним фатальным осложнениям со стороны почек и сердечно-сосудистой системы [1]. Болезнь впервые описана в 1898 г. английским дерматологом Уильямом Андерсоном и немецким дерматологом Джоном Фабри [2].

Болезнь Фабри характеризуется широким спектром полиморфных клинических синдромов. Как правило, первые симптомы заболевания отмечаются в детском или подростковом возрасте [3], возможен и более поздний дебют,

как и моносимптомный вариант болезни у женщин [4, 5]. Невропатическая боль является одним из самых частых и ранних проявлений заболевания и наблюдается в дебюте у 60–70% пациентов мужского пола и у 40–60% — женского пола [4, 6–9].

СЕМИОТИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Дети и подростки, страдающие болезнью Фабри, наиболее часто предъявляют жалобы на симметричные боли в кончиках пальцев кистей, ладонях, стопах и подошвах [10]. Боли могут сопровождаться дизестезией (рис. 1). Возможно возникновение болевого синдрома иной локализации: в области крупных и мелких суставов, в конечностях, в области живота, что сопровождается спазмами и разнообразными желудочно-кишечными проявлениями [4, 11]. Нередко болевой синдром у детей сопровождается астеническим синдромом, гипогидрозом и появлением ангиокератом. В старшем возрасте может наблюдаться поражение сердечно-сосудистой системы, почек, транзиторные ишемические атаки и даже инсульт, возникающий в молодом возрасте у 6,9% мужчин и у 4,3% женщин, страдающих болезнью Фабри [2]. У мальчиков клиническая манифестация болезни Фабри, как правило, возникает на несколько лет раньше [6, 10, 12].

Типичными проявлениями болезни Фабри являются повторяющиеся приступы жгучей, мучительной и пульсирующей боли («болевые кризы»), распространяющиеся с дистальных отделов конечностей в проксимальном направлении [9, 11]. Выраженность ежедневной боли во всем теле может быть столь существенна, что приводит к полной беспомощности больных. Наиболее частыми провоцирующими факторами для возникновения болевого синдрома являются физические нагрузки, повышение температуры тела и окружающей среды [6, 9, 12]. У некоторых пациентов боль в конечностях умеренной или средней интенсивности возникает спонтанно и носит постоянный характер [4, 9]. Возможны разнообразные чувствительные феномены, в частности аллодиния и гиперальгезия.

У некоторых пациентов с болезнью Фабри в период полового созревания болевой синдром может быть менее выраженным или не беспокоить [9], что связано с постепенным разрушением нервных волокон, вместе с тем возможны усиление и более мучительный характер боли. В 25% случаев описано возникновение туннельных синдромов, чаще синдрома карпального канала [13, 14]. Характерными

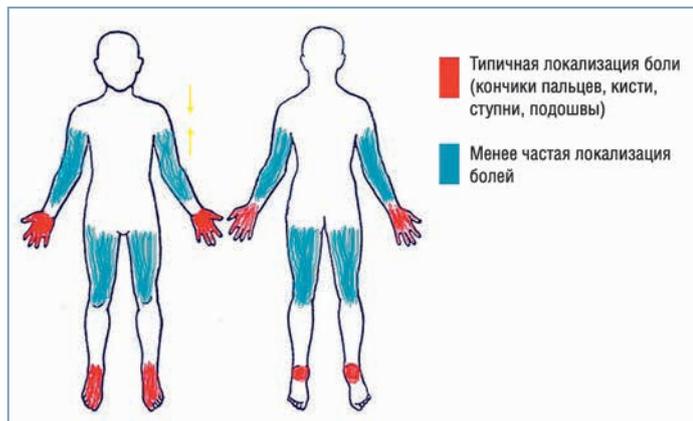


Рис. 1. Локализация болевого синдрома у пациентов с болезнью Фабри

коморбидными состояниями и заболеваниями при болезни Фабри являются депрессивные и тревожные расстройства, значительно ухудшающие как переносимость боли, так и дезадаптацию пациентов [15–18].

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Механизм развития невропатической боли при болезни Фабри, преимущественно связанной с поражением тонких сенсорных волокон периферических нервов, остается не до конца изученным. В качестве возможных патогенетических механизмов обсуждаются накопление глоботриазилцерамида в нейронах дорзальных ганглиев и в аксонах нервов, развитие невропатии волокон в результате снижения плотности тонких А σ -волокон, обеспечивающих проведение сигналов при возникновении ощущения покалывания и холода, и немиелинизированных С-волокон, реализующих ощущение боли и тепла [19–21], периферическую сенситизацию в результате дисфункции кальциевых ионных каналов [22], центральную сенситизацию [23], а также кальцификацию в области таламуса в основе возникновения центральной невропатической боли при болезни Фабри [2].

ДИАГНОСТИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Неспецифичность проявлений болевого синдрома при болезни Фабри нередко приводит к установлению неправильных диагнозов [1]. К их числу относятся: диабетическая полиневропатия, постгерпетическая невралгия, фибромиалгия, комплексный регионарный болевой синдром, эритромелалгия, идиопатическая невропатия тонких волокон, амилоидоз, абдоминальная мигрень, целиакия и т. д. [4]. Часто болевой синдром у пациентов с этим заболеванием сопровождается повышением температуры тела и изменением лабораторных показателей, в частности повышением скорости оседания эритроцитов, что приводит к таким ложным диагнозам, как ревматоидный артрит, синдром Рейно и др. [2], а установление верного диагноза болезни Фабри происходит спустя 5–10 и более лет после появления первых симптомов [24].

Диагностика заболевания требует применения клинического мышления и тщательного подхода, включающего подробный анализ жалоб, анамнестических данных и наследственных особенностей больного, а также неврологический осмотр с всесторонней оценкой имеющегося болевого синдрома и лабораторно-диагностическое обследование. Важными аспектами при анализе болевых эпизодов у пациентов являются характер, интенсивность, локализация, продолжительность, провоцирующие их факторы и другие особенности. Примерные вопросы при сборе жалоб и анамнеза у пациента с подозрением на болезнь Фабри:

- 1) Возникают ли у Вас боли в какой-либо части тела?
- 2) Как давно Вас беспокоят боли?
- 3) В каких частях тела у Вас возникают боли? И в каких частях тела боль носит максимальный характер?
- 4) Опишите, какой характер боли Вас беспокоит (острая/тупая, мучительная и т. д.)?
- 5) Есть ли факторы, провоцирующие возникновение Вашей боли (обязательно уточнить, являются ли такими

факторами подъем или снижение температуры тела или окружающей среды, физическая нагрузка)?

- 6) Как долго обычно длится Ваша боль?
- 7) Есть ли сопутствующие Вашей боли симптомы (уточнить наличие жжения в стопах и/или кистях, припухлости суставов, появления красных пятен в области живота, спины или ягодиц)?
- 8) Есть ли в Вашем организме особенности, отличающие Вас от других людей (уточнить наличие феномена сниженного потоотделения или ангидроза, в т. ч. при занятиях спортом, физических нагрузках, высокой температуре окружающей среды)?
- 9) Отмечаются ли у членов Вашей семьи или родственников похожие или аналогичные жалобы и проявления?

Болевые кризы в виде острой, плохо переносимой боли в кистях и стопах, распространяющейся на все тело в течение нескольких дней, рассматриваются как характерный признак, так называемый «красный флажок» болезни Фабри, однако они наблюдаются не у всех пациентов. Подъем температуры тела или окружающей среды, физическая нагрузка, стресс и прием алкоголя являются типичными провоцирующими факторами мучительных пароксизмов боли [2], которые могут сохраняться даже после прекращения действия триггера. Лечение болевых кризов, в т. ч. назначение наркотических анальгетиков, не эффективно и представляет собой сложную задачу для клиницистов.

В настоящее время разработаны специальные опросники для выявления болезни Фабри: Вюрцбургский опросник FPQ (англ. Fabry Pain Questionnaire) и опросник Фабрискан (англ. Fabryscan) [25]. Опросник FPQ состоит из 15 вопросов, касающихся наличия болевого синдрома в детском и взрослом возрасте и его различных характеристик, а также влияния боли на качество жизни и повседневную активность пациента. При тестировании учитывается возникновение болевых приступов и кризов, постоянной или индуцируемой боли. Опросник Fabryscan является полезным инструментом для проведения дифференциальной диагностики болезни Фабри от других заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом в конечностях. С этой целью разработаны и отечественные скрининговые опросники, содержащие 8 и 7 вопросов соответственно и позволяющие дифференцировать болезнь Фабри с точностью до 91% [26].

В детском возрасте заболевание проявляется болями в кистях и стопах, ангиокератомами, гипогидрозом, астенией; в более старшем возрасте присоединяются боль в животе, поражение почек, сердца, возможны транзиторные ишемические атаки, инсульт. Заболевание носит прогрессирующий характер, сопровождается снижением качества и продолжительности жизни. Смерть пациентов, как правило, наступает на 4-м десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности [1]. Вместе с тем следует предполагать болезнь Фабри при наличии гипертрофии миокарда, почечной недостаточности или инсульта у пациентов молодого возраста. С учетом наследственного характера заболевания изучение семейного анамнеза имеет важное значение при диагностическом поиске, в частности, необходимо обращать внимание на случаи смерти от почечной недостаточности или инсульта в молодом возрасте у родственников больного.

Для подтверждения диагноза болезни Фабри определяют активность фермента α -галактозидазы А в плазме или лейкоцитах крови с помощью масс-спектрометрии. Альтернативой может быть определение активности фермента в высушенных пятнах крови на специальных бланках, которые могут храниться в течение длительного времени, поэтому их можно отправить в лабораторию по почте, и генетическое обследование. Диагноз подтверждают путем генотипирования гена α -галактозидазы А [27], что особенно важно при наблюдении у женщин, у которых активность указанного фермента может быть нормальной вследствие гетерозиготной природы болезни [5].

Для оценки функционального состояния тонких волокон применяют количественное сенсорное тестирование, биопсию кожи [28, 29], а также исследование температурной и болевой чувствительности, с помощью которых возможна оценка состояния разных типов тонких волокон. В частности, проводят исследование А σ -волокон при оценке реакции на холод, А σ -волокон на укол и С-волокон — на тепло и боль от нагрева и ее восприятие. С этой целью используются различные устройства или тест с погружением кисти или стопы в ведро с очень холодной водой со льдом. Здоровые люди, как правило, переносят это испытание в течение 30 с и более, тогда как у пациентов с болезнью Фабри уже через 10–20 с возникает жгучая, плохо переносимая боль в области тестируемой конечности [30]. В последние годы для объективной оценки болевой чувствительности у пациентов с болезнью Фабри все шире используются болевые вызванные потенциалы, особенно на ранних стадиях патологического процесса [31–34], при прогрессировании заболевания наблюдается снижение амплитуды вызванных потенциалов.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Основным стратегическим направлением лечения болезни Фабри является патогенетическая терапия, позволяющая при своевременном назначении существенно замедлить прогрессирование заболевания, — это фермент-заместительная терапия с использованием препарата агалсидаза бета (внутривенные (в/в) инфузии каждые 2 нед. из расчета 1 мг/кг массы тела) пожизненно и агалсидаза альфа (в/в инфузии каждые 2 нед. из расчета 0,2 мг/кг массы тела) пожизненно.

В клинических исследованиях [35–37] доказано, что раннее начало терапии агалсидазой бета позволило предотвратить развитие необратимых изменений сердца и почек или значительно уменьшать их выраженность. Поскольку поражение тонких волокон наблюдается уже в дебюте болезни Фабри, а развитие болевого синдрома напрямую обусловлено значительным накоплением глоботриозилцерамида, то наиболее раннее применение агалсидазы бета крайне важно как для предотвращения дальнейшего повреждения нервной системы, так и для достижения контроля над мучительной и труднокурабельной болью [38]. Показано, что использование в клинической практике патогенетической терапии приводит к достоверному и долгосрочному снижению болевого синдрома, согласно оценке с помощью шкал, и позволяет пациентам существенно уменьшить прием лекарственных средств для симптоматической терапии (табл. 1, 2) [4, 39–49]. Важно заметить, что применение у детей агалсидазы бета приводит к заметному уменьшению интенсивности невропатических и гастроинтестинальных

Таблица 1. Лекарственные средства, рекомендованные для терапии хронической невропатической боли у пациентов с болезнью Фабри [Politei J.M. et al. с изм., 2016]

Лекарственные средства	Суточная доза, мг	Возможные ограничения		Клинические рекомендации
		Со стороны сердечно-сосудистой системы	Со стороны почечной системы	
Карбамазепин	250–800	Может снижать концентрацию варфарина и других препаратов	Нет	Filling-Katz M.R. et al., 1989
Габапентин	Медленное титрование с 100 до 2400	Нет	Есть Назначать с осторожностью при почечной недостаточности	Ries M. et al., 2003
Фенитоин	300	Нет	Нет	Lockman L.A. et al., 1973
Прегабалин	75–300	Нет	Есть Назначать с осторожностью при почечной недостаточности	Politei J.M. et al., 2016
Трициклические антидепрессанты	12–150	Противопоказаны в связи с риском развития аритмии	Нет данных	Politei J.M. et al., 2016
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина				
Дулоксетин	60–120	Нет	Нет	Sommer C. et al., 2013 Finnerup N.B. et al., 2015
Венлафаксин	150–225	Удлинение интервала Q-T	При подборе дозы ориентироваться на показатели функции почек	Politei J.M. et al., 2016

Таблица 2. Лекарственные средства, рекомендованные для терапии острой боли у пациентов с болезнью Фабри [Politei J.M. et al. с изм., 2016]

Лекарственные средства	Суточная доза, мг	Комментарий	Возможные ограничения		Клинические рекомендации
			Со стороны сердечно-сосудистой системы	Со стороны почечной системы	
Лидокаин	2–5 мг/кг внутривенно	Хороший клинический эффект	Нет	Нет	Politei J.M. et al., 2016
Наркотические анальгетики					
Трамадол	100–400	Назначать с осторожностью вместе с ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами	Нет	Назначать с осторожностью при почечной недостаточности	O'Connor A.B., Dworkin R.H., 2009
Морфин	30–120 (каждые 12 ч)	Вызывает зависимость, склонность к запорам	Нет	Нет	Gordon K.E., 2009
Оксикодон	20–60 (каждые 12 ч)		Нет	Нет	Politei J.M. et al., 2016
Нестероидные противовоспалительные средства					
Ибупрофен	400–2400	Рекомендован прием минимально эффективной дозы для предотвращения возможных желудочно-кишечных кровотечений	нет	нет	Politei J.M. et al., 2016
Диклофенак	50–150		нет	Назначать с осторожностью при почечной недостаточности	Politei J.M. et al., 2016

болей [50, 51]. При этом у пациентов с болезнью Фабри использование средств патогенетической терапии приводит к улучшению показателей температурной, а также вибрационной чувствительности [40].

Показано, что замена агалсидазы бета на агалсидазу альфа приводит к улучшению состояния пациентов в виде усиления болевого синдрома, желудочно-кишечных проявлений, в т. ч. возникновения диареи [52, 53], и прогрессирующего нарушения функции почек [54]. Таким образом, в свете имеющихся на сегодняшний день данных, терапия пациентов с болезнью Фабри агалсидазой бета является

патогенетически оправданной и принципиально важной в клинической практике как с точки зрения общего течения и прогрессирования заболевания, так и с точки зрения контроля над болевым синдромом у этих больных.

Симптоматическое лечение острого и хронического болевого синдрома препаратами с доказанной эффективностью [43–48] активно используется у пациентов с болезнью Фабри (табл. 1, 2). Каждому пациенту индивидуально подбирается терапевтическая схема, наряду с обязательными 1 раз в 2 нед. инфузиями препарата агалсидаза бета, являющимися основной стратегией при

ведении этой категории больных. Немаловажное значение имеют также поведенческие рекомендации. Пациентам рекомендуют соблюдать режим труда и отдыха, избегать воздействия провоцирующих факторов, например перегрева и дегидратации, получать активное лечение при возникновении любых заболеваний, сопровождающихся повышением температуры тела, и т. д. Рекомендовано также снимать носки, обувь и перчатки во время болевых атак с целью уменьшения выраженности мучительных проявлений [4]. Оценить эффективность проводимой терапии помогает ведение пациентами дневника боли.

Добиться полного исчезновения болевого синдрома возможно не у всех пациентов, вместе с тем уменьшение интенсивности, продолжительности и частоты мучительных пароксизмов значительно влияет на качество жизни этих больных и снижает выраженность имеющейся дезадаптации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болевой синдром является одним из частых и наиболее ранних проявлений болезни Фабри, значимо ухудшающих качество жизни и дезадаптирующих пациентов. Превалирует в болевом синдроме при болезни Фабри нейропатическая боль. В дебюте заболевания наиболее часто предъявляются жалобы на симметричные боли в кончиках пальцев кистей, стоп и подошвах, возможны и другие локализации боли. Принципиально важным аспектом терапии является ранний старт терапии агалсидазой бета, позволяющий существенно повлиять на дальнейшее прогрессирование заболевания, выраженность болевого синдрома и предотвратить развитие фатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности, имеющих непосредственное влияние на продолжительность жизни пациентов с болезнью Фабри.

Литература

1. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
2. Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. М.; 2013. [Novikov P.V., Asanov A. Yu., Kopishinskaya S.V. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry disease. M.; 2013 (in Russ.).]
3. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease. *Lancet.* 2008;372:1427–1435.
4. Politei J.M., Bouhassira D., Germain D.P. et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(7):568–576.
5. Echevarria L., Benistan K., Toussaint A. et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2015;89:44–54.
6. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64:550–555.
7. Eng C.M., Fletcher J., Wilcox W.R. et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:184–192.
8. Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006;95:86–92.
9. Üçeyler N., Ganendiran S., Kramer D., Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain.* 2014;30:915–920.
10. Laney D.A., Peck D.S., Atherton A.M. et al. Fabry disease in infancy and early childhood: A systematic literature review. *Genet Med.* 2015;17:323–330.
11. Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A., Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: Prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1447–1453.
12. Biegstraaten M., Hollak C.E., Bakkers M. et al. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2012;106:135–141.
13. Laaksonen S.M., Roytt S.K., Kantola I. et al. Neuropathic symptoms and findings in women with Fabry disease. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:1365–1372.
14. Ghali J., Murugasu A., Day T., Nicholls K. Carpal tunnel syndrome in Fabry disease. *JIMD Rep.* 2012;2:17–23.
15. Cole A.L., Lee P.J., Hughes D.A. et al. Depression in adults with Fabry disease: A common and under-diagnosed problem. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:943–951.
16. Perretta F., Antongiovanni N., Jaurrette S. Major Organic Involvement in Women with Fabry Disease in Argentina. *Scientific World Journal.* 2018;2018:6515613.
17. Ivleva A., Weith E., Mehta A., Hughes D.A. The Influence of Patient-Reported Joint Manifestations on Quality of Life in Fabry Patients. *JIMD Rep.* 2018;41:37–45.

18. Sigmundsdottir L., Tchan M.C., Knopman A.A. et al. Cognitive and psychological functioning in Fabry disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 2014;29(7):642–650.
19. Üçeyler N., Kahn A.K., Kramer D. et al. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: A neurophysiological case-control study. *BMC Neurol.* 2013;13:47.
20. Liguori R., Di Stasi V., Bugiardini E. et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve.* 2010;41:409–412.
21. Hilz M.J., Brys M., Marthol H. et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology.* 2004;62:1066–1072.
22. Choi L., Vernon J., Kopach O. et al. The Fabry disease associated lipid Lyso-Gb3 enhances voltage-gated calcium currents in sensory neurons and causes pain. *Neurosci Lett.* 2015;594:163–168.
23. Burlina A.P., Sims K.B., Politei J.M. et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: The report of an expert panel. *BMC Neurol.* 2011;11:61.
24. Wilcox W.R., Oliveira J.P., Hopkin R.J. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93:112–128.
25. Arning K., Naleschinski D., Maag R. et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. *J Neurol.* 2012;259(11):2393–400. DOI: 10.1007/s00415-012-6619-y.
26. Данилов А.Б., Данилов А.Б., Спиринов Н.Н. и др. Болевой синдром – раннее проявление болезни Фабри: новые скрининговые опросники. *ManagePain.* 2016;2:2–6. [Danilov A.B., Danilov A.B., Spirin N.N. Pain syndrome is an early manifestation of Fabry disease: new screening questionnaires. *ManagePain.* 2016;2:2–6 (in Russ.).]
27. Germain D.P., Poenaru L. Fabry disease: Identification of novel alpha-galactosidase A mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:708–713.
28. Rolke R., Magerl W., Campbell K.A. et al. Quantitative sensory testing: A comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain.* 2006;10:77–88.
29. Lauria G., Cazzato D., Porretta-Serapiglia C. et al. Morphometry of dermal nerve fibers in human skin. *Neurology.* 2011;77:242–249.
30. Hilz M.J., Stemper B., Kolodny E.H. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. *Pain.* 2000;84:361–365.
31. Dutsch M., Marthol H., Stemper B. et al. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol.* 2002;19:575–586.
32. Hilz M.J. Evaluation of peripheral and autonomic nerve function in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91:38–42.
33. Siedler G., Káhn A.K., Weidemann F. et al. Dyshidrosis is associated with reduced amplitudes in electrically evoked pain-related potentials in women with Fabry disease. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(4):528–536.
34. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):553–559.
35. Germain D.P., Chawro 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;52:353–358.
36. Tøndel C., Bostad L., Larsen K.K. et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:137–148.
37. Germain D.P., Weidemann F., Abiose A. et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-b: Data from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2013;15:958–965.
38. Liguori R., Di Stasi V., Bugiardini E. et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve.* 2010;41:409–412.
39. Watt T., Burlina A.P., Cazzorla C. et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2010;12:703–712.
40. Hilz M.J., Brys M., Marthol H. et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology.* 2004;62:1066–1072.
41. 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;68:711–722.
42. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:2743–2749.
43. Filling-Katz M.R., Merrick H.F., Fink J.K. et al. Carbamazepine in Fabry's disease: Effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology.* 1989;39:598–600.
44. Ries M., Mengel E., Kutschke G. et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inher Metab Dis.* 2003;26:413–414.
45. Lockman L.A., Hunninghake D.B., Krivit W., Desnick R.J. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology.* 1973;23:871–875.
46. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:162–173.
47. Sommer C., Üçeyler N., Duning T. et al. Pain therapy for Fabry's disease. *Internist (Berl).* 2013;54:121–130.
48. O'Connor A.B., Dworkin R.H. Treatment of neuropathic pain: An overview of recent guidelines. *Am J Med.* 2009;122(10 Suppl): S22–S32.
49. Gordon K.E., Ludman M.D., Finley G.A. Successful treatment of painful crises of Fabry disease with low dose morphine. *Pediatr Neurol.* 1995;12:250–251.
50. Schiffmann R., Martin R.A., Reimschisel T. et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr.* 2010;156:832–837.
51. Borgwardt L., Feldt-Rasmussen U., Rasmussen A.K. et al. Fabry disease in children: Agalsidase-beta enzyme replacement therapy. *Clin Genet.* 2013;83:432–438.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>