

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ**Мяндина Г. И.¹ Цибулевский А. Ю.², Дубовая Т. К.³, Салюков Р. В.¹, Попов С. В.¹,****Кульченко Н. Г.¹, Страчук А. Г.¹**¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия²Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», 117418, ул. Профсоюзная, 27, Москва, Россия³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова), 117997, г ул. Островитянова, 1, Москва, Россия**Для корреспонденции:** Кульченко Нина Геннадьевна, канд. мед. наук, врач-уролог, преподаватель кафедры анатомии человека медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; e-mail: kle-kni@mail.ru**For correspondence:** Nina G. Kulchenko, PhD, Department of Human Anatomy of the Medical Institute, RUDN, e-mail: kle-kni@mail.ru**Information about authors:****Myandina G. I.**, <https://orcid.org/0000-0002-7613-326X>**Tcibulevsky A. Yu.**, <https://orcid.org/0000-0003-4449-7859>**Dubovaya T. K.**, <https://orcid.org/0000-0001-7936-180X>**Salyukov R. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-7128-6400>**Popov S. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-0567-4616>**Kulchenko N. G.**, <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>**Strachuk A. G.**, <https://orcid.org/0000-0002-1787-5722>**РЕЗЮМЕ**

Болезнь Фабри, является редким наследственным генетическим заболеванием, вызванным дефицитом лизосомального фермента альфа-галактозидазы А (α -Gal A). Этот фермент отвечает за расщепление жиров, а именно глоботриаозилцерамида (GL-3). При дефиците или отсутствии фермента α -Gal A липидные включения накапливаются в клетках различных органов, в том числе и почках, что приводит к нарушению их функции. Отложение GL-3 в виде жировых включений происходит в различных клетках нефрона, включая подоциты, эндотелиальные клетки клубочков, мезангиальные клетки и эпителиальные клетки канальцев, что можно выявить при морфологическом изучении биоптатов почки. Накопление GL-3 способствует развитию местного воспаления, что приводит к утолщению висцерального и париетального листков капсулы Шумлянско-Боумана. Патоморфологические изменения в почках при болезни Фабри приводят к характерным клиническим признакам заболевания: протеинурия, гематурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, вплоть до развития хронической болезни почек и летального исхода. Заключение. Длительно существующая и прогрессирующая протеинурия у молодых лиц мужского пола является показанием к выполнению биопсии почки с последующим морфологическим анализом биоптатов с целью дифференциальной диагностики болезни Фабри и нефропатий другого генеза.

Ключевые слова: болезнь Фабри, генетическое заболевание, хроническая болезнь почек, морфологические изменения в почке, почечный клубочек, фильтрационный барьер.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE KIDNEYS IN FABRY DISEASE**Myandina G. I.¹, Tcibulevsky A. Yu.², Dubovaya T. K.³, Salyukov R. V.¹, Popov S. V.¹,
Kulchenko N. G.¹, Strachuk A. G.¹**¹RUDN University, Moscow, Russia²Moscow Medical University «REAVIZ», Moscow, Russia³Pirogov Medical University, Moscow, Russia**SUMMARY**

Fabry Disease, is a rare, inherited genetic disorder caused by a deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A (α -Gal A). This enzyme is responsible for breaking down a fatty substance called globotriaosylceramide (GL-3). When the enzyme is deficient or absent, GL-3 accumulates in various cells throughout the body, leading to a range of symptoms and organ damage. Deposition of GL-3 in the form of lipid inclusions occurs in various nephron cells, including podocytes, glomerular endothelial cells, mesangial cells, and tubule epithelial cells, which can be detected by morphological examination of kidney biopsies. The accumulation of GL-3 contributes to the development of local inflammation, which leads to thickening of the visceral and parietal leaves of the Bowman capsule. Pathomorphological changes in the kidneys in Fabry's disease lead to characteristic clinical signs of the disease: proteinuria, hematuria, de-

creased glomerular filtration rate, up to the development of chronic kidney disease and death. Conclusion. Long-term and progressive proteinuria in young males is an indication for performing a kidney biopsy followed by morphological analysis of biopsies for the purpose of differential diagnosis of Fabry disease and nephropathies of another genesis.

Key words: Fabry Disease, genetic disease, chronic kidney disease, morphological changes in the kidney, renal glomerulus, filtration barrier.

Болезнь Фабри – это редкое генетическое заболевание, которое относится к группе нозологий, известных как лизосомальные болезни накопления [1; 2]. При болезни Фабри возникает дефицит фермента лизосом под названием альфа-галактозидаза А (α -GAL A), который приводит к накоплению гликофинголипидов – глоботриаозилцерамида (GL-3) в различных тканях, включая почки [3-6].

Болезнь Фабри является наследственным заболеванием, вызванное мутацией гена GLA, которое сцеплено с X-хромосомой [7-9]. Следовательно это заболевание наследуется по мужской линии и клинически проявляется у лиц мужского пола. У женщин -носителей болезнь Фабри часто протекает бессимптомно [10]. Однако, возможно течение заболевания у лиц женского пола в легкой степени. Таким образом распространенность заболевания составляет от 1:17 000 до 1:117 000 среди мужчин европеоидной расы [11]. Скрининг новорожденных указывает на более высокую частоту — от 1:3100 до 1:1250 у мужчин [12]. Однако, мутации гена GLA встречается во всех этнических и расовых группах с той или иной частотой.

Патогенез болезни Фабри напрямую зависит от активности фермента α -Gal A и его дефицита. Этот фермент способствует расщеплению жиров, а именно GL-3. Гиперлипидемия приводит к накоплению липидов в цитоплазме и лизосомах клеток, что приводит к развитию жировой дистрофии органа [13].

Клинически болезнь Фабри проявляется различными симптомами со стороны органов сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной и мочевыводящей систем. Известно, что почечная недостаточность является основной причиной смерти среди пациентов с болезнью Фабри, поэтому анализ поражения почек при данном генетическом заболевании имеет важное значение современной медицины.

Клинические особенности болезни Фабри (рис. 1).

Микроальбинурия, как наиболее ранний признак болезни Фабри, начинает появляться у пациентов уже детском или подростковом возрасте, что указывает на повреждение фильтрационного барьера, а именно подоцитов. В процессе прогрессирования заболевания на втором или третьем десятилетии жизни больного появляется



Рис.1. Основные клинические признаки болезни Фабри при нефротическом синдроме.

Fig.1. The main clinical signs of Fabry disease in nephrotic syndrome.

протеинурия. Доказано, что протеинурия при болезни Фабри может наблюдаться у обоих полов. Однако, у мужчин протеинурия встречается чаще, чем у женщин: 44–54% против 33–41%. Известно, что выраженная протеинурия (>300 мг/день) может быть почти у каждого второго пациента с болезнью Фабри с подтвержденной ХБП I стадии [14].

На фоне прогрессирующего гломерулосклероза у пациентов страдает фильтрационная функция почек. Так, пациентов с болезнью Фабри снижение скорости клубочковой фильтрации в год может достигать 8–12 мл/мин/1,73 м² [12].

Патологические изменения в почках у пациентов с болезнью Фабри в дальнейшем способствует развитию хронической болезни почек (ХБП). Если болезнь Фабри тяжело поддается коррекции (заместительная терапия препаратами, содержащие ферменты), то пациенты погибают из-за метаболических нарушений в терминальной стадии ХБП между четвертым и пятым десятилетием жизни. Известно, что тяжесть морфологических изменений в органах и течения ХБП напрямую коррелирует с остаточной активностью ферментов. Данные исследования Abensur H. и соавт. демонстрируют, что если активность ферментов ниже 1%, то морфологические изменения в почке клинически проявляется уже в возрасте 22 лет, а если активность составляла от 1–12%, то в возрасте 47 лет [15].

Клиническая диагностика болезни Фабри.

Длительно существующая протеинурия и прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации у лиц мужского пола позволяют задуматься о дополнительных лабораторно-инструментальных методах диагностики болезни Фабри:

- Определение уровня GL-3 в моче. Повышенный уровень может указывать на наличие наследственного заболевания.
- Измерения активности фермента α -GAL A в плазме или лейкоцитах периферической крови, в культурах фибробластов.
- Генетическая диагностика: выявление мутаций в гене GLA является подтверждающим фактором наличия наследственного заболевания, особенно у женщин (у которых может быть нормальный или почти нормальный уровень ферментов).

Многие авторы считают, что постановка диагноза возможна на основании морфологического анализа, т.е. результатов биопсии почки. Биопсия почки необходима у всех пациентов с любой степенью протеинурии, альбуминурии и/или почечной дисфункции для оценки степени гломерулосклероза и интерстициальных изменений.

Морфологическая диагностика болезни Фабри.

Окончательное подтверждение поражения почек вследствие мутации гена GLA возможно установить после выполнения биопсии почки и гистологического исследования срезов (рис. 2). Это важный инструмент диагностики, который позволяет не только установить клинический диагноз, но и оценить эффективность лечения.



Рис. 2. Основные морфологические изменения в почках при болезни Фабри.

Fig.2. The main morphological changes in the kidneys in Fabry disease.

Типичными морфологическими признаками болезни Фабри являются накопление GL-3 в виде жировых включений в различных отделах нефрона: почечном тельце в проксимальном, тон-

ком, дистальном канальцах [16]. Световая микроскопия почки у пациентов с мутацией гена GLA позволяет визуализировать типичное увеличение количества вакуолей в цитоплазме клеток, особенно подоцитов (рисунок 3). Germain D.P. и соавт. отмечали укорочение и даже исчезновение ножек подоцитов, что приводит к увеличению просвета фильтрационных щелей и нарушению избирательности фильтрационного барьера, что клинически проявляется протеинурией [14].

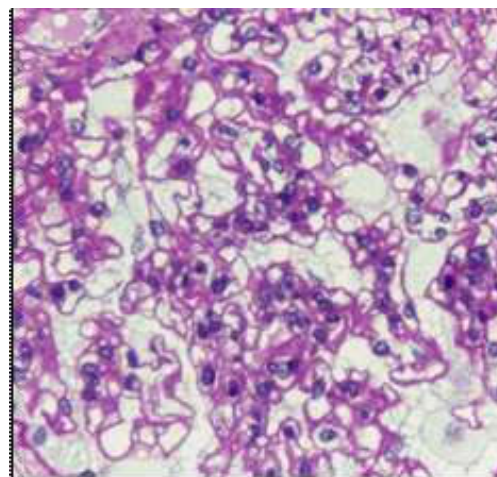


Рис. 3. Гистологический препарат почки пациента с болезнью Фабри. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x400. Вакуолизация цитоплазмы подоцитов, утолщение париетального листка капсулы почечного тельца.

Fig. 3. Histological specimen of a kidney from a patient with Fabry disease. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x400. Vacuolization of the cytoplasm of podocytes, thickening of the parietal layer of the renal corpuscle capsule.

Также при болезни Фабри можно обнаружить признаки жировой дистрофии мезангиальных и эндотелиальных клеток почечного клубочка. По мере прогрессирования заболевания можно наблюдать утолщение мезангиального матрикса, связанное с гломерулосклерозом на фоне интерстициального фиброза и атрофии канальцев и утолщения стенок сосудов [13]. Fogo A.B. и соавт. показали, что у 63% пациентов с болезнью Фабри с ХБП I стадии наблюдался фокально-сегментарный гломерулосклероз, а у остальных фибропластический [17].

Многие авторы отмечали изменения в сосудах паренхимы почек при болезни Фабри. GL-3 чаще накапливается в эндотелиальных клетках почечных кровеносных сосудов, включая артериолы и капилляры. Это вызывает сужение сосудов, ишемию и, в конечном счете, нарушение функции почки. При прогрессирующем повреждении

сосудов может развиваться гиалиновый артериолосклероз, что еще больше ухудшает почечную перфузию. Склероз оболочек артериол разной степени выраженности может наблюдаться в 65% случаев. Однако, флюоресценции отложенных иммунных комплексов (Ig A, Ig G) для болезни Фабри обычно не характерно. Доказано, что гломерулосклероз и фиброз канальцев нефрона являются морфологическими признаками болезни Фабри, которые наиболее напрямую коррелируют с прогрессированием ХБП. По мере сужения просвета кровеносных сосудов развивается ишемия, способствующая интерстициальному фиброзу и атрофии канальцев. По данным Cathro Н.Р. и соавт. очаговый нефросклероз наблюдался у каждого пятого пациента с болезнью Фабри, а сегментарный в 2/3 случаях [18]. Таким образом патогенез повреждения почек при болезни Фабри затрагивает три основных аспекта: дистрофия подоцитов и развитие мезангиопролиферативного гломерулосклероза, и и тубулоинтерстициальный фиброз.

Электронная микроскопия почки при болезни Фабри играет ключевую роль в диагностике этого редкого генетического заболевания. Наиболее характерный морфологический признак болезни Фабри – это наличие «телец зебры», которые представляют собой концентрические пластинчатые включения, за счет увеличения вторичных лизосом и аутолизосом, которые лучше всего визуализируются при электронной микроскопии [19]. При болезни Фабри также наблюдается отек подоцитов, их деформация, слияние отростков, скопление вакуолей и миелоноподобных телец в цитоплазме [20].

Многие авторы указывают на высокую информативность электронной микроскопии биоптатов почек в диагностике болезни Фабри. Так, Najafian В. и соавт. указывали, что при электронной микроскопии во всех случаях было обнаружено сегментарное расширение отростков подоцитов, а в самих клетках и в эпителиоцитах, выстилающих дистальные канальцы, было выявлено большое количество включений Gb3. Так же авторы отметили, что накопление Gb3 наблюдалось в клетках мезангия и эндотелиоцитах, но в меньшем количестве [21]. В свою очередь Tøndel С. и соавт. указывали, что на фоне дистрофии подоцитов и деформации их ножек, а также мембранного гломерулосклероза, включения липидов в клетках мезангия и эндотелиоцитах могут отсутствовать если пациент получает заместительную медикаментозную терапию [22]. Исследователи из США и Норвегии указывали, что ширина ножки подоцита (нм) и количество включений Gb3 в этих клетках напрямую коррелировали с протеинурией ($r = 0,65$, $p = 0,01$) [23].

Таким образом, морфологический анализ биоптатов почки позволяет не только выявить типичные признаки болезни Фабри, но и провести дифференциальную диагностику данного заболевания с диабетической нефропатией, ХБП после коронавирусной инфекции и т.д. [24; 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующее накопление Gb3 в тканях мочевыделительной системы приводит к повреждению почек, которое является одним из наиболее распространенных и серьезных осложнений наследственной болезни Фабри. Для болезни Фабри характерна «клиническая тишина» и отсутствие характерных специфических симптомов. Длительно существующая протеинурия у молодых лиц мужского пола является показанием к выполнению биопсии почки с последующим морфологическим анализом биоптатов с целью дифференциальной диагностики болезни Фабри и нефропатий другого генеза. Ранним морфологическим признаком болезни Фабри является очаговый и сегментарный нефросклероз на фоне большого количества вакуолей в клетках почечного тельца, что является ранним прогностическим индикатором ХБП. Выполнение электронной микроскопии необходимо для подтверждения болезни Фабри, визуализации типичного морфологического признака заболевания – «телец зебры», особенно в сочетании с биохимическими и генетическими исследованиями. Более того, повторные биопсии и морфологический анализ биоптатов почки могут быть полезными в оценке адекватности проводимой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare

ЛИТЕРАТУРА

1. Lerario S., Monti L., Ambrosetti I., Luglio A., Pietra A., Aiello V., Montanari F., Bellasi A., Zaza G., Galante A., Salera D., Capelli I., La Manna G., Provenzano M. Fabry disease: a rare disorder calling for personalized medicine. *Int Urol Nephrol.* 2024 Oct;56(10):3161-3172. doi: 10.1007/s11255-024-04042-4.
2. Coelho-Ribeiro B., Silva H. G., Sampaio-Marques B., Fraga A. G., Azevedo O., Pedrosa J., Ludovico P. Inflammation and Exosomes in Fabry Disease Pathogenesis. *Cells.* 2024 Apr 9;13(8):654. doi:10.3390/cells13080654.
3. Beck M., Ramaswami U., Hernberg-Ståhl E., Hughes D. A., Kampmann C., Mehta A. B., Nicholls K., Niu D. M., Pintos-Morell G., Reisin R., West M. L., Schenk J., Anagnostopoulou C., Botha J., Giugliani R. Twenty years of the Fabry Outcome

- Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jun 20;17(1):238. doi:10.1186/s13023-022-02392-9.
4. Majid H., Verma N., Bhandari S., Gupta S., Nidhi. A Systematic Review on Safety and Efficacy of Migalastat for the treatment of Fabry's Disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2024 Apr;25(6):769-782. doi:10.1080/14656566.2024.2354466.
5. Студеникин В. М. Что известно о болезни фабри в 21-м веке. *Поликлиника.* 2023;5:37-40.
6. Urtis M., Cavaliere C., Vilardo V., Paganini C., Smirnova A., Giorgianni C., Di Toro A., Chiapparini L., Pellegrini C., Grasso M., Arbustini E. Unambiguous Interpretation of the Pathogenicity of the GLA c.547+3A>G Variant Causing Fabry Disease. *Genes (Basel).* 2024 Sep 17;15(9):1212. doi:10.3390/genes15091212.
7. Greillier S., Daniel L., Caillaud C., Dussol B., Touchard G., Goujon J. M., Jourde-Chiche N., Bobot M. First phenotypic description of a female patient with c.610T > C variant of GLA: a renal-predominant presentation of Fabry disease. *BMC Med Genet.* 2020 Jun 26;21(1):137. doi:10.1186/s12881-020-01071-5.
8. Izhar R., Borriello M., La Russa A., Di Paola R., De A., Capasso G., Ingrosso D., Perna A. F., Simeoni M. Fabry Disease in Women: Genetic Basis, Available Biomarkers, and Clinical Manifestations. *Genes (Basel).* 2023 Dec 26;15(1):37. doi:10.3390/genes15010037.
9. Wagenhäuser L., Rickert V., Sommer C., Wanner C., Nordbeck P., Rost S., Üçeyler N. X-chromosomal inactivation patterns in women with Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Sep;10(9):e2029. doi:10.1002/mgg3.2029.
10. Rossanti R., Nozu K., Fukunaga A., Nagano C., Horinouchi T., Yamamura T., Sakakibara N., Minamikawa S., Ishiko S., Aoto Y., Okada E., Ninchoji T., Kato N., Maruyama S., Kono K., Nishi S., Iijima K., Fujii H. X-chromosome inactivation patterns in females with Fabry disease examined by both ultra-deep RNA sequencing and methylation-dependent assay. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Nov;25(11):1224-1230. doi:10.1007/s10157-021-02099-4.
11. Bernardes T. P., Foresto R. D., Kirsztajn G. M. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s10-s16. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.10.
12. Lenders M., Brand E. Precision medicine in Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jun 22;36(Suppl 2):14-23. doi:10.1093/ndt/gfab038.
13. Esposito P., Caputo C., Repetto M., Somaschini A., Pietro B., Colomba P., Zizzo C., Parodi A., Zanetti V., Canepa M., Eustachi V., Sanguineri F., Mandich P., Viazzi F. Diagnosing Fabry nephropathy: the challenge of multiple kidney disease. *BMC Nephrol.* 2023 Nov 21;24(1):344. doi:10.1186/s12882-023-03388-8.
14. Germain D. P., Altarescu G., Barriaes-Villa R., Mignani R., Pawlaczyk K., Pieruzzi F., Terryn W., Vujkovic B., Ortiz A. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022 Sep-Oct;137(1-2):49-61. doi: 0.1016/j.ymgme.2022.07.010.
15. Abensur H., Reis M. A. Acometimento renal na doença de Fabry. *J Bras Nefrol.* 2016;38(2):245-54.
16. Zhang R., Chen Z., Lang Y., Shao S., Cai Y., You Q., Sun Y., Wang S., Shi X., Liu Z., Guo W., Han Y., Shao L. Sudden onset of nephrotic syndrome in an asymptomatic Fabry patient: a case report. *Ren Fail.* 2020 Nov;42(1):958-965. doi: 10.1080/0886022X.2020.1818578.
17. Fogo A. B., Bostad L., Svarstad E., Cook W. J., Moll S., Barbey F., Geldenhuys L., West M., Ferluga D., Vujkovic B., Howie A. J., Burns A., Reeve R., Waldek S., Noel L. H., Grunfeld J. P., Valbuena C., Oliveira J. P., Muller J., Breunig F., Zhang X., Warnock D. G. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the international study group of Fabry nephropathy (ISGFN) *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2168–2177. doi: 10.1093/ndt/gfp528.
18. Cathro H. P., Shen S. S., Truong L. D. Diagnostic histochemistry in medical diseases of the kidney. *Semin Diagn Pathol.* 2018 Nov;35(6):360-369. doi: 10.1053/j.semdp.2018.10.001
19. Huang X., Zhang R. Zebra Bodies in the Kidney. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):e2. doi:10.1056/NEJMicm1912889.
20. Shima H., Tsukimura T., Shiga T., Togawa T., Sakuraba H., Doi T., Ikeda Y., Okamoto T., Yoshikawa Y., Kimura T., Iwase T., Inoue T., Tashiro M., Okada K., Minakuchi J. Effects of switching from agalsidase- α to agalsidase- β on biomarkers, renal and cardiac parameters, and disease severity in fabry disease forming neutralizing antidrug antibodies: a case report. *CEN Case Rep.* 2024 Aug;13(4):290-296. doi:10.1007/s13730-023-00843-1.
21. Najafian B., Mauer M., Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2013 May;28(5):679-87. doi: 10.1007/s00467-012-2222-9.
22. Tøndel 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 May;51(5):767-76. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.032.
23. Najafian B., Svarstad E., Bostad L., Gubler M. C., Tøndel C., Whitley C., Mauer M. Progressive

podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011 Mar;79(6):663-670. doi: 10.1038/ki.2010.484.

24. Генералов Е. А., Симоненко Е. Ю., Кульченко Н. Г., Яковенко Л. В. Молекулярные основы биологической активности полисахаридов при ассоциированных с COVID-19 состояниях. *Биомедицинская химия.* 2022;68(6):403-418.

25. Слободян Е. И., Эсатова З. Э., Говдалюк А. Л. Тубулоинтерстициальные болезни почек у детей: фокус на мультидисциплинарный подход. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2024;14(3):59-71. doi:10.29039/2224-6444-2024-14-3-59-71.

REFERENCES

1. Lerario S., Monti L., Ambrosetti I., Luglio A. Pietra A., Aiello V., Montanari F., Bellasi A., Zaza G., Galante A., Salera D., Capelli I., La Manna G., Provenzano M. Fabry disease: a rare disorder calling for personalized medicine. *Int Urol Nephrol.* 2024 Oct;56(10):3161-3172. doi: 10.1007/s11255-024-04042-4.

2. Coelho-Ribeiro B., Silva H. G., Sampaio-Marques B., Fraga A. G., Azevedo O., Pedrosa J., Ludovico P. Inflammation and Exosomes in Fabry Disease Pathogenesis. *Cells.* 2024 Apr 9;13(8):654. doi:10.3390/cells13080654.

3. Beck M., Ramaswami U., Hernberg-Ståhl E., Hughes D. A., Kampmann C., Mehta A. B., Nicholls K., Niu D. M., Pintos-Morell G., Reis R., West M. L., Schenk J., Anagnostopoulou C., Botha J., Giugliani R. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jun 20;17(1):238. doi:10.1186/s13023-022-02392-9.

4. Majid H., Verma N., Bhandari S., Gupta S., Nidhi. A Systematic Review on Safety and Efficacy of Migalastat for the treatment of Fabry's Disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2024 Apr;25(6):769-782. doi:10.1080/14656566.2024.2354466.

5. Studenikin V. M. What is known about Fabry disease in the 21st century. *Polyclinic.* 2023;5:37-40.

6. Urtis M., Cavaliere C., Vilardo V., Paganini C., Smirnova A., Giorgianni C., Di Toro A., Chiapparini L., Pellegrini C., Grasso M., Arbustini E. Unambiguous Interpretation of the Pathogenicity of the GLA c.547+3A>G Variant Causing Fabry Disease. *Genes (Basel).* 2024 Sep 17;15(9):1212. doi:10.3390/genes15091212.

7. Greillier S., Daniel L., Caillaud C., Dussol B., Touchard G., Goujon J. M., Jourde-Chiche N., Bobot M. First phenotypic description of a female patient with c.610T > C variant of GLA: a renal-predominant presentation of Fabry disease. *BMC*

Med Genet. 2020 Jun 26;21(1):137. doi:10.1186/s12881-020-01071-5.

8. Izhar R., Borriello M., La Russa A., Di Paola R., De A., Capasso G., Ingrosso D., Perna A. F., Simeoni M. Fabry Disease in Women: Genetic Basis, Available Biomarkers, and Clinical Manifestations. *Genes (Basel).* 2023 Dec 26;15(1):37. doi:10.3390/genes15010037.

9. Wagenhäuser L., Rickert V., Sommer C., Wanner C., Nordbeck P., Rost S., Üçeyler N. X-chromosomal inactivation patterns in women with Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Sep;10(9):e2029. doi:10.1002/mgg3.2029.

10. Rossanti R., Nozu K., Fukunaga A., Nagano C., Horinouchi T., Yamamura T., Sakakibara N., Minamikawa S., Ishiko S., Aoto Y., Okada E., Ninchoji T., Kato N., Maruyama S., Kono K., Nishi S., Iijima K., Fujii H. X-chromosome inactivation patterns in females with Fabry disease examined by both ultra-deep RNA sequencing and methylation-dependent assay. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Nov;25(11):1224-1230. doi:10.1007/s10157-021-02099-4.

11. Bernardes T. P., Foresto R. D., Kirsztajn G. M. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s10-s16. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.10.

12. Lenders M., Brand E. Precision medicine in Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jun 22;36(Suppl 2):14-23. doi:10.1093/ndt/gfab038.

13. Esposito P., Caputo C., Repetto M., Somaschini A., Pietro B., Colomba P., Zizzo C., Parodi A., Zanetti V., Canepa M., Eustachi V., Sanguineri F., Mandich P., Viazzi F. Diagnosing Fabry nephropathy: the challenge of multiple kidney disease. *BMC Nephrol.* 2023 Nov 21;24(1):344. doi:10.1186/s12882-023-03388-8.

14. Germain D. P., Altarescu G., Barriales-Villa R., Mignani R., Pawlaczyk K., Pieruzzi F., Terryn W., Vujkovic B., Ortiz A. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022 Sep-Oct;137(1-2):49-61. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.07.010.

15. Abensur H., Reis M. A. Acometimento renal na doença de Fabry. *J Bras Nefrol.* 2016;38(2):245-54.

16. Zhang R., Chen Z., Lang Y., Shao S., Cai Y., You Q., Sun Y., Wang S., Shi X., Liu Z., Guo W., Han Y., Shao L. Sudden onset of nephrotic syndrome in an asymptomatic Fabry patient: a case report. *Ren Fail.* 2020 Nov;42(1):958-965. doi: 10.1080/0886022X.2020.1818578.

17. Fogo A. B., Bostad L., Svarstad E., Cook W. J., Moll S., Barbey F., Geldenhuys L., West M., Ferluga D., Vujkovic B., Howie A. J., Burns A., Reeve R., Waldek S., Noel L. H., Grunfeld J. P.,

- Valbuena C., Oliveira J. P., Muller J., Breunig F., Zhang X., Warnock D. G. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the international study group of Fabry nephropathy (ISGFN) Nephrol Dial Transplant. 2010;25:2168–2177. doi: 10.1093/ndt/gfp528.
18. Cathro H. P., Shen S. S., Truong L. D. Diagnostic histochemistry in medical diseases of the kidney. *Semin Diagn Pathol.* 2018 Nov;35(6):360-369. doi: 10.1053/j.semdp.2018.10.001
19. Huang X., Zhang R. Zebra Bodies in the Kidney. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):e2. doi:10.1056/NEJMicm1912889.
20. Shima H., Tsukimura T., Shiga T., Togawa T., Sakuraba H., Doi T., Ikeda Y., Okamoto T., Yoshikawa Y., Kimura T., Iwase T., Inoue T., Tashiro M., Okada K., Minakuchi J. Effects of switching from agalsidase- α to agalsidase- β on biomarkers, renal and cardiac parameters, and disease severity in fabry disease forming neutralizing antidrug antibodies: a case report. *CEN Case Rep.* 2024 Aug;13(4):290-296. doi:10.1007/s13730-023-00843-1.
21. Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2013 May;28(5):679-87. doi: 10.1007/s00467-012-2222-9.
22. Tøndel 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 May;51(5):767-76. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.032.
23. Najafian B., Svarstad E., Bostad L., Gubler M. C., Tøndel C., Whitley C., Mauer M. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011 Mar;79(6):663-670. doi: 10.1038/ki.2010.484.
24. Generalov E. A., Simonenko E. Yu., Kulchenko N. G., Yakovenko L. V. Molecular basis of biological activity of polysaccharides in COVID-19 associated conditions. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2022;68(6):403-418. (In Russ.).
25. Slobodian E. I., Esatova Z. E., Govdaliuk A. L. Tubulointerstitial kidney diseases in children: focus on the multidisciplinary approach. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2024;14(3):59-71. (In Russ.). doi:10.29039/2224-6444-2024-14-3-59-71.

Подписано в печать: 27.02.2025 г.

Дата выхода в свет:

Формат 60x84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно.

Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7