

# Болезнь Фабри: от диагноза к лечению

**Болезнь Фабри (БФ) – наследственное заболевание, которое связано с нарушением метаболизма сфинголипидов и относится к группе лизосомных болезней накопления. Для БФ характерна высокая клиническая вариабельность, что значительно затрудняет своевременную диагностику и лечение. Опытом выявления и ведения лиц с БФ делились участники конференции «Наследственные орфанные заболевания – междисциплинарные диалоги», посвященной 10-летию Центра орфанных заболеваний НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины (1-2 ноября 2018 года, г. Киев).**



О причинах, симптомах, возможных осложнениях и современных подходах к лечению БФ рассказала **Сирен Сезер, профессор кафедры нефрологии Университета Баскент (Анкара, Турция).**

Профессор Сезер напомнила слушателям, что БФ обусловлена полной или частичной недостаточностью лизосомной гидролазы – альфа-галактозидазы А ( $\alpha$ -Gal A), что приводит к патологическому накоплению жирового вещества, известного как глоботриаозилцерамид (GL-3). В норме  $\alpha$ -Gal A отщепляет от GL-3 остаток галактозы с образованием лактозилцерамида. Накопление GL-3 происходит в различных типах клеток, что приводит к нарушению их функций, прогрессирующему поражению тканей и органов.

Частоту БФ оценивают в широком диапазоне – от 1/47600 до 1/117000 в общей популяции. Однако реальные показатели, очевидно, выше, поскольку атипичные формы заболевания часто не распознаются.

БФ сцеплена с X-хромосомой – здесь расположен ген GLA, кодирующий  $\alpha$ -Gal A. У мужчин, унаследовавших такую X-хромосому, наблюдается классический фенотип БФ. Женщины, имеющие дефектную копию гена GLA в одной X-хромосоме, обычно являются носителями заболевания, или течение болезни у них носит атипичный характер (при инактивации X-хромосомы, несущей нормальный аллель GLA).

С. Сезер отметила, что на сегодняшний день известно около 1000 мутаций гена GLA. Их влияние на функциональную активность  $\alpha$ -Gal A обусловлено, прежде всего, нарушением пространственной структуры фермента. Тяжесть проявлений заболевания зависит от остаточной активности дефектной  $\alpha$ -Gal A: чем она ниже, тем раньше манифестирует патология, тем более выражены симптомы, тем значительнее поражены органы.

Соответственно, выделяют несколько типов мутаций гена GLA:

- патогенетические мутации, которые приводят к синтезу нефункционального  $\alpha$ -Gal A и связаны с классическим фенотипом БФ;
- мутации, ассоциированные со снижением функциональной активности  $\alpha$ -Gal A, которые служат причиной более поздней манифестации БФ;
- мутации неясного значения (VUS);
- полиморфизм гена, не влияющий на активность  $\alpha$ -Gal A.

Одна и та же мутация может вызывать различную симптоматику БФ.

Накопление в клетках GL-3 и его деацетилированной формы глоботриаозилсфингозина (lyso-GL-3) ведет к нарушению функций клеток сосудистого эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов, миокарда, фиброцитов клапанов сердца, эпителиальных клеток канальцев почек, нейронов и др. Повреждение тканей при БФ, вероятно, связано с иммунной реакцией на GL-3 и lyso-GL-3, которая обуславливает развитие хронического воспаления с последующим фиброзом и склерозом пораженных тканей (Rozenfel P., Feriozzi S., 2017).

Докладчик обратила внимание слушателей на симптомы БФ. При классическом фенотипе накопление GL-3 происходит еще в пренатальный период, а первые проявления, такие как cornea verticillata,

или воронковидная (вихревая) кератопатия, могут возникать сразу после рождения. В первые годы жизни также могут появляться нейропатическая боль, замедление роста, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гипо- или ангидроз, кризы Фабри (атаки жгучей боли в ступнях и ладонях, распространяющиеся на другие части тела), непереносимость жары или холода, шум в ушах и головокружения, ангиокератомы (мелкие красновато-фиолетовые безболезненные папулы на коже). Как правило, до 16 лет также развиваются нарушения слуха, повышенная утомляемость, первые признаки ренальных и сердечно-сосудистых нарушений (Hopkin R.J. et al., 2016). У каждого ребенка с какими-либо из указанных симптомов следует исключить БФ.

До 30 лет обычно происходит дальнейшее прогрессирование симптомов, наблюдаются протеинурия, кардиомиопатия, транзиторные ишемические атаки. В возрасте после 30 лет состояние больных продолжает ухудшаться, резко повышается риск инсульта, сердечных заболеваний (тромбоз левого желудочка, стенокардия, аритмия). О неклассическом (атипичном) фенотипе БФ говорят при позднем начале заболевания, а также изолированных поражениях головного мозга, сердца или почек.

Профессор Сезер указала, что, согласно исследованию исходов при БФ (Fabry Outcome Survey [FOS]), заболевание может долго оставаться нераспознанным, что нередко заканчивается для пациента фатально (Mehta A. et al., 2004).

В связи с высокой клинической вариабельностью БФ, диагностика должна включать комплексную оценку клинической картины, лабораторные тесты и другие исследования. L. Van der Tol et al. (2015) для подтверждения диагноза БФ рекомендуют использовать следующие критерии:

- у мужчин: мутация в гене  $\alpha$ -Gal A + классический фенотип, снижение активности  $\alpha$ -Gal A в лейкоцитах  $<5\%$  + один из симптомов (нейропатическая боль, cornea verticillata, ангиокератомы, повышение уровня GL-3 и lyso-GL-3 в плазме) или диагноз БФ у кого-либо из членов семьи;
- у женщин: мутация в гене  $\alpha$ -Gal A + один из симптомов (нейропатическая боль, cornea verticillata, ангиокератомы, повышение уровня GL-3 и lyso-GL-3 в плазме) или диагноз БФ у кого-либо из членов семьи;
- стандартом диагностики БФ является измерение активности  $\alpha$ -Gal A в сухих пятнах или лейкоцитах крови.

После установления диагноза БФ следует обязательно провести скрининг среди родственников больного – таким образом можно выявить в среднем 5 новых пациентов. По мнению докладчика, необходимо выполнять скрининг больных из групп высокого риска: находящихся на гемодиализе; с гипертрофической кардиомиопатией; после криптогенного инсульта.

Лечение пациентов с БФ должно быть направлено на предупреждение необратимого поражения тканей и органов. Для этого целесообразно проведение фермент-заместительной терапии (ФЗТ) и симптоматического лечения органной патологии. При ФЗТ используют рекомбинантные человеческие альфа-галактозидазы А, представленные в мире двумя препаратами: агалсидазой альфа и агалсидазой бета.

С. Сезер подчеркнула, что у лиц с классическим фенотипом БФ, диагностированным до 18 лет, ФЗТ обычно начинают в детстве (Hopkin R.J. et al., 2016).

Согласно A. Ortiz et al. (2018), взрослым пациентам ФЗТ рекомендована:

- мужчинам, несущим мутации, связанные с классическим фенотипом БФ, независимо от наличия симптомов;
- женщинам, несущим мутации, ассоциированные с классическим фенотипом БФ, с симптомами поражения важных органов и систем (периферическая, центральная нервная система [ЦНС], сердце, почки, ЖКТ, кожа);
- женщинам, несущим мутации, связанные с классическим фенотипом БФ, без типичных симптомов, но с признаками поражения почек, сердца, ЦНС, выявляемыми лабораторно, гистологически или методами визуализирующей диагностики (снижение скорости клубочковой фильтрации [СКФ]  $<90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; альбуминурия  $>30$  мг/г, «стирание» ножек подоцитов, гломерулосклероз; признаки «немного» инсульта при магнитно-резонансной томографии [МРТ] мозга, стенокардия, кардиофиброз и т.д.);
- мужчинам и женщинам, несущим мутации, связанные с более поздней манифестацией БФ, или мутации VUS, без типичных симптомов, но с признаками поражения почек, сердца, ЦНС, выявляемыми лабораторно, гистологически или методами визуализирующей диагностики (см. выше).

Опыт ФЗТ на протяжении 10 лет с применением агалсидазы бета (препарат Фабразим®) по 1 мг/кг каждые 2 недели (К2Н) у пациентов с БФ показал, что наибольший эффект ФЗТ отмечался у лиц с незначительным поражением почек, у которых лечение было начато в более раннем возрасте. У больных, начавших ФЗТ в более позднем возрасте и/или страдавших тяжелым поражением почек, заболевание продолжало прогрессировать (Germain D.P. et al., 2015). В исследовании эффективности ФЗТ на протяжении 5 лет у детей с БФ было показано, что долгосрочная ФЗТ обеспечивает полное очищение от GL-3 мезангиальных и эндотелиальных клеток почечных клубочков, а также подоцитов (Tondel C. et al., 2013). У пациентов с кардиомиопатией для долгосрочного улучшения морфологии и функциональных показателей миокарда ФЗТ следует начинать до развития фиброза миокарда (Weidemann F. et al., 2009).

Докладчик обратила внимание слушателей на исследование, в котором на протяжении года изучали последствия снижения дозы агалсидазы бета (до 0,3-0,5 мг/кг) или переключения терапии на 0,2 мг/кг агалсидазы альфа при ФЗТ (Krämer J. et al., 2017). Если в контрольной группе пациентов, получавших обычную дозу агалсидазы бета, симптомы и состояние органов оставались стабильными, то в группе агалсидазы бета в пониженной дозе наблюдалось снижение СКФ, а в группе агалсидазы альфа – повышение медианного соотношения альбумин/креатинин. Кроме того, в группе снижения дозы и переключения отмечалось увеличение частоты болевых кризов и нарушений со стороны ЖКТ.

Таким образом, результаты исследований показали, что пациенты, получавшие стандартные дозы агалсидазы бета, имели относительно стабильный ход заболевания, но уменьшение дозы или переключение на агалсидазу альфа приводило к снижению уровня рСКФ и усилению симптомов, связанных с БФ. Впоследствии некоторые из этих пациентов вновь были переведены на агалсидазу бета (в полной дозе).



Об особенностях лабораторной диагностики БФ рассказала **сотрудник лаборатории медицинской генетики СМГЦ НДСБ «ОХМАТДЕТ», кандидат биологических наук Наталия Иосифовна Мыщик.**

Н.И. Мыщик отметила, что абсолютно специфичного теста на БФ не существует, поэтому диагностика БФ требует комплексного

\* Препарат Фабразим® зарегистрирован в Украине. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ №939 від 05.12.2014 р.

\*\* Диагностику редких заболеваний, в том числе болезни Фабри, по методу сухого пятна крови (DBS) бесплатно предоставляет ООО «Санofi-Авентис Украина».

обследования с использованием всего доступного арсенала методов. Лабораторная диагностика БФ включает определение активности  $\alpha$ -Gal A\*\*, уровень накопления метаболитов GL-3 и lyso-GL-3, молекулярно-генетический анализ для выявления мутаций в гене GLA (Gal A. et al., 2011). У мужчин с классическим фенотипом БФ обычно наблюдается дефицит ферментативной активности (<10% от среднего референтного значения); с атипичным фенотипом при более легких формах — остаточная ферментативная активность, не превышающая нижнего значения референтного интервала. У женщин, независимо от фенотипа, активность  $\alpha$ -Gal A может быть как пониженной, так и нормальной, поэтому данный показатель малоинформативен. У обоих полов активность  $\alpha$ -Gal A не коррелирует с тяжестью клинических проявлений БФ.

Уровень GL-3 в моче у мужчин с классическим фенотипом БФ повышен и является хорошим биомаркером, прежде всего, при нефрологической манифестации БФ. Однако при кардиальных формах БФ у мужчин и женщин, независимо от фенотипа, уровень GL-3 в моче может находиться в пределах нормы. У большинства пациентов обоих полов с БФ информативен уровень lyso-GL-3 в плазме (у мужчин в 5-10 раз выше, чем у женщин), однако он не коррелирует с тяжестью клинических проявлений БФ. Показатели GL-3 и lyso-GL-3 не могут быть использованы для прогноза течения БФ, однако позволяют проводить индивидуальный мониторинг прогрессирования БФ или эффекта лечения.

Докладчик подытожила, что у мужчин лабораторная диагностика БФ должна начинаться с определения активности  $\alpha$ -Gal A. При ее значениях >10% от среднего показателя референтного интервала проводят изучение мутаций в гене GLA. У женщин целесообразно сразу выполнять данный анализ.



**Заведующая Центром орфанных заболеваний НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, кандидат медицинских наук Наталия Александровна Пичкур** представила участникам конференции проект клинических рекомендаций по лечению БФ, разработанный ведущими отечественными специалистами.

Н.А. Пичкур отметила, что Проект клинических рекомендаций по лечению БФ (далее — Проект) размещен на сайте Государственного экспертного центра МЗ Украины для общественного обсуждения (URL: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/KN/obg/2018\\_10\\_25\\_KN\\_Fabri.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/KN/obg/2018_10_25_KN_Fabri.pdf)).

Проект содержит:

- подробные характеристики клинических проявлений классической БФ с указанием типичного возраста появления;
- варианты БФ в зависимости от наличия фенотипических признаков (классический, неклассический, VUS, носительство);
- клинические особенности БФ в зависимости от пола;
- манифестацию БФ в разных возрастных группах (наиболее частые симптомы);
- критерии диагноза БФ.

Долгосрочное ведение взрослых пациентов с БФ должно включать своевременное назначение ФЗТ, регулярную оценку прогрессирования заболевания и применение надлежащих средств вспомогательной терапии междисциплинарной группой врачей для облегчения контроля орган-специфических осложнений.

В Украине зарегистрированы два лекарственных средства для проведения ФЗТ у лиц с БФ: агалсидаза альфа и агалсидаза бета. Рекомендации относительно инициации ФЗТ у детей и взрослых в Проекте соответствуют приведенным выше (Hopkin R.J. et al., 2016; Ortiz A. et al., 2018).

Позитивному решению о начале ФЗТ способствует наличие органоспецифических критериев: кардиальных (гипертрофия сердца, нарушения сердечного ритма); неврологических (поражение белого вещества мозга, транзиторная ишемическая атака/инсульт, потеря слуха); ренальных (микроальбуминурия или протеинурия, хроническая болезнь почек стадии 2, 3a); нейропатической боли; симптомов со стороны ЖКТ.

В Проекте приведены противопоказания к инициации ФЗТ:

- относительные: беременность, лактация;
- абсолютные: прогнозируемая продолжительность жизни не более одного года; заболевания или сопутствующие состояния, при которых ФЗТ вряд ли повысит качество жизни, и состояния, при которых риск терапии выше пользы; постоянное тяжелое нейрокогнитивное нарушение; наличие антител IgE против агалсидазы.

В Проекте предложены варианты поддерживающей/симптоматической терапии и профилактических мероприятий, с которыми следует сочетать ФЗТ при наличии осложнений со стороны почек, сердца, ЖКТ, органов зрения и слуха, кожи, неврологических и других нарушений, связанных с БФ. Н.А. Пичкур отметила важность мониторинга осложнений со стороны внутренних органов у взрослых пациентов с БФ. В Проекте рекомендованы обследования и график мониторинга для различных органов и систем, в том числе, для оценки влияния ФЗТ.

Докладчик подчеркнула, что клиническая вариабельность БФ требует индивидуального подхода к лечению больных с учетом генотипа, пола, семейного анамнеза, фенотипа и степени тяжести специфических клинических симптомов у конкретного пациента.

\*\*\*

По состоянию на 01.10.2018 г. в электронную базу украинского Центра орфанных заболеваний внесено 13 пациентов с БФ: 3 ребенка и 10 взрослых. Шесть из них получают ФЗТ, которая проводится препаратом агалсидаза бета (Фабразим®), в том числе 4 пациента — за счет гуманитарной программы Sanofi Genzyme.

\* Препарат Фабразим® зарегистрирован в Україні. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ №939 від 05.12.2014 р.

Подготовила **Татьяна Ткаченко**



## Фермент-заместительная терапия при болезни Фабри: новые данные по эффективности разных дозировок

В ходе проспективного обсервационного исследования 112 пациентов (43 из них женского пола), которые были стабильными на агалсидазе бета по 1,0 мг/кг К2Н в течение не менее 12 месяцев, в нерандомизированном порядке разделили на три группы и проводили наблюдение в течение 53 (диапазон 38-57) месяцев:

- группа стандартного дозирования: 37 пациентов продолжали получать агалсидазу бета в дозировке 1,0 мг/кг/К2Н;
- переходная группа: 38 больных получали пониженную дозу агалсидазы бета и впоследствии переходили на агалсидазу альфа в дозе 0,2 мг/кг/К2Н или сразу же переходили на агалсидазу альфа

по 0,2 мг/кг/К2Н и оставались на агалсидазе альфа в дозе 0,2 мг/кг/К2Н;

- группа повторного перехода: 37 пациентов снова переходили на агалсидазу бета в дозировке 1,0 мг/кг/К2Н после того, как получали агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/К2Н в течение не менее 12 месяцев.

### Функция почек

У пациентов из группы повторного перехода на агалсидазу бета в дозировке 1,0 мг/кг/К2Н наблюдалось снижение значений расчетной СКФ (pСКФ) (p<0,05) (рис. 1). Ежегодное снижение значений pСКФ от периода последующего наблюдения 1 (ППН-1) до периода последующего наблюдения 2 (ППН-2) составило

4,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в переходной группе по сравнению с 2,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — повторного перехода. В группе стандартного дозирования значения pСКФ оставались стабильными в течение всего ППН.

### Гастроинтестинальные симптомы

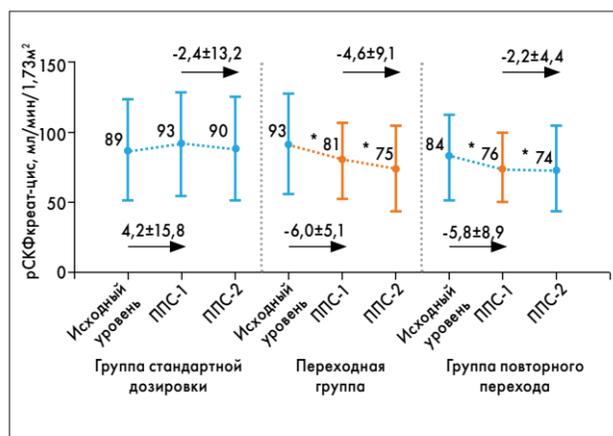
Повторный переход на агалсидазу бета в дозировке 1,0 мг/кг/К2Н приводил к значительному снижению частоты случаев диареи (p<0,05). У пациентов из переходной группы чаще сообщалось о диарее во время первого долгосрочного ППН (p<0,05). В группе регулярных доз симптомы со стороны СКФ оставались стабильными в течение всего ППН.

### Уровни глобтриаозилсфингозина

В группе повторного перехода на агалсидазу бета по 1,0 мг/кг/К2Н отмечалось значительное снижение уровней глобтриаозилсфингозина (lyso-GL-3) (p<0,05) (рис. 2). Уровни lyso-GL-3 оставались стабильными между ППН-1 и ППН-2 в группе стандартного дозирования и переходной группе. У пациентов из переходной группы имели место высокие значения lyso-GL-3 во время ППН-1 (p<0,05 по сравнению с таковыми стандартного дозирования и повторного перехода).

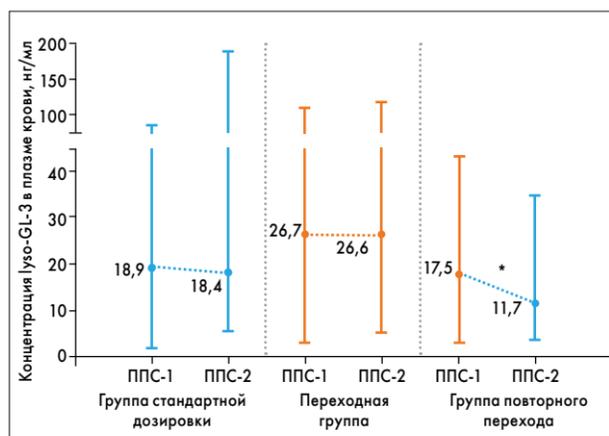
### Безопасность

Повторный переход на агалсидазу бета в дозировке 1,0 мг/кг/К2Н хорошо переносился и не приводил к клинически значимым инфузионным побочным реакциям. У троих (8%) пациентов в группе повторного перехода наблюдались незначительные инфузионные явления (незначительное повышение температуры тела и чрезмерная утомляемость).



**Рис. 1. Значения pСКФ у пациентов различных групп, которые получали агалсидазу альфа и агалсидазу бета**

Примечания: Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение (СО); \* p < 0,05. Оранжевые линии: пациенты, которые получали агалсидазу альфа в дозе 0,2 мг/кг/К2Н в течение как минимум 12 месяцев. Голубые линии: пациенты, которые получали агалсидазу бета в дозе 1,0 мг/кг/К2Н в течение как минимум 12 месяцев.



**Рис. 2. Уровни lysoGL3 у пациентов различных групп, которые получали агалсидазу альфа и агалсидазу бета**

Примечания: Значения представлены как медианы (квартили); \* p < 0,05. Исходные значения lyso-GL-3 были неизвестны для всех участников исследования. Оранжевые линии: пациенты, которые получали агалсидазу альфа в дозе 0,2 мг/кг/К2Н в течение как минимум 12 месяцев. Голубые линии: пациенты, которые получали агалсидазу бета в дозе 1,0 мг/кг/К2Н в течение как минимум 12 месяцев.

# Фабразим®

(1 мг/кг/кожні 2 тижні)

## 10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результат десятирічної ферментозамісної терапії з використанням агалсидази бета у пацієнтів із хворобою Фабрі<sup>2</sup>:

ЛІКУЙТЕ ХВОРОБУ  
ФАБРІ У ДОЗУВАННІ

**1 мг/кг**  
КОЖНІ  
2 ТИЖНІ<sup>1</sup>

- ▶ У **81 %** пацієнтів (42/52) не було жодних серйозних побічних реакцій\* протягом інтервалу лікування
- ▶ **94 %** пацієнтів (49/52) залишилися живими наприкінці періоду дослідження
- ▶ Найкращий ефект від лікування одержали пацієнти, які розпочали його раніше і з меншим ураженням нирок

  
**Фабразим®**  
агалсидаза бета

**SANOFI GENZYME** 

Інформація про лікарський засіб Фабразим®

**Склад:** діюча речовина: агалсидаза бета допоміжні речовини: маніт (E 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат. **Лікарська форма.** Порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій. **Показання.** Фабразим® призначають для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А). **Протипоказання.** Небезпечно для життя підвищена чутливість (анафілактична реакція) до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії з іншими препаратами та впливу на обмін речовин in vitro не проводились. Несумісність з іншими лікарськими засобами. Через відсутність досліджень на сумісність з іншими препаратами не можна змішувати і вводити Фабразим® разом з іншими лікарськими засобами. **Особливості застосування.** Імуногенність. Через те що агалсидаза бета (r-haGAL) є рекомбінантним білком, можливий розвиток антитіл імуноглобуліну G у пацієнтів з низькою або відсутньою ферментною активністю. **Реакції, пов'язані з інфузіями.** У пацієнтів з антитілами до агалсидази бета більша вірогідність виникнення реакції, пов'язаної з введенням препарату, що проявляється будь-якою побічною реакцією в день введення препарату. **Реакції гіперчутливості.** Можливі прояви алергічної реакції через підвищену чутливість до компонентів препарату, який є протеїновим продуктом, що вводиться внутрішньовенним шляхом. **Застосування в період вагітності або годування груддю.** **Вагітність.** Дані про застосування агалсидази бета вагітним жінкам відсутні. **Годування груддю.** Агалсидаза бета може виводитись разом з грудним молоком. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Препарат Фабразим® може виявляти невеликий вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами, який проявляється в день прийому препарату і пов'язаний із можливим виникненням запаморочення, сонливості, вертиго і синкопе. **Спосіб застосування та дози.** Лікування Фабразим® слід проводити під наглядом терапевта, який має досвід у лікуванні хвороби Фабрі або інших спадкових хвороб обміну речовин. **Дозування.** Рекомендована доза Фабразим® становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на два тижні. **Передозування.** Випадки передозування невідомі. **Побічні реакції.** До небажаних явищ, які виникають дуже часто, належать озноб, пірексія, відчуття холоду, нудота, блювання, головний біль та парестезія. У 67 % пацієнтів виникла хоча б одна небажана реакція, пов'язана із інфузією. У період постмаркетингового спостереження були повідомлення про виникнення анафілактоїдних реакцій.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

\* Хронічний діаліз, трансплантація нирки, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серйозні ураження серця, інсульт, смерть.

1. Інструкція з медичного застосування Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 920 від 09.08.2017.  
2. Germain D, et al. J Med Genetics. 2015;52(5):353-358. GZEA.FABR.18.02.0091