



Болезнь Фабри у детей и подростков

Т.В. Подклетнова

Адрес для переписки: Татьяна Владимировна Подклетнова, tvp80@mail.ru

Данная статья представляет собой обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных болезни Фабри. Целью обзора является стремление повысить информированность врачей всех специальностей об этом заболевании. Ранняя диагностика и своевременное начало эффективного лечения – две составляющие, позволяющие улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность у многих пациентов с болезнью Фабри.

Ключевые слова: болезнь Фабри, ангиокератомы, альфа-галактозидаза А, агалсидаза альфа, Реплагал

Актуальность

В последние десятилетия благодаря появившейся возможности значительно повлиять на течение и прогноз болезни Фабри интерес к ней возрос.

С болезнью Фабри был связан ряд заблуждений. Например, долгое время данное заболевание считалось полиорганной патологией. Сегодня известно, что болезнь Фабри может протекать с поражением как нескольких, так и одной системы (сердечно-сосудистой, мочевыделительной, нервной) [1]. Ранее полагали, что из-за рецессивного X-сцепленного наследования большинство пациентов с болезнью Фабри – представители мужского пола, а клинические проявления у женщин и девочек либо минимальны,

либо отсутствуют. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что клиническая картина у женщин, страдающих этой патологией, может быть такой же яркой, как у мужчин. В прошлом болезнь Фабри описывали как заболевание, дебютирующее на втором-третьем десятилетии жизни. Сейчас установлено, что клинические проявления болезни могут возникать в первые годы жизни, а накопление патологического субстрата в клетках организма, приводящее к развитию симптомов, начинается во внутриутробном периоде развития [2]. Болезнь Фабри по-прежнему относят к редким генетическим заболеваниям, поскольку ее распространенность, по данным международных исследова-

ний, колеблется от 1:117 000 до 1:476 000 живых новорожденных [3, 4]. Между тем, как показали результаты массового скрининга новорожденных, проведенного в Италии, частота заболевания намного выше – 1:3100 детей [5]. Таким образом, редкость данного заболевания вызывает сомнение, а низкая выявляемость скорее всего обусловлена полиморфной клинической картиной, неспецифичностью многих ранних симптомов (микропротеинурия, боль в конечностях, животе, аритмия) и недостаточной осведомленностью медицинской общественности о данной проблеме.

С 2001 г. в мировой медицинской практике при болезни Фабри используют специфическую патогенетическую ферментозаместительную терапию, позволяющую при ранней диагностике и своевременном начале лечения повлиять на течение этого тяжелого, неуклонно прогрессирующего заболевания.

Определение и терминология

Болезнь Фабри – тяжелое, прогрессирующее наследственное заболевание, относящееся к лизосомным болезням накопления, связанное с нарушениями метаболизма сфинголипидов, являющееся одной из форм сфинголипидозов.



Впервые болезнь Фабри была описана в 1898 г. двумя дерматологами независимо друг от друга – Джоном Фабри (J. Fabry) из Германии и Вильямом Андерсоном (W. Anderson) из Англии. Существует и другое, менее распространенное название заболевания – болезнь Андерсона – Фабри.

Этиология и патогенез

В основе патогенеза лежат мутации в гене GLA, который кодирует фермент альфа-галактозидазу А. Ген картирован на длинном плече X-хромосомы (участок Xq22), то есть тип наследования болезни – X-сцепленный. Именно поэтому чаще болеют мальчики и мужчины. Интересно, что женщины – носительницы мутантного гена могут иметь клиническую картину заболевания, иногда не менее тяжелую, чем у гомозиготных мужчин. Не исключено, что эта особенность болезни Фабри связана с феноменом инактивации здоровой X-хромосомы, описанным M.F. Lyon [6].

Ген GLA состоит из семи экзонов, распределенных более чем по 12 парам нуклеотидов. Дефекты гена GLA чрезвычайно разнообразны. Описано свыше 400 мутаций. Большинство из них семейные. Чаще встречаются миссенс- и нонсенс-мутации. Более протяженные делеции и инсерции обнаруживаются реже [7].

Недостаточность лизосомального фермента альфа-галактозидазы А, кодируемого геном GLA, вызывает аккумуляцию нейтральных сфинголипидов с терминальными остатками альфа-галактозила в лизосомах разных тканей человеческого организма и физиологических жидкостях. Основным аккумуляруемым сфинголипидом является глоботриозилцерамид (Gb3) (другое название – церамидтригексотид). В организме здорового человека глоботриозилцерамид, являющийся одним из продуктов распада стареющих эритроцитов, расщепляется альфа-галактозидазой А на лактозу и лактазилцерамид. У пациента с болезнью Фабри Gb3 накапливается в эндотелиальных,

периваскулярных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, ганглиоцитах вегетативной нервной системы, эпителиальных клетках почечных клубочков и канальцев, кардиомиоцитах, а также в роговице, гистиоцитарных и ретикулярных клетках соединительной ткани, что приводит к нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи, органов зрения и слуха.

Изучение гено-фенотипических корреляций сопряжено с рядом трудностей – низкой частотой выявления заболевания, семейным характером большинства мутаций. На данный момент существует гипотеза о том, что помимо специфики отдельных мутаций на формирование фенотипа влияют другие гены. Это предположение связано с тем, что полиморфность клинической картины с наличием как тяжелых, так и мягких фенотипов имеет место даже у членов одной семьи [8, 9].

Клинические проявления и симптомы

Первые клинические проявления болезни Фабри обычно возникают в подростковом и юношеском возрасте. Правда, в ряде случаев признаки заболевания могут дебютировать в три-четыре года или не проявиться до третьего десятилетия жизни. Изначально в качестве классического варианта болезни Фабри рассматривалось мультисистемное поражение у пациентов мужского пола. Впоследствии были описаны такие атипичные моносистемные варианты, как кардиологический, ренальный и промежуточный (в зависимости от преимущественного поражения определенной системы) [10–12], а также установлен факт наличия мульти- и моносистемного поражения у девочек и женщин [13–15].

Невропатическая боль, или акропарестезии, наиболее часто является первым симптомом заболевания и отмечается у 60–80% детей с классической болезнью

Изначально в качестве классического варианта болезни Фабри рассматривалось мультисистемное поражение у пациентов мужского пола. Впоследствии были описаны такие атипичные моносистемные варианты, как кардиологический, ренальный и промежуточный, а также установлен факт наличия мульти- и моносистемного поражения у девочек и женщин

Фабри [16, 17]. Акропарестезии – это длительные, интенсивные жгучие, колющие, изнуряющие боли, возникающие в дистальных отделах конечностей. В зависимости от длительности и интенсивности различают хроническую невропатическую боль средней интенсивности, присутствующую практически постоянно, и эпизодическую (кризы Фабри). Кризы продолжаются от нескольких часов до нескольких суток и характеризуются высокой интенсивностью боли. Больные часто описывают ее как невыносимую. Триггерными факторами, которые усиливают хронические боли и способны спровоцировать болевой криз, служат физическая нагрузка, усталость, стресс, гипертермия, пребывание в душном помещении, перемена погоды [18]. Для пациента мучительны не только характер боли, ее интенсивность и длительность, но и минимальная реакция на методы обезболивания. Это существенным образом воздействует на качество жизни пациента, его психоэмоциональную сферу. Частые состояния, сопутствующие хронической невропатической боли, – снижение фона настроения, уныние, депрессия, низкая мотивация к жизни вплоть до попыток суицида.

Точный механизм развития невропатической боли не ясен. Предполагают, что она обусловлена отложением патологического субстрата в аксонах нервов,



Поражение почек – наиболее серьезное проявление болезни Фабри. Одним из первых признаков дисфункции почек, как правило имеющей место у детей и подростков с болезнью Фабри, является микропротеинурия и микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут)

симпатических ганглиях, задних корешках спинного мозга и *vasa nervorum* [19]. В ряде случаев с возрастом у пациентов с болезнью Фабри нарушается тактильная, температурная и болевая чувствительность, что приводит к уменьшению интенсивности невропатической боли [20]. Однако большинство пациентов испытывают боль в течение всей жизни. Частым симптомом болезни является ангидроз и гипогидроз (отсутствие потоотделения). Реже встречается гипергидроз (избыточное потоотделение). Снижение потоотделения часто сопровождается невропатическую боль и становится еще одной причиной плохой переносимости жаркой погоды, душных помещений и физических нагрузок вплоть до развития липотимических, обморочных состояний. Нарушение потоотделения связано с отложением сфинголипидов в тканях потовых желез, кровоснабжающих их сосудов, а также периферического звена вегетативной нервной системы. Ангидроз/гипогидроз особенно характерен для детей и подростков. Данные электронной микроскопии показывают у них выраженную дегенерацию секреторных и миоэпителиальных клеток потовых желез [1, 21–23]. Другие неврологические проявления болезни Фабри – цереброваскулярные нарушения, сопровождающиеся повышенным риском инсульта. Однако в детской по-

пуляции эти клинические симптомы редки. У ряда пациентов отмечаются проходящие нарушения мозгового кровообращения с 12 лет [24]. В ходе исследования «Инсульт у молодых пациентов с болезнью Фабри», проведенного в 15 европейских странах, были обследованы 5023 пациента с ишемическим и геморрагическим инсультом, а также транзиторными ишемическими атаками. Диагноз болезни Фабри был достоверно установлен у 27 (0,5%) больных [25].

Поражение почек – наиболее серьезное проявление болезни Фабри. Одним из первых признаков дисфункции почек, как правило имеющей место у детей и подростков с болезнью Фабри, является микропротеинурия и микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут). В силу неспецифичности и непостоянства этому симптому часто не придают особого значения, что чревато поздней постановкой диагноза. По мере прогрессирования заболевания и постепенного накопления Gb3 в клубочках и канальцах снижается фильтрационная и концентрационная способность почек. Впоследствии формируется хроническая почечная недостаточность, требующая использования гемодиализа и являющаяся наиболее частой причиной летального исхода при этой патологии [26, 27].

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Фабри могут проявляться в виде нарушений ритма сердца (суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия), повышения артериального давления, гипертрофической кардиомиопатии, сердечной недостаточности. Причиной кардиологических проявлений болезни становится накопление сфинголипидов практически во всех структурах сердца: эндокарде, миокарде, проводящей системе, крупных и мелких коронарных сосудах, вегетативной нервной системе, регулирующей сердечный ритм. Поражение сердца проявляется различными симптомами. В под-

ростковом возрасте у больных отмечаются периодические подъемы артериального давления, как правило, бессимптомные варианты аритмий, зарегистрированные на электрокардиограмме. В более старшем возрасте пациенты могут предъявлять жалобы на боли в области сердца, сердцебиение, головокружение, диспноэ, синкопальные состояния. Кардиологические осложнения – еще одна причина сокращения продолжительности жизни и раннего летального исхода пациентов с болезнью Фабри [28, 29].

Типичные кожные проявления болезни Фабри – ангиокератомы могут наблюдаться у пациентов в раннем детском возрасте. Ангиокератомы представляют собой мелкие, выступающие над поверхностью кожи безболезненные ангиомы темно-красного цвета. Первые элементы часто появляются в подростковом возрасте, в большинстве случаев бывают единичными и могут иметь нетипичную локализацию (уши, грудная клетка). У взрослых пациентов они носят диффузный характер, могут сливаться, но обычно преобладают в области бедер, пупка, ягодиц, нижней части живота и промежности. Локализация ангиокератом на слизистых оболочках полости рта, конъюнктив, верхних дыхательных путей встречается редко. Среди других кожных проявлений отмечаются лимфедема нижних конечностей, изменения плотности волос на теле.

Поражение органа зрения у пациентов с болезнью Фабри имеет ряд специфических особенностей, что позволяет при их обнаружении предположить наличие этого заболевания. Наиболее характерно «мутовчатое» помутнение роговицы (так называемая вортексная кератопатия, или *cornea verticillata*) – изменение в роговице, напоминающее пучок листьев или лепестков на конце стебля и, как правило, не приводящее к нарушениям зрения. Другим патогномичным симптомом является помутнение хрусталика в виде радиальной задней субкап-



сулярной катаракты – катаракты Фабри и двусторонней передней капсулярной и подкапсулярной катаракты. Другие проявления нарушений со стороны органа зрения – конъюнктивальные аневризмы, отек зрительной сетчатки и/или диска зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, а также расширение ретинальных сосудов. У больных может усиливаться извитость сосудов конъюнктивы (особенно по заднему полюсу) [21–23]. S. Pitz и соавт. (2009) описали при болезни Фабри случаи оптического неврита, проявляющегося нарушениями полей зрения с формированием центральных скотом [30]. Нарушение слуха – одно из типичных проявлений болезни Фабри. У взрослых пациентов в большинстве случаев формируется нейросенсорная тугоухость. К более ранним симптомам, возникающим в детском и подростковом возрасте, относятся шум (звон) в ушах (одно- или двусторонний) и головокружение. Гастроэнтерологические проявления болезни могут быть одним из дебютных симптомов заболевания, но в силу малой специфичности служат косвенными маркерами болезни Фабри в сочетании с другими более типичными симптомами. Часто наблюдаются схваткообразные боли в животе, вздутие живота, неустойчивый стул, тошнота, рвота, снижение аппетита и дефицит веса [31]. К более редким и менее специфичным симптомам заболевания относятся особенности внешности (изменения по типу акромегалии), нарушения дыхания, анемия, скелетные аномалии (деформация дистальных отделов межфаланговых суставов пальцев рук с нарушением их подвижности, утолщение концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек), остеопения, остеопороз, трещины и эритематозные изменения грибовидных сосочков на дорзальной поверхности языка, глоссит, гранулематозный хейлит, гипотиреоз, задержка полового развития, приапизм и др. При болезни Фабри примерно в два раза чаще

обычного встречаются кисты и псевдокисты максиллярных синусов [21–23].

Диагностика

Диагноз болезни Фабри обычно устанавливается на основании типичной симптоматики и/или отягощенного генеалогического анамнеза, а также данных объективных лабораторных методов диагностики. Представителям мужского пола диагноз может быть подтвержден при выявлении пониженной активности альфа-галактозидазы А в крови (лейкоциты), материале биопсии почек, культуре кожных фибробластов или других биологических средах. Следует помнить, что уровень альфа-галактозидазы А в крови у девочек и женщин неинформативен, поскольку из-за процессов инактивации X-хромосомы у представительниц женского пола уровень фермента может быть резко сниженным или нормальным даже при наличии клинических проявлений болезни Фабри [32]. Наиболее точными диагностическими методами для них являются молекулярно-генетический анализ и обнаружение специфических (патогенетических) мутаций в гене GLA.

При наличии семейных анамнестических данных о болезни Фабри используют методы ее пренатальной диагностики – исследование ворсин хориона и/или культуры клеток амниотической жидкости на 9–11-й неделе беременности с последующим изучением активности альфа-галактозидазы А и проведением ДНК-анализа [33].

Дифференциальная диагностика

Болевой синдром при болезни Фабри необходимо дифференцировать от ревматоидного артрита, ревматизма, системной красной волчанки, болезни Рейно, фибромиалгии. В детском и подростковом возрасте его также следует отличать от так называемых болей роста [1].

Диффузную ангиокератому туловища при болезни Фабри дифференцируют от схожих высыпаний при GM1-ганглиозидозе, гликопротеинозах (аспартри-

лгликозаминурия, фукозидоз, бета-маннозидоз, сиалидоз типа II), а также от петехиальной сыпи при инфекционных заболеваниях, геморрагической телеангиоэктазии Рандю – Ослера – Вебера, ангиокератомы Мибелли, множественных дефицитов ферментов (галактосиалидоз, болезнь Канзаки) [1, 21, 22].

Гастроэнтерологические проявления болезни Фабри могут напоминать обострения гастрита, синдром раздраженного кишечника [34]. Вортесная кератопатия может иметь схожую картину поражения роговицы с изменениями вследствие отложения в ней некоторых лекарственных препаратов (амиодарон и др.).

Прогноз

Прогноз болезни Фабри для выживания неблагоприятный. Прогноз для жизни во многом зависит от своевременности верификации диагноза и назначения соответствующего лечения [35]. По данным S. Waldek и соавт. (2009), предполагаемая продолжительность жизни при болезни Фабри у мужчин составляет 40–60 лет, у женщин – 40–70 лет [36].

Поскольку ферментозаместительная применяется не так давно, данные о продолжительности жизни пациентов, страдающих болезнью Фабри, на фоне лечения пока отсутствуют. Однако есть основания полагать, что своевременно начатая терапия позволяет улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных этим заболеванием.

Лечение

На данном этапе развития медицины ферментозаместительная терапия – наиболее эффективный метод лечения болезни Фабри, позволяющий нормализовать метаболические нарушения и замедлить прогрессирование болезни. Своевременно начатая патогенетическая терапия позволяет значительно снизить интенсивность невропатической боли вплоть до ее полного исчезновения [37], улучшить слух [38], положитель-

нефрология



Существуют два ферментозаместительных препарата для лечения болезни Фабри: Реплагал® (агалсидаза альфа), полученный с использованием культивированных фибробластов кожи человека и зарегистрированный для использования в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели, и Фабразим® (агалсидаза бета), произведенный с помощью технологии рекомбинантной ДНК на клетках китайского хомячка и зарегистрированный для использования в дозе 1,0 мг/кг один раз в две недели

но влияет на состояние почек [39, 40], сердечно-сосудистой системы [41, 42], купирует гастроинтестинальные проявления болезни [34]. В настоящее время существуют два ферментозаместительных препарата для лечения болезни Фабри: Реплагал® (агалсидаза альфа) (Shire, Cambridge, MA, USA), полученный с использованием культивированных фибробластов кожи человека и зарегистрированный для использования в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели, и Фабразим® (агалсидаза бета) (Genzyme Corp., Cambridge, MA, USA), произведенный с помощью технологии рекомбинантной ДНК на клетках китайского хомячка и зарегистрированный для использования в дозе 1,0 мг/кг один раз в две недели. Оба препарата зарегистрированы в России, предназначены для регулярного пожизненного внутривенного микроструйного введения. Безопасность и эффективность обоих ферментов подтверждена результатами ряда рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [43–46].

А. Mehta и соавт. (2008) представили данные о сравнительной клинической эффективности препаратов агалсидазы альфа и бета, не обнаружив существенных различий [47].

Японские исследователи К. Tsuboi и Н. Yamamoto (2012) указали на отсутствие различий в состоянии пациентов с болезнью Фабри при переходе с терапии препаратом агалсидаза бета (Фабразим®) на терапию препаратом агалсидаза альфа (Реплагал®) по ряду базисных показателей (шкала боли, уровень гломерулярной фильтрации, индекс левого желудочка, показатели качества жизни) [48]. Практически аналогичные данные приводят А. Pisani и соавт. (2013) из Италии [49], а также А.С. Vedder и соавт. (2007) из Нидерландов [50]. Внедрение ферментозаместительной терапии стало прорывом в лечении болезни Фабри. Но сегодня имеется ряд нерешенных вопросов о ее применении в разных возрастных группах и женской популяции. В связи с тем что клинические симптомы заболевания иногда проявляются достаточно поздно, в мировом медицинском сообществе не существует единого мнения по поводу критериев инициации ферментозаместительной терапии. Данный вопрос остается дискуссионным. Он особенно актуален для женской и детской популяций. Рекомендации экспертов [51] сводятся к следующему.

Во-первых, взрослые представители мужского пола (старше 16 лет) нуждаются в ферментозаместительной терапии с момента постановки диагноза.

Во-вторых, мальчикам до семи лет терапия проводится при наличии клинических проявлений заболевания. В случае подтвержденного диагноза и в отсутствие симптомов лечение может быть начато в семь – десять лет [51].

В-третьих, представительницы женского пола любого возраста нуждаются в терапии при появлении клинической симптоматики заболевания.

О возможности и безопасности применения препарата Реплагал® в терапии детей в возрасте младше семи лет сообщается в работе U. Ramaswami и соавт. (2011), наблюдавших восемь пациентов (средний возраст $5,0 \pm 1,6$ года) с болезнью Фабри в течение 1,2–6,7 года (в среднем 4,2 года) [52].

Симптоматическая и паллиативная терапия при болезни Фабри

Симптоматическое лечение болевого синдрома при болезни Фабри используется в качестве дополнения к упомянутой выше ферментозаместительной терапии, которая способствует значительному уменьшению выраженности боли у пациентов, однако имеет отсроченный эффект. Как правило, уменьшение болевого синдрома отмечается после четырех – шести месяцев непрерывного патогенетического лечения. Симптоматическое лечение боли у пациентов с болезнью Фабри предполагает применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), местных анестетиков (пластырей с лидокаином) и антиконвульсантов [1, 22, 37]. С этой целью используются препараты прегабалин, габапентин, дифенилгидантоин, карбамазепин и др. Наркотических анальгетиков рекомендуется избегать. Для поддержания функций сердечно-сосудистой системы применяются антиаритмические и гипотензивные препараты, имплантация искусственных водителей ритма, коронарное шунтирование и даже пересадка сердца. При развитии у пациентов с болезнью Фабри почечной недостаточности возникает необходимость в проведении процедур гемодиализа и/или трансплантации почек [53].

В качестве профилактики инсультов и транзиторных ишемических атак могут применяться антитромбоцитарная терапия, антикоагулянты [54].

Из фармакологических препаратов в коррекции гастроинтестинальных симптомов при болезни Фабри, как правило, используются метоклопрамид и панкреатин [55, 56].

Для коррекции нарушений слуха находят применение слуховые аппараты и мероприятия по ограничению так называемой шумовой травмы.

В паллиативном лечении ангиокератом применяются жидкий азот, электрокоагуляция, хирургичес-



кое удаление, а также различные варианты лазеротерапии [57].

Клинический случай

Пациент Л. 15 лет с болезнью Фабри наблюдается в Научном центре здоровья детей РАМН в течение полутора лет с момента постановки диагноза. У матери пациента беременность и роды данным ребенком протекали физиологически. Развитие мальчика до дебюта болезни соответствовало возрасту, он отлично учился в школе, занимался спортом.

Заболевание дебютировало, когда пациенту было десять лет (2009 г.). После физической нагрузки (занятия теннисом) у пациента Л. впервые появились боль и жжение в области стоп. После отдыха болевой синдром был купирован. Тем не менее с целью исключения травмы ребенка направили на консультацию к ортопеду. Ортопедическая патология была исключена. После возобновления занятий теннисом и/или другой физической нагрузки у мальчика вновь появлялась боль в нижних конечностях с подъемом температуры тела до фебрильных цифр. Боль носила жгучий характер, ее интенсивность варьировала от средней до выраженной. Иногда боль сопровождалась парестезиями. Боль, изначально локализованная на тыльной поверхности стоп, впоследствии переходила на верхние конечности – тыльную поверхность кистей рук. Указанные симптомы обычно купировались после сна и отдыха.

Ребенка проконсультировали специалисты (ревматолог, педиатр, невролог) различных профильных медицинских учреждений г. Москвы. Ревматологическая патология была исключена. Пациент наблюдался с диагнозами рецидивирующей вирусной инфекции и термоневроза. Терапия седативными и сосудистыми средствами не давала положительного эффекта.

В течение последующих двух лет боль в конечностях нарастала по частоте и интенсивности, купировалась только после приема

НПВП. Кратковременное облегчение приносило погружение ног и рук в холодную воду. С октября 2012 г. ребенок находился на ежедневном трехкратном приеме нимесулида. Это снижало интенсивность боли и облегчало состояние. При отмене препарата боль беспокоила мальчика постоянно, ее выраженность была интенсивной, периодически невыносимой. В связи с хроническим болевым синдромом ребенок прекратил занятия теннисом, перестал посещать школу. У него отмечались снижение фона настроения, повышенная тревожность, депрессивные проявления. Родители пациента повторно обратились к неврологу из Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Болевой синдром был интерпретирован как акропарестезии, вследствие чего возникло предположение о болезни Фабри. На основании снижения активности альфа-галактозидазы А в крови диагноз был подтвержден в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра Российской академии медицинских наук.

Таким образом, после появления у мальчика боли в кистях и стопах длительность диагностического поиска превысила три года (диагноз болезни Фабри установлен лишь по достижении ребенком возраста 13 лет 10 месяцев).

Молекулярно-генетическое исследование у пациента и его родственников проведено в лаборатории молекулярно-генетической диагностики Научного центра здоровья детей РАМН. У ребенка и его матери обнаружена мутация с. 1163T>A в экзоне 7 гена GLA.

Мальчику также провели комплексное клинично-инструментальное обследование. В ходе физикального осмотра выявлена единственная ангиокератома (1 × 1 мм) на левом плече. При офтальмоскопии обнаружены дистрофические изменения роговицы. В биохимическом анализе мочи однократно зарегистрирована микропротеинурия.

При проведении других лабораторно-инструментальных исследований (общий анализ крови и мочи, магнитно-резонансная томография головного мозга, эхокардиография, ультразвуковое исследование внутренних органов брюшной полости и почек, стимуляционная электронейромиография верхних и нижних конечностей) патологических изменений со стороны различных органов и систем у пациента не выявлено.

После обследования больному была назначена патогенетическая терапия – ферментозаместительный препарат агалсидаза альфа (Реплагал®). Препарат вводили внутривенно, медленно, в дозе 0,2 мг/кг/сут (один раз в две недели). В качестве средств симптоматической терапии на начальном этапе введения препарата агалсидаза альфа использовались прегабалин и НПВП.

На фоне ферментозаместительной терапии препаратом Реплагал® на протяжении двух лет у мальчика зарегистрировано значительное уменьшение выраженности болевого и гипертермического синдромов, что позволило существенно снизить дозу используемого НПВП (нимесулид), а затем полностью от него отказаться. Кроме того, у пациента значительно повысился фон настроения и снизился уровень тревожности. Мальчик возобновил обучение в массовой школе, что является важным фактором социальной адаптации.

При офтальмоскопии дистрофические изменения роговицы сохраняются, однако отрицательной динамики не наблюдается. Протеинурия больше не регистрируется.

Переносимость препарата была удовлетворительной, а нежелательных явлений, ассоциированных с его использованием, не зарегистрировано. В настоящее время состояние пациента удовлетворительное. Мальчик продолжает получать ферментозаместительную терапию препаратом агалсидаза альфа (Реплагал®). ❁

недуга



Литература

1. *Germain D.P.* Fabry disease // *Orphanet J. Rare Dis.* 2010. Vol. 5. № 30.
2. *Vedder A.C., Strijland A., vd Bergh Weerman M.A. et al.* Manifestations of Fabry disease in placental tissue // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006. Vol. 29. № 1. P. 106–111.
3. *Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. et al.* The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands // *Hum. Genet.* 1999. Vol. 105. № 1–2. P. 151–156.
4. *Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F.* Prevalence of lysosomal storage disorders // *JAMA.* 1999. Vol. 281. № 3. P. 249–254.
5. *Spada M., Pagliardini S., Yasuda M. et al.* High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. № 1. P. 31–40.
6. *Lyon M.F.* Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus L.*) // *Nature.* 1961. Vol. 22. № 190. P. 372–373.
7. *Eng C.M., Desnick R.J.* Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene // *Hum. Mutat.* 1994. Vol. 3. № 2. P. 103–111.
8. *Ashton-Prolla P., Tong B., Shabbeer J. et al.* Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes // *J. Investig. Med.* 2000. Vol. 48. № 4. P. 227–235.
9. *Knol I.E., Ausems M.G., Lindhout D. et al.* Different phenotypic expression in relatives with fabry disease caused by a W226X mutation // *Am. J. Med. Genet.* 1999. Vol. 82. № 5. P. 436–439.
10. *Elleder M., Bradová V., Smid F. et al.* Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1990. Vol. 417. № 5. P. 449–455.
11. *Nakao S., Takenaka T., Maeda M. et al.* An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 5. P. 288–293.
12. *Nakao S., Kodama C., Takenaka T. et al.* Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a 'renal variant' phenotype // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. № 3. P. 801–807.
13. *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. Vol. 93. № 2. P. 112–128.
14. *Maier E.M., Osterrieder S., Whybra C. et al.* Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease // *Acta Paediatr. Suppl.* 2006. Vol. 95. № 451. P. 30–38.
15. *Migeon B.R.* X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 11. P. 2052–2059.
16. *Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. et al.* Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry // *Pediatr. Res.* 2008. Vol. 64. № 5. P. 550–555.
17. *Hoffmann B., Beck M., Sunder-Plassmann G. et al.* Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy – a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey // *Clin. J. Pain.* 2007. Vol. 23. № 6. P. 535–542.
18. *Hilz M.J., Stemper B., Kolodny E.H.* Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients // *Pain.* 2000. Vol. 84. № 2–3. P. 361–365.
19. *Brokalaki E.I., Hentschke M., Grabbe S., Jansen T.* Fabry disease in a female patient due to a de novo point mutation at position 691 of exon 5 // *Eur. J. Med. Res.* 2006. Vol. 11. № 7. P. 306–308.
20. *Suzuki K., Miura N., Kitagawa W. et al.* Progressive renal failure despite long-term biweekly enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease secondary to a new α -galactosidase mutation of Leu311Arg (L311R) // *Clin. Exp. Nephrol.* 2011. Vol. 15. № 6. P. 916–920.
21. *Banerjee T.K.* Fabry disease with special reference to neurological manifestations // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 8. № 6. P. 275–281.
22. *Sestito S., Ceravolo F., Concolino D.* Anderson-Fabry disease in children // *Curr. Pharm. Des.* 2013. Vol. 19. № 33. P. 6037–6045.
23. *Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al.* Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey // *Acta Paediatr.* 2006. Vol. 95. № 1. P. 86–92.
24. *Tuttolomondo A., Duro G., Miceli S. et al.* Novel alpha-galactosidase A mutation in a female with recurrent strokes // *Clin. Biochem.* 2012. Vol. 45. № 16–17. P. 1525–1530.
25. *Rolfs A., Fazekas F., Grittner U. et al.* Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study // *Stroke.* 2013. Vol. 44. № 2. P. 340–349.
26. *Warnock D.G., West M.L.* Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2006. Vol. 13. № 2. P. 138–147.
27. *Basic-Jukic N., Kes P., Coric M., Basic-Kes V.* Renal complications of Fabry disease // *Curr. Pharm. Des.* 2013.
28. *Kampmann C., Wiethoff C.M., Perrot A. et al.* The heart in Anderson Fabry disease // *Z. Kardiol.* 2002. Vol. 91. № 10. P. 786–795.
29. *Linhart A., Kampmann C., Zamorano J.L. et al.* Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey // *Eur. Heart. J.* 2007. Vol. 28. № 10. P. 1228–1235.
30. *Pitz S., Grube-Einwald K., Renieri G., Reinke J.* Subclinical optic neuropathy in Fabry disease // *Ophthalmic Genet.* 2009. Vol. 30. № 4. P. 165–171.
31. *Hoffmann B., Keshav S.* Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment // *Acta Paediatr. Suppl.* 2007. Vol. 96. № 455. P. 84–86.
32. *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. Vol. 353. № 1–2. P. 201–203.
33. *Kleijer W.J., Husaarts-Odijk L.M., Sachs E.S. et al.* Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi // *Prenat. Diagn.* 1987. Vol. 7. № 4. P. 283–287.
34. *Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A. et al.* Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence



- and response to enzyme replacement therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. № 12. P. 1447–1453.
35. Deegan P.B., Baehner A.F., Barba Romero M.A. et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey // *J. Med. Genet.* 2006. Vol. 43. № 4. P. 347–352.
 36. Waldek S., Patel M.R., Banikazemi M. et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry // *Genet. Med.* 2009. Vol. 11. № 11. P. 790–796.
 37. Ramaswami U., Stull D.E., Parini R. et al. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQP) // *Health Qual. Life Outcomes.* 2012. Vol. 10. № 116.
 38. Palla A., Hegemann S., Widmer U., Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy // *J. Neurol.* 2007. Vol. 254. № 10. P. 1433–1442.
 39. Thofehrn S., Netto C., Cecchin C. et al. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience // *Ren. Fail.* 2009. Vol. 31. № 9. P. 773–778.
 40. Tøndel C., Bostad L., Larsen K.K. et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 137–148.
 41. Caballero L., Climent V., Hernández-Romero D. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17. № 16. P. 1679–1689.
 42. Rozenfeld P.A., Fritz M., Blanco P. et al. Myocardial alterations in the murine model of fabry disease can be reversed by enzyme replacement therapy // *Can. J. Cardiol.* 2011. Vol. 27. № 3. P. 339–345.
 43. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R. et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 1. P. 9–16.
 44. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2001. Vol. 285. № 21. P. 2743–2749.
 45. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S. et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 2. P. 77–86.
 46. Hughes D.A., Elliott P.M., Shah J. et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa // *Heart.* 2008. Vol. 94. № 2. P. 153–158.
 47. Mehta A., Beck M., Kampmann C. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: comparison of agalsidase alfa and agalsidase beta // *Mol. Genet. Metab.* 2008. Vol. 95. № 1–2. P. 114–115.
 48. Tsuboi K., Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal) // *Genet. Med.* 2012. Vol. 14. № 9. P. 779–786.
 49. Pisani A., Spinelli L., Visciano B. et al. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with Anderson-Fabry disease // *JIMD Rep.* 2013. Vol. 9. P. 41–48.
 50. Vedder A.C., Linthorst G.E., Houge G. et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg // *PLoS One.* 2007. Vol. 2. № 7. e598.
 51. Eng C.M., Germain D.P., Banikazemi M. et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement // *Genet. Med.* 2006. Vol. 8. № 9. P. 539–548.
 52. Ramaswami U., Parini R., Kampmann C., Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years // *Acta Paediatr.* 2011. Vol. 100. № 4. P. 605–611.
 53. Cybulla M., Walter K.N., Schwarting A. et al. Kidney transplantation in patients with Fabry disease // *Transpl. Int.* 2009. Vol. 22. № 4. P. 475–481.
 54. Hughes D.A., Mehta A.B. Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies // *Acta Paediatr. Suppl.* 2005. Vol. 94. № 447. P. 28–33.
 55. Argoff C.E., Barton N.W., Brady R.O., Ziessman H.A. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide // *Nucl. Med. Commun.* 1998. Vol. 19. № 9. P. 887–891.
 56. Ries M., Ramaswami U., Parini R. et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents // *Eur. J. Pediatr.* 2003. Vol. 162. № 11. P. 767–772.
 57. Jansen T., Bechara F.G., Altmeier P. Angioceratoma: symptoms, diagnosis and therapy. Danderyd Swede: TKT Europe, 2004.

недуга

Fabry Disease in Children and Adolescents

T.V. Podkletnova

Scientific Center of Children's Health under the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Tatyana Vladimirovna Podkletnova, tvp80@mail.ru

The current paper represents an overview of domestic and international publications dedicated to Fabry disease. The goal of the review was a desire to improve awareness of physicians from all areas of medicine about this disease. Early diagnostics and timely onset of effective treatment are two constituents letting to improve quality of life and extend lifespan in many patients having Fabry disease.

Key words: Fabry disease, angiokeratoma, alpha-galactosidase A, agalsidase alfa, Replagal