



# Неврологические симптомы болезни Фабри у детей и подростков

Л.М. Кузенкова, В.М. Студеникин, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова,  
Н.Д. Вашакмадзе, К.В. Савостьянов

Адрес для переписки: Владимир Митрофанович Студеникин, studenikin@nczd.ru

Авторы обосновывают необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению редкого наследственного заболевания – болезни Фабри у детей и подростков. Описаны генетические аспекты заболевания, его клинические проявления, методы диагностики. Дан обзор литературы, посвященной методам терапии болезни Фабри в педиатрической практике. Оценена эффективность препаратов агалсидазы альфа (Реплагал) и агалсидазы бета (Фабразим) в лечении болезни Фабри у детей.

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, генетические мутации, альфа-галактозидаза А, агалсидаза альфа (Реплагал), агалсидаза бета (Фабразим)

**Б**олезнь Фабри – редкое заболевание, которое встречается с частотой 1 случай на 40 000–120 000 живорожденных [1]. Интерес детских неврологов к болезни Фабри объясняется развивающимся при ней поражением нервной системы. Кроме того, в последние годы в нейропедиатрии уделяется особое внимание редким (орфанным) заболеваниям [2, 3].

## Определение и терминология

Болезнь Фабри (англ. Fabry's disease, или Fabry disease) – редкое наследственное лизосомное заболевание, сопровождающееся поражением многих органов и систем

(нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и др.).

Это тяжелое, прогрессирующее заболевание из числа «врожденных ошибок метаболизма», в возникновении которого важную роль играют клеточная дисфункция и микрососудистые нарушения, вызываемые отложением и накоплением в организме лизосомных гликофинголипидов.

В литературе встречаются и другие названия болезни Фабри:

- болезнь Андерсона – Фабри (англ. Anderson–Fabry disease);
- диффузная ангиокератома туловища (*angiokeratoma corporis diffusum*);

- недостаточность альфа-галактозидазы А (англ. alpha-galactosidase A deficiency);
- болезнь Свили – Клионски (англ. Sweeley–Klionsky disease);
- керамид-тригексозидоз (*ceramide trihexosidosis*);
- синдром Руитера – Помпена – Вайерса (англ. Ruiter–Pompen–Wyers syndrome).

Кроме того, один из открывателей болезни J. Fabry (1898) [4] изначально называл ее кожные проявления «папулезной геморрагической пурпурой Hebrae» (*purpura papulosa hemorrhagica Hebrae*).

## Патогенез болезни Фабри

Недостаточность лизосомального фермента альфа-галактозидазы А (альфа-GAL A), кодируемого геном GLA, вызывает аккумуляцию нейтральных сфинголипидов с терминальными остатками альфа-галактозила в лизосомах различных тканей человеческого организма и физиологических жидкостях. Основным аккумуляруемым сфинголипидом является глоботриаозилкерамид (Gb3, или GL-3); другое его название – тригексозид керамида. Глоботриаозилкерамид накапливается в кровеносных сосудах (эндотелиальных, периваскулярных и гладкомышечных клетках), ган-



глиоцитах вегетативной нервной системы, эпителиальных клетках почечных клубочков и канальцев, кардиомиоцитах, а также в других локусах (роговица, гистиоцитарные и ретикулярные клетки соединительной ткани), что приводит к нарушениям функций соответствующих органов и систем [1, 3].

М. Chévrier и соавт. [5] подчеркивают, что при болезни Фабри отмечается нарушение созревания аутофагосом (обнаружена избыточная экспрессия мРНК LC3 в культуре фибробластов), что может иметь патогенетическое значение.

В дополнение к этому D.F. Moore и соавт. [6], а также P.N. De Francesco и соавт. [7] выявили в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с болезнью Фабри повышенный апоптоз, обусловленный влиянием глоботриаозилкерамида.

### Генетические аспекты болезни Фабри

В базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – Интерактивный каталог генетических маркеров у человека) болезни Фабри соответствует номер 301500 [8]. Тип наследования мутаций ДНК – X-сцепленный, в связи с чем заболевание встречается в основном у гемии и гомозиготных представителей мужского пола, однако нередко диагностируется и у гетерозиготных женщин. У последних, в отличие от носителей хромосом XY, выраженная симптоматика, как правило, отсутствует, хотя в ряде случаев она не уступает таковой у мужчин. В этой связи D.P. Germain [1] подчеркивает некорректность использования термина «X-сцепленный рецессивный тип наследования» применительно к болезни Фабри.

Ген альфа-галактозидазы А (альфа-GLA) локализован в длинном плече хромосомы X (участок Xq22). Ген GLA состоит из 7 экзонов, которые распределены более чем по 12 парам нуклеотидов. В настоящее время известен ряд мутаций альфа-GLA, включая де-

леции, инсерции, нонсенс-мутации, сплайсинг-мутации, трансцизии и т.д.

Дефекты GLA чрезвычайно гетерогенны, описано около 600 мутаций. В подавляющем большинстве случаев указанные мутации превращают альфа-галактозидазу А в функционально неполноценную. К числу недавно описанных мутаций, ассоциированных с болезнью Фабри, D.P. Germain [1] причисляет следующие: p.Met42Arg (с.125T > G), p.Gly43Ser (с.127G > A), p.Gly132Glu (с.395G > A), p.Lys168Asn (с.504A > C), p.Gln212Stop (с.634C > T), p.Phe295Cys (с.884T > G), p.Leu300Pro (с.899T > C), а также p.Gly328Glu (с.983G > A).

E.I. Brokalaki и соавт. [9] сообщили об обнаружении точечной мутации *de novo* в положении 691 экзона 5, ассоциированной с болезнью Фабри, а K. Suzuki и соавт. [10] описали новую мутацию гена альфа-GLA – Leu311Arg (L311R).

A. Tuttolomondo и соавт. [11] обнаружили у женщины с рецидивирующими кризисами криптогенными результатами новую мутацию гена альфа-галактозидазы А, ассоциированную с болезнью Фабри (секвенирующий анализ позволил выявить гетерозиготную точечную мутацию в нуклеотиде с.550T > А в экзоне 4 – p.Tyr184Asn).

### Клинические проявления болезни Фабри

Первые проявления болезни Фабри обычно отмечаются в детском возрасте, хотя иногда они дебютируют и после 20 лет. Изначально болезнь Фабри у пациентов мужского пола рассматривалась в качестве классического варианта мультисистемного заболевания, но впоследствии были выделены такие атипичные варианты, как кардиологический, ренальный (почечный) и промежуточный (в зависимости от преимущественного поражения той или иной системы) [1]. Вполне естественно, что для детских неврологов основной интерес при болезни Фабри представляют симптомы поражения нервной системы [12]. Кроме того, в дет-

ском возрасте болезнь характеризуется рядом особенностей, что позволяет поставить именно неврологические ее проявления на первое место [13]. О значимости поражения центральной нервной системы при болезни Фабри у пациентов любого возраста сообщают L. Jardim и соавт. [14].

Обычно неврологические проявления болезни у мальчиков отмечаются в более раннем возрасте. Преимущественно поражаются мелкие нервные волокна периферической соматической и вегетативной нервной системы. Боль отмечается у 60–80% детей с классической формой болезни Фабри и является одним из ее первых симптомов [1, 2]. Описываются два основных вида боли: эпизодические кризы (жгучая боль, исходящая от конечностей к другим частям тела) и хроническая (жгучие, мучительные парестезии). Болевые кризы Фабри могут возникать вследствие гипертермии (лихорадки), физической нагрузки, усталости, стресса, а также быстрых изменений температуры воздуха [1].

Болевой синдром при болезни Фабри бывает как генерализованным, так и локальным, включая боли в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и/или акропарестезию в конечностях. Последняя, предположительно, является следствием поражения волокон периферических нервов. Акропарестезия считается наиболее постоянным (до 90% случаев) и ранним (развивается в первые 10 лет) признаком болезни Фабри у мальчиков. Боли в отделах ЖКТ ассоциированы с отложением липидов в мелких сосудах и их обструкцией [1–3].

Довольно частым симптомом болезни являются ангидроз и гипогидроз (низкое потоотделение, вплоть до полного его отсутствия); реже встречается гипергидроз (избыточное потоотделение). Гипогидроз обуславливается повреждениями периферических нервов и нарушениями их функций вследствие ишемии, отложением липидов в мелких кровеносных сосудах, окружаю-

недуга Фабри



щих железы внешней секреции, а также в самих экзокринных железах. Ангидроз и гипогидроз типичны для детей и подростков; у них обнаруживается выраженная дегенерация секреторных и миоэпителиальных клеток потовых желез (по данным электронной микроскопии). У части пациентов имеют место симптомы, напоминающие синдром Рейно, сочетающиеся с нейропатией [1–3, 13].

Нарушения слуха – частый феномен при болезни Фабри. Обычно отмечаются шум (звон) в ушах (одно- или двусторонний) и нейросенсорная потеря слуха. Высокочастотная нейросенсорная тугоухость встречается примерно у 50% пациентов. Предполагается, что выраженность тугоухости тесно связана с нарушениями функции почек [1–3, 13].

Неврологическими проявлениями болезни Фабри, помимо нейропатий со жжением в конечностях, служат усталость, головокружение, а также цереброваскулярные нарушения, сопровождающиеся повышенным риском инсульта.

В этой связи заслуживает внимания публикация A. Rolfs и соавт. [15], представивших данные исследования SIFAP (Stroke in Young Fabry Patients – Инсульт у молодых пациентов с болезнью Фабри). В ходе обследования 5023 пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом, а также транзиторными ишемическими атаками, проводившегося в 15 европейских странах по стандартному протоколу, диагноз «болезнь Фабри» был достоверно установлен у 27 (0,5%) больных, заподозрен еще в 18 (0,4%) случаях.

У пациентов с болезнью Фабри часто отмечаются депрессия (до 46% случаев), а также тревожность, что серьезно снижает качество жизни [1]. С возрастом у больных нередко появляются депрессия, склонность к самоубийству и суицидальное поведение.

S. Pitz и соавт. [16] описали случаи оптического неврита (нейропатии) при болезни Фабри. Субклинический оптический неврит (нарушения в полях зрения с цен-

тральными скотомами) был обнаружен у 10 из 31 больного с подтвержденным диагнозом.

Наиболее типичными дерматологическими проявлениями болезни Фабри служат ангиокератомы, которые могут обнаруживаться у пациентов уже в раннем детском возрасте. Ангиокератомы представляют собой мелкие, безболезненные папулы, локализованные на любом участке тела, но преобладающие в области бедер, пупка, ягодиц, нижней части живота и промежности. Нередко встречаются лимфедема нижних конечностей, изменения плотности волос на теле, а также грубые и дисморфические черты лица (периорбитальная припухлость, кустистые брови, крупный нос, низкий лоб, выдающиеся мочки ушей, выступающие надбровные дуги, четкий угол носа, широкое крыловидное основание); последние у пациентов с болезнью Фабри появляются по мере течения болезни, а их выраженность уступает таковой при других лизосомных болезнях [1–3].

Помутнение роговицы (так называемая вортексная кератопатия, или *cornea verticillata*) встречается у асимптоматичных пациентов с болезнью Фабри и обычно не приводит к нарушениям зрения. К другим нарушениям со стороны органа зрения относятся конъюнктивальные аневризмы, катаракта, 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) [1–3, 13].

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Фабри довольно многообразны и варьибельны: аритмии, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, формирование гипертрофической кардиомиопатии, сердечной недостаточности. Кардиологические проявления болезни служат прямым отражением аккумуляции гликолипидов в различных клеточных структурах сердца [17–20]. Особенностью

болезни Фабри является необычный фенотип холестерина с повышением фракции липопротеинов высокой плотности, нормальными уровнями триглицеридов и липопротеинов низкой плотности; при этом отмечается повышение общего уровня холестерина в крови до верхней границы возрастной нормы [1].

Поражение почек – наиболее серьезный симптом болезни Фабри. Одним из первых признаков дисфункции почек является протеинурия, далее следуют гематурия и цилиндринурия. Впоследствии у больных может формироваться хроническая почечная недостаточность, которая служит наиболее частой причиной летального исхода при этой разновидности лизосомных болезней [21, 22]. В этой связи В. Oqvist и соавт. [23] подчеркивают необходимость своевременного выявления нефропатий у пациентов с болезнью Фабри.

Гастроэнтерологические симптомы болезни (помимо боли в отделах ЖКТ) малоспецифичны; к ним относятся тошнота, рвота и отсутствие прибавки в массе тела [24]. У детей отмечаются также боли в боку после приема пищи [3].

J. Kleinert и соавт. [25] указывают, что одним из проявлений (осложнений) болезни Фабри служит анемия. Предполагается, что она сопряжена преимущественно с нарушением почечных функций, сердечно-сосудистой недостаточностью и хроническим воспалением [1–3].

Скелетные нарушения встречаются реже, хотя остеопения и остеопороз относятся к осложнениям болезни Фабри, ассоциированным с нарушением абсорбции и утилизации витамина D и кальция, а также с рядом других факторов (снижение физической активности вследствие наличия болевого синдрома, хроническая почечная недостаточность, эндотелиальная аккумуляция глико-сфинголипидов и др.) [1].

Другими симптомами болезни Фабри служат различные признаки поражения слизистой оболоч-



ки полости рта: ангиокератомы (передней части слизистой оболочки щек, реже других участков – мягкого нёба, нёбных миндалин, десен и ретромолярного нижнечелюстного пространства), напоминающие телеангиэктазии; трещины и эритематозные изменения грибовидных сосочков на дорсальной поверхности языка; глоссит, гранулематозный хейлит и др. При болезни Фабри примерно в два раза чаще обычного встречаются кисты и псевдокисты максиллярных синусов [1–3, 13].

Признаки поражения респираторного тракта при болезни Фабри встречаются не слишком часто. Они преимущественно выражаются в развитии обструкции дыхательных путей (спирометрически выявляются снижение объема форсированного выдоха, а также повышение среднего значения остаточной емкости) [1].

### Диагностика

Диагноз «болезнь Фабри» обычно устанавливается на основании наличия типичной симптоматики и исследования активности альфа-галактозидазы А в крови (лейкоциты), материале биопсии почек, культуре кожных фибробластов [26]. В биоптатах почек и коже обнаруживаются отложения липидов, а также многослойных миелиновых телец.

Следует помнить, что для представителей мужского пола низкие уровни альфа-галактозидазы А в крови естественны, а у женщин они могут быть в норме даже при наличии клинических проявлений болезни Фабри вследствие процессов X-инактивации [27]. В связи с этим наиболее точным диагностическим методом служит обнаружение специфических (патогенетических) мутаций в гене GLA, то есть хромосомный анализ.

Дополнительными методами диагностики при болезни Фабри являются конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (для дифференциации кератопатии от амиодарон-индуцированной); исследование вестибулоокуляр-

ного рефлекса в процессе ротации головы – так называемый импульс головы (англ. head-impulse для анализа вестибулярных функций); исследование содержания цистатина С (в качестве маркера ранних изменений почечных функций); метод метрономного дыхания (для анализа парасимпатических барорефлекторных функций); тканевое доплерографическое исследование (для выявления поражения сердца) и др. [28–32].

Поскольку отложение глобурияозилкерамида начинается во внутриутробном периоде, существуют методы пренатальной диагностики болезни Фабри (путем исследования ворсинок хориона и/или культуры амниотических клеток – с выявлением низкой активности альфа-галактозидазы А).

Болевой синдром при болезни Фабри следует дифференцировать от такового при ревматоидном артрите, ревматизме, системной красной волчанке, болезни Рейно, а также от так называемых болей роста [1].

Диффузную ангиокератому туловища при болезни Фабри предлагается дифференцировать от таковой при GM<sub>1</sub>-ганглиозидозе, гликопротеинозах (аспартил-гликозаминурия, фукозидоз, бета-маннозидоз, сиалидоз тип II), а также при множественных дефицитах ферментов (галактосиалидоз, болезнь Канзаки) [1–3].

По достижении подросткового возраста или совершеннолетия болезнь Фабри необходимо дифференцировать от таких аутоиммунных болезней, как целиакия и рассеянный склероз.

Вортексную кератопатию при болезни Фабри обязательно дифференцируют от сходного поражения роговицы вследствие отложения в ней некоторых лекарственных препаратов (амиодарон и др.).

Ангиокератома может наблюдаться не только при болезни Фабри, но и при некоторых других лизосомных болезнях (дефицит альфа-L-фукозидазы, недостаточность бета-галактозидазы) [3].

### Прогноз

При болезни Фабри ближайший и отдаленный прогноз зависят от времени установления диагноза и назначения соответствующего лечения [33].

Если больному не проводились трансплантация почек или гемодиализ, летальный исход чаще всего наступает вследствие уремии [1].

По данным S. Waldek и соавт. [34], предполагаемая продолжительность жизни при болезни Фабри у мужчин составляет 40–60 лет, а у женщин – 40–70 лет. Соответственно, предполагаемое сокращение жизни при болезни Фабри составляет для мужчин около 20 лет, для женщин – около 15 лет.

### Ферментозаместительная терапия при болезни Фабри

Для лечения болезни Фабри разработаны препараты Реплагал (агалсидаза альфа) и Фабразим (агалсидаза бета) [35–46].

Ферментозаместительная терапия позволяет нормализовать метаболические нарушения и частично замедлить прогрессирование болезни. Реплагал также способствует уменьшению выраженности симптомов со стороны разных органов и систем [47–63]. В частности, D. Hajioff и соавт. [64–66] и A. Palla и соавт. [67] сообщают об улучшении слуха на фоне применения препарата агалсидазы альфа у пациентов с нейросенсорной тугоухостью, вызванной болезнью Фабри.

Трансформация болевого синдрома в ходе ферментозаместительной терапии болезни Фабри отражена в работах B. Hoffmann и соавт. [68] и U. Ramaswami и соавт. [69]. Так, средние значения оценки выраженности боли до начала терапии составляли 5,1 балла, по прошествии 1 года лечения препаратом агалсидазы альфа болевой индекс уменьшился на 0,5 балла, а после 2 лет терапии – еще на 0,6 балла, различия достигли уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ ) [68]. Английские исследователи разработали и апробировали Фабри-специфичный опросник по состоянию

недуга туба



здоровья и выраженности боли у детей (FPHQ, Fabry-specific Paediatric Health and Pain Questionnaire) при обследовании 87 детей (возраст от 4 до 18 лет) на фоне терапии препаратом агалсидазы альфа и без таковой. У детей, получавших ферментозаместительную терапию, отмечено существенное улучшение в отношении болевого синдрома различных видов [69].

На протяжении последнего десятилетия наибольшее число публикаций по проблеме болезни Фабри посвящено влиянию ферментозаместительной терапии на функцию почек. В работах F. Dehout и соавт. [70], R. Schiffmann и соавт. [71, 72], A. Swarting и соавт. [73], G.M. Pastores и соавт. [74], R. Mignani и соавт. [75], R. Torra и соавт. [76], F.C. Fervenza и соавт. [77], S. Feriozzi и соавт. [78, 79], M. West и соавт. [80], S. Thofehn и соавт. [81], C. Tondel и соавт. [82] рассматривается влияние препаратов агалсидазы альфа на почечную функцию, скорость клубочковой фильтрации, гистологические характеристики почечных биоптатов, а также иные нефрологические аспекты болезни [70–82]. При этом разными исследователями подчеркивается, что применение альфа-галактозидазы А способствует замедлению снижения ренальных функций [72, 73, 75–78, 80].

Положительный эффект лечения агалсидазой альфа в отношении кардиологических проявлений болезни Фабри (клинические и экспериментальные данные о влиянии ферментозаместительной терапии на кардиомиопатию и другие проявления болезни со стороны сердечно-сосудистой системы) в полной мере отражен в публикациях D.A. Hughes и соавт. [83], C. Kampmann и соавт. [84], L. Saballero и соавт. [85], а также P.A. Rozenfeld и соавт. [86].

Об уменьшении гастроинтестинальных проявлений болезни Фабри на фоне ферментозаместительного лечения свидетельствуют данные, представленные в работах F. Dehout и соавт. [87], B. Hoffmann и соавт. [88].

В ситуациях, сопряженных с почечной недостаточностью, пациентам с болезнью Фабри необходима трансплантация почек [89]. В систематическом обзоре и метаанализе, выполненных T. Alegria и соавт. [90], указывается на эффективность препаратов агалсидазы альфа и бета в лечении болезни Фабри с позиций доказательной медицины.

Новейший систематический обзор по ферментозаместительной терапии болезни Фабри представили R.P. El Dib и соавт. [91], а ранее систематический обзор по аналогичной проблеме был опубликован R.P. El Dib и G.M. Pastores [92]. A. Mehta и соавт. [93], сопоставив данные о клинической эффективности препаратов агалсидазы альфа и бета, не обнаружили существенных различий между ними. Японские исследователи K. Tsuboi и H. Yamamoto [94] продемонстрировали отсутствие различий в состоянии пациентов с болезнью Фабри при переходе с терапии препаратом агалсидазы бета на агалсидазу альфа (Реплагал) по ряду базисных показателей (шкала боли, уровень клубочковой фильтрации, индекс массы миокарда левого желудочка, показатели качества жизни). Практически аналогичные данные приводят A. Pisani и соавт. [95], а также A.C. Vedder и соавт. [96].

Предполагается, что при проведении ферментозаместительной терапии болезни Фабри возможна выработка IgE-антител к препарату агалсидазы бета, но не агалсидазы альфа, что указывает на предпочтительность последнего. Это положение, высказанное A. Tanaka и соавт. [97], обсуждается в медицинской литературе (например, в работе G.E. Linthorst и J.M. Aerts [98]). В свою очередь, C. Tesmoingt и соавт. [99] сообщают о серьезном нежелательном явлении (анафилактикоидная реакция, сопряженном с перекрестно-реактивными IgG-антителами к галактозидазе, при проведении ферментозаместительной терапии этой лизосомной болезни.

Неврологам, занимающимся лечением больных с рассеянным

склерозом, знакома проблема нейтрализующих антител к препаратам интерферона-бета, которые препятствуют адекватной терапии этого тяжелого демиелинизирующего заболевания [100]. Оказалось, что формирование нейтрализующих антител отмечается и при применении препаратов для заместительной ферментотерапии при болезни Фабри.

Проблему образования нейтрализующих антител к агалсидазе альфа и бета обозначили G.E. Linthorst и соавт. [101]. Впоследствии внимание ей уделялось в публикациях S.M. Richards [102], A.C. Vedder и соавт. [103], C.E. Hollak и соавт. [104], а также P.B. Deegan [105]. В частности, P.B. Deegan [105] подчеркивает, что IgG-антитела чаще встречаются у пациентов с болезнью Фабри, получающих ферментозаместительную терапию препаратами агалсидазы бета, а IgE-антитела вообще не регистрируются при использовании препарата агалсидазы альфа (Реплагал).

### Симптоматическая и паллиативная терапия при болезни Фабри

Симптоматическое лечение болевого синдрома при болезни Фабри предусматривает применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и антиконвульсантов (в дополнение к вышеупомянутой ферментозаместительной терапии, способствующей уменьшению выраженности боли у пациентов) [1–3, 69]. С этой целью используются препараты фенитоин, карбамазепин, габапентин и др. Наркотических анальгетиков рекомендуется избегать.

Антитромбоцитарная терапия и применение антикоагулянтов, нацеленные на профилактику (первичную и вторичную) инсультов и других сосудистых поражений (окклюзия артерий сетчатки и т.д.), возможны в комплексном лечении болезни Фабри (по соответствующим показаниям).

Для коррекции ассоциированных с болезнью Фабри нарушений слуха у детей и подростков



применяют слуховые аппараты и проводят мероприятия по ограничению так называемой шумовой травмы.

Для поддержания функций сердечно-сосудистой системы используют дифференцированные терапевтические стратегии, включая антиаритмические и гипотензивные препараты, имплантацию искусственных водителей ритма, коронарное шунтирование и даже пересадку сердца.

Из фармакологических препаратов в коррекции гастроинтестинальных симптомов при болезни Фабри наиболее часто используют метоклопрамид и Панкрелипазу (панкреатин).

В паллиативном лечении ангиокератом применяют жидкий азот, электрокоагуляцию, хирургическое удаление, а также различные варианты лазеротерапии (лазеры неодимовый YAG, пульсовой на красителях, на парах меди, аргонный, пучковый и др.).

При развитии у пациентов с болезнью Фабри почечной недостаточности возникает необходимость в проведении гемодиализа и/или трансплантации почек [89].

### Реплагал – агалсидаза альфа

Реплагал (агалсидаза альфа) зарегистрирован на территории Российской Федерации в качестве лекарственного средства 29 января 2009 г. (ЛСР-000551/09). Реплагал относится к фармакологической группе «Ферменты и антиферменты»; АТХ А16АВ03 «Агалсидаза альфа». Препарат выпускается в виде концентрата для приготовления инфузионного раствора (1 мг/мл) во флаконах по 3,5 мл [106].

Реплагал вводится внутривенно медленно (в течение 40 минут в дозе 0,2 мг/кг, 1 раз в 2 недели) под обязательным наблюдением обученного врача. Необходимый пациенту объем препарата перед введением разводят в 100 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида (в стерильных условиях), затем осторожно перемешивают (не встряхивая). Введение инфузионного раствора следует начинать не позднее 3 часов после

разведения (препарат не содержит консервантов), используя инфузионную помпу со встроенным фильтром [106].

Реплагал предназначен для лечения пациентов с болезнью Фабри с 7-летнего возраста. Его применению у детей посвящены публикации S. Illsinger и соавт. [107], M. Ries и соавт. [108, 109], U. Ramaswami и соавт. [110–112], M.P. Gelderman и соавт. [113], G. Pintos-Morell и M. Beck [114], R. Schiffmann и соавт. [115], I. Martin-Suárez и C. Suárez-Marrero [116].

О том, что применение препарата Реплагал возможно и безопасно при лечении детей в возрасте младше 7 лет, сообщается в работе U. Ramaswami и соавт. [117], наблюдавших 8 пациентов (средний возраст составил  $5,0 \pm 1,6$  года) с болезнью Фабри в течение 1,2–6,7 года (в среднем 4,2 года).

### Клинический пример

В качестве клинического примера мы приводим краткое описание истории болезни пациента Л.М. (возраст 14 лет) с болезнью Фабри; диагноз подтвержден на основании снижения уровня альфа-D-галактозидазы в крови (в ФГБУ МГНЦ РАМН), а также по результатам молекулярно-генетического исследования (в ФГБУ НЦЗД РАМН).

Беременность и роды у матери пациента протекали физиологически; развитие ребенка до дебюта болезни соответствовало возрасту. Дебют заболевания отмечался в возрасте 10 лет (2009 г.), когда после физической нагрузки (занятия теннисом) у мальчика впервые появились боли в ногах. Боли носили нейропатический характер – жгучие, с локализацией на тыльной поверхности стоп, а впоследствии, при переходе на верхние конечности, – на тыльной поверхности кистей рук. После отдыха боли прошли, но после возобновления занятий теннисом снова появились в нижних конечностях, также отмечалось повышение температуры тела. Описываемые симптомы купировались после сна и отдыха.

Ребенок проконсультирован рядом специалистов в профильных медицинских учреждениях (ревматологом, педиатром, неврологом); ревматологического заболевания не выявлено, установлены диагнозы «рецидивирующая вирусная инфекция» и «термоневроз». Назначенная терапия седативными и сосудистыми препаратами не дала положительного эффекта.

В течение последующих 2 лет боли в конечностях стали возникать чаще и купировались только на фоне приема НПВС. С октября 2012 г. ребенок регулярно принимал нимесулид (по 50 мг 3 р/сут); при попытке отмены этого НПВС описываемые боли возникали постоянно, а их выраженность была интенсивной. В связи с дальнейшим усилением болей родители снова обратились к неврологу. Ребенок проконсультирован в ГКУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», где боли интерпретировали как акропарестезии, вследствие чего была заподозрена болезнь Фабри.

В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБУ МГНЦ РАМН проведена энзимодиагностика, в ходе которой было обнаружено снижение активности альфа-D-галактозидазы, что явилось лабораторным подтверждением диагноза «болезнь Фабри». Таким образом, длительность диагностического поиска составила около 3 лет (диагноз «болезнь Фабри» установлен лишь по достижении ребенком возраста 13 лет 10 месяцев).

Молекулярно-генетическое исследование было проведено в лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ НЦЗД РАМН. При этом у пациента и его матери обнаружена мутация с.1163T > A в экзоне 7 гена GLA.

В дальнейшем мальчик обследовался и получал ферментозаместительную (агалсидаза альфа) и симптоматическую терапию в клинике ФГБУ НЦЗД РАМН. Перед началом лечения мальчик предъявлял следующие жалобы:

недуга



жгучие боли в ладонях и стопах, ежедневные, очень интенсивные, купирующиеся приемом НПВС (нимесулид) на 6–8 часов или помещением рук и ног в холодную воду на короткое время; периодические подъемы температуры тела, сопровождающие боли в конечностях; снижение фона настроения, повышенная тревожность.

В ходе физикального осмотра у пациента была выявлена единственная ангиокератома (размером 1 × 1 мм) на левом плече, а при офтальмоскопии обнаружены дистрофические изменения роговицы. В биохимическом анализе мочи однократно зарегистрирована микропротеинурия.

При проведении целого комплекса 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) других патологических изменений со стороны различных органов и систем у пациента не выявлено.

Основой лечения болезни Фабри у описываемого пациента стало назначение препарата Реплагал. Реплагал вводили внутривенно, медленно, в дозе 0,2 мг/кг/сут (1 раз в 2 недели). В качестве средств симптоматической терапии использовали препараты прегабалин (Лирика) и нимесулид (Найз).

На фоне ферментозаместительной терапии Реплагалом у пациента зарегистрировано значительное уменьшение выраженности болевого и гипертермического синдромов, что позволило су-

щественно снизить дозировку используемого НПВС (нимесулид), а затем полностью от него отказаться. Кроме того, у пациента отмечалось улучшение настроения, снижение уровня тревожности. Немаловажно, что у мальчика появилась возможность для продолжения обучения в общеобразовательной школе (до болезни ребенок был отличником), то есть имел место важный элемент социальной адаптации. Переносимость препарата была удовлетворительной, а нежелательных явлений, ассоциированных с его использованием, не зарегистрировано. В настоящее время состояние пациента удовлетворительное, он продолжает получать ферментозаместительную терапию препаратом агалсидазы альфа (Реплагал).

#### Альтернативные и экспериментальные виды лечения болезни Фабри

В настоящее время в стадии разработки находится так называемая сопровождающая молекулярная терапия, нацеленная на повышение активности дефицитного фермента (альфа-галактозидаза А). При этом используются небольшие молекулы (пероральный путь введения), способствующие высвобождению из лизосом ошибочно захваченных ферментов, а также их транспортировке в эндоплазматический ретикулум. Следует отметить, что описываемый метод терапии считается эффективным лишь в отношении пациентов с остаточным уровнем активности специфического фермента [118].

В качестве других подходов к лечению болезни Фабри следует

рассматривать генную терапию, трансплантацию гемопоэтических клеток, инфузионное введение галактозы, а также субстратредуцирующее лечение (ингибирование ранней стадии синтеза гликофосфолипидов) [119–123].

Все описываемые виды альтернативного лечения болезни Фабри остаются потенциальными терапевтическими стратегиями будущего, не верифицированными с позиций доказательной медицины. Основой доступного лечения является ферментозаместительная терапия препаратами альфа-галактозидазы А (агалсидазы альфа).

#### Заключение

Неврологическая составляющая болезни Фабри не менее значима, чем при других лизосомных заболеваниях. Для неврологов несомненный интерес представляют ранее опубликованные сообщения R. Schiffmann и соавт. [124] и L.B. Jardim и соавт. [125] об улучшении плотности интраклеточной иннервации и симпатических кожных рефлексов на фоне применения ферментозаместительной терапии болезни Фабри.

Необходим мультидисциплинарный подход к диагностике и терапии болезни Фабри у детей и подростков. При этой патологии пациентам требуется всестороннее обследование с привлечением детских неврологов, кардиологов, нефрологов, офтальмологов, дерматологов, генетиков и представителей других специальностей. Примером такого подхода является «Атлас редких болезней» [126], подготовленный коллективом сотрудников ФГБУ НЦЗД РАМН. ❖

#### Литература

1. *Germain D.P.* Fabry disease // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2010. Vol. 5. № 30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30.
2. *Banerjee T.K.* Fabry disease with special reference to neurological manifestations // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 8. № 6. P. 275–281.
3. *Sestito S., Ceravolo F., Concolino D.* Anderson-Fabry disease in children // *Curr. Pharm. Des.* 2013. Feb 19. [Epub ahead of print].
4. *Fabry J.* Ein Beitrag zur kenntnis der purpura haemorrhagica nodularis (purpura papulosa hemorrhagica Hebrae) // *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1898. Vol. 43. P. 187–200.
5. *Chévrier M., Brakch N., Céline L. et al.* Autophagosome maturation is impaired in Fabry disease // *Autophagy.* 2010. Vol. 6. № 5. P. 589–599.
6. *Moore D.F., Goldin E., Gelderman M.P. et al.* Apoptotic abnormalities in differential gene expression in peripheral blood mononuclear cells from children with Fabry disease // *Acta Paediatr. Suppl.* 2008. Vol. 97. № 457. P. 48–52.



7. De Francesco P.N., Mucci J.M., Ceci R. et al. Higher apoptotic state in Fabry disease peripheral blood mononuclear cells: effect of globotriaosylceramide // *Mol. Genet. Metab.* 2011. Vol. 104. № 3. P. 319–324.
8. Bodamer O.A., Johnson B., Dajnoki A. Diagnosing lysosomal storage disorders: Fabry disease // *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 2013. Chapter 17: Unit 17.13. doi: 10.1002/0471142905.hg1713s77.
9. 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.
10. 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  $\alpha$ -galactosidase mutation of Leu311Arg (L311R) // *Clin. Exp. Nephrol.* 2011. Vol. 15. № 6. P. 916–920.
11. 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.
12. Mendióroz M., Fernández-Cadenas I., Montaner J. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Fabry // *Rev. Neurol.* 2006. Vol. 43. № 12. P. 739–745.
13. 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.
14. Jardim L., Vedolin L., Schwartz I.V. et al. CNS involvement in Fabry disease: clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy // *J. Inher. Metab. Dis.* 2004. Vol. 27. № 2. P. 229–240.
15. 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.
16. Pitz S., Grube-Einwald K., Renieri G., Reinke J. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease // *Ophthalmic Genet.* 2009. Vol. 30. № 4. P. 165–171.
17. Kampmann C., Wiethoff C.M., Perrot A. et al. The heart in Anderson Fabry disease // *Z. Kardiol.* 2002. Vol. 91. № 10. P. 786–795.
18. Perrot A., Osterziel K.J., Beck M. et al. Fabry disease: focus on cardiac manifestations and molecular mechanisms // *Herz.* 2002. Vol. 27. № 7. P. 699–702.
19. Nicholls K. Cardiac involvement in Fabry's disease // *Heart Lung Circ.* 2005. Vol. 14. Suppl. 2. P. 18–20.
20. 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.
21. 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.
22. Basic-Jukic N., Kes P., Coric M., Basic-Kes V. Renal complications of Fabry Disease // *Curr. Pharm. Des.* 2013. Feb 19. [Epub ahead of print].
23. Oqvist B., Brenner B.M., Oliveira J.P. et al. Nephropathy in Fabry disease: the importance of early diagnosis and testing in high-risk populations // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 6. P. 1736–1743.
24. Hoffmann B., Keshav S. Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment // *Acta Paediatr. Suppl.* 2007. Vol. 96. № 455. P. 84–86.
25. Kleinert J., Dehout F., Schwarting A. et al. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. № 5. P. 1955–1960.
26. 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.
27. Marchesoni C.L., Roa N., Pardal A.M. et al. Misdiagnosis in Fabry disease // *J. Pediatr.* 2010. Vol. 156. № 5. P. 828–831.
28. Wasielica-Poslednik J., Pfeiffer N., Reinke J., Pitz S. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011. Vol. 249. № 11. P. 1689–1696.
29. Palla A., Widmer U., Straumann D. Head-impulse testing in Fabry disease: vestibular function in male and female patients // *Acta Paediatr. Suppl.* 2003. Vol. 92. № 443. P. 38–42.
30. Feriozzi S., Germain D.P., Di Vito R. et al. Cystatin C as a marker of early changes of renal function in Fabry nephropathy // *J. Nephrol.* 2007. Vol. 20. № 4. P. 437–443.
31. Hilz M.J., Koehn J., Kolodny E.H. et al. Metronomic breathing shows altered parasympathetic baroreflex function in untreated Fabry patients and baroreflex improvement after enzyme replacement therapy // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. № 12. P. 2387–2394.
32. Zamorano J., Serra V., Pérez de Isla L. et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease // *Eur. J. Echocardiogr.* 2011. Vol. 12. № 9. P. 671–677.
33. 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.
34. 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 // *Genetics in Medicine.* 2009. Vol. 11. № 11. P. 790–796.
35. Brady R.O., Murray G.J., Moore D.F., Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in Fabry disease // *J. Inher. Metab. Dis.* 2001. Vol. 24. Suppl. 2. P. 18–24.
36. Beck M. Agalsidase alfa: a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2002. Vol. 11. № 6. P. 851–858.
37. Mehta A. Agalsidase alfa: specific treatment for Fabry disease // *Hosp. Med.* 2002. Vol. 63. № 6. P. 347–350.
38. Bengtsson B.A., Johansson J.O., Hollak C. et al. Enzyme replacement in Anderson-Fabry disease // *Lancet.* 2003. Vol. 361. № 9354. P. 352.
39. Hopkin R.J., Bissler J., Grabowski G.A. Comparative evaluation of alpha-galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease // *Genet. Med.* 2003. Vol. 5. № 3. P. 144–153.



40. Leon-Mateos A., Fernández-Redondo V., Beiras A., Toribio J. Anderson-Fabry disease: enzyme replacement therapy // *Acta Derm. Venereol.* 2004. Vol. 84. № 1. P. 88–89.
41. Guffon N., Fouilhoux A. Clinical benefit in Fabry patients given enzyme replacement therapy: a case series // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004. Vol. 27. № 2. P. 221–227.
42. Desnick R.J. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2004. Vol. 4. № 7. P. 1167–1176.
43. Barbey F., Hayoz D., Widmer U., Burnier M. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease // *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents.* 2004. Vol. 2. № 4. P. 277–286.
44. Mignani R., Cagnoli L. Enzyme replacement therapy in Fabry's disease: recent advances and clinical applications // *J. Nephrol.* 2004. Vol. 17. № 3. P. 354–363.
45. Beck M., Ricci R., Widmer U. et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment // *Eur. J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 34. № 12. P. 838–844.
46. Clarke J.T., Iwanochko R.M. Enzyme replacement therapy of Fabry disease // *Mol. Neurobiol.* 2005. Vol. 32. № 1. P. 43–50.
47. Lidove O., Joly D., Barbey F. et al. Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. № 2. P. 293–302.
48. Wanner C. Fabry disease: clinical outcomes of agalsidase enzyme replacement therapies // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. № 7. P. 1234–1235.
49. Pastores G.M. Agalsidase alfa (Replagal) in the treatment of Anderson-Fabry disease // *Biologics.* 2007. Vol. 1. № 3. P. 291–300.
50. Clarke J.T., West M.L., Bultas J., Schiffman R. The pharmacology of multiple regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease // *Genet. Med.* 2007. Vol. 9. № 8. P. 504–509.
51. 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.
52. Beck M. Agalsidase alfa for the treatment of Fabry disease: new data on clinical efficacy and safety // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2009. Vol. 9. № 2. P. 255–261.
53. Morel C.F., Clarke J.T. The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2009. Vol. 9. № 5. P. 631–639.
54. Schaefer R.M., Tylki-Szymańska A., Hilz M.J. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence // *Drugs.* 2009. Vol. 69. № 16. P. 2179–2205.
55. Mehta A., Beck M., Elliott P. et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9706. P. 1986–1996.
56. Waldek S., Germain D.P., Wanner C., Warnock D.G. Enzyme replacement therapy for Fabry's disease // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9725. P. 1523–1524.
57. Deegan P. Enzyme replacement therapy for Fabry's disease // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9725. P. 1522–1523.
58. Lidove O., West M.L., Pintos-Morell G. et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of the medical literature // *Genet. Med.* 2010. Vol. 12. № 11. P. 668–679.
59. Schiffmann R. Agalsidase treatment for Fabry disease: uses and rivalries // *Genet. Med.* 2010. Vol. 12. № 11. P. 684–685.
60. Ramaswami U. Update on role of agalsidase alfa in management of Fabry disease // *Drug Des. Devel. Ther.* 2011. № 5. P. 155–173.
61. Pisani A., Visciano B., Roux G.D. et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature // *Mol. Genet. Metab.* 2012. Vol. 107. № 3. P. 267–275.
62. Keating G.M. Agalsidase alfa: a review of its use in the management of Fabry disease // *BioDrugs.* 2012. Vol. 26. № 5. P. 335–354.
63. 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.
64. Hajioff D., Enever Y., Quiney R. et al. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2003. Vol. 26. № 8. P. 787–794.
65. Hajioff D., Goodwin S., Quiney R. et al. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa // *Acta Paediatr. Suppl.* 2003. Vol. 92. № 443. P. 28–30.
66. Hajioff D., Hegemann S., Conti G. et al. Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey // *Eur. J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 36. P. 663–667.
67. 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.
68. Hoffmann B., Garcia de Lorenzo A., Mehta A. et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey) // *J. Med. Genet.* 2005. Vol. 42. № 3. P. 247–252.
69. 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 (FPHPQ) // *Health Qual. Life Outcomes.* 2012. № 10. P. 116.
70. Dehout F., Schwarting A., Beck M. et al. Effects of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa on glomerular filtration rate in patients with Fabry disease: preliminary data // *Acta Paediatr. Suppl.* 2003. Vol. 92. № 443. P. 14–15.
71. Schiffmann R., Ries M., Timmons M. et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. № 2. P. 345–354.
72. Schiffmann R., Askari H., Timmons M. et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term

недквамства



- biweekly dosing // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. № 5. P. 1576–1583.
73. *Schwarting A., Dehout F., Feriozzi S. et al.* Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease // *Clin. Nephrol.* 2006. Vol. 66. № 2. P. 77–84.
74. *Pastores G.M., Boyd E., Crandall K. et al.* Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. № 7. P. 1920–1925.
75. *Mignani R., Feriozzi S., Pisani A. et al.* Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. № 5. P. 1628–1635.
76. *Torra R., Algaba F., Ars E. et al.* Preservation of renal function in a patient with Fabry nephropathy on enzyme replacement therapy // *Clin. Nephrol.* 2008. Vol. 69. № 6. P. 445–449.
77. *Fervenza F.C., Torra R., Warnock D.G.* Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease // *Biologics.* 2008. Vol. 2. № 4. P. 823–843.
78. *Feriozzi S., Schwarting A., Sunder-Plassmann G. et al.* Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease // *Am. J. Nephrol.* 2009. Vol. 29. № 5. P. 353–361.
79. *Feriozzi S., Torras J., Cybulla M. et al.* The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 7. № 1. P. 60–69.
80. *West M., Nicholls K., Mehta A. et al.* Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease // *Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. № 5. P. 1132–1139.
81. *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.
82. *Tondel 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.
83. *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.
84. *Kampmann C., Linhart A., Devereux R.B., Schiffmann R.* Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 9. P. 1966–1976.
85. *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.
86. *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.
87. *Dehout F., Roland D., Treille de Granseigne S. et al.* Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy [corrected] in patients with Fabry disease // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004. Vol. 27. № 4. P. 499–505.
88. *Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A., Keshav S.* Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. № 12. P. 1447–1453.
89. *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.
90. *Alegria T., Vairo F., de Souza M.V. et al.* Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review and meta-analysis // *Genet. Mol. Biol.* 2012. Vol. 35. Suppl. 4. P. 947–954.
91. *El Dib R.P., Nascimento P., Pastores G.M.* Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. (2). CD006663.
92. *El Dib R.P., Pastores G.M.* Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. (5). CD006663.
93. *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.
94. *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.
95. *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. № 9. P. 41–48.
96. *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. P. e598.
97. *Tanaka A., Takeda T., Hoshina T. et al.* Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE antibodies against agalsidase beta but not agalsidase alpha // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010. Jun 22. [Epub ahead of print].
98. *Linthorst G.E., Aerts J.M.* Letter concerning “Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE antibodies against agalsidase beta but not agalsidase alpha”, by Tanaka et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011. Vol. 34. № 1. P. 237–238.
99. *Tesmoingt C., Lidove O., Reberga A. et al.* Enzyme therapy in Fabry disease: severe adverse events associated with anti-agalsidase cross-reactive IgG antibodies // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 68. № 5. P. 765–769.
100. *Бурсагова Б.И., Пак Л.А., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М.* Проблема нейтрализующих антител в терапии рассеянного склероза // *Педиатрическая фармакология.* 2011. Т. 8. № 5. С. 61–64.
101. *Linthorst G.E., Hollak C.E., Donker-Koopman W.E. et al.* Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. № 4. P. 1589–1595.



102. Richards S.M. Assessing antibodies to alpha-galactosidase A in Fabry disease // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. Suppl. A. P. 7–8.
103. Vedder A.C., Breunig F., Donker-Koopman W.E. et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3 // Mol. Genet. Metab. 2008. Vol. 94. № 3. P. 319–325.
104. Hollak C.E., Vedder A.C., Winchester B. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: towards a better understanding of the implications of antibody formation and dose // Mol. Genet. Metab. 2008. Vol. 95. № 4. P. 239–240.
105. Deegan P.B. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses // J. Inherit. Metab. Dis. 2012. Vol. 35. № 2. P. 227–243.
106. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. Вып. 21 / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. М.: РЛС-МЕДИА, 2013. 1612 с.
107. Illsinger S., Luecke T., Langen H., Das A.M. Enzyme replacement therapy in an adolescent with Fabry disease // Eur. J. Pediatr. 2003. Vol. 162. № 7–8. P. 522–523.
108. Ries M., Clarke J.T., Whybra C. et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease // Pediatrics. 2006. Vol. 118. № 3. P. 924–932.
109. Ries M., Clarke J.T., Whybra C. et al. Enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alpha in children and adolescents // J. Clin. Pharmacol. 2007. Vol. 47. № 10. P. 1222–1230.
110. Ramaswami U., Wendt S., Pintos-Morell G. et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease // Acta Paediatr. 2007. Vol. 96. № 1. P. 122–127.
111. Ramaswami U. Fabry disease during childhood: clinical manifestations and treatment with agalsidase alfa // Acta Paediatr. Suppl. 2008. Vol. 97. № 457. P. 38–40.
112. Ramaswami U., Parini R., Pintos-Morell G. et al. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey // Clin. Genet. 2012. Vol. 81. № 5. P. 485–490.
113. Gelderman M.P., Schiffmann R., Simak J. Elevated endothelial microparticles in Fabry children decreased after enzyme replacement therapy // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. Vol. 27. № 7. P. e138–e139.
114. Pintos-Morell G., Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment // Eur. J. Pediatr. 2009. Vol. 168. № 11. P. 1355–1363.
115. Schiffmann R., Martin R.A., Reimschisel T. et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease // J. Pediatr. 2010. Vol. 156. № 5. P. 832–837.
116. Martin-Suárez I., Suárez-Marrero C. Beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy in a child with Fabry disease // Int. J. Clin. Pract. 2010. Vol. 64. № 7. P. 995.
117. 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.
118. Hollak C.E., Vedder A.C., Linthorst G.E., Aerts J.M. Novel therapeutic targets for the treatment of Fabry disease // Expert Opin. Ther. Targets. 2007. Vol. 11. № 6. P. 821–833.
119. Siatskas C., Medin J.A. Gene therapy for Fabry disease // J. Inherit. Metab. Dis. 2001. Vol. 24. Suppl. 2. P. 25–41.
120. Balwani M., Fuerstman L., Desnick R.J. et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with lysosomal storage diseases // Genet. Med. 2009. Vol. 11. № 10. P. 722–727.
121. Marshall J., Ashe K.M., Bangari D. et al. Substrate reduction augments the efficacy of enzyme therapy in a mouse model of Fabry disease // PLoS One. 2010. Vol. 5. № 11. P. e15033.
122. Kato A., Yamashita Y., Nakagawa S. et al. 2,5-Dideoxy-2,5-imino-D-altritol as a new class of pharmacological chaperone for Fabry disease // Bioorg. Med. Chem. 2010. Vol. 18. № 11. P. 3790–3794.
123. Meng X.L., Shen J.S., Kawagoe S. et al. Induced pluripotent stem cells derived from mouse models of lysosomal storage disorders // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107. № 17. P. 7886–7891.
124. Schiffmann R., Hauer P., Freeman B. et al. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease // Muscle Nerve. 2006. Vol. 34. № 1. P. 53–56.
125. Jardim L.B., Gomes I., Netto C.B. et al. Improvement of sympathetic skin responses under enzyme replacement therapy in Fabry disease // J. Inherit. Metab. Dis. 2006. Vol. 29. № 5. P. 653–659.
126. Атлас редких болезней / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ, 2013. 304 с.

недуга

### Neurological symptoms of Fabry disease in children and adolescents

L.M. Kuzenkova, V.M. Studenikin, A.K. Gevorkyan, T.V. Podkletnova, N.D. Vashakmadze, K.V. Savostyanov  
Federal State Budgetary Institution 'Scientific Centre of Children Health' of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Vladimir Mitrofanovich Studenikin, studenikin@nczd.ru

*In children and adolescents with rare hereditary disorder Fabry disease cross-disciplinary approach is needed. Genetics, clinical signs and diagnostics of the disease are described. Literature data on the treatment strategies for Fabry disease in children are reviewed. Efficacy of agalsidase alpha (Replagal) and agalsidase beta (Fabrazyme) is analyzed in children with Fabry disease.*

**Key words:** Fabry disease, genetic mutations, alpha galactosidase A, agalsidase alpha (Replagal), agalsidase beta (Fabrazyme)