

## Болезнь Фабри у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения

А.Н. Семячкина<sup>1</sup>, Е.А. Николаева<sup>1</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>2</sup>, М.Н. Харабадзе<sup>1</sup>, Ю.И. Давыдова<sup>1</sup>,  
С.В. Боченков<sup>1</sup>, Р.Г. Курамагомедова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

## Fabry's disease in children: analysis of personal observations, treatment possibilities

A.N. Semyachkina<sup>1</sup>, E.A. Nikolaeva<sup>1</sup>, E.Yu. Zakharova<sup>2</sup>, M.N. Kharabadze<sup>1</sup>, Yu.I. Davydova<sup>1</sup>,  
S.V. Bochenkov<sup>1</sup>, R.G. Kuramagomedova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow;

<sup>2</sup>Research Centre of medical Genetics, Moscow, Russia

Статья посвящена редкому заболеванию из группы лизосомных болезней накопления – болезни Фабри. Заболевание связано с нарушением метаболизма сфинголипидов, обусловлено накоплением в тканях и клетках организма глоботриозилцерамида (Gb<sub>3</sub>) и других сфинголипидов, характеризуется прогрессирующей и тяжестью течения. Анализируются результаты обследования 6 больных детей 2 мальчика и 4 девочки в возрасте от 5 до 17 лет из 3 семей. Обращает на себя внимание отягощенность родословных большим числом случаев заболевания – 16 больных в 3 семьях, включая 6 детей. Диагноз болезнь Фабри всем 6 детям был поставлен на основании генеалогического анализа и биохимического и молекулярно-генетического обследования. Активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах крови была существенно снижена у двух мальчиков, незначительно снижена у двух сестер, а у двух девочек оказалась нормальной. При молекулярно-генетическом анализе были идентифицированы три мутации в экзоне 5 гена *GLA*. Установлено, что первыми клиническими симптомами заболевания у детей следует считать поражение сердечно-сосудистой и нервной систем, почек и органа зрения, снижение функции потовых желез; появление ангиокератом, по-видимому, характерно только для мальчиков. Заслуживает внимания наличие неспецифической симптоматики дисплазии соединительной ткани.

Подчеркивается важность ранней диагностики болезни Фабри, что крайне необходимо для своевременного (до появления клинической симптоматики) начала патогенетического лечения ферментозамещающим препаратом.

**Ключевые слова:** дети, болезнь Фабри, ген *GLA*, диагностика, медико-генетическое консультирование, лечение, агалсидаза альфа.

**Для цитирования:** Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Захарова Е.Ю., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И., Боченков С.В., Курамагомедова Р.Г. Болезнь Фабри у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 71–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-71-77

The article is devoted to the rare disease of the lysosomal storage disease group – Fabry's disease. The disease is associated with the sphingolipids dysmetabolism, is caused by the accumulation of the globotriosylceramide (Gb<sub>3</sub>) and other sphingolipids in the organism tissues and cells; it is characterized by the progression and severity of the course.

The diagnostic results of 6 patient children aged from 5 to 17 years are analyzed; 2 boys and 4 girls from 3 families. The hereditary burden with a large number of the disease cases, 16 patients in 3 families including 6 children, comes under notice. All 6 children were diagnosed with Fabry's disease based on the genealogical analysis as well as biochemical and molecular genetic examination. The activity of  $\alpha$ -galactosidase A enzyme in the blood leukocytes was significantly decreased in two boys, insignificantly decreased in two sisters, and was normal in two girls. When performing the molecular genetic analysis, 3 mutations in exon 5 of *GLA* gene were identified. It has been established that the damages of cardiovascular system and nervous system, kidneys and visual organ, depression of the perspiratory gland function shall be considered as the first clinical signs of the disease in the children; it seems likely that the angiokeratoma appearance is characteristic only for boys. The presence of the non-specific symptoms and signs of the connective tissue dysplasia is noteworthy. The emphasis is made towards the importance of the early Fabry's disease diagnosis, as it is essential for the timely (prior to appearance of the clinical symptoms and signs) beginning of the pathogenic treatment with the enzyme replacement drug.

**Key words:** children, Fabry's disease, *GLA* gene, diagnosis, genetic counselling, treatment, agalsidase alfa.

**For citation:** Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Zakharova E.Yu., Kharabadze M.N., Davydova Yu.I., Bochenkov S.V., Kuramagomedova R.G. Fabry's Disease in Children: Analysis of Personal Observations, Treatment Possibilities. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 71–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-71-77

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Семячкина Алла Николаевна – д.м.н., гл. н.с. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., рук. отдела клинической генетики НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Харабадзе Малвина Нодарьевна – к.м.н., зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Давыдова Юлия Игоревна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
Боченков Сергей Викторович – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
Курамагомедова Рабият Газимагомедовна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Захарова Екатерина Юрьевна – д.м.н., рук. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра  
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

**Ш**ирокий спектр нозологических форм лизосомных болезней накопления (более 50), их выраженный клинический полиморфизм, нередкое фенотипическое сходство, тяжесть и прогрессиентность течения обуславливают сложность ранней безошибочной идентификации патологии. Это в первую очередь относится к заболеваниям, имеющим в детском возрасте едва заметную клиническую симптоматику, но быстро прогрессирующую у подростков и взрослых, приводя к ухудшению качества их жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Разработка и внедрение патогенетической генно-инженерной ферментозамещающей терапии для таких болезней делает их раннюю и точную диагностику особенно актуальной. Наиболее ярким примером таких заболеваний является болезнь Фабри, связанная с нарушением метаболизма сфинголипидов.

Болезнь Фабри впервые описана в 1898 г. независимо друг от друга двумя учеными-дерматологами из разных стран: J. Fabry из Германии и W. Anderson из Англии. Авторы описали кожные изменения в сочетании с признаками поражения других органов у двух пациентов мужского пола (мальчика и взрослого мужчины). Сведения о частоте болезни варьируют от 1:47 000 до 1:117 000 новорожденных [1, 2].

Заболевание обусловлено мутациями в гене *GLA*, кодирующем синтез фермента  $\alpha$ -галактозидазы А. Ген *GLA* локализован на длинном плече хромосомы X – Xq22; он состоит из 7 экзонов и имеет размер 12 кбайт. К настоящему времени идентифицировано более 600 мутаций в гене *GLA*, большинство из которых являются семейными. Наиболее часто встречаются миссенс (76,4%) и нонсенс-мутации (16,4%). Более протяженные делеции и инсерции выявляются значительно реже [3].

Тип наследования болезни Фабри – X-сцепленный. Следует отметить, что у женщин, имеющих мутантный ген, также могут быть тяжелые клинические проявления; это, по мнению ряда исследователей, обусловлено особенностями инактивации хромосомы X [4].

Формирование клинической симптоматики болезни связано с накоплением в тканях и клетках организма фракции сфинголипидов – глоботриозилцерамида ( $Gb_3$ ). В организме здорового человека  $Gb_3$  является продуктом распада стареющих эритроцитов; под воздействием фермента  $\alpha$ -галактозидазы А он расщепляется на лактозу и лактозилцерамид. У человека с болезнью Фабри  $Gb_3$  накапливается в клетках кровеносных сосудов, вегетативной нервной системы, почечных клубочков и канальцев, миокарда, роговицы, гистиоцитарных и ретикулярных клетках соединительной ткани, что приводит к нарушению функции этих ведущих органов и систем организма. Установлено, что клинические признаки заболевания могут проявляться уже в первые годы жизни ребенка, а накопление патологического субстрата начинается

еще во внутриутробном периоде [5]. Однако большинство исследователей утверждают, что выраженная клиническая симптоматика болезни Фабри чаще всего проявляется в подростковом и юношеском возрасте и заболевание может протекать как мульти-системное поражение, а также как изолированный моносистемный вариант [6]. Наиболее часто встречаются следующие клинические симптомы:

- неврологические симптомы: акропарестезии, гипогидроз, цереброваскулярные нарушения;
- поражение почек: микроальбуминурия, микропротеинурия, снижение концентрационной и фильтрационной способности почек, хроническая печеночная недостаточность;
- симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: нарушения ритма сердца, повышение артериального давления, гипертрофическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность;
- кожные проявления болезни: ангиокератомы;
- поражение органа зрения и слуха: вертексная кератопатия («мутовчатое» помутнение роговицы), катаракта, нейросенсорная тугоухость;
- поражение желудочно-кишечного тракта: схваткообразные боли в животе, метеоризм, неустойчивый стул, тошнота, рвота, снижение аппетита, дефицит массы тела.

Таким образом, в патологический процесс при болезни Фабри могут вовлекаться практически все жизненно важные органы и системы.

С 2001 г. для пациентов с болезнью Фабри стала возможной патогенетическая ферментозаместительная терапия генно-инженерными препаратами. Внедрение этого вида лечения явилось несомненным прорывом в ведении больных. В настоящее время существуют два ферментозамещающих препарата для лечения болезни Фабри: агалсидаза альфа (Реплагал) и агалсидаза бета (Фабразим). Оба препарата зарегистрированы в России для внутривенного микроструйного введения. Реплагал получен с использованием культуры фибробластов кожи человека и вводится из расчета 0,2 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 2 нед. Фабразим произведен с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеток яичников китайского хомячка. Он вводится в дозе 1,0 мг/кг также 1 раз в 2 нед. Оба медикамента предназначены для регулярного пожизненного применения. Безопасность и эффективность обоих ферментозамещающих препаратов подтверждена рядом рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [7]. А. Mehta и соавт [8] провели сравнительный анализ клинической эффективности препаратов агалсидазы альфа и бета, не обнаружив при этом существенных различий.

Наряду с патогенетической терапией, используется симптоматическое лечение, направленное на уменьшение болевого синдрома (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты,

местные анестетики), улучшение функций сердечно-сосудистой системы и почек (антиаритмические и гипотензивные лекарственные средства, имплантация водителей ритма, коронарное шунтирование, гемодиализ и трансплантация почек), профилактику инсультов и транзиторных ишемических атак (антикоагулянты) [9]. Для ликвидации ангиоокератом используют жидкий азот, электрокоагуляцию, хирургические методы и лазеротерапию.

**Цель исследования:** провести анализ характерных (в том числе ранних) признаков болезни Фабри, привлечь внимание педиатров и врачей других специальностей к пациентам детского возраста с комплексом слабовыраженных симптомов поражения ведущих органов и систем организма.

### Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением отдела клинической генетики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева находились 6 детей (из трех семей) в возрасте от 5 до 17 лет с болезнью Фабри: 2 мальчика и 4 девочки. Во всех случаях заболевание носило семейный характер и было унаследовано от родителей: 4 детей (2 мальчика и 2 девочки) унаследовали заболевание от матерей; 2 сводные сестры — от отца. При анализе родословных трех семей с болезнью Фабри (рис. 1–3) обращала внимание их отягощенность большим числом случаев заболевания — 16 больных в трех семьях, включая 6 детей. Из 10 взрослых больных 2 мужчин находятся на гемодиализе (II,4 см. на рис. 2; II,6 на рис. 3), две женщины перенесли ишемические инсульты в возрасте 18 и 24 лет (II,4; II,5 на рис. 1). Из 16 больных патогенетическую терапию генноинженерным ферментозамещающим препаратом агалсидаза альфа (Реплагал) получают 9 больных, среди которых 3 детей.

Диагноз болезнь Фабри 5 детям был поставлен на основании генеалогического анализа (наличие заболевания у взрослых членов семьи) и целенаправленного биохимического и молекулярно-генетического

обследования (лаборатория генетики наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» и лаборатория ДНК-диагностики Научного центра здоровья детей). У одного ребенка из семьи №1 болезнь Фабри была заподозрена онкологом и подтверждена в лаборатории МГНЦ.

Активность лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах периферической крови определяли по стандартной методике с использованием хромогенных и флюорогенных субстратов [10]. Полученные значения сравнивали с референсными показателями активности фермента.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов с помощью набора реактивов для выделения DNA Prep 100 (DIAtom™) по инструкции производителя. Амплификацию всех экзонов гена *GLA* проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим прямым нерадиоактивным секвенированием по Сенгеру.

### Результаты и обсуждение

Показатели активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах периферической крови пробандов и результаты ДНК-диагностики суммированы в табл. 1. Как следует из табл. 1, активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах крови была существенно снижена у двух мальчиков из семьи №1 и незначительно — у сводных сестер из семьи №3. У двух девочек 7 и 12 лет из №1 и №2 семей соответственно активность фермента была нормальной.

При молекулярно-генетическом анализе были идентифицированы три мутации в гене *GLA*, в том числе две миссенс-мутации (семьи №1 и №3) и одна дупликация (семья №2). Все мутации находились в экзоне 5.

Характерные для болезни Фабри клинические признаки, выявленные при обследовании наблюдавшихся нами детей, представлены в табл. 2. Очевидно, что первыми клиническими симптомами заболевания у детей с болезнью Фабри следует считать поражение сердечно-сосудистой и нервной

Таблица 1. Показатели активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах периферической крови и молекулярно-генетические данные у детей с болезнью Фабри ( $n=6$ )

Table 1. Activity of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A in peripheral blood leukocytes and molecular genetic data in children with Fabry disease ( $n=6$ )

№ семьи	Фамилия, имя больного	Возраст, пол	Активность фермента $\alpha$ -галактозидазы А, мкмоль/л/ч (норма от 1,89 мкмоль/л/ч)	Мутации в гене <i>GLA</i>
1	З.Г.	11 лет, М	0,52	c.782G>T; p.Gly261Val
	Т.М.	5 лет, М	0,51	
	Х.М.	7 лет, Ж	В пределах референсных значений	
2	А.Г.	12 лет, Ж	В пределах референсных значений	NM_000169.2: c.723 dup.T
3	М.Б.	17 лет, Ж	1,86	c.644A>G; p.Asn215Ser
	П.Б.	16 лет, Ж	1,82	

систем, почек и органа зрения, снижение функции потовых желез. Вовлечение в патологический процесс кожных покровов и желудочно-кишечного тракта в детском возрасте встречается реже (у 1 из 6 больных), а появление ангиокератом, по-видимому, характерно только для мальчиков и не было отмечено нами у девочек.

Наряду с типичными признаками болезни, у ряда детей были выявлены неспецифические симптомы. Наиболее часто отмечались остеопороз (у 4 детей) и признаки дисплазии соединительной ткани (у 5 больных): повышение подвижности почек, гипермобильность суставов, сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника I степени, плоскостопие. Кроме того, у детей были отмечены миопия/гиперметропия слабой и средней степени (3 детей), лимфоаденопатия и анемия легкой степени (1 ребенок).

Терапию ферментозамещающим препаратом агалсидаза альфа (Реплагал) получали 3 детей с болезнью Фабри. Трех больным было выдано заключение о необходимости пожизненного лечения ферментозамещающим препаратом Реплагал.

В качестве иллюстрации приводим краткую выписку из истории болезни мальчика с семейным случаем болезни Фабри.

**Клиническое наблюдение.** Мальчик З., 10,5 лет, поступил в отделение клинической генетики впервые по поводу установленного молекулярно-генетическим методом диагноза болезни Фабри. Родители предъявляли жалобы на низкий рост ребенка, утомляемость, беспокойный сон, боли в области кистей и стоп, как правило, в вечернее и ночное время, наличие геморрагической сыпи на коже, преимущественно в области ягодиц.

При анализе родословной установлено, что родители езиды по национальности, брак неродственный, отец – здоров. Мать ребенка страдает болезнью Фабри; в возрасте 18 лет перенесла ишемический инсульт. В семье имеется еще 4 больных родственника с болезнью Фабри: родная сестра матери, также перенесшая ишемический инсульт в 22 года, двое ее детей и бабушка пробанда по материнской линии (см. рис.1). Как уже отмечалось, диагноз болезни Фабри был заподозрен у мальчика онкологом и подтвержден в лаборатории МГНЦ, там же были идентифицированы мутации гена *GLA* еще у 5 больных членов семьи.

Мальчик от первой беременности, протекавшей с ОРВИ в легкой форме (дважды во II и III триместрах). Роды в срок, физиологические. Масса тела

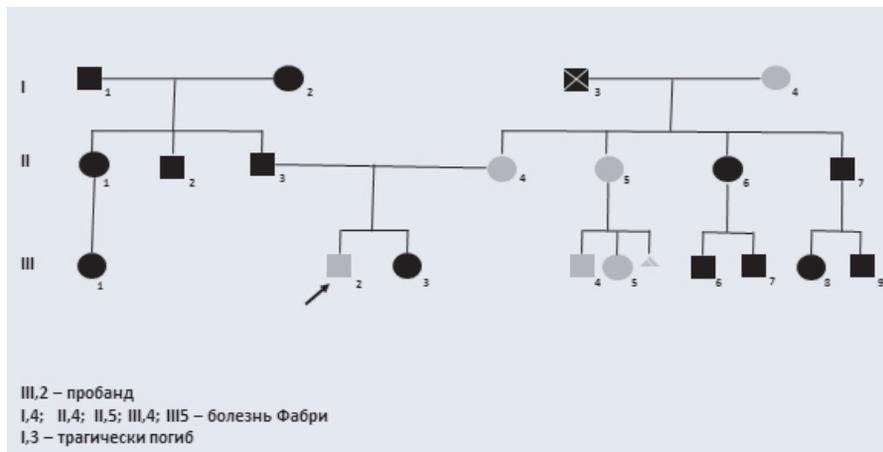


Рис. 1. Родословная семьи №1 с болезнью Фабри.  
Fig. 1. Pedigree of the family number 1 with Fabry disease.

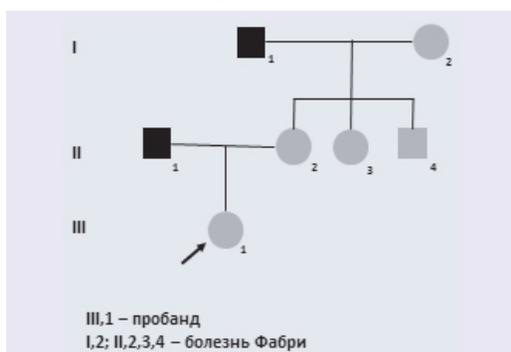


Рис. 2. Родословная семьи №2 с болезнью Фабри.  
Fig. 2. Pedigree of the family number 2 with Fabry disease.

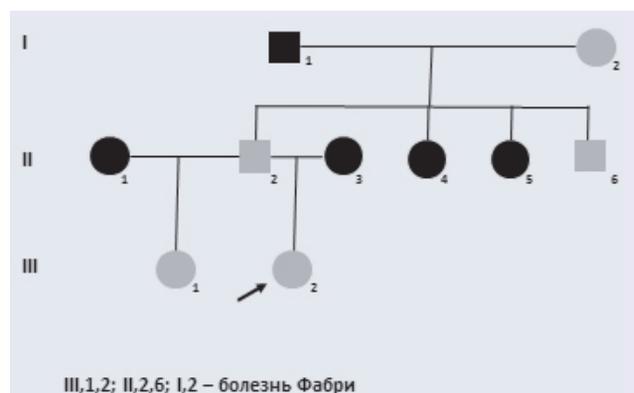


Рис. 3. Родословная семьи №3 с болезнью Фабри.  
Fig. 3. Pedigree of the family number 3 with Fabry disease.

Таблица 2. Характерные признаки заболевания у наблюдавшихся детей с болезнью Фабри (n=6)  
Table 2. Typical signs of disease in children with Fabry disease (n=6)

Признаки болезни	Число больных
Гипогидроз	2
Акропарестезии	2
Головная боль напряжения	1
Нарушения сна	1
Периодическое повышение температуры	1
Ангиокератомы	1
Нарушения сердечного ритма	1
Пролабирование клапанов сердца	4
Гастрит, гастродуоденит, гастроэзофагеальный рефлюкс	1
Хроническая болезнь почек, I стадия	2
Вортексная кератопатия – «мутовчатое» помутнение роговицы	2

при рождении 3250 г, длина тела – 53 см. При рождении отмечалось повышение тонуса в верхних конечностях. Раннее развитие без отклонений от нормы: голову стал держать с 2 мес жизни, сидеть – с 6 мес жизни, ходить – с 14 мес жизни. Речь появилась с 1 года.

С рождения до 4 лет наблюдался у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии. В возрасте 4 лет впервые 1–2 раза в год стали возникать эпизоды периодических подъемов температуры до 38°C продолжительностью до 2 мес. В это же время обратили внимание на увеличение лимфоузлов, преимущественно подмышечных и подключичных. При обследовании у ребенка обнаружена анемия легкой степени. В 7 лет на фоне приема антибиотиков появились элементы геморрагической сыпи в области левой ягодицы. С 7 до 9 лет отмечалось нарастание интенсивности кожных высыпаний, в связи с чем мальчик был проконсультирован онкологом, который диагностировал ангиокератоз левой пояснично-ягодичной области, лимфоаденопатию неясной этиологии и впервые предположил наличие у ребенка болезни Фабри. В лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» было выявлено снижение активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах до 0,52 мкмоль/л/ч (при норме от 1,89 мкмоль/л/ч) и в экзоне 5 гена *GLA* обнаружена миссенс-мутация с.782G>T (p.Gly261Val) в гомозиготном состоянии, связанная с болезнью Фабри (см.табл.1). По поводу данного заболевания ребенок был госпитализирован в НЦЗД, где было выдано заключение о необходимости пожизненного назначения мальчику патогенетического лечения генно-инженерным ферментозамещающим препаратом Реплагал (агальсидаза альфа) в дозе 0,2 мг на 1 кг массы тела внутривенно 1 раз в 2 нед.

При поступлении ребенка в нашу клинику его со-

стояние расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию. Показатели физического развития были низкими гармоничными: длина тела 134 см (3–10-й перцентиль), масса тела 29,8 кг (10–25-й перцентиль). Обращали на себя внимание следующие фенотипические особенности: короткая шея, полные губы, гиперподвижность плечевых суставов, сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника I степени, плосковальгусная установка стоп, наличие ангиокератом на ягодицах и верхней трети левого бедра (рис. 4, 5). Психомоторное развитие мальчика соответствовало норме.

Обследование сердца с помощью функциональных методов выявило нарушение внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса; синдром ранней реполяризации желудочков; повышение электрической активности левого желудочка; нарушение процессов реполяризации в виде инверсии/сглаженности зубца  $T_{III}$ , aVF. Стоя: миграция суправентрикулярного водителя ритма от синусового до предсердного, незначительная аритмия с периодами умеренной брадикардии, частота сердечных сокращений 61–71 в минуту. По данным эхокардиографии обнаружены следующие нарушения: участки некомпактного миокарда до 2 мм по нижней стенке и переднеперегородочному сегменту левого желудочка в базальном отделе; расширение левой коронарной артерии до 5 мм; дисфункция хорд митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией 1+. Размер левого желудочка соответствовал верхней границе нормы.

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек обнаружило нормальные размеры печени с обычной экзогенностью паренхимы; утолщение стенок воротной вены и ее ветвей; аномалию формы и увеличение желчного пузыря с утолщением его стенок; увеличение мезентериальных, парааортальных лимфоузлов и лимфоузлов в воротах печени; увеличение и диффузные изменения

поджелудочной железы; косвенные признаки гастрита (содержимое в желудке и двенадцатиперстной кишке натошак); спленомегалию; увеличение объема почек с наличием многокамерной кисты в правой почке.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга патологических изменений магистральных артерий не обнаружено; выявлена умеренная асимметрия и извитость интракраниальных отделов позвоночных артерий. В результате рентгенологического исследования костной системы установлен умеренный остеопороз, отставание костного возраста. По данным эзофагогастродуоденоскопии диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без эзофагита, бульбит, дуоденит.

Окулистом была выявлена гиперметропия слабой степени с гиперметропическим астигматизмом, «веерообразное» помутнение роговицы обоих глаз.

Клинические анализы крови свидетельствовали о небольшой железодефицитной анемии (гемоглобин 106–112 г/л). В клинических анализах мочи отклонений от нормы не обнаружено. При биохимическом исследовании установлено небольшое снижение уровня сывороточного железа – 6,3 мкмоль/л (норма 6,6–28,3 мкмоль/л) и повышение содержания С-реактивного белка до 19 мг/л (норма до 5,0 мг/л). В биохимическом анализе мочи зарегистрированы повышенные показатели клиренса неорганических фосфатов (3,42; норма 0,8–3,2) и уратов (0,76; норма 0,26–0,44).

Консультация нефролога установила наличие у ребенка вторичного (на фоне болезни Фабри) поражения почек: хроническая болезнь почек, I стадия; нефромегалия; солитарная киста правой почки. Дерматолог подтвердил диагноз ангиокератомы.

Таким образом, у ребенка имелись следующие клинические проявления болезни Фабри: эпизоды повышения температуры, снижение потоотделения, ангиокератомы, акропарестезии, преимущественно в ночное время, признаки поражения сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта и глаз. Диагноз подтвержден выявлением низкой активности  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах и патогенной мутации в гене *GLA*. Наличие лимфаденопатии, периодические эпизоды повышения температуры, сопровождающиеся увеличением СОЭ, железодефицитная анемия легкой степени обуславливали необходимость проведения дифференциального диагноза с онкологическими и инфекционными заболеваниями. Консультация детского гематолога-онколога, нормальные морфологические показатели биоптата лимфатического узла позволили исключить у мальчика злокачественное новообразование. При дополнительном обследовании был исключен ряд инфекционных болезней: токсоплазмоз, боррелиоз, эхинококкоз, бруцеллез, туберкулез.

В клинике мальчик получал патогенетическую ферментозамещающую терапию препаратом Репла-

гал (агалсидаза альфа) в дозе 0,2 мг на 1 кг массы тела (2 флакона препарата на одно внутривенное микроструйное введение), медикаментозные препараты, направленные на улучшение сердечно-сосудистой деятельности (панангин, магнерот), опорно-двигательного аппарата (альфа D<sub>3</sub>-Тева, остеогенон), желудочно-кишечного тракта (диета, желчегонная и ферментная терапии). В результате применения комплекса лечебных мероприятий отмечена положительная динамика, проявляющаяся увеличением глубины и продолжительности сна мальчика, практически полным исчезновением акропарестезий, повышением аппетита и эмоционального тонуса ре-



Рис. 4. Мальчик 10,5 лет с болезнью Фабри.  
Fig. 4. Boy of 10.5 years old with Fabry disease



Рис. 5. Ангиокератомы на ягодицах и верхней трети левого бедра у мальчика 10,5 лет с болезнью Фабри.  
Fig. 5. Angiokeratomes on the buttocks and the upper third of the left thigh in a boy 10,5 years old with Fabry disease.

бенка, нарастанием двигательной активности и интереса к окружающему. По данным функциональных методов исследования исчезли косвенные признаки гастродуоденита (отсутствие содержимого в желудке и двенадцатиперстной кишке натощак).

В настоящее время 5 из 6 больных в этой семье получают ферментозамещающий препарат Реплагал (среди них 3 детей, включая пробанда). Бабушка мальчика по материнской линии жалоб не предъявляет и патогенетическую терапию не получает.

Семье проведено эффективное медико-генетическое консультирование, сообщено о высоком риске (50%) повторного рождения у супружеской пары детей с болезнью Фабри. Тетке пробанда по материнской линии (II,5 на рис. 1), страдающей болезнью Фабри и имеющей двоих детей с этой патологией, было осуществлено эффективное медико-генетическое консультирование. На сроке 11 нед беременности у женщины был взят биоптат хориона, на материале которого проведена ДНК-диагностика и установлен мужской пол плода. В гене *GLA* обнаружена миссенс-мутация с.782G>T; р.Gly261Val, харак-

терная для больных членов этой семьи. О результатах молекулярно-генетического исследования женщина была поставлена в известность, после чего она приняла решение о прерывании беременности.

### Заключение

Разработка патогенетической ферментозамещающей терапии болезни Фабри обуславливает важность ее ранней диагностики. По нашим данным, к ранним признакам болезни относятся немотивированная гипертермия, гипофункция потовых желез, кожные изменения. Заслуживает внимания наличие неспецифической симптоматики дисплазии соединительной ткани. Налаженная биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика дает возможность установить диагноз пациентам с начальными проявлениями. В такой ситуации патогенетическая терапия способна предупредить прогрессирование болезни. Как показано в приведенном примере, выявление у пробанда мутации в гене *GLA* служит основанием для обследования других членов родословной и оказания им действенной медико-генетической помощи.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J., Groener J.E., de Jong J.G., van Weely S., Niezen-Koning K.E., van Diggelen O.P. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151–156.
2. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carrey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–254. Doi:10.1001/jama.281.3.249.
3. Eng C.M., Desnick R.J. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat* 1994; 3(2):1030150111.
4. Lyon M.F. Gene action in X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961; 190: 372–373.
5. Vedder A.S., Strijland A., vd Bergh Weerman M.A., Florquin S., Aerts J.M., Hollak C.E. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 106–111. Doi: 10.1007/s10545-006-0196-0.
6. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30
7. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S., Wilcox W.R., Whitley C.B., McDonald M., Finkel R. et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77–86.
8. Mehta A., Beck M., Kampmann C., Frustaci A., Germain D.P., Pastores G.M., Sunder-Plassmann G. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: comparison of agalsidase – alfa and agalsidase – beta. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 114–115. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.07.002.
9. Sestito S., Ceravolo F., Concolino D. Anderson-Fabry disease in children. *Curr Pharm Des* 2013; 19(33): 6037–6045.
10. Blau N., Duran M., Gibson K.M. Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer book, Springer Verlag Berlin Heiderberg, 2008; 860.

Поступила 05.12.17

Received on 2017.12.05

#### Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения»

#### Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment»

#### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

#### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.