

Клинические наблюдения болезни Фабри-Андерсона

Т.В. Дудина¹, А.Г. Столяр², А.Ф. Томилов²

¹ ООО "Уральский Медицинский Центр" Диализная клиника, 620102, Волгоградская ул., д. 189, корп. 11, Екатеринбург, Россия

² ГБУЗ Свердловской области "Областная клиническая больница № 1", 620102, Волгоградская ул., д. 185, Екатеринбург, Россия

Clinical observations of Fabry-Anderson disease

T.V. Dudina¹, A.G. Stolyar², A.F. Tomilov²

¹ LLC "Ural Medical Center" Dialysis Clinic, 620102, Volgogradskaya str., 189, b.11, Yekaterinburg, Russia

² Regional Clinical Hospital of the Sverdlovsk Region "Regional Clinical Hospital No. 1", 620102, Volgogradskaya str., 185, Yekaterinburg, Russia

Ключевые слова: болезнь Фабри-Андерсона, α -галактозидаза-А, ген GLA, фермент-заместительная терапия

Резюме

Болезнь Фабри-Андерсона – орфанное (очень редкое) наследственное X-сцепленное заболевание, относящееся к лизосомальным болезням накопления, при котором наблюдается дефицит фермента α -галактозидазы-А, что приводит к отложению сфинголипидов в тканях жизненно важных органов. Заболевание диагностируется с помощью определения уровня фермента α -галактозидазы-А в крови, а также выявления мутации гена GLA, ответственного за продукцию α -галактозидазы-А. Заболевание проявляется поражением головного мозга, периферической нервной системы, сердца, почек, что непосредственно влияет как на раннюю инвалидизацию, так и смертность в молодом возрасте. Прогноз для жизни данных пациентов улучшился в связи с появлением ферменто-заместительной терапии. В статье приведены 5 клинических наблюдений пациентов с болезнью Фабри-Андерсона. Все наблюдаемые пациенты – мужчины, на момент постановки диагноза болезни Фабри-Андерсона их возраст составлял от 19 до 42 лет (средний возраст 30 лет). У всех пациентов было выявлено поражение сердца и почек, из них двое получают в настоящее время заместительную почечную терапию гемодиализом. Все пациенты получают ферменто-заместительную терапию, ФЗТ. Приведено подробное описание анамнеза, особенности клинических проявлений заболевания, процесса диагностики и лечения наблюдаемых пациентов.

Abstract

Fabry-Anderson disease is an orphan (very rare) hereditary X-linked disease related to lysosomal storage diseases, in which there is a deficiency of the enzyme α -galactosidase-A, which leads to the accumulation of sphingolipids in the tissues of vital organs. The disease is diagnosed by determining the level of α -galactosidase-A in the blood, as well as by identifying the mutation of the GLA gene responsible for the production of α -galactosidase-A. The disease is manifested by the defeat of vital organs: the brain, peripheral nervous system, the kidney, which directly affects both the early disability and mortality of these patients. The prognosis for the life of these patients improved with the advent of enzyme replacement therapy. The article presents 5 clinical observations of patients with Fabry-Anderson's disease. All observed patients are male at the time of diagnosis of Fabry-Anderson's disease from 19 to 42 years old (average age 30 years). Kidney and heart damage were found in all patients, two of them receive renal replacement

Адрес для переписки: Столяр Алексей Геннадьевич
e-mail: ambr375@mail.ru

Corresponding author: Dr. Aleksey Stolyar
e-mail: ambr375@mail.ru

therapy with hemodialysis. All patients receive enzyme replacement therapy. The detailed description of anamnesis, features of clinical manifestations of the disease, process of diagnostics and treatment of the observed patients is given.

Key words: Fabry-Anderson disease, α -galactosidase-A, gene-GLA, enzyme-replacement therapy

Введение

Болезнь Фабри-Андерсона (БФА) была описана независимым образом двумя врачами: Йоханнесом Фабри (Дортмунд, Германия) и Уильямом Андерсоном (Лондон, Англия) в 1898 году [1, 2]. Генетическая природа БФА была открыта позднее. В основе данного заболевания лежит мутация гена GLA, кодирующего выработку лизосомального фермента α -галактозидазы-A (α -GAL-A), расщепляющего белково-углеводные соединения, в результате чего происходит накопление сфинголипидов в лизосомах, поэтому данное заболевание относится к так называемым лизосомным болезням накопления [3, 4]. Сфинголипиды, накапливающиеся в лизосомах, называются глоботриосилцерамидами – вниманию авторов: в национальных клинических рекомендациях по болезни Фабри используется следующее написание – **глоботриаозилцерамиды** (или церамидтригексозидами). Сокращенно данные вещества, как правило, обозначаются Lyso-Gb-3. Сфинголипиды откладываются в стенках сосудов жизненно важных органов, а также по ходу нервных стволов, что вызывает основные клинические проявления заболевания: сердечно-сосудистые катастрофы, почечную недостаточность, а также болевые "кризы Фабри" [1]. Ген GLA находится на X-хромосоме, поэтому БФА является сцепленным с полом заболеванием: болеют мужчины, а женщины являются носителями мутантного гена. Тем не менее, иногда болезнь проявляется клинически и у женщин, несмотря на наличие второй "здоровой" X-хромосомы (эффект lyonизации – "ослабления" X-хромосомы) [1].

БФА относится к орфанным заболеваниям. Современная ферментная диагностика (определение активности фермента α -галактозидазы A флуориметрическим или масс-спектрометрическим методом) и генетическая диагностика (секвенирование ДНК гена GLA) позволяют диагностировать БФА [5]. Для оценки эффективности ферменто-заместительной терапии (ФЗТ) нередко прибегают к определению содержания Lyso-Gb-3 в плазме крови [6, 7]. Одним из путей выявления БФА является проведение скрининговых диагностических исследований в популяциях повышенного риска, к которым относится, в частности, популяция пациентов, получающих заместительную почечную терапию [7, 8]. После появления ФЗТ прогноз для пациентов с БФА принципиально улучшился [9, 10, 11]. ФЗТ проводится двумя препаратами – альфа-галактозидаза и бета-галактозидаза, которые предотвращают сердечно-со-

судистые катастрофы, прогрессирование почечной недостаточности, снижают выраженность болевых "кризов Фабри". Доказательств преимуществ, либо недостатков одного препарата перед другим в настоящее время не выявлено [9].

В связи с редкостью БФА, а также ее низкой выявляемостью данное заболевание до сих пор недостаточно известно как врачам широкой практики, так и узким специалистам, и, таким образом, описание каждого отдельного клинического наблюдения БФА представляет практический интерес для врачей многих специальностей.

Нашей целью явилось описание клинических наблюдений пациентов с БФА.

Материалы и методы

Для подтверждения диагноза БФА использовались определения уровня фермента α -галактозидазы A (тандемная масс-спектрометрия) и генетическая диагностика (секвенирование ДНК гена GLA). Прибегали также к определению уровня Lyso-Gb-3 в плазме крови (высокоэффективная жидкостная хроматография).

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, позволяющее выявить органные изменения, характерные для БФА:

- протеинурия (альбуминурия) – для пациентов без терминальной ХПН;
- креатинин сыворотки – для пациентов, не получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ);
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная методом СКД-ЕРІ (для пациентов, не получающих ЗПТ);
- электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (Эхо-КГ);
- осмотр офтальмолога;
- магнито-резонансная томография (МРТ) головного мозга;
- электронейромиография (ЭНМГ) верхних и нижних конечностей;
- УЗИ органов брюшной полости и почек и, по необходимости, другие.

Описание клинических наблюдений

Клиническое наблюдение 1

Пациент Д., 1994 г.р. – первый пациент на Урале с диагностированной БФА. Родился в неблагополучной семье. Родители пациента рано умерли по не-

Таблица 1 | Table 1

Динамика показателей функции почек пациента Д. после начала ФЗТ в сопоставлении со значением Lyso-Gb-3
Dynamics of renal function of patient D. after the onset of LFT in comparison with the value of Lyso-Gb-3

Показатели	Август 2015 (до ФЗТ)	Сентябрь 2015	Апрель 2016	Октябрь 2016	Апрель 2017	Октябрь 2017	Апрель 2018
Суточная протеинурия, г/сут	2,2		2,4	2,5	1,1	2,0	1,25
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	69		68	68	65	59	63
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин, СКД-EPI	97,8	Старт ФЗТ	104	100	115	118	111
Lyso-Gb-3, нг/мл (норма <1,8)	-		-	21,8	32,77	21,73	22,51

известным причинам (пациент Д. категорически отказывается что-либо о них рассказывать). Считает себя больным приблизительно с 7 лет, когда его стали беспокоить боли и ощущение жжения в кистях и стопах, в локтевых суставах. Сам связывал боли с изменениями погоды, с дождем и снегом.

С целью обезболивания принимал нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) без выраженного обезболивающего эффекта. Во время приступов предпочитал лежать в постели по несколько дней. У пациента отмечалось также отсутствие потоотделения (ангидроз).

Следует отметить, что у пациента наблюдались задержка роста и деформации скелета в виде диспропорционального развития лопаток и стоп, что возможно также относится к проявлениям БФА. Кроме того, у пациента Д. имеются лицевые дисморфии, характерные для больных с БФА: широкая переносица, относительное увеличение надбровных дуг. Отмечается наличие ангиокератомы в области пупка, что также характерно для БФА.

До 18 летнего возраста пациента Д. консультировали множество специалистов (терапевт, ревматолог, ортопед, невролог и другие) с целью постановки диагноза. Предполагались разнообразные нозологии: полиартрит, синдром Рейно, артралгии, синдром соединительнотканной дисплазии, полинейропатия. С 2008 г. (с 14 лет) состоял под наблюдением психиатра с диагнозом резидуальная церебральная органическая недостаточность с лёгкими когнитивными нарушениями; синдром эмоционально-волевой неустойчивости.

В возрасте 16 лет (2010 г.) была выявлена протеинурия, которая постепенно нарастала (0,066-0,5-1,0 г/л) и диффузные изменения паренхимы почек (по УЗИ), которые до поры до времени практически никак не трактовались.

В 18 лет (2013 г.) обратился к ревматологу, который предположил, что у пациента имеется генетическая патология и направил его на консультацию к генетику. Пациент был обследован в Медико-генетическом центре РАМН. Выявлено снижение активности фермента α -GAL-A в лейкоцитах крови до 0,1 нМ/мг/час (N=26,2-93,8 нМ/мг/час) и обнаружена мутация с.128G>T (Gly43Val) в гене GLA в гемизиготном состоянии.

В 2014 году пациенту Д. была проведена диагностическая биопсия почки в "Клинике имени ак. Е.М. Тареева" 1 ММУ им И.М. Сеченова. Заключение морфолога было следующим: картина укладывается в морфологию болезни Фабри (вакуолизация подоцитов).

Данные инструментальных исследований позволили дополнительно выявить следующие изменения со стороны внутренних органов у пациента Д.

- ЭКГ: синусовый ритм 62 в минуту, нарушение внутрижелудочковой проводимости.
- Эхо-КГ: небольшое утолщение створок митрального клапана, регургитация 1 степени, размеры сердца не увеличены.
- УЗИ органов брюшной полости и почек продемонстрированы умеренно выраженные диффузные изменения паренхимы почек.
- По данным МРТ головного мозга: неспецифические очаги в белом веществе, вероятно, сосудистого генеза, внутренняя открытая гидроцефалия 3 степени в стадии компенсации.

С сентября 2015 года пациент получает ФЗТ препаратом агалсидаза-альфа в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 недели.

Динамика показателей функции почек в сопоставлении со значением Lyso-Gb-3 пациента Д. после начала ФЗТ представлена в Таблице 1. Как видно из таблицы, у пациента остается стабильной функция почек и наблюдается снижение значения экскреции белка с мочой за сутки через 2,5 года после начала ФЗТ.

Через 1,5 года после начала ФЗТ пациент Д. субъективно стал отмечать уменьшение выраженности болевых кризов Фабри, что согласуется с данными ЭНМГ: если до начала ФЗТ выявлялись признаки аксональной нейропатии малоберцового нерва справа и признаки сенсорной нейропатии нижних конечностей, то через 1,5 года после начала ФЗТ нарушения проведения по моторным и сенсорным волокнам верхних и нижних конечностей выявлено не было.

Клиническое наблюдение 2

Пациент К., 1988 г.р., является двоюродным братом пациента Д. Приблизительно с 7 лет у пациента К. появились боли в руках и ногах (кисти,

стопы, голени) жгучего характера. Пациент К. настолько привык к этим болевым ощущениям, что не придавал им какого-либо значения и по поводу них к врачам не обращался, как и не обращал внимания на мелкоточечную, красного цвета сыпь на животе, бедрах и ягодицах (Рис. 1).

От службы в армии пациент К. был освобожден по состоянию здоровья: фиксировались изменения на ЭКГ, но соответствующие данные были утеряны. Приблизительно с 20 лет отмечается артериальная гипертензия (точно значения АД пациент не помнит). Пациент К. работал на вредном производстве составителем огнеупорных смесей ("1-я сетка вредности на производстве").

В 28 лет (февраль 2017 года) пациент К. переносит острый ишемический неврит зрительного нерва слева с почти полной потерей зрения. В связи с тем, что появляются данные о больном с БФА в семье, проходит обследование в Тареевской клинике г. Москвы. При обследовании выявлено снижение активности фермента α -GAL-A (0,24 при нормальном диапазоне – 0,8-5 мкмоль/л/ч). Диагноз БФА подтвердился и при генетическом исследовании: выявлена мутация гена GLA Gly43Val с.128G>T (такая же как у пациента Д.) в гемизиготном состоянии. Уровень lyso-Gb3 при этом у пациента К. оказался очень высоким (84,9 нг/мл при норме $\leq 1,8$ нг/мл).

При дальнейшем обследовании пациента К. офтальмолог констатировал на правом глазу Vortex-кератопатию (вихревидные помутнения в передних слоях роговицы – один из патогномичных признаков БФА), при остроте зрения 1,0, а на левом глазу частичную атрофию зрительного нерва, как последствие острой ишемии глаза (февраль 2017), при остроте зрения 0,03, не корригирующуюся, относительно афферентный зрачковый рефлекс. Диск зрительного нерва монотонно-бледный, артерии резко сужены, местами окклюзированы, вены умеренно полнокровны, в макуле множественные патологические рефлекс (эпиретинальный фиброз).



Рис. 1. Ангиокератомы в области пупка у пациента К

Fig. 1. Angiokeratomas in the navel of patient K

Таблица 2 | Table 2

Динамика уровня Lyso-Gb-3у пациента К. после начала ФЭТ
Dynamics of the level of Lyso-Gb-3u patient K. after the start of enzyme replacement therapy

Показатель	Июнь 2017 (до ФЭТ)	Февраль 2018 (4 мес. от начала лечения)
Lyso-Gb-3, нг/мл (норма <1,8)	84,9	43,9

Со стороны сердечно-сосудистой системы у пациента была по-прежнему констатирована артериальная гипертензия. При проведении Эхо-КГ обнаружена гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), масса миокарда составила 192 грамма.

Со стороны почек была обнаружена незначительная протеинурия – 0,1 г/сут, а также небольшое снижение СКФ=79 мл/мин (СКД-ЕР1), соответствующее 2-й стадии хронической болезни почек (ХБП).

Была диагностирована дистальная сенсорная полинейропатия верхних и нижних конечностей с явлениями пароксизмальной акропарестезии, гипестезии кистей и гипертензии стоп по полиневритическому типу на фоне невропатического болевого синдрома. При проведении МРТ головного мозга очаговых изменений не было выявлено, обнаружена аномалия Киари.

С октября 2017 года (то есть, в возрасте 29 лет) пациент К. начал получать ФЭТ агалсидазой-альфа в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 недели. К моменту подготовки данной статьи оценить каким-то образом клиническую динамику у пациента К. не представляется возможным. Можем привести только данные по динамике показателя Lyso-Gb-3 на фоне ФЭТ (Таблица 2).

Клиническое наблюдение 3

Пациент Б., 1982 г.р., отмечал с подросткового возраста боли в кистях и стопах, возникающие после физических нагрузок, во время голода, а также в жаркую погоду. Кроме того, с детства замечал отсутствие потоотделения, непереносимость жары и душных помещений. Иногда жаловался на схваткообразные боли в животе после еды.

При обследовании по линии военкомата в 1999 году (в 17 лет), выявлена протеинурия (данные лабораторных анализов не сохранились). В армии не служил. При дальнейшем обследовании выявлена "аплазия левой почки", поставлен на учет нефролога. С 2002 года (в 20 лет) зафиксировано повышение АД до 220/110 мм рт.ст., а также впервые отмечено повышение уровня креатинина сыворотки (значения не известны). В возрасте 23 лет уровень креатинина сыворотки достиг 380 мкмоль/л. Отмечалось медленное прогрессирование ХПН, и в возрасте 31 год (2013 год) при достижении уровня креатинина сыворотки 1000 мкмоль/л пациенту Б. была начата ЗПТ гемодиализом.

Через 7 месяцев после начала ЗПТ на фоне резкого повышения АД до 230/120 мм рт.ст. у пациента Б. развилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. Пациент Б. в течение 3 недель находился в коме, на искусственной вентиляции легких. В это же время развился гемофтальм и отслойка сетчатки левого глаза с полной потерей зрения на левый глаз. После перенесенного ОНМК у пациента Б. развилась вторичная эпилепсия в виде приступов генерализованных судорог различной продолжительности и частоты. Пациенту была назначена противосудорожная терапия (леветирацетам).

В апреле 2015 года (в возрасте 33 года) при скрининговом обследовании среди пациентов, находящихся на гемодиализе, у пациента Б. было выявлено снижение фермента α -GAL-A (1,06 мкмоль/л/час). Далее был проведен генетический анализ, показавший наличие мутации гена GLA с.658C>T в гомозиготном состоянии. Таким образом, у пациента Б. был установлен диагноз БФА. После этого стало понятно развитие тяжелого ишемического инсульта с одновременной потерей зрения на левый глаз с последующей энуклеацией в молодом возрасте, также как понятными стали прочие проявления болезни (гиполипидроз, боли в конечностях, поражение почек, а также ангиокератомы на ладонной поверхности кистей – Рис. 2).

Данные дополнительных обследований позволили также выявить следующие изменения:

- по данным ЭКГ: синусовый ритм 57 в минуту, ГЛЖ;
- по данным Эхо-КГ: ГЛЖ, пролапс обеих створок митрального клапана без нарушения функции;
- по данным УЗИ почек: диффузные изменения паренхимы, простые кисты, кальцинаты паренхимы единственной правой почки, с уменьшением ее размеров;
- по данным ЭНМГ верхних и нижних конечностей: признаки полинейропатии по смешанному типу;

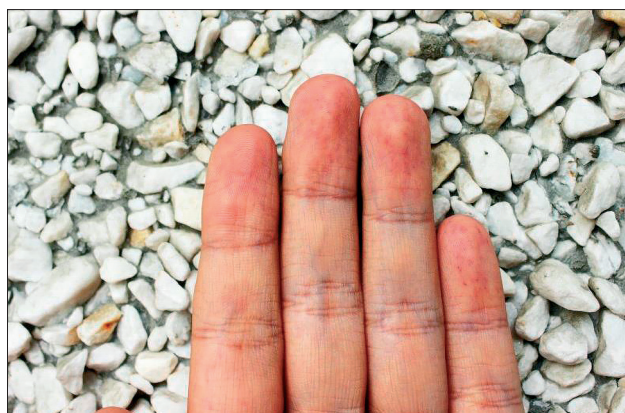


Рис. 2. Ангиокератомы на ладонной поверхности кисти у пациента Б
Fig. 2. Angiokeratomas on the palmar surface of the hand of patient B

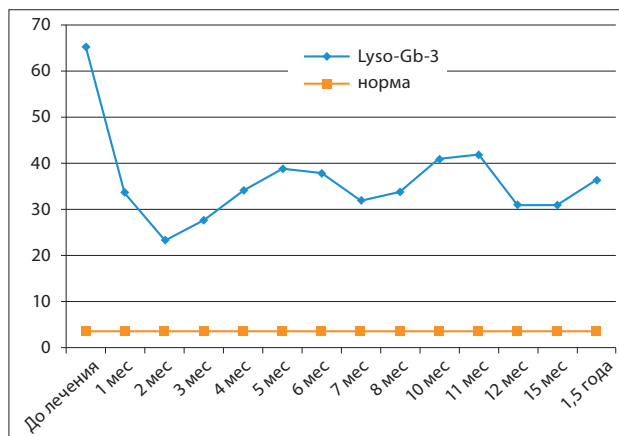


Рис. 3. Динамика значений Lyso-Gb-3 на фоне ФЗТ у пациента Б

Fig. 3. Dynamics of Lyso-Gb-3 values on the background of LFT in patient B

- по данным МРТ головного мозга: кистозно-глиозные изменения в затылочных долях и смешанная гидроцефалия;
- офтальмолог констатировал Vortex-кератопатию и ангиопатию единственного правого глаза.

С июня 2016 года (в 34 года) пациент Б. начал получать ФЗТ препаратом агалсидаза-альфа в стандартной дозе. На данный момент продолжает получать ЗПТ гемодиализом в амбулаторном порядке. Через 1,5 года после начала ФЗТ отмечает некоторое уменьшение болей, ощущения жжения в конечностях. На Рисунке 3 представлена динамика значений Lyso-Gb-3 на фоне ФЗТ.

Клиническое наблюдение 4

Пациент В., 1985 г.р. до 18 лет считал себя здоровым. В 17 лет (2002 год) во время госпитализации в эндокринологическое отделение по поводу ожирения впервые была выявлена протеинурия (0,5 г/сут), при нормальном уровне креатинина сыворотки крови (95 мкмоль/л) и СКФ=101 мл/мин (СКД/ЕРІ). Вопрос о морфологическом исследовании ткани почки тогда поставлен не был. С 2009 г. (24 года) стал отмечать повышение АД. В 2013 году госпитализирован в отделение нефрологии. Уровень суточной экскреции белка с мочой составлял на тот период 1,5 г/сутки, а уровень креатинина сыворотки крови 160 мкмоль/л, при СКФ=50 мл/мин (СКД/ЕРІ). Была проведена диагностическая биопсия почки, которая оказалась малоинформативной, так как не содержала достаточного количества почечных клубочков.

С января 2015 года отмечено повышение уровня креатинина сыворотки до 293 мкмоль/л, выраженная протеинурия (3,2 г/л), микрогематурия. В течение года наблюдалось прогрессирование почечной недостаточности, уровень креатинина сыворотки достиг 700 мкмоль/л, в связи с чем с января 2016 года была начата ЗПТ гемодиализом.

Таблица 3 | Table 3

Основные клинические проявления БФА наблюдаемых пациентов
The main clinical manifestations of Fabry-Anderson's disease in the observed patients

Клинические проявления	Пациент Д	Пациент К	Пациент Б	Пациент В	Пациент А
Патология сердечно-сосудистой системы	+	+	+	+	+
Патология почек	+	+	+	+	+
Акропарестезии / Кризы Фабри	+	+	+	-	+
Ангиокератомы / сыпь	+	+	+	-	-
Патология ЦНС	+	-	+	-	+
Боли в животе	+	-	+	-	-
Патология органа зрения, включая Vortex-кератопатию	-	+	+	-	-
Ангидроз / гипогидроз	+	-	+	-	-
Лихорадка	-	-	-	-	+
Нейросенсорная тугоухость	-	-	+	-	-

В июле 2016 года (в возрасте 30 лет) при скрининговом исследовании обнаружено снижение активности фермента α -GAL-A (0,46 мкмоль/л/час) и мутация гена GLA с.644 A>G в гемизиготном состоянии. При обследовании выявлена также умеренная концентрическая ГЛЖ, митральная регургитация 1 степени по данным Эхо-КГ. При проведении МРТ головного мозга обнаружены единичные мелкие очаги повышения МР-сигнала в белом веществе лобных и теменных долей. Каких-либо других проявлений БФА (со стороны кожи, периферической нервной системы, глаз) подтверждено не было.

С сентября 2017 года пациент начал получать ФЗТ α -GAL-A 1 раз в 2 недели (в стандартной дозе). При обследовании семьи пробанда было выявлено ещё 4 члена семьи, несущие мутацию с.644 A>G в гене GLA (мать, брат, две племянницы пробанда).

Клиническое наблюдение 5

Пациент А., 1975 г.р., является родным старшим братом пациента В. В детстве особых проблем со здоровьем не отмечалось. После возвращения из армии (с 20 лет) появились приступы лихорадки с повышением температуры до фебрильных значений, сопровождающиеся болями в конечностях, слабостью, сердцебиением, продолжавшимися в течение нескольких дней. Такие приступы повторялись с частотой 1-2 раза в месяц. Специально по данному поводу не обследовался. С 30-летнего возраста периоды лихорадки стали отмечаться гораздо реже: 1-2 раза в год и переносились пациентом значительно легче. Примерно в 35 лет пациент стал отмечать постоянную артериальную гипертензию с умеренной степенью повышения АД. Пациенту А. был 41 год (2017 год), когда у его младшего брата (пациент В.) была диагностирована БФА. У пациента А также была выявлена мутация гена GLA с.644 A>G в гемизиготном состоянии и снижение активности

фермента α -GAL-A (1,22 мкмоль/л/час при норме >1,89 мкмоль/л/час).

При проведении общеклинического обследования были также выявлены следующие изменения, которые можно было связать с БФА:

- ЭКГ и Эхо-КГ: гипертрофия миокарда левого желудочка,
- незначительная альбуминурия (35,5 мг/сут при норме <30 мг/сут), гиперфилтрация (СКФ=191 мл/мин),
- МРТ: очаговые изменения в белом веществе головного мозга.

Других изменений – со стороны кожи, периферической нервной системы, глаз, характерных для БФА – обнаружено не было.

С января 2018 года (с 43 лет) пациент А. получает ФЗТ α -GAL-A 1 раз в 2 недели (в стандартной дозе).

Обсуждение

Все наблюдаемые нами пациенты с БФА – мужчины возраста от 19 до 42 лет (в среднем 30 лет) на момент постановки диагноза. Двое пациентов были выявлены благодаря проведению скринингового определения уровня фермента α -GAL-A среди популяции пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. Двое – при обследовании семьи пациентов с БФА. На примере случаев 1/2 и 4/5 отражается роль обследования родственников пациентов в выявлении болезни Фабри. По данным Laney D.A., Fernhoff P.M. (2008) среди обследованных пробандов в среднем было выявлено 5 членов семьи с БФА [15].

В качестве обсуждения полученных нами данных приводим сводную таблицу (Таблица 3) клинических проявлений БФА у наблюдаемых нами пациентов.

Согласно данным Таблицы 4, у всех наблюдаемых нами пациентов имели место поражения почек и сердца (100% наблюдений), а у большей части пациентов также поражение перифериче-

ской нервной системы, проявляющееся акропарестезиями (80% наблюдений), и центральной нервной системы в виде очагов в белом веществе или ОНМК (60% наблюдений). Таким образом, клинические проявления, наблюдавшиеся в данной группе пациентов с БФА, полностью соответствуют данным других авторов [1, 3, 12, 13, 14].

Заключение

Благодаря появлению ферментной и генетической диагностики, пациенты, страдающие болезнью Фабри-Андерсона, легко выявляются при наличии клинической настороженности специалистов и/или данных семейного анамнеза, требуют всестороннего обследования для определения вовлеченности в патологический процесс органов-мишеней и, как правило, назначения ФЗТ с целью предупреждения прогрессирования данной болезни накопления и ее фатальных осложнений.

Авторы благодарят коллектив генетиков КДЦ "Охраны здоровья матери и ребенка" (г. Екатеринбург), а также сотрудников "Клиники имени ак. Е.М. Тареева" 1 ММУ им. И.М. Сеченова (г. Москва).

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Elstein D., Altarescu G., Beck M.* Fabry disease. Springer. 2010: 512 p.
2. *Волгина С.Я.* Болезнь Фабри. Практическая медицина 2012. 7(62): 75-79.
Volgina S.YA. Bolezn' Fabri. Prakticheskaya medicina. 2012; 7(62): 75-79.
3. *Germain D.P.* Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-30>. Доступ 06.11.2018.
4. *Семенова Н.А.* Болезнь Фабри в фокусе. Редкий журнал. 2015. (6): 14-15.
Semenova N.A. Bolezn' Fabri v fokuse. Redkij zhurnal 2015. (6): 14-15.
5. *Breunig F., Weidemann F., Beer M. et al.* Fabry disease: diagnosis and treatment. *Kidney Int Suppl.* 2003. (84): 181-185.
6. *Rombach S.M., Dekker N., Bouwman M.G., et al.* Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestation of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010. 1802 (9): 741-748.
7. *Mariyama H., Takata T., Tsubata Y. et al.* Screening of Male Dialysis Patients for Fabry Disease by Plasma Globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8(4): 629-636, doi: 10.2215/CJN.08780812.
8. *Lintborist G., Bouwmen M., Wijburg F. et al.* Screening for Fabry disease in high risk population: a systematic review. *J Med Genet.* 2010. 47(4): 217-22.
9. Рекомендации по началу и отмене ферментозаместительной терапии у пациентов с болезнью Фабри: согласованное заключение Европейской рабочей группы по болезни Фабри. Редкий журнал. 2015. (6): С. 16-23.
Rekomendacii po nachalu i otmene fermentozamestitel'noj terapii u pacientov s bolezn'yu Fabri: soglasovannoe zaklyuchenie Evropejskoj rabochej gruppy po bolezn' Fabri Redkij zhurnal. 2015. (6): 16-23.
10. *Sirrs S.M., Bichet D.G., Casey R. et al.* Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Molecular Genetics and Metabolism.* 111. 2014. P. 499-506.
11. *Моисеев С.В., Новиков П.И., Бровко М.Ю. и др.* Отдаленные результаты ферментозаместительной терапии при болезни Фабри. *Клин фармакол и тер* 2015, 24(3): 34-40.
Moiseev S.V., Novikov P.I., Brovko M.YU. i dr. Otdalennye rezultaty fermentozamestitel'noj terapii pri bolezn' Fabri. *Klin farmakol i ter.* 2015. 24(3): 34-40.
12. *Моисеев С.В., Фомин В.В., Новиков П.И. и др.* Поражение почек при болезни Фабри: проблемы диагностики и показания к ферментозаместительной терапии. *Клин. Фармакол. и тер.* 2015. 25(4): 1-7.
Moiseev S.V., Fomin V.V., Novikov P.I. i dr. Porazhenie pochek pri bolezn' Fabri: problemy diagnostiki i pokazaniya k fermentozamestitel'noj terapii. *Klin. Farmakol. i ter.* 2015. 25(4): 1-7.
13. *Моисеев С.В., Намазова-Баранова А.С., Савостьянова К.В. и др.* Болезнь Фабри у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ.* 2017. 19(3): 382-388.
Moiseev S.V., Namažova-Baranova L.S., Savost'yanova K.V. i dr. Bolezn' Fabri u pacientov, poluchayushchih lechenie programmnyim gemodializom. *Nefrologiya i dializ.* 2017. 19(3): 382-388.
14. *Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б., Спири Н.Н. и др.* Болевой синдром – раннее проявление болезни Фабри: новые скрининговые опросники. *Manage pain.* 2016. (2): 2-7.
Danilov An.B., Danilov Al.B., Spirin N.N. i dr. Bolevoj sindrom – rannee proyavlenie bolezn' Fabri: novye skringingovyе oprosniki. *Manage pain.* 2016. (2): 2-7.
15. *Laney D.A., Fernhoff P.M.* Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns.* 2008. 17(1): 79-83. doi: 10.1007/s10897-007-9128-x.

Дата получения статьи: 02.11.2018

Дата принятия к печати: 04.12.2018

Submitted: 02.11.2018

Accepted: 04.12.2018