

О.Я. Смирнова<sup>1</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 2</sup>, М.С. Карасева<sup>1, 3</sup>, Н.В. Журкова<sup>1</sup>, А.Ю. Рачкова<sup>1</sup>,  
Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ», Москва, Российская Федерация

# Современный подход к диагностике и лечению болезни Фабри в детском возрасте

## Контактная информация:

Смирнова Ольга Яковлевна, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33; e-mail: soi78@yandex.ru

Статья поступила: 16.12.2023, принята к печати: 16.02.2024

Болезнь Фабри (БФ), или болезнь Андерсена – Фабри, — это редкое наследственное лизосомное заболевание (болезнь накопления сфинголипидов), характеризующееся прогрессирующим мультисистемным поражением. Типичными для детского возраста симптомами являются нейропатическая боль / акропарестезии, ангиокератомы, гипо- либо ангидроз, вихревидная кератопатия. В диагностике заболевания важную роль играют биохимические, молекулярно-генетические методы исследования, а также семейный скрининг. Специфическое патогенетическое лечение БФ заключается в ферментной заместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантными препаратами лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А. Инициация ФЗТ до формирования тяжелого поражения органов и систем способствует ее более высокой эффективности. В статье обсуждаются различные аспекты патогенеза, особенности клинической картины в детском возрасте, современные методы диагностики и лечения БФ на основании литературных данных.

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, ген GLA,  $\alpha$ -галактозидаза А, lyso-Gb3, детский возраст, нейропатическая боль, акропарестезии, ангиокератомы, гипогидроз, вихревидная кератопатия, агалсидаза-альфа, агалсидаза-бета

**Для цитирования:** Смирнова О.Я., Вашакмадзе Н.Д., Карасева М.С., Журкова Н.В., Рачкова А.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Современный подход к диагностике и лечению болезни Фабри в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(1):6–12. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2652>

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фабри (БФ; МКБ-10 E75.2) — орфанное заболевание с X-сцепленным типом наследования, причиной которого является патогенный вариант гена GLA (локализован в хромосомной области Xq22.1), вследствие чего

снижается активность либо стабильность лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А, что приводит к накоплению токсических метаболитов (гликосфинголипидов) в лизосомах эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, эпителиальных клеток почек, кардиомиоцитов, клеток

Olga Ya. Smirnova<sup>1</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 2</sup>, Maria S. Karaseva<sup>1, 3</sup>, Natalia V. Zhurkova<sup>1</sup>, Anna Yu. Rachkova<sup>1</sup>,  
Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research and clinical Centre of Pediatric Psychoneurology Moscow Healthcare Department, Russian Federation

## Modern Approach to Fabry Disease Diagnosis and Management in Children

Fabry disease (FD), or Andersen-Fabry disease, is a rare hereditary lysosomal disease (sphingolipids storage disease) characterized by progressive multisystem involvement. The major symptoms among children are neuropathic pain / acroparesthesia, angiokeratomas, hypo- or anhidrosis, vortex keratopathy. Biochemical tests, molecular genetic testing, and family screening play crucial role in the diagnosis of the disease. Specific pathogenetic treatment of FD includes enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant medications of the lysosomal enzyme  $\alpha$ -galactosidase A. ERT initiation before the development of severe organs and systems' damage contributes to its higher efficacy. This article covers various aspects of pathogenesis, clinical picture features in childhood, modern methods of diagnosis and management of FD according to literature data.

**Keywords:** Fabry disease, GLA gene,  $\alpha$ -galactosidase A, lyso-Gb3, childhood, neuropathic pain, acroparesthesia, angiokeratoma, hypohidrosis, vortex keratopathy, agalsidase alpha, agalsidase beta

**For citation:** Smirnova Olga Ya., Vashakmadze Nato D., Karaseva Maria S., Zhurkova Natalia V., Rachkova Anna Yu., Namazova-Baranova Leyla S. Modern Approach to Fabry Disease Diagnosis and Management in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(1):6–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2652>

нервной ткани и др. [1]. Такое накопление морфологически выявляется как изменение структуры лизосом («тельца зебры») при электронной микроскопии. Метаболит, который рассматривают как биомаркер при БФ, — глобтриаозилсфингозин (lyso-Gb3) — является высокочувствительным и специфичным, его концентрация в сухих пятнах крови коррелирует с эффективностью ферментной заместительной терапии (ФЗТ) и косвенно отражает тяжесть течения заболевания [2].

Принимая во внимание скрининговые исследования, проведенные среди новорожденных в Италии, Австрии, Тайване и США, следует отметить, что частота патогенных вариантов гена *GLA* у мальчиков колеблется от 1 на 1500 до 1 на 3000. Этот факт позволяет предположить, что распространенность БФ гораздо выше, чем полагали ранее, в том числе за счет труднодиагностируемых неклассических вариантов течения [3]. Учитывая низкую выявляемость БФ в детском возрасте на основе клинических проявлений ввиду их неспецифичности, одной из стратегий диагностики данного заболевания является семейный скрининг [4]. При отборе родственников пробанда для проведения им скринингового исследования важно помнить отличительные признаки X-сцепленного типа наследования заболевания. В частности, при БФ от больного мужчины сыновья патогенный вариант гена *GLA* не унаследуют, дочери же патогенный вариант гена *GLA* унаследуют. От женщины унаследовать патогенный вариант гена *GLA* могут и сыновья, и дочери [3].

Скрининг на БФ предполагает определение активности  $\alpha$ -галактозидазы А, при ее снижении следующим этапом диагностики является молекулярно-генетическое исследование (анализ гена *GLA*). Однако у лиц женского пола активность данного фермента нередко не имеет отклонений от нормы, что диктует необходимость использования более чувствительного биомаркера, каковым считается lyso-Gb3, уровень которого определяют в пятнах высушенной крови [5–7].

Скрининговые исследования, проведенные в группах риска в России, США, Германии, Аргентине, Китае, свидетельствуют о не превышающей 1% частоте встречаемости БФ [8–10], семейный же скрининг, предполагающий обследование членов семьи пробанда с БФ, показал свою большую эффективность [11–13]. По разным данным, в ходе семейного скрининга на каждого пробанда с БФ выявляется от 2 до 5 родственников, имеющих такой же патогенный вариант гена *GLA*, что зависит от величины каждой конкретной семьи и ряда других факторов [4, 14]. Таким образом, семейный скрининг, заключающийся в обследовании родственников пациента, страдающего БФ, особенно актуален среди детского населения, так как позволяет диагностировать заболевание на раннем этапе, когда ФЗТ максимально эффективна.

В последние годы речь идет о более сложных патогенетических механизмах БФ [15], заключающихся в активации апоптотической гибели клетки [16], каскаде аутоиммунных и провоспалительных реакций, повышенной продукции активных форм кислорода, адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов [17–19]. Описанные патогенетические механизмы, будучи вторичными, могут являться точкой приложения для разработки новых лекарственных препаратов.

При БФ поражаются потовые железы, кожа, периферическая и центральная нервная системы, сердечно-сосудистая система, почки, желудочно-кишечный тракт, зрительный и слуховой анализаторы и др. Заболевание носит прогрессирующий мультисистемный характер, сопровождается повреждением стенок эндотелия (эндотелиальной дисфункцией и протромботическим состоянием), снижением качества и продолжительности жизни [15]. Учитывая X-сцепленный тип наследования БФ, у лиц мужского пола патогенный вариант гена *GLA* находится в гемизиготном состоянии, а у лиц женского пола — в гетерозиготном состоянии. В связи с этим в детском или подростковом возрасте у мальчиков чаще манифестируют и более выражены клинические проявления БФ [4], однако у девочек, имеющих нормальную копию гена *GLA* на второй X-хромосоме, клиническая картина заболевания также может развиваться, что, вероятно, связано с феноменом инактивации «здоровой» X-хромосомы [20]. Жалобы на симптомы, свидетельствующие о поражении желудочно-кишечного тракта, предъявляют 18% детей с БФ, при этом медиана возраста мальчиков равна 5 годам, девочек — 9,5 годам. Нейропатическая боль при БФ беспокоит 41% девочек и 59% мальчиков, медиана возраста равна 9 и 7 годам соответственно [2, 21]. В кровнородственных браках не исключена ситуация, когда девочка может иметь патогенный вариант гена *GLA* в гомозиготном состоянии, унаследовав его и от отца, и от матери. Специфическое патогенетическое лечение БФ заключается в ФЗТ. Она проводится рекомбинантными препаратами лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А (агальсидазы-альфа и агальсидазы-бета) и требует пожизненного применения. ФЗТ влияет на продолжительность и качество жизни пациентов, уменьшая нейропатическую боль, замедляя прогрессирование поражения жизненно важных органов и систем. Однако ее эффективность зависит от многих факторов, в связи с чем в настоящее время активно разрабатываются новые методы лечения данного заболевания, в том числе генная и субстратредуцирующая терапия, системная мРНК-терапия и терапия стволовыми клетками с технологией редактирования генома [22]. В странах Европы и США уже используется фармакологический шаперон для приема внутрь — мигаластат. Он показан пациентам с определенными патогенными вариантами гена *GLA* и отличается способностью повышать остаточную активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А [23]. Важное значение в терапии БФ имеют дополнительная симптоматическая медикаментозная и немедикаментозная терапия, психологическая поддержка и образ жизни пациента.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Учитывая различия в клинической картине и течении заболевания, выделяют две формы БФ [1, 15]:

- классическая форма с дебютом в любом возрасте, чаще детском, и мультисистемным поражением;
- неклассическая форма с поздним началом и изолированным поражением той или иной системы внутренних органов.

Разнообразие клинической картины зависит прежде всего от пола, возраста дебюта заболевания и может отличаться даже у членов одной семьи.

Манифестация заболевания в детском или подростковом возрасте характеризуется классическим вариантом БФ и присуща прежде всего лицам мужского пола. К ранним проявлениям заболевания, дебютирующим, как правило, в возрасте до 16 лет, относятся нейропатическая боль, акропарестезии в конечностях, аллодиния, гиперпатия, болевые кризы (до 90% в детском возрасте), ангиокератомы, гипо- и ангидроз, непереносимость жары, желудочно-кишечные нарушения (абдоминальная боль, тошнота, вздутие, диарея), повышенная утомляемость, сонливость, низкий эмоциональный фон, поражение зрительного анализатора (вихревидная кератопатия), шум в ушах, снижение слуха, микроальбуминурия [3, 15].

С течением времени отмечается прогрессирование заболевания, в том числе появляются лихорадка, протеинурия, распространение ангиокератом, начинает страдать функция почек, что постепенно приводит к хронической почечной недостаточности. На электрокардиограмме наблюдаются укорочение интервала PR, нарушения проводимости, аритмии, развиваются гипертрофия левого желудочка, фиброз миокарда, сердечная недостаточность. Также характерны инсульт или транзиторные ишемические атаки, нередко — лимфедема, глухота, депрессия, тревожное расстройство [15].

При внимательной оценке фенотипа пациентов, особенно мужчин, с БФ можно отметить схожие черты лица с пациентами, страдающими акромегалией, а именно выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, прогению и пухлые губы [2, 15].

Нейропатическая боль — одно из наиболее ранних и частых проявлений БФ. Патогенез ее возникновения не изучен до конца, однако выделяют два варианта: периферическую, возникающую из-за повреждения тонких нервных волокон вследствие накопления токсичных метаболитов, и центральную, возникающую вследствие кальцификации таламуса [2, 24]. В дебюте заболевания чаще предъявляются жалобы на эпизоды мучительной, жгучей боли в кончиках пальцев кистей и стоп, ладонях и подошвах, которые носят симметричный характер. Также боль описывают как пронзающую, стреляющую, по типу удара электрическим током, леденящую. Типичны акропарестезии — неприятные ощущения, подобные ползанию мурашек, покалыванию иголкой, гиперпатии — избыточные субъективные реакции на воздействие различных факторов, среди них выделяют аллодинии — болевые ощущения в ответ на неболевой стимул (прикосновение перышком, кисточкой) за счет снижения болевого порога, гипералгезии — избыточно выраженные болевые ощущения в ответ на болевой стимул [15, 24]. Иногда боль становится еще более мучительной, пульсирующей, приобретает характер «болевого криза», продолжающегося до нескольких недель, который практически не купируется лекарственными препаратами. Не исключается и другая локализация боли: область крупных и мелких суставов, верхние и нижние конечности на всем протяжении, спазмы в области живота, сопровождающиеся различными желудочно-кишечными проявлениями [24]. Изнуряющий болевой синдром у детей до 3-летнего возраста приводит к психомоторному возбуждению, истерикам. Облегчение ребенок чувствует, укладываясь на холодный пол, окунаясь в прохладную воду.

У детей более старшего возраста длительный болевой синдром часто приводит к астенизации, тревожным расстройствам и депрессивным состояниям, что еще больше дезадаптирует пациентов. Провоцирующими факторами являются повышение температуры окружающей среды (предпочитают находиться в тени, вблизи прохладной воды), физические нагрузки и стресс, однако возможно и спонтанное возникновение болевого синдрома [15, 24]. В период полового созревания нейропатическая боль иногда уменьшается или полностью проходит, вместе с тем известны случаи усиления боли и возникновения туннельных синдромов. Нередко формируется лимфедема, с течением времени приводящая к трофическим изменениям нижних конечностей [24]. При сборе жалоб и анамнеза важно выяснить локализацию, интенсивность, характер, симметричность, продолжительность боли, влияние ее на повседневную активность и качество жизни, а также возможные провоцирующие факторы. Зарубежными и отечественными авторами созданы специальные скрининговые опросники, состоящие из 7–15 вопросов, учитывающие вышеперечисленные характеристики боли, сопутствующие симптомы, наличие родственников с аналогичными жалобами, степень эффективности анальгетиков [24]. Часто болевому синдрому сопутствуют эпизоды необъяснимой лихорадки, сопровождающейся воспалительными изменениями в крови (повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка), что подтверждает патогенетическую значимость аутовоспаления при БФ [2].

Ангиокератомы представляют собой доброкачественные образования на коже в виде единичных или скопления множественных мелких темно-красных, иногда коричневых или почти черных узелков. Они безболезненны, состоят из расширенных субэпидермальных капилляров с элементами гиперкератоза. Локализуются ангиокератомы, как правило, на коже передней брюшной стенки, чаще в пупочной или околопупочной области, в паховой области и области промежности, на ягодицах, нижних и верхних конечностях, в частности на бедрах и ладонной поверхности кистей соответственно, реже — на ушах, губах и слизистой оболочке полости рта, конъюнктиве. С течением времени ангиокератомы из плоских трансформируются в возвышающиеся над уровнем кожи [2, 15].

Сухость кожных покровов, сниженное потоотделение (гипогидроз) или отсутствие потоотделения (ангидроз), снижение продукции слезной жидкости и слюны являются характерным клиническим проявлением БФ, в том числе в раннем детском возрасте. Это обуславливает непереносимость жары, вплоть до обморочных состояний, предпочтение находиться в тени, нежели загорать на солнце [2, 15].

Вихревидная кератопатия представляет собой «мутовчатое» помутнение роговицы в виде изогнутых линий коричнево-золотистого цвета, не сопровождается нарушением зрения и является специфическим ранним (выявляется в возрасте 4–5 лет) клиническим проявлением БФ [15, 25, 26]. С возрастом формируется «катаракта Фабри», представляющая собой помутнение хрусталика в виде задней субкапсулярной радиальной катаракты, и двусторонняя передняя субкапсулярная и капсулярная катаракта [27].

Шум (звон) в ушах, головокружение, снижение слуха (нейросенсорная тугоухость) в детском и подростковом возрасте, вплоть до глухоты у взрослых, также могут быть клиническими проявлениями данного заболевания [2, 15].

Неспецифическое поражение желудочно-кишечного тракта, напоминающее клинику болезни Крона, синдрома раздраженного кишечника, также является одним из первых признаков БФ, характеризуется абдоминальными спазмами, вздутием, тошнотой, рвотой, неустойчивым стулом, снижением аппетита и дефицитом массы тела [2, 15].

В возрасте 3–5 лет возможен дебют поражения почек в виде эпизодической микроальбуминурии [28]. С возрастом она становится постоянной, появляется и постепенно нарастает протеинурия, снижается скорость клубочковой фильтрации, ухудшается функция почек, развивается терминальная хроническая почечная недостаточность [2, 4, 15].

В подростковом возрасте у мальчиков зачастую появляются первые признаки поражения сердца (укорочение интервала PR, нарушение проводимости, аритмии, гипертрофия миокарда левого желудочка), однако они неспецифичны, и диагностический поиск, как правило, затягивается [2, 15, 29].

К типичным, но редким у детей проявлениям БФ относятся ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки [2, 30, 31].

## ДИАГНОСТИКА

В детском возрасте заподозрить БФ крайне сложно ввиду неспецифичности симптомов.

Важное диагностическое значение имеет наличие ангиокератом, однако следует помнить, что нередко их расценивают как петехиальную сыпь. Это диктует необходимость проводить дифференциальную диагностику с патологией системы гемостаза, менингококковой инфекцией, а также с другими лизосомными заболеваниями (фукозидоз, сиалидоз, ганглиозидоз, болезнь Шиндлера), для которых характерно наличие ангиокератом [2, 15].

Так как болевой синдром, повышение температуры тела и воспалительные изменения крови являются клиническими проявлениями многих заболеваний, диагностический поиск зачастую начинается с ювенильного идиопатического артрита, ревматической лихорадки, системной красной волчанки, синдрома Рейно, диабетической полинейропатии, фибромиалгии и др., что задерживает установку правильного диагноза на 5–10 лет с момента первых клинических проявлений БФ [32]. Существует мнение, что БФ следует включать в алгоритм обследования пациентов с лихорадкой неясного генеза [33].

Наличие изолированной микроальбуминурии может трактоваться как интерстициальный нефрит или хронический гломерулонефрит, развитие которых также возможно при длительном приеме анальгетиков с целью купирования нейропатической боли. Нефропатия Фабри может быть установлена при биопсии почки с проведением световой и электронной микроскопии, что позволяет выявить типичные для БФ включения в подоцитах [4].

Подтверждающими методами диагностики БФ являются биохимические и молекулярно-генетические исследования. Биохимические исследования заключаются в определении активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и концентрации lyso-Gb3 в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии [15, 34, 35]. Следует помнить, что выраженное снижение или нулевая активность  $\alpha$ -галактозидазы А и значительное повышение концентрации lyso-Gb3 характерны для лиц мужского пола с классическим вариантом заболевания [15, 36]. Для лиц женского пола и пациентов с неклассическим вариантом БФ чаще характерны нормальная активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и умеренное повышение концентрации lyso-Gb3 [15, 34, 35].

Молекулярно-генетическое исследование заключается в анализе гена *GLA* методом секвенирования по Сенгеру [1, 15]. Описано более 1100 различных патогенных вариантов гена *GLA*, большинство из которых являются уникальными для каждой семьи [15]. БФ является панэтническим заболеванием, для некоторых стран описаны частые патогенные варианты. Распространенность псевдодефицитного аллеля вызывает трудности в интерпретации биохимических и клинических данных [22]. Ряд нуклеотидных вариантов гена *GLA*, таких как *p.E66Q*, *p.D313Y*, *p.R118C*, распространены в определенных популяциях (например, в странах Восточной Азии) и, вероятно, являются доброкачественными полиморфизмами, учитывая, что опубликованные данные об их клинической значимости отсутствуют [36]. Большинство патогенных нуклеотидных замен в гене *GLA* могут быть выявлены секвенированием по Сенгеру, в исключительных случаях применяются высокопроизводительное секвенирование (NGS), мультиплексная лигазозависимая амплификация проб (MLPA) [15].

Следует помнить, что наличие патогенного варианта гена *GLA* является обязательным, но не единственным критерием диагноза БФ, так как клиническое значение некоторых из описанных в литературе вариантов остается дискуссионным.

Критерии **определенного диагноза** БФ [4, 37]:

- для лиц мужского пола — патогенный вариант гена *GLA*; снижение активности  $\alpha$ -галактозидазы А ( $\leq 5\%$ ); соблюдение одного из нижеперечисленных дополнительных условий;
- для лиц женского пола — патогенный вариант гена *GLA*; сниженная или нормальная активность  $\alpha$ -галактозидазы А; соблюдение одного из нижеперечисленных дополнительных условий.

Дополнительные условия:

- наличие как минимум одного типичного симптома БФ;
- повышенный уровень lyso-Gb3 (на уровне лиц мужского пола с определенным диагнозом БФ);
- наличие родственника с установленным диагнозом БФ и тем же патогенным вариантом гена *GLA*.

Пациенты мужского и женского пола с **неопределенным диагнозом** БФ — это лица с патогенными вариантами гена *GLA* и неспецифическими проявлениями, не укладывающимися в критерии определенного диагноза.



Подтверждение БФ осуществляется путем выполнения электронной микроскопии биоптата сердца или почки при исключении других факторов, вызывающих аналогичные изменения [4, 37].

## ЛЕЧЕНИЕ

Специфическое патогенетическое лечение БФ заключается в ФЗТ одним из двух препаратов — агалсидазой альфа, которая вводится внутривенно в дозе 0,2 мг/кг кратностью 1 раз в 2 нед, или агалсидазой бета, применяемой в дозе 1,0 мг/кг с той же кратностью и способом введения. Оба препарата применяются пожизненно [38–40]. Опубликованные систематические обзоры обобщили результаты клинических исследований, в том числе двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых, по эффективности обоих препаратов при БФ у лиц мужского и женского пола [41, 42]. Полученные данные свидетельствуют об эффективности ФЗТ в части замедления накопления гликофинголипидов в клетках, уменьшения нейропатической боли и желудочно-кишечных нарушений. Также ФЗТ предотвращает стремительное прогрессирование гипертрофии миокарда, снижение скорости клубочковой фильтрации, улучшает качество жизни и минимизирует риски неблагоприятных клинических исходов [43, 44]. Старт ФЗТ до формирования тяжелого поражения органов и систем способствует ее более высокой эффективности. К факторам, влияющим на эффективность ФЗТ, относят вариант течения БФ (классический/неклассический), пол пациента, возраст начала и длительность лечения [45, 46].

Однако ФЗТ имеет ряд нерешенных проблем, среди которых необходимость пожизненного внутривенного введения лекарственного препарата, его недостаточно эффективное биораспределение, образование специфических антител [45]. В странах Европы и США доступен для применения у пациентов с определенными патогенными вариантами гена *GLA* фармакологический шаперон (мигаластат) для приема внутрь, повышающий активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А [23]. Продолжаются клинические испытания ФЗТ следующего поколения. Разработка новых препаратов направлена на повышение клинической эффективности и удобства терапии. Клинические испытания проходят субстратредуцирующая терапия и генная терапия с использованием технологий *in vivo* и *ex vivo*. На уровне доклинических исследований находятся системная мРНК-терапия и терапия стволовыми клетками с редактированием генома [22].

Симптоматическое лечение заключается прежде всего в терапии хронического болевого синдрома и купировании острой боли [24]. Для лечения хронической нейропатической боли допустимо применение следующих лекарственных препаратов с учетом возможных ограничений и противопоказаний, в том числе возрастных: карбамазепин, габапентин, серотонин, прегабалин, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин) [21, 22, 47].

Для купирования острой боли при БФ показаны следующие лекарственные препараты с учетом возможных ограничений и противопоказаний к применению, в том числе возрастных: лидокаин, трамадол, пластырь с кап-

саицином для местного применения. Применение наркотических анальгетиков (морфин) оправданно в крайних случаях [22]. Нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, диклофенак) не оказывают желаемого эффекта [21, 47].

По показаниям и при отсутствии противопоказаний/ограничений назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, диуретики, антикоагулянты, блокаторы H2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы [15, 48, 49].

При нарушении слуха возможно применение кохлеарных имплантатов и слуховых аппаратов. Трудотерапия при БФ рассматривается в качестве средства, способного повысить независимость пациента [22].

Важное значение в терапии БФ имеет образ жизни пациента. Категорически запрещается курить [22]. Рекомендуется избегать воздействия провоцирующих факторов (жара, обезвоживание), соблюдать режим труда и отдыха, своевременно начинать лечение интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой и др. Контролировать характер боли, ее интенсивность, продолжительность, частоту возникновения, провоцирующие факторы и эффективность анальгетиков лучше с помощью ведения пациентами дневника боли [24]. Также важна психологическая поддержка пациента и членов его семьи [15]. Не всегда удается добиться полного купирования болевого синдрома, однако уменьшение его интенсивности, продолжительности и частоты болевых кризов значимо влияет на качество жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностически значимыми для БФ в детском и подростковом возрасте являются такие классические симптомы, как нейропатическая боль, ангиокератомы, гипопили ангидроз, вихревидная кератопатия, а также наличие случаев заболевания в семье, принимая во внимание возможные отличия в клинической картине у родственников. Для подтверждения диагноза БФ применяются биохимические и молекулярно-генетические методы исследования, а именно определение активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и концентрации lyso-Gb3 в сухих пятнах крови и молекулярно-генетическое исследование (анализ гена *GLA*). При подтверждении диагноза БФ, особенно лицам мужского пола, показана ранняя ФЗТ. Она способствует повышению качества жизни, снижает скорость прогрессирования поражения органов и систем и минимизирует риск неблагоприятных клинических исходов. В настоящее время разрабатываются новые методы лечения БФ, в том числе субстратредуцирующая и генная терапия, системная мРНК-терапия и терапия стволовыми клетками с редактированием генома. Симптоматическое лечение и динамическое наблюдение за пациентами с БФ должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**Н.Д. Вашакмадзе** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «Астразенека».

**Н.В. Журкова** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Астразенека», «Къези», «Нутриция».

**Л.С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтических компаний ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофиавентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTERESTS

**Nato D. Vashakmadze** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Biomarin, Nanolek, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia, AstraZeneca.

**Natalia V. Zhurkova** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants, fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals, FORT, Shire Biothec Rus, Pfizer Innovations, Sanofi Aventis Group, AbbVie, Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**О.Я. Смирнова**

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

**Н.Д. Вашакмадзе**

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

**М.С. Карасева**

<https://orcid.org/0000-0002-9883-0445>

**Н.В. Журкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

**А.Ю. Рачкова**

<https://orcid.org/0000-0003-4832-7451>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 30. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
2. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008;64(5):550–555. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318183f132>
3. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(2): 284–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
4. Каровайкина Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М. и др. Скрининг, диагностика и лечение болезни Фабри // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2019. — Т. 28. — № 3. — С. 68–74. — doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
5. Karovaikina E, Moiseev A, Bulanov N, et al. Screening, diagnosis and treatment of Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2019;28(3):68–74. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-3-68-74>
6. Ouyang Y, Chen B, Pan X, et al. Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in Chinese patients with Fabry disease. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3733–42. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5889>
7. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):57–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.10.006>
8. Maruyama H, Miyata K, Mikame M, et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. *Genet Med*. 2019;21(1):44–52. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2018.31>
9. Maron MS, Xin W, Sims KB, et al. Identification of Fabry disease in a tertiary referral cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med*. 2018;131(2):200.e1–200.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.010>
10. Newman DB, Miranda WR, Matern D, et al. Cost efficacy of α-galactosidase A enzyme screening for Fabry disease. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):84–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.009>
11. Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, et al. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41(1): 78–81. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.558320>
12. Rolfs A, Buttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9499):1794–1796. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67635-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67635-0)
13. Reisin RC, Mazziotti J, Cepas LL, et al. Prevalence of Fabry disease in young patients with stroke in Argentina. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(3):575–582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.045>
14. Song X, Xue S, Zhao J, Wu J. Screening for Fabry's disease in young patients with ischemic stroke in a Chinese population. *Int J Neurosci*. 2017;127(4):350–355. doi: <https://doi.org/10.3109/00207454.2016.1166107>
15. Laney DA, Fernh PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Counsel*. 2008;17(1):79–83. doi: <https://doi.org/10.1007/s10897-007-9128-x>
16. Блезнь Фабри: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков; Союз педиатров России. — 2019. — 53 с. [Bolezny' Fabri: Clinical guidelines. Association of Medical Genetics; Union of Pediatricians of Russia. 2019. 53 p. (In Russ).]
17. Moore DF, Goldin E, Gelderman MP, et al. Apoptotic abnormalities in differential gene expression in peripheral blood mononuclear cells from children with Fabry disease. *Acta Paediatr*. 2008;97(457): 48–52. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00654.x>
18. De Francesco PN, Mucci JM, Ceci R, et al. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):93–99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.02.003>
19. Fujinaga S, Murakami H, Kubota M, et al. Is there a pathogenic association between Fabry's disease and IgA nephropathy? *Clin Nephrol Case Stud*. 2013;1:14–17. doi: <https://doi.org/10.5414/CNCS107994>
20. Martinez P, Aggio M, Rozenfeld P. High incidence of autoantibodies in Fabry disease patients. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(3): 365–369. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0513-2>
21. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature*. 1961;190:372–373. doi: <https://doi.org/10.1038/190372a0>
22. Фирсов К.В., Котов А.С. Неврологические проявления болезни Фабри у детей и подростков // *Русский журнал детской неврологии*. — 2017. — Т. 12. — № 3. — С. 51–57. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-51-57> [Kotov AS, Firsov KV. Neurological manifestations of Fabry disease in children and adolescents. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal*

- of Child Neurology. 2017;12(3):51–57. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-51-57>
22. Yoo HW. Fabry disease: current treatment and future perspective. *J Genet Med*. 2023;20(1):6–14. doi: <https://doi.org/10.5734/JGM.2023.20.16>
23. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: a review in Fabry disease. *Drugs*. 2019;79(5):543–554. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4>
24. Войтенков В.Б., Екушева Е.В. Болевой синдром при болезни Фабри: семиотика, диагностика и лечение // *РМЖ*. — 2019. — № 9. — С. 50–54. [Voitenkov VB, Ekusheva EV. Pain syndrome in Fabry disease: semiotics, diagnostics and treatment. *RMJ*. 2019;(9):50–54. (In Russ).]
25. Моисеев С.В., Исмаилова Д.С., Моисеев А.С. и др. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — № 12. — С. 17–22. — doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000003> [Moiseev SV, Ismailova DS, Moiseev AS, et al. Cornea verticillata in Fabry disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(12):17–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000003>]
26. Gambini G, Scartozzi L, Giannuzzi F, et al. Ophthalmic anifestations in Fabry Disease: Updated Review. *J Pers Med*. 2023;13(6):904. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm13060904>
27. Cordeiro CA, Oréfice F, Lasmar EP, et al. Cornea verticillata — a clinical marker of Fabry disease: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(4):701–705. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27492007000400024>
28. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):767–776. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.032>
29. Моисеев С.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражения сердца при болезни Фабри // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2017. — Т. 26. — № 3. — С. 13–20. [Moiseev SV, Meršina EA, Sinitsin VE, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(3):13–20. (In Russ).]
30. Cortes-Saladelafont E, Fernandez-Martin J, Ortolano S. Fabry Disease and Central Nervous System Involvement: From Big to Small, from Brain to Synapse. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5246. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24065246>
31. Моисеев А.С., Тао Е.А., Буланов Н.М. и др. Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2022. — Т. 31. — № 1. — С. 32–38. — doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-1-32-38> [Moiseev AS, Tao EA, Bulanov NM, et al. Central nervous system involvement in Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022;31(1):32–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-1-32-38>]
32. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Болезнь Фабри в практике ревматолога // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2018. — Т. 27. — № 1. — С. 39–45. [Moiseev SV, Novikov PI, Bulanov NM, et al. Fabry disease in rheumatology practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(1):39–45 (In Russ).]
33. Manna R, Cauda R, Feriozzi S, et al. Recommendations for the inclusion of Fabry disease as a rare febrile condition in existing algorithms for fever of unknown origin. *Intern Emerg Med*. 2017;12(7):1059–1067. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1704-y>
34. Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring Fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(4):843–849. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1525-3>
35. Polo G, Burlina A, Ranieri E, et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(12):1863–1874. doi: <https://doi.org/10.1515/ccim-2018-1301>
36. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416–427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>
37. Biegstraaten M, Arngnrmsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0253-6>
38. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал. № ЛСП-00551/09. [Instructions for medical use of the drug Replagal. No. ЛСП-00551/09. (In Russ).]
39. Инструкция по медицинскому применению препарата Фабразим. № ЛСП-003334/09. [Instructions for medical use of the drug Fabrazyme. No. ЛСП-003334/09 (In Russ).]
40. Hwang S, Lee BH, Kim WS, et al. A phase II, multicenter, open-label trial to evaluate the safety and efficacy of ISU303 (Agalsidase beta) in patients with Fabry disease. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(37):e30345. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030345>
41. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;19:100454. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200317142412>
42. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease — A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab*. 2019;126(3):224–235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.09.007>
43. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1-2):151–159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.06.007>
44. Riccio E, Pisani A. New insights in efficacy of different enzyme replacement therapy dosages in Fabry disease: switch studies data following agalsidase beta shortage. *Clin Genet*. 2023;103(3):371–376. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.14266>
45. Lenders M, Brand E. Fabry disease: the current treatment landscape. *Drugs*. 2021;81(6):635–645. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01486-1>
46. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2022;137(1-2):49–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.010>
47. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(7):568–576. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.12542>
48. Mehta A, West ML. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med*. 2010;12(11):713–720. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181f6e676>
49. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013;22(5):555–564. doi: <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9613-3>