

Л.М. Кузенкова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Т.В. Подклетнова¹, А.К. Геворкян¹,
Н.Д. Вашакмадзе¹, К.В. Савостьянов¹, В.М. Студеникин^{1, 2}, С.А. Пушков¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков

Контактная информация:

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-09, e-mail: kuzenkova@nczd.ru

Статья поступила: 24.06.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Болезнь Фабри — тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, которое относится к лизосомным болезням накопления и является одной из форм сфинголипидозов. Болезнь Фабри часто дебютирует в детском и подростковом возрасте, хотя полная клиническая картина манифестирует у взрослых пациентов. Ранняя диагностика этого заболевания во многих случаях весьма сложна из-за полиморфной клинической картины, неспецифичности многих начальных симптомов и малой осведомленности медицинских работников по данной проблеме. Пациентам с болезнью Фабри проводят специфическую патогенетическую ферментозаместительную терапию. При своевременной постановке диагноза и быстром начале лечения это позволяет повысить как продолжительность, так и качество жизни больных.

Ключевые слова: дети, подростки, болезнь Фабри, диагностика, лечение.

(Для цитирования: Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Подклетнова Т.В., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д., Савостьянов К.В., Студеникин В.М., Пушков С.А. Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 341–348. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1369)

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В статье проанализированы данные зарубежных публикаций последних лет, посвященных болезни Фабри и особенностям ее течения в детском возрасте. Интерес к указанной патологии в последние десятилетия возрос в связи с появлением новых данных об особенностях ее клинической картины и возможностях повлиять на течение и прогноз.

Многие годы с болезнью Фабри был связан ряд заблуждений, опровергнутых в настоящее время. Так, к примеру, еще недавно считалось, что болезнь Фабри — это заболевание, дебютирующее на 2–3-м десятилетии жизни. В настоящее время установлено, что клинические признаки болезни могут возникать уже в первые годы жизни, а накопление в клетках организма патологического субстрата начинается еще во вну-

L.M. Kuzenkova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, T.V. Podkletnova¹, A.K. Gevorkyan¹, N.D. Vashakmadze¹,
K.V. Savostyanov¹, V.M. Studenikin^{1, 2}, S.A. Pushkov¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Fabry Disease: Symptoms in Children and Teenagers

Fabry disease is a serious degenerative hereditary disorder, which is referred to as a lysosomal storage disease and is a form of sphingolipidosis. Fabry disease often starts in childhood and adolescence, although the complete clinical manifestation occurs in adulthood. Early diagnostic is often difficult due to polymorphic clinical picture, untypical initial symptoms and doctors' low level of awareness. Fabry disease patients should undergo a special kind of pathogenetic enzyme replacement therapy. Timely diagnosis and prompt treatment can prolong life expectancy and improve life quality.

Key words: children, teenagers, Fabry disease, diagnostic, treatment.

(For citation: Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Podkletnova T.V., Gevorkyan A.K., Vashakmadze N.D., Savostyanov K.V., Studenikin V.M., Pushkov S.A. Fabry Disease: Symptoms in Children and Teenagers. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (3): 341–348. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1369)

триутробном периоде [1]. До последнего времени также полагали, что основным признаком болезни Фабри является мультисистемность поражения. Сейчас показано, что заболевание может протекать как с поражением нескольких, так и одной физиологической системы (сердечно-сосудистой, мочевыделительной, нервной) [2]. Долгое время полагали, что из-за рецессивного X-сцепленного наследования большинство пациентов, страдающих болезнью Фабри, это лица мужского пола, а клинические проявления у женщин и девочек либо минимальны, либо отсутствуют. Затем было доказано, что клиническая картина у женщин, страдающих этой патологией, может быть такой же яркой, как и у мужчин. Наконец, хотя болезнь Фабри относят к редким генетическим заболеваниям, поскольку частота ее встречаемости, по данным ранее проведенных в различных странах исследований, колеблется от 1:117 000 до 1:476 000 живых новорожденных [3, 4], результаты выполненного в Италии массового скрининга показали, что частота встречаемости заболевания намного выше и составляет 1:3100 [5]. Причины низкой выявляемости болезни Фабри, вероятно, кроются в ее полиморфной клинической картине, неспецифичности многих ранних симптомов болезни (микропротеинурия; боль в конечностях, животе; аритмия) и малой осведомленности медицинских работников об этой проблеме.

С 2001 г. в медицинской практике для лечения болезни Фабри используют специфическую ферментозаместительную терапию. Считается, что ее эффективность выше при ранней постановке диагноза и своевременном начале лечения.

Целью настоящего обзора литературы было стремление привлечь внимание к болезни Фабри, повысить информированность врачей всех педиатрических специальностей и увеличить их настороженность в отношении этого заболевания. Это поможет в постановке диагноза на раннем этапе развития заболевания, когда патогенетическая терапия наиболее эффективна, что даст возможность повысить продолжительность и качество жизни больных.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Болезнь Фабри (Fabry's disease, или Fabry disease) — тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, относящееся к лизосомным болезням накопления. Оно связано с нарушением метаболизма сфинголипидов и является одной из форм сфинголипидозов.

В 1898 г. независимо друг от друга ученые-дерматологи из двух разных стран — Джон Фабри из Германии и Вильям Андерсон из Англии — дали описание новой патологии, поэтому существует менее распространенный вариант названия заболевания — болезнь Андерсона–Фабри.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причиной заболевания служат разнообразные мутации в гене *GLA*, который кодирует синтез фермента α -галактозидазы А. Ген картирован на длинном плече X-хромосомы (участок Xq22), т.е. тип наследования

болезни — X-сцепленный, в связи с чем чаще болеют мальчики и мужчины. Весьма интересным фактом является то, что женщины-носительницы мутантного гена могут иметь клиническую картину заболевания, в некоторых случаях не менее тяжелую, чем у гомозиготных мужчин. Эта особенность болезни Фабри, возможно, связана с феноменом инактивации «здоровой» X-хромосомы, описанным M. F. Lyon [6].

Ген *GLA* состоит из 7 экзонов, которые распределены более чем по 12 тыс. пар нуклеотидов. Дефекты гена *GLA* чрезвычайно разнообразны, описано более 400 мутаций, большинство из которых являются семейными. Наиболее часто встречаются миссенс- и нонсенс-мутации. Более протяженные делеции и инсерции обнаруживают значительно реже [7].

Недостаточность лизосомного фермента α -галактозидазы А, кодируемого *GLA*, вызывает аккумуляцию нейтральных сфинголипидов с терминальными остатками α -галактозила в лизосомах различных тканей и физиологических жидкостях человеческого организма. Основным аккумуляруемым сфинголипидом является глоботриозилцерамид (Gb3), называемый также церамидтригексотидом. В организме здорового человека Gb3, являющийся одним из продуктов распада стареющих эритроцитов, расщепляется α -галактозидазой А на лактозу и лактазилцерамид. У человека, страдающего болезнью Фабри, Gb3 накапливается в эндотелиальных, периваскулярных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, ганглиocyтах вегетативной нервной системы, эпителиальных клетках почечных клубочков и канальцев, кардиомиocyтах, а также в роговице, гистиocyтарных и ретикулярных клетках соединительной ткани, что приводит к нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи, органов зрения, слуха.

Попытки исследования генофенотипических корреляций сопряжены с рядом трудностей: низкой частотой выявления заболевания, семейным характером большинства мутаций. Существует гипотеза, что помимо специфики отдельных мутаций на формирование фенотипа оказывают влияние и другие гены. Это предположение связано с тем, что полиморфность клинической картины с наличием как тяжелых, так и мягких фенотипов имеет место даже у членов одной семьи [8, 9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Первые клинические признаки болезни Фабри чаще всего встречаются в подростковом и юношеском возрасте, хотя иногда симптомы заболевания могут дебютировать в 3–4 года или не проявляться вплоть до 3-го десятилетия жизни. Изначально в качестве классического варианта болезни Фабри рассматривали мультисистемное поражение у пациентов мужского пола. Впоследствии были описаны такие атипичные моносистемные варианты, как кардиологический, ренальный и промежуточный (в зависимости от преимущественного поражения той или иной системы) [10–12]. Мульти- и моносистемные поражения описаны также

у девочек и женщин [13–15]. Первые симптомы заболевания имеют неспецифический характер, что значительно затрудняет и откладывает постановку диагноза. Это могут быть боль, дискомфорт в животе, сухость кожного покрова, плохая переносимость жары, периодическая микроальбуминурия, эпизодическая боль в стопах или кистях.

Невропатическая боль, или акропарестезии, наиболее часто оказываются первым симптомом заболевания и встречаются у 60–80% детей с классической болезнью Фабри [16, 17]. Акропарестезии — это длительная, интенсивная, жгучая, колющая, изнуряющая боль, возникающая в дистальных отделах конечностей. В зависимости от длительности и силы проявления различают хроническую невропатическую боль, имеющую среднюю интенсивность, но присутствующую практически постоянно, и так называемые кризы Фабри. Кризы возникают эпизодически, продолжаются от нескольких часов до нескольких суток и протекают в виде быстро нарастающей боли в конечностях, часто описываемой больными как «невыносимая», почти всегда сопровождающейся гипертермией. Триггерными факторами, которые усиливают хроническую боль и могут провоцировать болевой криз, являются физическая нагрузка, усталость, стресс, повышение температуры тела (например, при острых респираторных инфекциях или в жаркое время года), пребывание в душном помещении, перемена погоды [18]. Мучительны для больного не только характер боли, ее интенсивность и длительность, но и минимальная реакция на какие-либо методы обезболивания. Это обстоятельство имеет серьезное воздействие на качество жизни пациента, его психоэмоциональную сферу. Частыми сопутствующими хронической невропатической боли состояниями являются снижение фона настроения, уныние, депрессия, низкая мотивация к учебе, социальной жизни вплоть до попыток суицида. В тех случаях, когда акропарестезии провоцирует даже минимальная физическая нагрузка, дети и подростки вынуждены переходить на домашнее обучение, что приводит к сужению круга общения, ощущению изолированности, собственной беспомощности.

Точный механизм развития невропатической боли до настоящего момента не ясен. Предположительной причиной ее формирования является отложение патологического субстрата в аксонах нервов, симпатических ганглиях, задних корешках спинного мозга и *vasa nervorum* [19]. В ряде случаев у взрослых пациентов с болезнью Фабри развиваются нарушения тактильной, температурной и болевой чувствительности, что иногда приводит к уменьшению интенсивности невропатической боли [20]. Однако большинство пациентов испытывают боль в течение всей жизни.

Довольно частым симптомом болезни являются ангиодилатация (отсутствие или снижение потоотделения); реже встречается гипергидроз (избыточное потоотделение). Снижение потоотделения часто сопровождается невропатической болью. Оно является еще одной причиной плохой переносимости жаркой погоды, душных помещений и физических нагрузок, вплоть до развития

липотимических, обморочных состояний. Нарушение потоотделения связано с отложением сфинголипидов в клетках потовых желез, кровоснабжающих их сосудах, а также в клетках вегетативной нервной системы. Нарушение потоотделения особенно типично для детей и подростков. По данным электронной микроскопии, у них обнаруживается выраженная дегенерация секреторных и миоэпителиальных клеток потовых желез [1, 21–23].

Другими неврологическими проявлениями болезни Фабри являются цереброваскулярные нарушения, сопровождаемые повышенным риском развития инсульта. Однако в детской популяции эти симптомы достаточно редки. Имеются лишь единичные описания пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения с двенадцатилетнего возраста [24]. Также заслуживает внимания публикация A. Rolf's и соавт., представивших данные исследования «Инсульт у молодых пациентов с болезнью Фабри», в ходе которого в 15 европейских странах были обследованы 5023 пациента с ишемическим и геморрагическим инсультами, а также транзиторными ишемическими атаками. Диагноз болезни Фабри был достоверно установлен у 27 (0,5%) больных [25].

Поражение почек — наиболее серьезный симптом болезни Фабри. Одним из первых признаков дисфункции почек, часто имеющих место у детей и подростков с болезнью Фабри, является микропротеинурия и микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут). В силу их неспецифичности и непостоянства этим симптомам часто не придают должного значения, что приводит к поздней постановке диагноза. По мере прогрессирования заболевания и постепенного накопления Gb3 в клубочках и канальцах, снижается фильтрационная и концентрационная способность почек с последующим формированием хронической почечной недостаточности, требующей гемодиализа и являющейся наиболее частой причиной летального исхода при этой патологии [26, 27]. Необходимо учитывать, что у данной категории больных в отличие от пациентов с нефритами симптомы поражения почек могут быть минимальными вплоть до развития почечной недостаточности. Как правило, у них нет стойкого повышения артериального давления, отеков, а также изменения содержания сывороточного креатинина.

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Фабри могут выражаться разнообразными нарушениями ритма сердца (суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия и пр.), повышением артериального давления, проявлениями гипертрофической кардиомиопатии, сердечной недостаточностью. Причиной кардиологических симптомов болезни служит накопление сфинголипидов практически во всех структурах сердца: эндокарде, миокарде, проводящей системе сердца, крупных и мелких коронарных сосудах, вегетативной нервной системе, осуществляющей регуляцию сердечного ритма. Поражение сердца характеризуется различными симптомами. В подростковом возрасте у больных бывают периодические подъемы артериального давления, как правило, бессимптомные

варианты аритмий, зарегистрированные на электрокардиограмме. В более старшем возрасте пациенты могут предъявлять жалобы на боль в области сердца, сердцебиение, головокружение, диспноэ, синкопальные состояния. Кардиологические осложнения — еще одна причина уменьшения продолжительности жизни и раннего летального исхода пациентов с болезнью Фабри [28, 29].

Типичные кожные проявления болезни Фабри — ангиокератомы, которые могут наблюдаться у пациентов уже в детском возрасте. Ангиокератомы представляют собой мелкие, выступающие над поверхностью кожи безболезненные ангиомы темно-красного цвета. Первые элементы часто обнаруживают в подростковом возрасте: как правило, они единичны и могут иметь нетипичную локализацию (уши, грудная клетка). У взрослых пациентов они имеют диффузный характер, могут сливаться, но чаще преобладают в области бедер, пупка, ягодиц, нижней части живота и промежности. Более редкая локализация ангиокератом — на слизистой оболочке полости рта, конъюнктиве, в верхних дыхательных путях. Среди других кожных проявлений нередко встречаются лимфедема нижних конечностей, изменения плотности волос на теле.

Поражение органов зрения у пациентов с болезнью Фабри имеет ряд специфических особенностей, что делает возможным предположить наличие этого заболевания при их обнаружении. Наиболее характерно «мутовчатое» помутнение роговицы (так называемая вортескная кератопатия, или *cornea verticillata*) — изменение в роговице, напоминающее пучок листьев или лепестков на конце стебля и, как правило, не приводящее к нарушению зрения. Специфическое помутнение роговицы в начальной стадии — частый симптом в детской и подростковой популяции пациентов с болезнью Фабри. Патогномоничным симптомом, более характерным для взрослых больных, также является помутнение хрусталика в виде радиальной задней субкапсулярной катаракты — «катаракты Фабри» — и двусторонней передней капсулярной и подкапсулярной катаракты. Другие проявления нарушений со стороны органа зрения — конъюнктивальные аневризмы, отек зрительной сетчатки и/или диска зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, а также расширение ретинальных сосудов. S. Pitz и соавт. описали случаи оптического неврита, проявляющиеся нарушениями полей зрения с формированием центральных скотом при болезни Фабри [30].

Нарушения слуха относятся к типичным проявлениям болезни Фабри. У взрослых пациентов в большинстве случаев формируется нейросенсорная тугоухость. К более ранним симптомам, возникающим в детском и подростковом возрасте, относят шум (звон) в ушах (одно- или двусторонний) и головокружение.

Гастроэнтерологические признаки болезни могут быть одним из дебютных симптомов заболевания в детском и юношеском возрасте, однако в силу своей малой специфичности являются косвенными маркерами болезни Фабри в сочетании с другими более типичными симптомами. Наиболее часто наблюдают схваткообраз-

ную боль в животе, вздутие живота, неустойчивый стул, тошноту, рвоту, снижение аппетита и дефицит веса [31].

К менее специфичным симптомам заболевания, редко встречающимся у детей и подростков, также относят особенности внешности (изменения по типу акромегалии), нарушение дыхания, анемию, скелетные аномалии (деформация дистальных отделов межфаланговых суставов пальцев рук с нарушением их подвижности, утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»), остеопению, остеопороз, трещины и эритематозные изменения грибовидных сосочков на дорзальной поверхности языка, а также глоссит, гранулематозный хейлит, гипотиреоз, задержку полового развития, приапизм и др. При болезни Фабри примерно в 2 раза чаще обычного встречаются кисты и псевдокисты максиллярных синусов [21–23].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз болезни Фабри обычно устанавливают на основании наличия типичной симптоматики и/или отягощенного генеалогического анамнеза, а также объективных лабораторных методов диагностики. В детском возрасте возможна постановка диагноза на доклинической стадии при верифицировании заболевания у взрослых членов семьи и по результатам последующего обследования ребенка. Представителям мужского пола диагноз может быть подтвержден посредством регистрации сниженной активности α -галактозидазы А в крови (лейкоциты), материале биопсии почек, культуре кожных фибробластов или биологических средах. Следует помнить, что уровень α -галактозидазы А в крови у девочек и женщин не является информативным, т. к. вследствие процессов инактивации X-хромосомы у представительниц женского пола активность фермента может быть как резко сниженной, так и нормальной даже при наличии клинических проявлений болезни Фабри [32]. Именно поэтому наиболее точным диагностическим методом для них является молекулярно-генетический анализ и обнаружение специфических (патогенетических) мутаций в гене *GLA*.

В случае наличия семейных анамнестических данных о болезни Фабри возможно проведение пренатальной диагностики путем исследования ворсин хориона и/или культуры амниотических клеток на 9–11-й нед гестации с последующим изучением активности α -галактозидазы А и проведением ДНК-анализа [33].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Болевой синдром при болезни Фабри необходимо дифференцировать с ревматоидным артритом, ревматической лихорадкой, системной красной волчанкой, болезнью Рейно, фибромиалгией. В детском и подростковом возрасте его также следует отличать от так называемой боли роста [1].

Диффузную ангиокератому туловища при болезни Фабри дифференцируют от похожих высыпаний при GM_1 -ганглиозидозе, гликопротеинозах (аспартатглюкозаминурия, фукозидоз, β -маннозидоз, сиалидоз тип II), а также от петехиальной сыпи при инфекционных болезнях, геморрагической телеангиоэктазии Вебера–

Рандю–Ослера, ангиокератомы Мибелли, множественных дефицитов ферментов (галактосиалидоз, болезнь Канзаки) [1, 21, 22].

Гастроэнтерологические признаки болезни Фабри могут быть схожи с обострениями гастрита, синдромом раздраженной кишки [34].

«Вортексную» кератопатию необходимо отличать от похожей картины изменений в роговице вследствие отложения в ней некоторых лекарственных препаратов (амиодарона и др.).

Поражение почек, сходное по клиническим особенностям с болезнью Фабри, встречается при гемоцистинурии, стенозе почечных артерий. Патологию сердечно-сосудистой системы необходимо дифференцировать от идиопатической кардиомиопатии, артериальной гипертензии, аритмии [35].

ПРОГНОЗ

Прогноз болезни Фабри в отношении перспективы выздоровления неблагоприятный. Прогноз для жизни во многом зависит от своевременности верификации диагноза и назначения соответствующего лечения [36]. S. Waldek и соавт. приводят данные, в соответствии с которыми предполагаемая продолжительность жизни при болезни Фабри у пациентов мужского пола составляет 40–60 лет, у больных женщин — 40–70 лет [37].

В силу относительно недавнего появления ферментозаместительной терапии данных о продолжительности жизни людей с болезнью Фабри на фоне лечения пока не опубликовано. Однако существуют основания полагать, что своевременно начатое лечение может позволить повысить продолжительность и качество жизни больных с этим заболеванием.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Ферментозаместительная терапия на данном этапе развития медицины является наиболее эффективным методом лечения болезни Фабри и позволяет рассчитывать на нормализацию метаболических нарушений и замедление прогрессирования болезни. При помощи своевременно начатой патогенетической терапии удается добиться значительного уменьшения интенсивности нейропатической боли вплоть до ее полного исчезновения [38], улучшения слуха [39], положительной динамики характеристик функции почек [40, 41], сердечно-сосудистой системы [42, 43], купирования гастроинтестинальных симптомов болезни [44].

В настоящее время существует 2 ферментозаместительных препарата для лечения болезни Фабри. Это агалсидаза α — препарат, полученный с использованием культивированных фибробластов кожи человека и зарегистрированный для использования в дозе 0,2 мг/кг 1 раз/2 нед, и агалсидаза β , произведенный с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеток китайского хомячка и зарегистрированный для использования в дозе 1,0 мг/кг 1 раз/2 нед. Оба препарата зарегистрированы в Российской Федерации, предназначены для регулярного пожизненного внутривенного микроструйного введения. Безопасность и эффективность обоих ферментов была подтвержде-

на в ряде рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [45–48]. A. Mehta и соавт. представили данные о сопоставлении клинической эффективности препаратов агалсидазы α и β , не обнаружив существенных различий [49]. Японские исследователи K. Tsuboi и H. Yamamoto продемонстрировали отсутствие различий в состоянии пациентов с болезнью Фабри при переходе с терапии препаратом агалсидазы β на препарат агалсидазы α по ряду базисных показателей (шкала боли, уровень гломерулярной фильтрации, индекс левого желудочка, показатели качества жизни) [49]. Практически аналогичные данные приводят A. Pisani и соавт. из Италии, а также A. C. Vedder и соавт. из Нидерландов [51, 52].

Внедрение ферментозаместительной терапии стало прорывом в лечении болезни Фабри. Однако в настоящее время имеется ряд нерешенных вопросов относительно ее применения в различных возрастных группах и у пациентов женского пола. В связи с тем, что клинические проявления заболевания иногда манифестируют достаточно поздно, в медицинском сообществе в настоящий момент не существует единого мнения относительно критериев инициации ферментозаместительной терапии. Этот вопрос до настоящего времени является предметом дискуссий, его решение особенно актуально для пациентов женского пола и детей. Текущие рекомендации экспертов на сегодня таковы [53]: взрослые (старше 16 лет) пациенты мужского пола нуждаются в ферментозаместительной терапии с момента постановки диагноза; мальчикам в возрасте до 7 лет терапия проводится при наличии клинических проявлений заболевания; в случае подтвержденного диагноза и отсутствия симптомов лечение может быть начато в 7–10 лет [53]; пациенты женского пола любого возраста нуждаются в лечении в случае появления клинической симптоматики заболевания.

О возможности и безопасности применения агалсидазы α в терапии детей в возрасте < 7 лет сообщается в работе U. Ramaswami и соавт., наблюдавших 8 пациентов (средний возраст $5,0 \pm 1,6$ года) с болезнью Фабри в течение 1,2–6,7 (в среднем 4,2) лет [54].

Симптоматическая и паллиативная терапия при болезни Фабри

Симптоматическое лечение болевого синдрома при болезни Фабри проводится в качестве дополнения к ферментозаместительной терапии, которая способствует значительному уменьшению степени выраженности болевого синдрома у пациентов, однако имеет отсроченный эффект. Как правило, уменьшение болевого синдрома отмечается после 4–6 мес непрерывного патогенетического лечения. Симптоматическая терапия болевого синдрома у пациентов с болезнью Фабри включает применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств, местных анестетиков (пластырей с лидокаином) и антиконвульсантов [1, 22, 38]. С этой целью используют прегабалин, габапентин, дифенилгидантоин, карбамазепин и другие препараты. Наркотических анальгетиков в детской практике рекомендуется избегать.

Для поддержания функций сердечно-сосудистой системы используют антиаритмические и гипотензивные препараты, имплантацию искусственных водителей ритма, коронарное шунтирование. При развитии у пациентов с болезнью Фабри почечной недостаточности возникает необходимость в проведении процедур гемодиализа и/или трансплантации почек [55].

В качестве профилактики инсультов и транзиторных ишемических атак могут применяться антитромбоцитарная терапия, антикоагулянты [56].

Из фармакологических препаратов в коррекции гастроинтестинальных симптомов при болезни Фабри наиболее часто используют метоклопрамид и панкреатин [57, 58].

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

В лечении ангиокератом используют жидкий азот, электрокоагуляцию, хирургическое удаление, а также различные варианты лазеротерапии [59].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Л., 15 лет, наблюдается в Научном центре здоровья детей (Москва) в течение 1,5 лет с момента постановки диагноза «Болезнь Фабри».

У матери пациента беременность и роды данным ребенком протекали физиологически; развитие мальчика до дебюта болезни соответствовало возрасту, он отлично учился в школе, занимался спортом.

Заболевание дебютировало в возрасте 10 лет (2009 г.), когда после физической нагрузки (занятия теннисом) у ребенка впервые появились боль и жжение в области стоп. После отдыха болевой синдром купировался, тем не менее мальчик был проконсультирован ортопедом с целью исключения травмы. Ортопедическая патология была исключена. В дальнейшем после возобновления занятий теннисом и/или при иной физической нагрузке боль в нижних конечностях возникала вновь, причем на фоне подъемов температуры тела до фебрильных значений. Боль носила жгучий характер, варьировала по интенсивности от средней до выраженной, иногда сопровождалась парестезиями, локализовалась на тыльной поверхности стоп, а впоследствии — при переходе на верхние конечности — на тыльной поверхности кистей рук. Описываемые симптомы обычно купировались после сна и отдыха.

Ребенок был проконсультирован рядом специалистов (ревматологом, педиатром, неврологом) различных профильных медицинских учреждений г. Москвы. Ревматологическая патология была исключена, пациент наблюдался с диагнозами «Рецидивирующая вирусная инфекция» и «Термоневроз». Лечение седативными и сосудистыми средствами не давало должного эффекта.

В течение последующих 2 лет боль в конечностях стала прогрессировать по частоте и интенсивности, купировалась только после приема нестероидных противовоспалительных средств. Кратковременное облегчение приносило также погружение ног и рук

в холодную воду. С октября 2012 г. ребенок находился на ежедневном трехкратном приеме нимесулида, что снижало интенсивность боли и облегчало состояние больного. После отмены препарата боль беспокоила мальчика постоянно, ее выраженность была интенсивной, периодически больной описывал боль как «невыносимую». В связи с хроническим болевым синдромом ребенок прекратил занятия теннисом, перестал посещать школу, отмечались снижение фона настроения, повышенная тревожность, депрессивные проявления. Родители мальчика повторно обратились к неврологу в Научно-практический центр детской психоневрологии (Москва), где описанный болевой синдром был интерпретирован как акропарестезии, вследствие чего была заподозрена болезнь Фабри. На основании снижения активности α -галактозидазы А в крови диагноз был подтвержден в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (Москва).

Таким образом, после появления у мальчика боли в кистях и стопах длительность диагностического поиска составила более 3 лет; диагноз болезни Фабри установлен лишь в возрасте 13 лет 10 мес.

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

Мальчику было проведено комплексное клинко-инструментальное обследование. В ходе физикального осмотра обнаружена единственная ангиокератома (размером 1×1 мм) на левом плече; при офтальмоскопии установлены дистрофические изменения роговицы; в биохимическом анализе мочи однократно зарегистрирована микропротеинурия.

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

Больному была инициирована патогенетическая терапия ферментозаместительным препаратом агалсидазы α . Препарат вводили внутривенно, медленно, в дозе 0,2 мг/кг в сут 1 раз/2 нед. В качестве средств симптоматической терапии на начальном этапе патогенетического лечения агалсидазой α с целью купирования нейропатической боли использовали прегабалин и нестероидные противовоспалительные средства.

На фоне терапии агалсидазой α на протяжении 2 лет у мальчика зарегистрировано значительное уменьшение степени выраженности болевого и гипертермического синдрома, что позволило существенно снизить дозировку нимесулида, а затем полностью от него отказаться. Кроме того, у пациента отмечено значительное повышение фона настроения и снижение уровня тревожности. Мальчик возобновил обучение в школе, что является важным фактором его социальной адаптации.

При офтальмоскопии дистрофические изменения роговицы сохранялись, однако отрицательной динамики не наблюдали. Протеинурию более не регистрировали.

Переносимость препарата была удовлетворительной, а нежелательных явлений, ассоциированных с его использованием, зарегистрировано не было. В настоящее время состояние пациента удовлетворительное, мальчик продолжает получать ферментозаместительную терапию препаратом агалсидазы α .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Фабри относится к редким заболеваниям из группы болезней накопления, характеризуется поли-

морфной клинической картиной, дебютирует в разных возрастных периодах, характеризуется неспецифичностью ранних клинических проявлений, неуклонным прогрессированием болезни и, при отсутствии специфического лечения, значительным сокращением продолжительности жизни. Своевременная диагностика болезни Фабри у пациентов детского возраста имеет ряд трудностей и усугубляется малой информированностью врачей-педиатров о данном заболевании. Это требует обновления знаний по редким нозологиям и поможет в дальнейшем многим больным в ранней постановке правильного диагноза и своевременном начале лечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vedder A.C., Strijland A., vd Bergh Weerman M.A., Florquin S., Aerts J.M., Hollak C.E. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006; 29: 106–111. Doi: 10.1007/s10545-006-0196-0.
2. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5: 30.
3. 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.
4. 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.
5. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M., Tukul T., Thiagarajan G., Sakuraba H., Ponzone A., Desnick R.J. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 31–40. Doi: 10.1086/504601.
6. Lyon M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* 1961; 190: 372–373.
7. Eng C.M., Desnick R.J. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum. Mutat.* 1994; 3 (2): 103–111.
8. Ashton-Prolla P., Tong B., Shabbeer J., Astrin K.H., Eng C.M., Desnick R.J. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J. Invest. Med.* 2000; 48 (4): 227–235.
9. Knol I.E., Ausems M.G., Lindhout D., van Diggelen O.P., Verwey H., Davies J., Ploos van Amstel J.K., Poll-The B.T. Different phenotypic expression in relatives with fabry disease caused by a W226X mutation. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 82 (5): 436–449.
10. Elleder M., Bradova V., Smid F., Budesinsky M., Harzer K., Kustermann-Kuhn B., Ledvinova J., Belohlavek X., Kral V., Dorazilova V. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* 1990; 417: 449–455. Doi: 10.1007/BF01606034.
11. Nakao S., Takenaka T., Maeda M., Kodama C., Tanaka A., Tahara M., Yoshida A., Kuriyama M., Hayashibe H., Sakuraba H., Tanaka H. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 288–293. Doi: 10.1056/NEJM199508033330504.
12. Nakao S., Kodama C., Takenaka T., Tanaka A., Yasumoto Y., Yoshida A., Kanzaki T., Enriquez A.L., Eng C.M., Tanaka H., Tei C., Desnick R.J. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype. *Kidney Int.* 2003; 64: 801–807. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x.
13. Wilcox W.R., Oliveira J.P., Hopkin R.J., Ortiz A., Banikazemi M., Feldt-Rasmussen U., Sims K., Waldek S., Pastores G.M., Lee P., Eng C.M., Marodi L., Stanford K.E., Breunig F., Wanner C., Warnock D.G., Lemay R.M., Germain D.P. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 93: 112–128. Doi: 10.1016/j.ymgme.2007.09.013.
14. Maier E.M., Osterrieder S., Whybra C., Ries M., Gal A., Beck M., Roscher A.A., Muntau A.C. Disease manifestations and \times inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr. (Suppl.)* 2006; 95: 30–38. Doi: 10.1080/08035320600618809.
15. Migeon B.R. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 2052–2059. Doi: 10.1681/ASN.2008020198.
16. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M., Clarke L., Eng C.M., Germain D.P., Lemay R., Tytki-Szymanska A., Wilcox W.R. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr. Res.* 2008; 64: 550–555. Doi: 10.1203/PDR.0b013e318183f132.
17. Hoffmann B., Beck M., Sunder-Plassmann G., Borsini W., Ricci R., Mehta A. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy — a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin. J. Pain.* 2007; 23: 535–542. Doi: 10.1097/AJP.0b013e318074c986.
18. Hilz M.J., Stemper B., Kolodny E.H. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. *Pain.* 2000; 84: 361–365. Doi: 10.1016/S0304-3959(99)00236-5.
19. Brokalaki E.I., Hentschke M., Grabbe S., Jansen T. Fabry disease in a female patient due to a de novo point mutation at position 691 of exon 5. *Eur. J. Med. Res.* 2006; 11: 306–308.
20. Suzuki K., Miura N., Kitagawa W., Suzuki S., Komatsuda A., Nishikawa K., Watanabe D., Imai H. Progressive renal failure despite long-term biweekly enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease secondary to a new α -galactosidase mutation of Leu311Arg (L311R). *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; 15: 916–920.
21. Banerjee T.K. Fabry disease with special reference to neurological manifestations. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2004; 8: 275–281.
22. Sestito S., Ceravolo F., Concolino D. Anderson-Fabry disease in children. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (33): 6037–6045.

23. Ramaswami U., Whybra C., Parini R., Pintos-Morell G., Mehta A., Sunder-Plassmann G., Widmer U., Beck M., FOS European Investigators. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 86–92.
24. Tuttolomondo A., Duro G., Miceli S., Di Raimondo D., Pecoraro R., Serio A., Albegliani G., Nuzzo D., Iemolo F., Pizzo F., Sciarrino S., Licata G., Pinto A. Novel alpha-galactosidase A mutation in a female with recurrent strokes. *Clin. Biochem.* 2012; 45: 1525–1530.
25. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U., Dichgans M., Martus P., Holzhausen M., Bottcher T., Heuschmann P.U., Tatlisumak T., Tanislav C., Jungehulsing G.J., Giese A.K., Putaala J., Huber R., Bodechtel U., Lichy C., Enzinger C., Schmidt R., Hennerici M.G., Kaps M., Kessler C., Lackner K., Paschke E., Meyer W., Mascher H., Riess O., Kolodny E., Norrving B. Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Investigators. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke.* 2013; 44: 34–349.
26. Warnock D.G., West M.L. Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2006; 13: 138–147.
27. Basic-Jukic N., Kes P., Coric M., Basic-Kes V. Renal Complications of Fabry Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (33): 6046–6050.
28. Kampmann C., Wiethoff C.M., Perrot A., Beck M., Dietz R., Osterziel K.J. The heart in Anderson Fabry disease. *Z. Kardiol.* 2002; 91: 786–795.
29. Linhart A., Kampmann C., Zamorano J.L., Sunder-Plassmann G., Beck M., Mehta A., Elliott P.M. European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1228–1235.
30. Pitz S., Grube-Einwald K., Renieri G., Reinke J. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease. *Ophthalmic Genet.* 2009; 30: 165–171.
31. Hoffmann B., Keshav S. Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment. *Acta Paediatr. (Suppl.)*. 2007; 96: 84–86.
32. Linthorst G.E., Vedder A.C., Aerts J.M., Hollak C.E. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin. Chim. Acta.* 2005; 353: 201–203. Doi: 10.1016/j.cccn.2004.10.019.
33. Kleijer W.J., Hussaarts-Odijk L.M., Sachs E.S., Jahoda M.G., Niermeijer M.F. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat. Diagn.* 1987; 7 (4): 283–287.
34. Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A., Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1447–1453. Doi: 10.1016/j.cgh.2007.08.012.
35. Anastasakis A., Papatheodorou E., Steriotis A.K. Fabry disease and cardiovascular involvement. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (33): 5997–6008.
36. Deegan P.B., Baehner A.F., Barba Romero M.A., Hughes D.A., Kampmann C., Beck M. European FOS Investigators. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J. Med. Genet.* 2006; 43: 347–352.
37. Waldek S., Patel M.R., Banikazemi M., Lemay R., Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet. Med.* 2009; 11: 790–796.
38. Ramaswami U., Stull D.E., Parini R., Pintos-Morell G., Whybra C., Kalkum G., Rohrbach M., Raluy-Callado M., Beck M., Chen W.H., Wiklund I. FOS Investigators. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQP). *Health Qual. Life Outcomes.* 2012; 10: 116.
39. Palla A., Hegemann S., Widmer U., Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J. Neurol.* 2007; 254: 1433–1442.
40. Thofehrn S., Netto C., Cecchin C., Burin M., Matte U., Brustolin S., Nunes A.C., Coelho J., Tsao M., Jardim L., Giugliani R., Barros E.J. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience. *Ren. Fail.* 2009; 31: 773–778.
41. Tondel C., Bostad L., Larsen K.K., Hirth A., Vikse B.E., Houge G., Svarstad E. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 137–148.
42. Caballero L., Climent V., Hernandez-Romero D., Quintanilla M.A., de la Morena G., Marin F. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17: 1679–1689.
43. Rozenfeld P.A., Fritz M., Blanco P., Gonzalez P., Rinaldi G.J. Myocardial alterations in the murine model of Fabry disease can be reversed by enzyme replacement therapy. *Can. J. Cardiol.* 2011; 27: 339–345.
44. Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A., Keshav S. Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1447–1453.
45. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R., Germain D.P., Lee P., Waldeck S., Caplan L., Linthorst G.E., Desnick R.J. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A — replacement therapy in Fabry's disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 9–16. Doi: 10.1056/NEJM200107053450102.
46. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A., Sabnis S., Moore D.F., Weibel T., Balow J.E., Brady R.O. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 2743–2749. Doi: 10.1001/jama.285.21.2743.
47. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S., Wilcox W.R., Whitley C.B., McDonald M., Finkel R., Packman S., Bichet D.G., Warnock D.G., Desnick R.J. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 77–86.
48. Hughes D.A., Elliott P.M., Shah J., Zuckerman J., Coghlan G., Brookes J., Mehta A.B. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart.* 2008; 94: 153–158. Doi: 10.1136/hrt.2006.104026.
49. Mehta A., Beck M., Kampmann C., Frustaci A., Germain D.P., Pasores 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.
50. Tsuboi K., Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet. Med.* 2012; 14: 779–786.
51. Pisani A., Spinelli L., Visciano B., Capuano I., Sabbatini M., Riccio E., Messalli G., Imbriaco M. Effects of switching from agalsidase beta to agalsidase alfa in 10 patients with Anderson-Fabry disease. *JIMD Rep.* 2013; 9: 41–48.
52. Vedder A.C., Linthorst G.E., Houge G., Groener J.E., Ormel E.E., Bouma B.J., Aerts J.M., Hirth A., Hollak C.E. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One.* 2007; 2: 598.
53. Eng C.M., Germain D.P., Banikazemi M., Warnock D.G., Warner C., Hopkin R.J., Bultas J., Lee P., Sims K., Brodie S.E., Pastores G.M., Strotmann J.M., Wilcox W.R. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet. Med.* 2006; 8: 539–548. Doi: 10.1097/01.gim.0000237866.70357.c6.
54. Ramaswami U., Parini R., Kampmann C., Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years. *Acta Paediatr.* 2011; 100: 605–611.
55. Cybulla M., Walter K.N., Schwarting A., Divito R., Feriozzi S., Sunder-Plassmann G. European FOS Investigators Group. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. *Transpl. Int.* 2009; 22: 475–481.
56. Hughes D.A., Mehta A.B. Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies. *Acta Paediatr. Suppl.* 2005; 94 (447): 28–33; discussion 9–10.
57. Argoff C.E., Barton N.W., Brady R.O., Ziessman H.A. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nucl. Med. Commun.* 1998; 19 (9): 887–891.
58. Ries M., Ramaswami U., Parini R., Lindblad B., Whybra C., Willers I., Gal A., Beck M. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162 (11): 767–72.
59. Jansen T., Bechara F.G., Altmeier P. Angiokeratomas: symptoms, diagnosis and therapy. *Danderyd Swede: TKT Europe 5S AB.* 2004.