

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.5-008.021.8-053.3-07.08

Волгина С.Я.¹, Асанов А.Ю.², Соколов А.А.³**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8; ³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Обзор посвящен вопросам диагностики и особенностям лечения болезни Фабри (БФ), которая является прогрессирующей лизосомной болезнью накопления, сцепленной с X-хромосомой, вызванная мутацией в гене GLA, приводящей к снижению или полному дефициту продукции фермента α-галактозидазы A (α-galA) и характеризующейся мультисистемными патологическими проявлениями. БФ встречается с частотой 1 на 1250–117 000 живых новорожденных мальчиков во всем мире, а по данным скрининга новорожденных в США 1 на 3000–7800 лиц мужского пола.

Представлены данные о пренатальных и неонатальных исследованиях БФ, охарактеризованы клинические проявления заболевания, в том числе нарушения слуха и зрения, представлены неврологические, почечные, сердечные и дерматологические симптомы. Чаще всего в дебюте заболевания у детей раннего возраста формируются акропарестезии, желудочно-кишечные нарушения, непереносимость жары. Особое внимание уделено организации мониторинга детей с БФ. Обсуждаются различные подходы к лечению БФ у детей разного возраста.

Ключевые слова: болезнь Фабри; дети раннего возраста; диагностика; лечение.

Для цитирования: *Российский педиатрический журнал. 2015; 18(6): 41–45.*

Volgina S. Ya.¹, Asanov A. Yu.², Sokolov A. A.³

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FABRY DISEASE IN YOUNG CHILDREN

¹Kazan' State Medical University, 49, Butlerova str., Kazan', Russian Federation, 420012

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991

³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnaya, str. Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015

The review is devoted to the diagnosis and the features of the treatment of Fabry disease (FD), which being a progressive lysosomal storage disease linked to the X chromosome, is caused by mutations in the GLA gene, which leads to a reduction or complete deficiency of the production of the enzyme α-galactosidase A (α-galA) and is characterized by multi-system pathological manifestations. FD occurs at a frequency of 1 per 1250–117 000 alive male newborns worldwide, according to a neonatal screening in the United States – 1 per 3000–7800 males. There are reported data on prenatal and neonatal studies of FD, there are described the clinical manifestations of the disease, including hearing and vision disorders, there are presented neurological, renal, cardiac and dermatological symptoms. Most often in the onset of the disease in infants there are formed acroparesthesia, gastrointestinal disturbances, intolerance to heat. Particular attention is paid to the organization of monitoring children with CF. There are discussed different approaches to the treatment of FD in children of different ages.

Key words: *Fabry disease; young children; diagnosis and treatment.*

For citation: *Rossiyskiy Peditricheskiy Zhurnal. 2015; 18(6): 41–45. (In Russ.)*

For correspondence: *Volgina S. Ya.*; e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru

Received 28.09.15

Больная Фабри (БФ) – это мультисистемная, прогрессирующая лизосомная болезнь накопления, сцепленная с X-хромосомой, вызванная мутацией в гене GLA, приводящей к снижению или полному дефициту фермента α-галактозидазы A (α-galA). В результате формируется неспособность к катаболизму гликозиллипидов (globotriaosylceramide (GL-3) и galabiosylceramide (GB-3)), которые накапливаются в лизосомах многих типов клеток, в том числе, что очень важно подчеркнуть, в эндотелии сосудов, способствуя развитию клеточных дисфункций, что в свою очередь вызывает каскад ишемии, воспаление, фиброз тканей и гибель клеток [1, 2].

Для корреспонденции: *Волгина Светлана Яковлевна*, доктор мед. наук, проф. каф. госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО Казанского государственного медицинского университета, каф. госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО КГМУ: г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 140, e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru

БФ встречается с частотой 1 на 1250–117 000 живых новорожденных мальчиков во всем мире [3–6], а в результате проведенного скрининга новорожденных в США – 1 на 3000–7800 лиц мужского пола [7–10].

В настоящее время хорошо описаны симптомы классической болезни Фабри у детей от 5 до 18 лет. В регистр, представленный R. Норкин и соавт. [11], были включены 352 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет. Полученные данные свидетельствовали о том, что возраст появления первых симптомов у мальчиков составил 6 лет, у девочек – 9 лет. Наиболее частыми из них оказались неврологические боли, в 59% случаев у мальчиков (средний возраст 7 лет) и в 41% случаев у девочек (средний возраст 9 лет). Следует отметить, что возникновение первых симптомов очень индивидуально даже в пределах одной семьи. Несмотря на сообщения о дебюте заболевания у детей, болезнь Фабри часто ошибочно считается пре-

Клинические проявления болезни Фабри у пациентов (от новорожденных до 4 лет)[1,11, 16-21]

Признаки и симптомы болезни	Сообщение о симптомах
Накопление GL-3 в органах, выявленное при биопсии	Пренатальное
«Мутовчатое» помутнение роговицы	В 1 г.
Желудочно-кишечные нарушения, в том числе тошнота, рвота, понос, запор, боли в животе	В 2 г.
Медленный рост у мальчиков (средняя высота / масса <50-й перцентили)	В 2 г.
Периодические акропарестезии / невропатические боли, вызванные стрессом, теплом, усталостью или физической нагрузкой	В 2 г.
Гипогидроз или ангидроз	В 2,5 г.
Кризисы в виде мучительных невропатических болей, начинающихся обычно в руках или ногах	В 2,5 г.
Непереносимость жары, холода и/или физических нагрузок	В 3,5 г.
Извитость сосудов сетчатки	В 4 г.
Звон в ушах / вертиго	В 4 г.
Снижение скорости клубочковой фильтрации	В 4 г.
Инверсия зубца Т на ЭКГ	В 4 г.
Незначительное поражение клапанов сердца	В 4 г.
Ангиокератомы	В 4,4 г.

рогативой взрослых [11, 12] и хотя оно не опасно для жизни детей, вместе с тем влияет на их состояние здоровья [13].

Пренатальные и неонатальные исследования свидетельствовали о накоплении GL-3 в материнской плаценте, эмбриональных тканях и тканях плода при болезни Фабри [14]. У плодов мужского пола эти скопления обнаруживались в клетках почек, мышечной оболочке кишечника, печени, а с 22 нед беременности – в клетках роговицы [15]. Все это указывает на возможное появление первых симптомов заболевания уже в раннем возрасте (см. таблицу).

Офтальмологические нарушения, выявленные в раннем возрасте, как правило, не влияют на зрение. Типичным симптомом БФ является «мутовчатое» помутнение роговицы (беловатые полосы, спирали, расположенные в поверхностном слое радужки), которое выявлялось у пятерых детей от 0,5 до 4,1 года, расширение и извитость сосудов сетчатки, коррелирующие с тяжестью заболевания у детей [18].

Желудочно-кишечные расстройства. Пациенты в возрасте от 1,0 до 4,1 года предъявляли жалобы на боли и вздутия в животе, тошноту, рвоту, чередование диареи и запоров, что, вероятно, связано с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта в резуль-

тате проявлений вегетативной дисфункции [22, 23].

Рост. Установлено, что болезнь Фабри влияет на темпы роста и наступление половой зрелости у мальчиков. В регистре болезни Фабри было показано, что трое мальчиков в возрасте от 0 до 2 лет и шесть – от 2 до 5 лет находились между 40-й до 50-й перцентилей для роста и массы тела. Единственная девочка до 2 лет попала в 90-ю перцентиль. Средние весо-ростовые показатели пациентов отличались по полу. Шесть мальчиков были между 40-й и 45-перцентилей, три девочки – в 50-й перцентиле. Представленные данные подтверждают вывод о том, что задержки роста являются минимальными в раннем детстве. Однако нарушение роста у детей старшего возраста и подростков, вероятно, является результатом прогрессирования заболевания [11].

Неврологические симптомы у младенцев связаны преимущественно с поражением малых волокон, что приводит к непереносимости физических нагрузок, к формированию болей в руках и ногах, ангидрозу и периодическим острыми кризисами болезни. Дисфункция автономной нервной системы может быть сопутствующей особенностью болезни, вызывая желудочно-кишечные нарушения [24]. Невропатические боли (в том числе хронические и острые) – акропарестезии, это, как правило, мучительные, жгучие боли или боли, вызывающие покалывание, онемение, возникающие преимущественно в ладонях и подошвах стоп, иррадиирующие в проксимальные отделы конечностей, имеющие прерывистый характер и часто провоцирующиеся экстремальными температурами, лихорадкой, усталостью, стрессовыми факторами или физическими упражнениями [25]. Они могут проявляться у детей в возрасте от 2 до 4 лет [11, 17, 19, 20].

Следует подчеркнуть, что у детей младше 5 лет редко проявляется гипо- или ангидроз, однако имеются сообщения об их регистрации у четырех детей в возрасте от 2,5 до 4 лет. Снижение потоотделения приводит к непереносимости жары и физических упражнений. Эти изменения связаны с накоплением Gb-3 в потовых железах и в стенках кровоснабжающих их сосудов [20].

У пациентов в возрасте 8 лет с бессимптомным течением болезни Фабри на МР-томограмме определялось поражение белого вещества головного мозга, данные о проведении исследования у детей младше 5 лет в литературе отсутствуют [26].

Нарушения слуха. Аудиологические симптомы у детей с болезнью Фабри, как правило, связаны с высокочастотной потерей слуха или наличием прерывистого шума в ушах. Слуховые симптомы зарегистрированы только у одного 4-летнего пациента с болезнью Фабри, они включали нарушения слуха, шум в ушах и вертиго [18]. А. Keilmann и соавт. (2009) показали, что анализ аудиограмм у 14 детей раннего возраста с болезнью Фабри свидетельствовал о нормальном слухе [27].

Почечные симптомы. Исследования В. Najafian и соавт. (2011) подтвердили, что отложение липидов в почках начинается с клубочков, о чем свидетельствовала биопсия почек у детей в возрасте 4 лет [21]. Прогрессирующее накопление Gb-3 в эндотелиальных и эпи-

телиальных клетках капсулы Шумлянско-Боумена, эпителиальных клетках дистальных отделов петли Генле, постепенно приводят к нарушению функции почек и снижению их концентрационной способности. Поражение почек у детей раннего возраста сопровождается наличием микроальбуминурии, протеинурии и уменьшением скорости клубочковой фильтрации. В мочевом осадке обнаруживают Gb-3. Среди опубликованных случаев у детей в возрасте до 5 лет есть сообщения о поражении почек у 4-летнего мальчика, которое сопровождалось снижением скорости клубочковой фильтрации до 56 мл/мин/1,73 м² [11]. С учетом редкости значительного снижения скорости клубочковой фильтрации или появления выраженной протеинурии у детей раннего возраста их наличие должно быть показанием для выполнения биопсии почек.

Итогом исследования, проведенного Т. Kanai и соавт. [29], С. Tondel и соавт. [28], явилась необходимость определения концентрации альбумина и креатинина в разовой порции мочи с последующим расчетом альбумин-креатининовой соотношения (альбуминурии в разовой порции мочи), используемого для ранней диагностики и оценки прогрессирования заболевания, при проведении ферментзаместительной терапии [28, 29].

Сердечные симптомы, такие как боль в груди, незначительные изменения со стороны клапанов сердца, увеличение массы левого желудочка (при индексации на размер тела), удлинение интервала PR, инверсия зубца T с указанием изменений реполяризации в грудных отведениях при электрокардиографии были, обнаружены у нескольких детей с болезнью Фабри [16, 30].

В 2013 г. Navránek S. и соавт. описали четырех пациентов до 5-летнего возраста, у двух 4-летних мальчиков на электрокардиограмме определялась инверсия T-волны [16]. Кроме того, L.E. Allen и соавт. [18] сообщили о 4-летнем мальчике с болью в груди и небольшим поражением клапанов, включая регургитацию трехстворчатого и митрального клапанов.

Важно подчеркнуть, что о сердечных симптомах, опасных для жизни пациентов, таких как тяжелая аритмия и сердечная недостаточность, в педиатрической популяции вплоть до подросткового возраста не сообщалось [16].

Дерматологические симптомы. Ангиокератомы представляют собой небольшого размера поверхностные ангиомы, возвышающиеся над поверхностью кожи, темно-красного цвета. Они возникают в результате набухания и локального увеличения давления в поврежденном эндотелиальном слое сосудов кожи. Ангиокератомы обычно появляются в возрасте 5–13 лет и чаще всего располагаются на поверхности тела группами, занимая большую площадь. Количество и размер этих поражений постепенно увеличиваются с возрастом. Ангиокератомы могут встречаться в любой части тела с преимущественной локализацией на бедрах, ягодицах, в паховых областях, нижней части живота и половых органах, а также на слизистых, таких как конъюнктивы, ротовая полость, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный и мочеполовой тракты.

По данным литературы, только у одного пациента (в возрасте 4 лет) имелись видимые ангиокератомы. Наличие их обычно не коррелирует с тяжестью заболевания [20].

Мониторинг детей с болезнью Фабри. Опубликованы основные руководящие принципы и рекомендации по управлению болезнью и мониторингу детей и взрослых с данной патологией [2, 31–33], которые включают:

- Направление пациента к медицинскому генетику и/или специалисту по обмену веществ для базовой оценки симптомов, связанных с болезнью Фабри, наследственности и риска рецидивов.
- Обсуждение анамнеза, клинических проявлений болезни с акцентом на патологию желудочно-кишечного тракта, наличие болей, гипо- или ангидроа, непереносимости тепла и/или холода.
- Определение показателей роста, массы, артериального давления.
- Оценку физикальных данных.
- Сбор наследственного анамнеза.
- Проведение лабораторно-инструментальных методов исследования: электрокардиограмма, эхокардиография, офтальмологическое обследование, определение функции почек (скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурии, альбуминурии и протеинурии), плазменных и/или мочевых GL-3.
- Генетическое консультирование семьи с оценкой риска.
- Диспансерное наблюдение медицинскими работниками, знакомыми с болезнью Фабри, каждые 6–12 мес.
- Разработку комплексного мониторинга и плана лечения, в том числе оценку возможности проведения ферментзаместительной терапии.

Следует подчеркнуть, что план наблюдения и лечения должен быть индивидуальным для каждого больного ребенка. Необходимо персонализировать принципы мониторинга с использованием любой имеющейся информации о членах семьи, оценки состояния здоровья пациента и его генотипа.

Интерпретация биомаркеров у детей раннего возраста затруднена. С. Вагг и соавт. (2009) [34] обнаружили, что концентрация GL-3 в моче у детей в возрасте до 30 дней являлась переменной, ненадежной и могла повышаться даже у здоровых младенцев.

Необходимо отметить о существующей сложности проведения мониторинга пациентов раннего возраста (до 2 лет) с неврологической болью из-за определенного ограничения общения с ними. После 3–4 лет дети начинают лучше говорить и могут объяснить свою боль, хотя и в нетрадиционных словах и фразах («песок в моих ботинках» или «муравьи кусают меня») [35].

Возможно наличие других распространенных сопутствующих жалоб (например, на формирование хронического отита), не связанных с основным заболеванием.

Лечение детей. Проведение ферментзаместительной терапии, внутривенное введение *agalaktosidase-β* (Fabrazyme, Genzyme, Cambridge, MA), было утверждено в США в 2003 г. и в настоящее время доступно

во многих странах мира. Другой препарат, который широко используется при фермент-заместительной терапии в Европе, Канаде, Австралии, *agalsidase-α* (Replagal, Shire Human Genetic Therapies, Lexington, MA).

Клинические испытания доказали эффективность применения *agalsidase-α* и *agalsidase-β* в снижении GL-3 в плазме крови, в эндотелии сосудов почек, коже, сердце. Сообщалось о субъективном уменьшении боли, желудочно-кишечных нарушений, непереносимости жары. Доказана безопасность и эффективность обоих препаратов у детей старше 2,5 лет [11, 20, 25, 28, 36, 37–42].

В результате применения ферментзаместительной терапии сокращалось использование противосудорожных препаратов при нейропатических симптомах и потливости [39].

Следует подчеркнуть, что долгосрочные результаты лечения детей или подростков в настоящее время ограничены, перспективные исследования проводились у пациентов только с 7-летнего возраста в течение 5 лет [28]. Поэтому на данном этапе трудно сделать истинные выводы о долгосрочном воздействии ферментзаместительной терапии, особенно при лечении детей младше 5 лет.

В мировой практике существует широкий диапазон мнений по использованию ферментзаместительной терапии. С одной стороны, ряд специалистов предлагают ее проведение только при поражении органов-мишеней. Возможно, это связано с тем, что родители и практикующие врачи, хотя и избегают длительного назначения лекарственных препаратов детям, а также снизить затраты на лечение и уменьшить инвазивность проводимой терапии [31].

С другой стороны, скрининг новорожденных открыл возможность для осуществления ранней диагностики болезни. Учитывая, что накопление GL-3 является прогрессирующим, а повреждения органов в значительной степени необратимым процессом, все это обуславливает необходимость раннего начала лечения болезни Фабри. В связи с этим другие врачи отстаивают проведение ферментзаместительной терапии уже при первых симптомах заболевания [19, 31, 35, 36].

Представленные данные указывают на то, что в настоящее время отсутствуют четкие указания относительно того, когда проводить ферментзаместительную терапию у детей [11, 43]. Решение о начале терапии должно быть индивидуальным в зависимости от семейного анамнеза, клинического течения заболевания, генотипа и, безусловно, обсуждено с семьей пациента. Однако следует помнить, что ферментзаместительная терапия не излечивает болезнь Фабри, не устраняет потребность в сопутствующих препаратах, не исключает мер предосторожности от воздействия триггеров, запускающих болевой синдром или не исключает проведения постоянного мониторинга [2, 31]. Важно помнить, что такие препараты, как карбамазепин, используемая при акропарестезиях, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, применяемых для уменьшения

уровня протеинурии, и антидепрессанты могут быть назначены детям раннего возраста по показаниям. В настоящее время нет конкретных рекомендаций по диетическим коррекциям или ограничениям активности пациентов раннего возраста с диагнозом болезни Фабри при непереносимости жары [22, 44].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что первые симптомы болезни Фабри могут возникать у детей раннего возраста. Чаще всего у них формируется болевой синдром (акропарестезии), желудочно-кишечные нарушения, особенно периодические боли в животе и диарея, непереносимость жары. Тщательный клинический мониторинг и лечение позволяют избежать повреждения органов-мишеней, а также излишней «медиализации» детей. Несмотря на то что скрининг новорожденных на болезнь Фабри остается спорным, однако там, где он уже реализован, появляется возможность контролировать и лечить пациентов в более раннем возрасте. Однако из-за ограничения корреляций фенотип/генотип, трудно предсказать тяжесть течения заболевания, особенно с новыми миссенс-мутациями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eng C.M., Fletcher J., Wilcox W.R. et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007; 30: 184–92.
2. Eng C.M., Germain D.P., Banikazemi M. et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet. Med.* 2006; 8: 539–48.
3. Inoue T., Hattori K., Ihara K., Ishii A., Nakamura K., Hirose S. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J. Hum. Genet.* 2013; 58: 548–52.
4. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease. *Lancet.* 2008; 372: 1427–35.
5. Hwu W.L., Chien Y.H., Lee N.C. et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A(IVS4+919G>A). *Hum. Mutat.* 2009; 30: 1397–405.
6. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M. et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 31–40.
7. Lin H.Y., Chong K.W., Hsu J.H. et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009; 2: 450–6.
8. Brower A., Hoffman A.J., Thompson B.H., Watson M.S. Utilization of the newborn screening translational research network to advance research and clinical applications. *Mol. Genet. Metab.* 2011; 102: 272.
9. Scott C.R., Elliott S., Buroker N. et al. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *J. Pediatr.* 2013; 163: 498–503.
10. Hopkins P. Missouri's first year experience with full population pilot screening for Pompe, Gaucher, Fabry and Hurler disorders using digital microfluidics methodology. Poster presentation at the 2014 Lysosomal Disease Network WORLD Meeting, San Diego, CA. *Mol. Genet. Metab.* 2014; 111:
11. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr. Res.* 2008; 64: 550–5.
12. Ries M., Gupta S., Moore D.F. et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics.* 2005; 115: e344–55.
13. Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al. FOS European Investigators. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 86–92.
14. Thurberg B.L., Politei J.M. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Hum. Pathol.* 2012; 43: 610–4.

15. Vedder A.C., Strijland A., 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: 106–11.
16. Havranek S., Linhart A., Urbanova Z., Ramaswami U. Early cardiac changes in children with anderson-fabry disease. *JIMD Rep.* 2013; 11: 53–64.
17. Liu Y.P., Huang Y., Wang Q. et al. A boy with Fabry disease with the onset at the age of four. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2013; 45: 307–11.
18. Allen L.E., Cosgrave E.M., Kersey J.P., Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. *Br. J. Ophthalmol.* 2010; 94: 1602–5.
19. Bouwman M.G., de Ru M.H., Linthorst G.E., Hollak C.E., Wijburg F.A., van Zwieten M.C. Fabry patients' experiences with the timing of diagnosis relevant for the discussion on newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 2013; 109: 201–7.
20. Ramaswami U., Parini R., Kampmann C., Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years. *Acta Paediatr.* 2011; 100: 605–11.
21. Najafian B., Svarstad E., Bostad L. et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011; 79: 663–70.
22. Burlina A.P., Sims K.B., Politei J.M. et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol.* 2011; 11: 61.
23. Concolino D., Rapsomaniki M., Disabella E. et al. Co-existence of Phenylketonuria and Fabry disease on a 3 year-old boy: case report. *BMC Peds.* 2010; 10: 32–4.
24. Geevasinga N., Tchan M., Sillence D., Vucic S. Upregulation of inward rectifying currents and Fabry disease neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2012; 17: 399–406.
25. Pintos-Morell G., Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168: 1355–63.
26. Cabrera-Salazar M.A., O'Rourke E., Charria-Ortiz G., Barranger J.A. Radiological evidence of early cerebral microvascular disease in young children with Fabry disease. *J. Pediatr.* 2005; 147: 102–5.
27. Keilmann A., Hajioff D., Ramaswami U. FOS Investigators. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2009; 32: 739–44.
28. Tondel C., Bostad L., Larsen K.K. et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 137–48.
29. Kanai T., Yamagata T., Ito T. et al. Foot process effacement with normal urinalysis in classic fabry disease. *JIMD Rep.* 2011; 1: 39–42.
30. Kampmann C., Wiethoff C.M., Whybra C., Baehner F.A., Mengel E., Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 463–9.
31. Wang R.Y., Bodamer O.A., Watson M.S., Wilcox W.R. ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet. Med.* 2011; 13: 457–84.
32. Fabry Registry pediatric minimum recommended schedule of assessment. 2010. http://www.fabrazyme.com/global/freg_schedule_of_assessments.pdf. Accessed. 12 June 2014.
33. Laney D.A., Bennett R.L., Clarke V. et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J. Genet. Couns.* 2013; 22: 555–64.
34. Barr C., Clarke J.T.R., Ntwari A., Drouin R., Auray-Blais C. Fabry disease urinary globotriaosylceramide/creatinine biomarker evaluation by liquid chromatography–tandem mass spectrometry in healthy infants from birth to 6 months. *Mol. Genet. Metab.* 2009; 97: 278–83.
35. Ramaswami U., Stull D.E., Parini R. et al. 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.
36. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S. et al. Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 77–86.
37. Ries M., Clarke J.T., Whybra C. et al. Enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alpha in children and adolescents. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47: 1222–30.
38. Ries M., Clarke J.T., Whybra C. et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics.* 2006; 118: 924–32.
39. Wraith J.E., Tylki-Szymanska A., Guffon N. et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J. Pediatr.* 2008; 152: 563–70, 570.e1.
40. Martin-Suñez I., Suñez-Marrero C. Beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy in a child with Fabry disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64: 995.
41. Germain D.P., Waldek S., Banikazemi M. et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1547–57.
42. Ramaswami U. Fabry disease during childhood: clinical manifestations and treatment with agalsidase alfa. *Acta Paediatr.* 2008; 97(Suppl.): 38–40.
43. Najafian B., Mauer M., Hopkin R.J., Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 679–87.
44. Laney D.A., Peck D.S., Atherton A.M., Manwaring L.P., Christensen K.M., Shankar S.P. et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet. Med.* 2014
45. <http://www.nature.com/gim/journal/vaop/ncurrent/full/gim2014120a.html>

Поступила 28.09.15

Сведения об авторах:

Асанов Алий Юрьевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. медицинской генетики ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; e-mail: aliy@rambler.ru; **Соколов Алексей Альбертович**, доктор мед. наук, проф. каф. Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, 194017, Санкт-Петербург, пр. Энгельса, 50 – 60, e-mail: dr.sokolov@list.ru