© Пічкур Н. О., 2017

УДК:616.5-005-06:616.5-003.817-031.81-056.75

Н. О. ПІЧКУР

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ТА ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХВОРОБИ ФАБРІ

N. O. PICHKUR

THE FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS OF FABRY DISEASE

Центр орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова: *хвороба Фабрі, ген GLA, -галактозидаза А, ДНК-діагностика, скринінг.*
Key words: *Fabry disease, GLA gene, -galactosidase A, DNA diagnostics, screening.*

Резюме. *Мета роботи – визначення клінічних особливостей та молекулярно-генетичних характеристик пацієнтів з хворобою Фабрі (ХФ) для оптимізації послідовності діагностичних заходів.*

Об'єкт і методи. У 120 осіб чоловічої статі з акропарестезіями, які звернулися до Центру орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» в 2002-2016 роки, проведено співставлення клінічних особливостей та визначено активність лізосомного ферменту -галактозидази А в гомогенаті лейкоцитів периферійної крові. При низьких рівнях ферменту проведено каскадний сімейний скринінг (8 осіб) та молекулярно-генетичний аналіз на наявність мутації в гені GLA.

Результати. Зниження активності -галактозидази А в межах 0,5-12,6 нМ/мг/год (з медіаною 2,0 нМ/мг/год) встановлено в 9-ти випадках (7,5%). У всіх цих пацієнтів були присутні додаткові клінічні ознаки (ангіокератоми, гіпертрофічна кардіопатія, грубі риси обличчя, обтяжений родовід). Молекулярно-генетичний аналіз підтвердив наявність мутацій, пов'язаних з геном GLA, в тому числі 2 мутації (c.739_740delAA та C.945_946delinsTTGA) виявлено вперше. Скринінг родичів-жінок з першим ступенем спорідненості виявив аналогічні мутації у 6 з 8-ми обстежених родин, однак рівень активності -галактозидази А в лейкоцитах був зменшений тільки у 4-х з них.

Заключення. Мультисистемність ураженням та різноманітність клінічних ознак ХФ ускладнює своєчасний діагноз. Збільшує можливість діагностики ХФ розширений скринінг серед хворих з нирковою недостатністю, патологією серця, ішемічними інсультами в анамнезі. Високоефективним по виявленню мутацій є застосування каскадного сімейного скринінгу у родичів хворих на ХФ. Включення в групу ризику осіб з хронічними захворюваннями, обтяженим родоводом, акропарестезіями та додатковими можливими при ХФ клінічними ознаками зменшує коло пацієнтів для подальшого високовартісного обстеження і оптимізує діагностику захворювання.

Summary. *The aim of the study was to determine the clinical features and molecular genetic patterns of patients with Fabry disease (FD) to optimize the diagnostic stepwise.*

Object and methods. The comparison of clinical features was performed and the activity of lysosomal enzyme α-galactosidase A in the peripheral blood leukocyte homogenate was studied in 120 male with the neuropathic pain or acroparesthesia who contacted the Center of Orphan Diseases of NSCH "Ohmatdyt" in years 2002-2016. The cascade family screening (in 8 people) at low enzyme levels and molecular genetic analysis for the presence of mutations in the GLA gene were performed.

Пічкур Наталя Олександрівна
pichkurnat@mail.ru

Results. The activity of -galactosidase A was decreased (range 0.5-12.6 nM/mg/h with median 2.0 nM/mg/h) in nine cases (7.5%). All these patients had additional clinical signs (angiokeratoma, hypertrophic cardiomyopathy, coarse facial features, and compromised family tree). The diagnosis of FD were confirmed by the molecular genetic analysis in the GLA gene; there were identified two new mutations (p.739_740delAA and C.945_946delinsTTGA). The other mutations in 6 out of 8 examined families were revealed by the screening of the first kinship degree female relatives, but the activity of -galactosidase A in leukocytes was only reduced in 4 of them.

Conclusion. The multisystem lesions and the difference in the clinical signs of FD complicate the timely formulation of diagnosis. Selective screening among patients with renal insufficiency, cardiac pathology, and ischemic stroke in the anamnesis increases the possibility of FD diagnosis. Cascade family screening of FD patients relatives is highly effective in identification new patients with non-classical form of FD. Inclusion in the selective group of persons with chronic diseases, compromised pedigree, acroparesthesia and additional FD probable clinical signs reduces the range of patients for further high-cost testing and optimizes the diagnosis of FD.

ВСТУП. Хвороба Фабрі (ХФ) або хвороба Андерсона-Фабрі (MIM 31500) – одна з форм лізосомальних хвороб накопичення, спричинена мутаціями в гені GLA, який контролює фермент α-галактозидазу А. Зниження активності α-галактозидази А призводить до накопичення нейрональних глікосфінголіпідів та інших негідролізованих субстратів у різних типах клітин: епітеліальних клітинах канальців нирок, міокарда, фіброцитах клапанів серця, ендотелії кровоносних судин, нейронах, гангліях і клітинах гладенької мускулатури [3]. Вперше ХФ була описана у 1898 році незалежно двома лікарями – J. Fabry та W. Anderson. J. Fabry спостерігав нодулярну пурпуру у 13-річного хлопчика, у якого згодом виникла альбумінурія. Він класифікував цей стан як один з варіантів дифузної ангіокератоми. Того ж року W. Anderson описав 39-річного чоловіка з ангіокератомою, протеїнурією, деформацією пальців рук, варикозним розширенням вен і лімфатичним набряком. В наступному, після визначення структури жирів, що накопичувалися, захворювання було віднесене до групи сфінголіпідозів [11]. Встановлено, що ХФ успадковується за Х-зчепленим типом. Ген GLA картований на довгому плечі хромосоми Х, у локусі Xq22. За даними бази мутацій у людини (Human Gene Mutation Data base), у гені GLA виявлені понад 600 різних мутацій [10].

Діагностику ХФ – мультисистемного захворювання з проградієнтним перебігом - ускладнює не специфічні клінічні ознаки, зокрема, больовий синдром та шлунково-кишкові розлади. Захворюванню притаманний значний клінічний поліморфізм навіть у членів однієї родини. Виділяють класичну форму ХФ з мультиорганністю ураження та атипову, більш «м'яку», за якої страждає переважно одна система органів (серце, нирки або судини головного мозку). Класична форма маніфестує в осіб чоловічої статі у віці 4–5 років, її перші ознаки – це періодичний біль переважно у дистальних відділах верхніх і нижніх кінцівок (акропарестезії). Крім того, батьки звертають увагу на зменшення потовиділення у дитини або повну його відсутність (гіпо- або ангідроз), періодичне підвищення температури тіла, погану адаптацію до спеки та холоду. З віком хворого частота, інтенсивність і тривалість нападів болю збільшуються; пацієнт погано переносить фізичне навантаження, що, в свою чергу, значно погіршує якість його життя. Зазвичай у пре- і пубертатному періоді виявляють ураження інших органів і систем: шкіри, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, сечової та центральної нервової системи. Виникають ангіокератоми різного розміру з переважною локалізацією у нижній половині тіла (від пупкового кільця до колін) [2]. Нерідко виявляють помутніння рогівки та кришталика. Хворий часто скаржиться на порушення функції шлунково-кишкового тракту (нудоту, біль у животі, діарею). У віці 18–20 років з'являються ознаки гіпертрофічної кардіопатії, порушення ритму серця, напади стенокардії, можливий розвиток інфаркту міокарда [7, 11]. Типовими є головний біль та запаморочення; іноді виникає нейросенсорна приглухуватість, не виключені інсульти. Родичі звертають увагу на зміну поведінки хворого (депресія, дратівливість, нетерпимість тощо). Важливою ознакою класичної форми ХФ є пошкодження нирок з прогресуючою нирковою недостатністю [4, 7, 20].

У осіб жіночої статі ХФ частіше представлена менш важкою клінічною картиною і маніфестує пізніше (як правило, на 5–10 років) [8]. Для жінок - гетерозиготних носіїв ХФ характерне, на відміну від інших Х-зчеплених захворювань, так зване маніфестне носійство, при якому виявляють окремі прояви або майже розгорнуту клінічну картину захворювання за рахунок пенетрантності, що сягає 70%. Найбільш поширене пояснення цього феномену - нерівномірна інактивація Х-хромосоми, проте останніми роками широко обговорюють інший механізм, пов'язаний з особливостями розподілу і транспорту ферментів лізосом [2, 3].

Через відмінності клінічної картини хворі на ХФ звертаються до різних спеціалістів, отримують різноманітні діагнози (ниркова недостатність, полінейропатія, ішемічний інсульт, ішемічна хвороба серця (стенокардія, порушення серцевого ритму), катаракта), але захворювання так і залишаються нерозпізнаними [1, 2]. Окремі спеціальні дослідження серед пацієнтів з криптогенними інсультами, гіпертрофічною кардіопатією, нирковою недостатністю виявив високу частоту ХФ [9, 17, 21]. В минулі роки поширеність ХФ було оцінено приблизно як 1 до 117 000 населення [16, 19],

однак впровадження в окремих країнах масового скринінгу новонароджених збільшило цю цифру від 1:7057 до 1:1300 новонароджених [6, 7, 8, 13, 14].

Діагноз ХФ підтверджує біохімічне дослідження: зниження активності лізосомного ферменту -галактозидази А в плазмі, лейкоцитах, сироватці крові або культурі фібробластів шкіри. Однак зниження активності α-галактозидази А відбувається і за наявності алеллю псевдодефіциту [23]. Для подальшого уточнення діагнозу та при гетерозиготному носійстві (у жінок) необхідним є молекулярно-генетичне дослідження (ДНК-діагностика) [24]. Нажаль за результатами біохімічного та молекулярно-генетичного обстеження неможливо передбачити спектр клінічних проявів захворювання, ступінь їх вираженості – за однакових генетичних характеристик є вірогідність розвитку як класичної форми ХФ, так і атипової, з м'яким перебігом [3]. Після підтвердження діагнозу ХФ у конкретного хворого при опитуванні родичів пробанда звичай виявляють не менше 5-ти осіб з родоводу, які потребують додаткового обстеження через високу вірогідність захворювання [2].

Для лікування ХФ розроблено цілий спектр патогенетичних методів, своєчасне застосування яких сприяє стабілізації показників функції нирок, зменшенню розмірів лівого шлуночка серця, суттєво пом'якшує больовий синдром та покращує якість життя [12]. Найбільш поширена – замісна терапія, що базується на введенні рекомбінантного ферменту – людської α-галактозидази А: в Україні зареєстровані агалзидаза бета (Фабразим, Genzyme Corp., Boston, USA) та агалзидаза альфа (Реплагал, Shire Human Genetic Therapies, Boston, USA). Іншим методом, спрямованим в майбутнє, є застосування молекулярних шаперонів [15]. Відомо, що мутації, асоційовані з важкою мультиорганною патологією при ХФ, локалізуються в активних сайтах α-галактозидази А або амінокислотних залишках в глибині його білкової молекули, тоді як мутації в амінокислотах, розташованих на поверхні білка спричиняють виникнення атипових (м'яких) форм захворювання. При таких віддалених від активного центру мутаціях з меншими структурними змінами ферменту (до 45% з визначених сьогодні) білок зберігає функціональну активність, але швидко руйнується в ендоплазматичному ретикулумі і не досягає лізосом [5]. Просторова корекція -галактозидази А, яку виконують шаперони, дає змогу ферменту досягти лізосом без внутрішньоклітинного руйнування [22]. З урахуванням зазначеного вище, визначення генетичних особливостей ХФ допомагає провести селекцію пацієнтів для індивідуалізації програми терапії, з точковим впливом молекулярними шаперонами.

МЕТА роботи: визначення клінічних особливостей та молекулярно-генетичних характеристик пацієнтів з ХФ для оптимізації послідовності діагностичних заходів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. На першому етапі дослідження було обстежено 120 осіб чоловічої статі (вік від 9 до 37 років), які звернулися до Центру орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» в 2002-2016 роки. Критерієм включення була наявність больового синдрому по типу акропарестезій, що дало підстави для підозри на ХФ. Додатково у кожному випадку визначено хоча б одну з ознак: ангіокератоми, гіпертрофічна кардіопатія, грубі риси обличчя, обтяжений родовід (ранні інфаркти, ниркова недостатність, ранні інсульти).

Всім учасникам виконано ферментодіагностику: активність лізосомного ферменту α-галактозидази А визначено в гомогенаті лейкоцитів периферійної крові (медико-генетична лабораторія НДСЛ «Охматдит») за модифікованим протоколом [22] з використанням плашечного аналізатора Wallac Victor TM 1420 Multilabel Counter (Perkin Elmer, Турку, Фінляндія), референтні значення для активності ферменту - 43,2-67,0 нМ/мг/год.

На другому етапі дослідження було проведено каскадний сімейний скринінг - обстежено родичів жіночої статі тих хворих, у яких активність α-галактозидази А була низькою (перший ряд спорідненості – 7 матерів та 1 сестра).

Всім учасникам другого етапу (за виключенням однієї особи) та чоловікам зі зниженням активності ферменту проведено молекулярно-генетичний аналіз для виявлення мутації в гені GLA (лабораторія Archimed Life Science GmbH, Відень, Австрія; лабораторія спадкових захворювань обміну речовин МГНЦ РАМН, Москва, РФ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Визначено зниження активності α-галактозидази А у 9-ти випадках (7,5% від усіх пацієнтів з акропарестезіями) (таблиця 1). Рівень активності ферменту знаходився в межах 0,5-12,6 нМ/мг/год (з медіаною 2,0 нМ/мг/год).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів з ХФ (чоловіки, класична форма)

№ пацієнта (код)	Вік (роки)		Клінічні особливості (додатково до акропарестезії)	Активність α-галактозидази А (нМ/мг/год)	Мутація в гені GLA
	дебют захворювання	підтвердження діагнозу			
1 (ТВ)	6	24	ангіокератоми, порушення терморегуляції, гіпогідроз, біль у животі, огрубіння рис обличчя, протеїнурія, хронічна обструктивна хвороба легень	1,4	не досліджували

Продовження таблиці 1

№ пацієнта (код)	Вік (роки)		Клінічні особливості (додатково до акропарестезії)	Активність α-галактозидази А (нМ/мг/год)	Мутація в гені GLA
	дебют захворювання	підтвердження діагнозу			
2 (ТА)	5	9	ангіокератоми, порушення терморегуляції, гіпогідроз, огрубіння рис обличчя, протеїнурія	1,1	не досліджували
3 (ГО)	6	11	ангіокератоми, порушення терморегуляції, гіпогідроз, огрубіння рис обличчя, протеїнурія	5,3	p.Arg227*
4 (КО)	5	15	порушення терморегуляції, біль у животі, огрубіння рис обличчя, вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом	1,2	p.Arg227*
5 (СД)	5	16	порушення терморегуляції, біль у животі, огрубіння рис обличчя, протеїнурія, вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом, гіпертрофічна кардіопатія, ішемічний інсульт	12,6	c.739_740delAA
6 (КІ)	12	19	ангіокератоми, протеїнурія	2,0	c.945_946delinsTTGA
7 (ГД)	7	20	ангіокератоми, порушення терморегуляції, гіпогідроз, біль у животі, огрубіння рис обличчя, протеїнурія	2,7	p.Arg301*
8 (ГЛ)	8	18	порушення терморегуляції, гіпогідроз, огрубіння рис обличчя, протеїнурія	2,0	p.Cys142Arg
9 (ВР)	14	33	ангіокератоми, порушення терморегуляції, гіпогідроз, огрубіння рис обличчя, протеїнурія	0,5	p.Arg220*

У цих пацієнтів перші ознаки захворювання були зафіксовані у віці від 5 до 14-ти років (медіана 6 років), однак підозра на ХФ з'явилася та діагноз було підтверджено біохімічно у віці від 9 до 33 років (медіана 18 років). При цьому два пацієнти були з однієї родини і обстеження старшого було ініційовано через підтверджений діагноз молодшого брата (пацієнти №1 (ТВ) та №2 (ТА)).

Початковими клінічними проявами були акропарестезії, які пацієнти описували як пекучий біль, відчуття заніміння або поколювання, з переважною локалізацією у кистях і стопах, що посилювалися при помірному фізичному навантаженні та підвищенні температури навколишнього середовища.

З часом у всіх хворих у різній послідовності виникали інші ознаки, характерні для ХФ. Ступінь їх проявів відрізнялася. Зокрема типові ангіокератоми (локалізація на тулубі та стегнах) спостерігали тільки в 3-х випадках, в тому числі у одного з них була залучена шкіра долоні (рис. 1). Однак у інших висип був тільки в ділянці пупка, що унеможливило їх виявлення без направленого обстеження.

Рис. 1. Ангіокератоми при ХФ, пацієнт №3 (ГО).

Порушення потовиділення, притаманне класичній формі ХФ у вигляді ангідрозу з порушенням терморегуляції [12], виявлено тільки у 3-х хворих, хоча додаткове опитування визначило гіпогідроз ще у 3, а порушення терморегуляції – ще у 5-ти обстежених. В 5 випадках хворі з дитинства відзначали багаторазові епізоди гіпертермії або тривалий субфебрилітет, у 3-х з них диференційний діагноз проводили з системними захворюваннями сполучної тканини. В одного чоловіка, при приєднанні абдомінального синдрому, виключали гострий апендицит.

Загалом хворі часто скаржилися на біль в животі, але в 4-х випадках – це був гострий біль з підліткового віку, ймовірніше за все спричинений ураженням периферичної нервової системи внаслідок накопичення церамідтригексозиду в аксонах нейронів, задніх корінцях спинномозкових гангліїв і судинах нервів [18].

Таке розмаїття клінічних симптомів призводило до помилкових первинних діагнозів (ревматоїдний артрит, ревматична лихоманка, артрит, еритроміалгія, синдром Рейно), що збігається з даними літератури щодо ХФ [2].

Поряд з цими типовими симптомами у 8 осіб було виявлено дизморфічні особливості обличчя, також описані при ХФ: виступаюча масивна нижня щелепа і надбрівні бугри, товсті губи, грубі риси обличчя (зовнішній вигляд, який нагадує хворих на акромегалію).

З ранніх проявів ХФ також слід відзначити помірну протеїнурію – до 44% випадків у чоловіків і 33% у жінок, рівень якої не перевищує 1 г/добу (зазвичай – ще нижче), і не супроводжується іншими лабораторними змінами та уповільненням швидкості клубочкової фільтрації [21]. В нашому дослідженні у 7 хворих з дитячого віку визначали протеїнурію в межах 0,033-0,33 г/л, ще у одного вона сягала 0,6 г/добу (підліток стояв на обліку у нефролога з діагнозом хронічний гломерулонефрит, ізольований сечовий синдром). В жодному випадку за період спостереження не документовано порушення функції нирок.

Клінічних симптомів з боку серця (гіпертрофія міокарду, що прогресує, порушення провідності, аритмії) у більшості пацієнтів не було, тільки у одного діагностовано ознаки гіпертрофічної лівошлуночкової кардіопатії, а в 2-х випадках встановлено діагноз вегето-судинної дистонії за гіпертонічним типом.

Тривалість періоду до встановлення діагнозу ХФ залежала від строку формування повного клінічного фенотипу, через який з'явилося припущення щодо мультисистемності захворювання. В окремих спостереженнях при діагностиці допоміг аналіз родоводу: ХФ мала сімейний характер у 2 з 8 родин з достовірними генеалогічними даними (67%). Найбільш показовим був родовід сім'ї пацієнта №4 (КО) з чотирма хворими у трьох поколіннях. Два рідних дядька пробанда по материнській лінії мали клінічну картину ХФ з переважним ураженням нирок, рідна бабуся пробанда страждала на гіпертермію і померла у віці 60 років внаслідок інсульту. Після встановлення діагнозу безпосередньо у цього хворого, виконано обстеження у частини родичів по материнській лінії: на даний момент діагноз ХФ було підтверджено у двоюрідного брата по материнській лінії (родина проживає закордоном). Складання та аналіз родоводів поряд з клінічним і лабораторним дослідженням має бути «золотим» стандартом діагностики цього рідкісного спадкового захворювання. Таким чином, підтверджено ефективність каскадного сімейного скринінгу.

При обстеженні родин хворих чоловіків було діагностовано феномен маніфестного носійства у 2 матерів та рідної сестри одного із пацієнтів. Клінічна картина ХФ у жінок (клінічний випадок №7) відзначалась проявами больового нейропатичного синдрому, а в іншому випадку (клінічний випадок №4) - переважним ураженням серцево-судинної системи (кардіальний тип ХФ) (таблиця 2).

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів з ХФ (жінки, атипова форма з маніфестним носійством)

Код учасника та спорідненість з пацієнтом	Мутація в гені GLA	Активність α-галактозидази А (нМ/мг/год)	Клінічні особливості ХФ
ТН, мати пацієнта №1 (ТВ) та №2 (ТА)	не досліджували	45,2	відсутні
ГН, мати пацієнта №3 (ГО)	p.Arg227*	40,9	інфаркт міокарду (52 роки)
ПН, мати пацієнта №4 (КО)	p.Arg227*	21,0	акропарестезії, ангіокератоми, гіпертрофічна лівошлуночкова кардіоміопатія, AV блокада 1 ст., синусова брадикардія, артеріальна гіпертензія

Продовження таблиці 2

Код учасника та спорідненість з пацієнтом	Мутація в гені GLA	Активність α-галактозидази А (нМ/мг/год)	Клінічні особливості ХФ
СН, мати пацієнта №5 (СД)	не виявлена	54,0	відсутні
КМ, мати пацієнта №6 (КІ)	C.945_946delinsTTGA	46,5	відсутні
ГГ, мати пацієнта №7 (ГД)	p.Arg301*	23,0	акропарестезії, полінейропатія
ГС, сестра пацієнта №7 (ГД)	p.Arg301*	18,0	акропарестезії, полінейропатія
ГО, мати пацієнта №8 (ГЛ)	p.Cys142Arg	32,0	відсутні

Примітка. Мати пацієнта №9 (ВР) не була обстежена.

Активність α-галактозидази А в лейкоцитах жінок з родин хворих змінювалася в діапазоні від 18 до 54 нМ/мг/год (медіана: 36,5 нМ/мг/год) і була зниженою у 4-х матерів пацієнтів та однієї сестри (див. табл. 2).

Молекулярно-генетичний аналіз виконано в 7 родинах з підтвердженим біохімічно діагнозом ХФ (ДНК дослідження не проведено тільки в родині пацієнтів №1 та №2 (брати ТВ та ТА)). Мутації в гені GLA виявлені у 6-ти жінок з першим ступенем спорідненості з 7 обстежених сімей.

Всі виявлені мутацій в гені GLA у наших хворих та їх родичів за чисельністю, переважною локалізацією і типом узгоджуються з результатами молекулярно-генетичних досліджень в інших країнах [2]. Більшість мутацій було представлено однонуклеотидними замінами (міссенс-мутації - 4, нонсенс-мутації – 1); у двох пацієнтів встановлено делеції кількох нуклеотидів. Мутація Arg227*, яку відносять до «гарячих точок», що обумовлює розвиток класичної форми ХФ, виявлена у двох пацієнтів-чоловіків та їх матерів. Дві мутації (c.739_740delAA та C.945_946delinsTTGA) раніше не були описані в генетичних базах даних. В родині пацієнта №5 мутація виникла вперше. Загалом частота нових мутацій при ХФ може складати до 3–10% спостережень, як і при інших Х-зчеплених рецесивних захворюваннях [3]. Генофенотипові характеристики пацієнта №5 (СД) (див. табл. 1 та 2) з цією унікальною мутацією мали особливості - класична форма ХФ поєдналася з ранніми проявами ураження центральної нервової системи та серцево-судинної системи: не було ангіокератом, але хворий страждав на виражені тривалі больові кризи (в тому числі і на фоні замісної терапії ферментами), були наявні ознаки гіпертрофічної лівошлуночкової кардіопатії, вегето-судинної дистонії за гіпертонічним типом, а у віці 17 років розвинувся ішемічний інсульт.

Виявлені мутації відповідно до локалізації в гені GLA призводили до структурних порушень: місенс-мутації руйнували еволюційно консервативні амінокислоти; мутації в положенні 227 і 220 зачіпали лігандзв'язуючий сайт α-галактозидази А, зменшуючи її функціональну активність; заміна аргініну на цистеїн у положенні 301 і заміна цистеїну на аргінін в положенні 142 (амінокислот, що беруть участь в утворенні дисульфідних зв'язків) змінювали просторову конформацію білку. Діагностовані генотипи були причиною розвитку важкої класичної форми ХФ у наших пацієнтів. Сподіваємося, що ідентифікація цих генетичних особливостей доповнить механізми формування ХФ та сприятиме індивідуалізації терапії в майбутньому.

ЗАКЛЮЧЕННЯ. Мультисистемність ураження та різноманітність клінічних ознак ХФ ускладнює своєчасний діагноз.

Локалізація та структура мутацій, пов'язаних з геном GLA, впливає на формування клінічної форми при ХФ.

Наявність обтяжених генеалогічних даних, які визначає аналіз родоводу (згадка про випадки ниркової недостатності переважно у чоловіків, серцево-судинні захворювання, ішемічні інсульти у родичів, особливо по материнській лінії). Кожному віковому періоду притамані особливості клінічної картини ХФ залежно від статі пацієнта: для дитячого віку – це неспецифічні больові синдроми, у старших чоловіків – домінування класичної форми, у жінок – атипові форми за кардіальним типом. Високоефективним підходом в діагностиці ХФ, зокрема не типових форм, є застосування каскадного сімейного скринінгу в родинах хворих на ХФ.

Формування селективних груп хворих за наявності хронічних захворювань (ХХН, гіпертрофічної кардіопатії, епізодів ішемічних інсультів в анамнезі), обтяженого родоводу, акропарестезій та додаткових клінічних ознак, а саме – ангіокератом, порушення терморегуляції, гіпогідрозу, болю у животі, огрубінні рис обличчя, протеїнурії, можливих при ХФ, зменшує коло осіб для подальшого високовартісного (біохімічного та генетично-молекулярного) обстеження та оптимізує діагностику захворювання.

ВДЯЧНІСТЬ. Автор висловлює щиру подяку співробітникам та завідуючій медико-генетичної лабораторії НДСЛ «Охматдит» д. б. н. Ольхович Н. В., співробітникам лабораторії Archimed Life Science GmbH (Відень, Австрія), лабораторії спадкових захворювань обміну речовин МГНЦ РАМН Російської Федерації (Москва, РФ), компанії Джензайм у складі Санофі, а, також, всім лікарям, які направляли хворих на консультацію до Центру орфанних захворювань, пацієнтам та їх родинам за участь у дослідженні.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Burlina A.* The Central Nervous System Involvement in Fabry Disease. A Review / A. Burlina, J. Politei // J. Inborn Errors of Metabolism and Screening. – 2016. - Vol. 4. - P. 1–7.
2. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry / R. J. Hopkin, J. Bissler, M. Banikazemi [et al.] // Pediatr. Res. – 2008. - Vol. 64. – P. 550–555.
3. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease / E. M. Maier, S. Osterrieder, C. Whybra [et al.] // Acta Paediatr. Suppl. – 2006. - Vol. 95. – P. 30–38.
4. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry / A. Ortiz, B. Cianciaruso, M. Cizmarik [et al.] // NDT. – 2010. – Vol. 25. – P. 769–775.
5. Fabry disease: Identification of 50 novel α-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations / J. Shabbeer, M. Yasuda, S. D Benson, R. J. Desnick // Hum. Genomics. – 2006. – Vol. 2. – P. 297–309.
6. Fabry disease in children: a federal screening programme in Russia / L. S. Namazova-Baranova, A. A. Baranov, A. A. Pushkov, K. V. Savostyanov // Eur. J. Pediatr. – 2017. – Vol. 176. – P. 1385-1391.
7. Genetic screening of Anderson-Fabry disease in probands referred from multispecialty clinics / V. Favalli, E. Disabella, M. Molinaro [et al.] // J. Amer. College Card. – 2016. – Vol. 68. – P. 1037-1050.
8. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening / M. Spada, S. Pagliardini, M. Yasuda [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2006. – Vol. 79. – P. 31-40.
9. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population / H. Y. Lin, K. W. Chong, J. H. Hsu [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2009. – Vol. 2. – P. 450-456.
10. Human Gene Mutation Data base [Internet]. – Available from: http://www.hgmd.cf.ac.uk/Fabry.
11. Lysosomal storage disorders. A practical guide / ed. A. Mehta, B. Winchester. – Hoboken: Wiley-Blackwell, 2012. - 58 p.
12. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages / S. M. Rombach, B. E. Smid, G. E. Linthorst [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2014. – Vol. 37. – P. 341-352.
13. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain / C. Colon, S. Ortolano, C. Melcon-Crespo [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2017. – Vol. 176. – P. 1075–1081.
14. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study / T. Inoue, K. Hattori, K. Ihara [et al.] // J. Hum. Genet. – 2013. – Vol. 58. – P. 548–552.
15. Pharmacological chaperones as therapeutics for lysosomal storage diseases / R. E. Boyd, G. Lee, P. Rybczynski [et al.] // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56. . 2705-2725.
16. *Poupětová H.* The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations / H. Poupětová, J. Ledvinová, L. Berná // J. Inherit. Metab. Dis. - 2010. - Vol. 33. - P. 382–396.
17. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study / A. Rolfs, T. Bottcher, M. Zschiesche [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1794–1796.
18. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment / J. M. Politei, D. Bouhassira, D. P. Germain [et al.] // CNS Neurosci. Ther. – 2016. – Vol. 22. – P. 568–576.
19. Prevalence of lysosomal storage disorders / P. J. Meikle, J. J. Hopwood, A. E. Clague, W. F. Carey // JAMA. - 1999. - Vol. 281. - P. 249–254.
20. Screening, diagnosis, and management of patients with fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Jutcomes" (KDIGO) controversies conference / R. Schiffmann, D. A. Hughes, G. E. Linthorst [et al.] // Kidney International. – 2017. – Vol. 91. – P. 284-293.
21. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: Identification of new case with novel mutation / I. Okur, F. Ezgu, G. Biberoglu [et al.] / Gene. – 2013. - Vol. 527. - P. 42-47.
22. *Suzuki Y.* Chaperone therapy update: Fabry disease, GM1-gangliosidosis and Gaucher disease / Y. Suzuki // Brain Dev. – 2013. – Vol. 35. – P. 515-523.
23. Systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance / L. van der Tol, B. E. Smid, B. J. Poorthuis [et al.] // J. Med. Genet. – 2014. – Vol. 51. – P. 1-9.
24. *Wenger D. A.* Screening for lysosomal disorders / D. A. Wenger, C. Williams // In: Techniques in diagnostics of human biochemical genetics: A Laboratory Manual. – NY : Wiley-Liss, 1991. – 646 p.

Надійшла до редакції 27.11.2017
Прийнята до друку 08.12.2017