

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С.469.
2. Балмагамбетова Г.Н., Айдымбекова А.Б., Мамитниязова А. и др. Клинические случаи редко встречающихся форм внематочной беременности // Вестник КазНМУ. – 2016. – №1. – С.20-23.
3. Гинекология: Учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С.708-730.
4. Jukic A.M., Baird D.D., Weinberg C.R., et al. Length of human pregnancy and contributors to its natural variation. // *Reprod.* – 2013. – Vol. 28. №10. – P.2848-2855.

## REFERENCES

1. Obstetrics: Tutorial / Ed. V.E. Radzinsky, A.M. Fuchs. – Moscow: Geotar-media, 2016. – P.469. (in Russian)
2. Balmagamebetova G.N., Aidymbekova A.B., Mamitnijazova A., et al. Clinical cases of rare forms of ectopic pregnancy // *Vestnik KazNMU.* – 2016. – №1. – P.20-23. (in Russian)
3. Gynecology: Tutorial / Ed. V.E. Radzinsky, A.M. Fuchs. – Moscow: Geotar-media, 2014. – P.708-730. (in Russian)
4. Jukic A.M., Baird D.D., Weinberg C.R., et al. Length of human pregnancy and contributors to its natural variation. // *Reprod.* – 2013. – Vol. 28. №10. – P.2848-2855.

### Информация об авторах:

Флоренсов Владимир Вадимович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, 6664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: florensov.v@yandex.ru; Зуев Василий Анатольевич – заведующий гинекологическим отделением, тел. (3952) 703710, e-mail: zuev.170260@yandex.ru; Горобец Эмилия Алексеевна – старший ординатор, e-mail: emilia97511sofif1@mail.ru; Давыдова Наталья Николаевна – врач акушер-гинеколог отделением, e-mail: d-nn@inbox.ru; Красняк Елена Вячеславовна – врач акушер-гинеколог отделением, e-mail: kraselen88@yandex.ru

### Information About the Authors:

Florensov Vladimir V. – MD, PhD, DSc (Medicine), Head of the Department of Obstetrics and Gynecology Gynecology with the course of children and adolescents Irkutsk State Medical University, Ministry of Health, 6664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: florensov.v@yandex.ru; Zuev Vasily A. – Head of gynecology department Irkutsk Municipal Clinical Hospital № 1, e-mail: zuev170260@yandex.ru; Gorobets Emilia A. – Sr. attending physician, e-mail: emilia97511sofif1@mail.ru; Davydova Natalia N. – obstetrician-gynecologist, e-mail: d-nn@inbox.ru; Krasniak Elena V. – obstetrician-gynecologist, e-mail: kraselen88@yandex.ru

© ВАСИЛЬЕВ Ю.Н., СИМАКОВА Е.П., БЫКОВ Ю.Н. – 2017  
УДК [616-039.42:575.1]-07-08

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОРФАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ – БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Юрий Николаевич Васильев<sup>1</sup>, Елена Петровна Симакова<sup>2</sup>, Юрий Николаевич Быков<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков; <sup>2</sup>Филиал Научно-исследовательский институт клинической медицины «Больница г. Ангарска», гл. врач – Н.Р. Викулова)

**Резюме.** Болезнь Фабри (сфинголипидоз) – это наследственное, мультисистемное заболевание, которое относится к орфанным, и, наряду с поражением нервной системы, проявляется нарушением функции и структуры других систем организма и характеризуется вариабельностью клинических проявлений, прогрессирующим течением, ранней инвалидизацией и смертностью. Сложность диагностики заключается в многообразии симптоматики и необходимостью генетического подтверждения болезни. Представлено клиническое наблюдения диагностики, патогенетической терапии и динамического наблюдения пациента.

**Ключевые слова:** болезнь Фабри; сфинголипидоз; полинейропатия; инсульт; агалсидаз бета; лизосомная болезнь накопления; генная мутация в Xq22.1.

## A CLINICAL CASE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ORPHAN DISEASE – FABRY DISEASE

Y.N. Vasiliev<sup>1</sup>, E.P. Simakova<sup>2</sup>, Y.N. Bykov<sup>1</sup>  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Fabry's disease is a congenital multisystem disease. It is named orphan due to very rare prevalence and is characterized by nervous and other systems' disorders, multiple clinical features, progressing course, high level of disability and mortality. Genetic investigation is an obligate diagnostics of Fabry' disease. A clinical case of diagnostics, pathogenetic treatment and dynamic monitoring of a patients with Fabry disease is presented.

**Key words:** Fabry disease; polyneuropathy; stroke.

Болезнь Фабри – это лизосомная болезнь накопления, впервые описанная в 1898 году Вильямом Андерсеном и Йоханесом Фабри независимо друг от друга. Причина – генная мутация в Xq22.1, вызывающая недостаточность α-глюкозидазы А и накопление субстрата – нейтральных гликофинголипидов, главным образом – глоботриаозилцерамидов. Частота встречаемости в мировой популяции – 1:40000 – 1:117000 среди мужчин, 1:20000 среди женщин [3,5]. Тем не менее, в Иркутской области не зарегистрировано ни одного случая, что может говорить о сложностях диагностики этого заболевания.

В клинической картине чаще всего наблюдаются: гипогидроз (сухость кожи); непереносимость жары, холода и физических нагрузок; утомляемость; помутнение роговицы; психологические отклонения (депрессия); ранние инсульты; транзиторные ишемические атаки; кардиальные симптомы (аритмии, нарушения проводимости, дисфункция клапанов, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, внезапная смерть); периферическая нейропатия (хроническая боль, болевые кризы, парестезия, нарушения чувствительности); нарушения слуха и тиннитус; почечные осложнения (уменьшение

скорости клубочковой фильтрации, протеинурия, хроническая почечная недостаточность); нарушение моторики желудочно-кишечного тракта (спастические боли, диарея, метеоризм, тошнота); ангиокератомы [2,4].

Мы представляем клиническое наблюдение орфанного заболевания – болезнь Фабри.

Больная Е., 1982 г.р. Находилась на лечении гемодиализом с 2011 г., постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) с 2012 г., возврат на гемодиализ осуществлен в 2013 г. Из анамнеза известно, что четко почечного анамнеза нет, проводились медосмотры при поступлении в институт, патологии не отмечалось. Из ранних проявлений болезни Фабри также никаких симптомов не наблюдалось, за исключением того, что в 5-летнем возрасте у пациентки отмечались дизестезии в области ладонных поверхностей кистей, в связи с чем отмечались сложности в выполнении элементарных навыков самообслуживания. Например, «не могла мыть посуду, т.к. холодная вода ощущалась как горячая». В 2009 г. беременность и роды (в срок). При анализе медкарты во время беременности выявлены минимальная протеинурия, незначительная артериальная гипертензия (АГ) (140/90 мм рт.ст.), гиперазотемия (креатинин 124 мкмоль/л). Ухудшение самочувствия с февраля 2011 г., когда после перенесенной ОРВИ отметила нарастание слабости, тошноту, головную боль, рвоту, повышение АД 160/110 мм рт.ст., снижение количества мочи, отёки на лице и нижних конечностях. При обследовании выявлена анемия (гемоглобин 81 г/л), гиперазотемия (креатинин 0,758 ммоль/л, мочевины 25,8 ммоль/л), мочевого синдром (протеинурия 1,6 г/л, микрогематурия). На фоне проводимого лечения состояние прогрессивно ухудшалось, показатели азотемии нарастали. Переведена в нефрологическое отделение. При поступлении состояние крайне тяжёлое, отмечалось прогрессирующее клиническое уремии, подтверждённое гиперазотемией. Диагностирована терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН). С учётом анамнеза, характера мочевого синдрома, на тот момент предположено наличие хронического гломерулонефрита, как причины развития ХПН. 31.03.2011 г. ургентное начало заместительной почечной терапии, осуществлен сосудистый доступ: вено-венозный (2-просветный катетер в левой внутренней яремной вене). 20.04.2011 г. сформирована артериовенозная фистула. Ввиду неудовлетворительной переносимости гемодиализа вследствие неконтролируемой гипертензии, сопровождающейся интенсивной головной болью, принято решение перевести пациентку на ПАПД. Отмечена стабилизация состояния, а именно: достижение оптимального АД на уровне 120-140/90 мм рт.ст., редукция гипотензивной терапии, прирост уровня Hb. С февраля 2013 г. отмечалось снижение АД до 70-60/30-20 мм рт.ст., с развитием слабости, головокружения и потери сознания. На ФГДС выявлены острые язвы антрального отдела желудка, осложнённые перфоративной язвой луковицы 12-перстной кишки с необходимостью экстренного хирургического иссечения язвы, проведено ушивание дефекта. Это потребовало возвращения на гемодиализ ввиду отсутствия функционирующего перитонеального катетера после срединной лапаротомии. Послеоперационный период осложнился флегмоной передней брюшной стенки, которая купирована консервативным лечением. Пациентка занесена в лист ожидания на АТПП, проведён инфекционный мониторинг. В июне 2013 г. лечилась в ПСО ОГАУЗ АГ БСМП с диагнозом: геморрагический инсульт в правой гемисфере (внутри мозговая гематома правой лобно-теменной области) от 04.06.2013 г. Выраженный левосторонний гемипарез. С 24.09.2013 г. присоединились судорожные приступы, вследствие ранее перенесённого ОНМК. После индивидуального подбора противосудорожного лечения (депакин-хроно 900 мг/сут.) последние 3 года эпилептических приступов не наблюдалось. В марте 2014 г. диагностирована опухоль яичника слева 1а клинической группы. Наблюдается у онколога. Неоднократно нахо-

дился на лечении по месту диспансерного наблюдения ввиду усугубления анемии, требующей гемотрансфузий. Кроме этого, трижды отмечались тромбозы артериовенозной фистулы, в настоящее время, сосудистым доступом является диализный 2-просветный катетер.

Проведены дополнительные методы обследования. Биохимические исследования: до гемодиализа: щелочная фосфатаза 117,6 Ед/л, АЛТ 6,8 Ед/л, АСТ 10,8 Ед/л, креатинин 591,2 мкмоль/л, железо 9,0 мкмоль/л, билирубин общий 10,1 мкмоль/л, альбумин 38,3 г/л, кальций 2,22 ммоль/л, мочевины 17,9 ммоль/л, фосфор 1,44 ммоль/л, калий 6,82 ммоль/л, натрий 136,91 ммоль/л, хлор 100,05 ммоль/л; после гемодиализа: креатинин 220,2 мкмоль/л, мочевины 4,1 ммоль/л, калий 4,08 ммоль/л, натрий 132,53 ммоль/л, хлор 92,49 ммоль/л. Коагулограмма: ПТВ 11,90 с, МНО – 1,1, ПТИ – 95,84 %, фибриноген – 3,6 г/л, АПТВ – 38,90 с. Гормональный статус: паратиреоидный гормон – 869 пг/мл; ТТГ – 3,8 мкМЕ/л, дегидроэпандростерон-сульфат – 0,5 мкмоль/л, фолликулостимулирующий гормон – 13,73 ммоль/л, трийодтиронинсвободный – 2,85 пмоль/л, тестостерон – 0,31 нмоль/л, тироксинсвободный – 10,45 пмоль/л, пролактин – 341,9 мкМЕ/мл, лютеинизирующий гормон – 25,02 мМЕ/мл, эстрадиол – 319,9 нмоль/л.

Эхокардиография: симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ. ЭКГ: синусовый ритм, 78 в мин., электрическая ось сердца отклонена влево. УЗИ органов брюшной полости: структурных изменений в паренхиме печени нет, спленомегалия. ФГДС: Поверхностный гастрит. Полные эрозии антрального отдела желудка. Рентгенография: органы грудной клетки без патологии.

Невролог КДП ГБУЗ ИЮКБ: «Состояние после геморрагического инсульта в большом полушарии головного мозга справа (4.06.2013 г.). Артериальная гипертензия 3 риск 4. Левосторонний умеренно выраженный гемипарез. Симптоматическая эпилепсия в форме частых генерализованных тонико-клонических приступов». Невролог-эпилептолог: «Симптоматическая эпилепсия в форме перичино-генерализованных тонико-клонических приступов». Эндокринолог: «Эндемический нетоксический зоб 0 стадии (по ВОЗ) эутиреоз. Дисфункция яичников». Офтальмолог: «Миопический астигматизм обоих глаз. Фоновая ретинопатия и ретинопатия сосудистые изменения. Гипертоническая ангиопатия обоих глаз». Гинеколог: «Доброкачественное новообразование яичников. Анемия тяжелой степени». Ревматолог: «Антифосфолипидный синдром не подтверждён».

Ультразвуковое дуплексное сканирование подвздошных артерий от 24.11.2014 г.: Кровоток в подвздошных артериях симметричный магистрального типа с обычными скоростными характеристиками, обычными спектральными характеристиками и уровнем периферического сопротивления. Внутрисосудистые образования: не лоцируются. Дефектов цветового паттерна не выявлено. Сонографические признаки стеноокклюзирующего поражения подвздошных артерий не выявлены.

МСКТ ангиография аорты от 11.11.2014 г.: Атеросклероз аорты и подвздошных артерий (множественные смешанные атеросклеротические бляшки инфраренального отдела аорты, общих и внутренних подвздошных артерий) без гемодинамических значимых стенозов. Гидроперикард. Вторичные изменения почек, субкапсулярная киста правой почки.

Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография головного мозга от 26.09.2014 г.: киста лобной доли справа (последствие ОНМК), МСКТ органов малого таза от 14.12.2014 г.: МСКТ-признаки опухолей яичников. Умеренное увеличение тазовых, подвздошных лимфоузлов.

Генетический анализ: определён полиморфизм в гене GLA, локализация Xq22, описанного у больного Фабри (rs 3027584 (Воио et al 2011 г.)), а именно, нуклеотидная замена с.-30G > в гене GLA. Диагностирована Болезнь Фабри (почечная и неврологическая патология, мутация гена GLA).

Проведен консилиум с участием врачей – терапевтов, кардиологов, неврологов, нефрологов, врачей диализных центров г. Иркутск и г. Ангарска. Выставлен диагноз: болезнь Фабри (почечная и неврологическая патология, мутация гена GLA). Рекомендована патогенетическая терапия препаратом «Фабразим» (Агалсидаза бета) в дозе 100 мг/месяц. Консультирована профессором В.В. Фоминым по поводу болезни Фабри, с рекомендацией исключить антифосфолипидный синдром. В декабре 2014 г. осмотрена ревматологом, антифосфолипидный синдром не подтвержден.

На протяжении 2015 г. сохранялась умеренная гиперазотемия, преддиализные показатели мочевины составили от 15,2 до 16 ммоль/л, постдиализные показатели от 5,0 до 6,4 ммоль/л. Снижение мочевины на этом фоне неэффективное URR 57,9% (норма  $\geq 65\%$ ), индекс Kt/V составил расчётный/фактический 1,02/1,0 ( $\geq 1,4$ ). Обусловлено малой продолжительностью сеансов гемодиализов до 2 часов ежедневно без применения антикоагулянтов. Подобный режим диализной программы на тот момент вынужденный ввиду высокого риска кровотечения, наличия множественных гематом и длительного периода кровоточивости после удаления фистульных игл. Предприняты неоднократные попытки подбора антикоагулянтных препаратов различного класса с различным периодом полувыведения. Признаки нарушения гемостаза расценены нами, как проявления клиники основного заболевания – болезни Фабри.

С 14.11.2015 г. начато патогенетическое лечение «Фабразимом» (агалсидаза бета) из расчёта 50 кг $\times$ 1 мг/кг=50 мг на 1 введение дважды в месяц.

В динамике состояния на фоне лечения получены следующие результаты:

1. Стабилизировано АД в пределах 120-130/80-90 мм рт.ст. Ранее трудно корригируемая артериальная гипертензия контролировалась приёмом нифедипина пролонгированного действия 20 мг 3 раза в сутки. Только такой режим приёма нифедипина оказывал положительный эффект, несмотря на парадоксальность подобного лечения. Неоднократно безуспешно применялись

различные комбинации антигипертензивных средств. После введения фабразима, пациентке вновь проводился подбор антигипертензивного лечения. При приёме ирбесартана 150 мг 2 раза в сутки достигнут целевой уровень АД 120-130/80-90 мм рт.ст.

2. Прекратились спонтанные кровотечения из носа, половых путей. Количество госпитализаций вследствие кровотечений в сравнении с предыдущим 2015 г. с 2 кратилось до 1 в 2016 г.

3. Течение нефрогенной анемии в течение 2016 г. с улучшением. Колебания гемоглобина на протяжении года составляли от 60 до 106 г/л, на фоне систематического применения синтетических эритропоэтинов и патогенетического лечения. Жидкие формы железа не применялись, ввиду высокого содержания ферритина (Ferr. >1500,0 пг/мл от октября 2016 г.). В декабре гемоглобин 89 г/л. В 2017 г. достигнут целевой уровень гемоглобина (у диализных пациентов целевое значение 100 г/л) и составляет: в январе 2017 г. 102 г/л; в феврале 113 г/л; в марте 112 г/л.

Клиническое наблюдение показывает трудности диагностики орфанного заболевания, а также возможности его патогенетического лечения. Подчеркивается необходимость скрининговой диагностики (опросники, метод сухих пятен крови) [1] для выявления возможных пациентов, особенно перенесших ранний инсульт и имеющих полинейропатические симптомы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 13.12.2016 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов А.Н., Данилов А.Б., Спиринов Н.Н. и др. Болевой синдром – раннее проявление болезни Фабри: новые скрининговые опросники // Manage Pain. – 2016. – №2. – С.2-6.
2. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник практического врача. – 9-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 1024 с.
3. Desnick R., Ioannou Y., Eng C. Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In the Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease / Ed. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P.3733-3774.
4. Schiffmann R., et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy // Nephrol Dial Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P.2102-2111.
5. Wilcox W.R., et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry // Mol Genet Metab. – 2008. – Vol. 93. – P.112-128.

## Информация об авторах:

Васильев Юрий Николаевич – доцент кафедры нервных болезней, Иркутский государственный медицинский университет, к.м. н., 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, (3952)280811, e-mail: yura.v72@mail.ru; Симакова Елена Петровна – врач-нефролог отделения диализа МУЗ ДО НИИ КМ «Больница г. Ангарска», 665838, г. Ангарск, 22 микр./23; Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, e-mail: bykov1971@mail.ru.

## Information About the Authors:

Yuri Vasiliev – Associate Professor of Nervous Diseases ISMU, PhD, MD, Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstania, 1, Irkutsk, Russian Federation, (3952)280811, e-mail: yura.v72@mail.ru; Elena Petrovna Simakova – nephrologist of dialysis department of “Angarsk hospital”, 665838, Angarsk, 22 mc. / 23, Russian Federation; Yuri Bykov – Head of the Department of nervous disease of the ISMU, MD, PhD, DSc, Professor, Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstania, 1, Irkutsk, Russian Federation, (3952)200841, e-mail: bykov1971@mail.ru.

## REFERENCES

1. Danilov A.N., Danilov A.B., Spirin N.N., et al. Bolevoj sindrom – ranee projavlenie bolezni Fabri: novye skringovye oprosniki // Manage Pain. – 2016. – №2. – P.2-6. (in Russian)
2. Levin O.S., Shtul'man D.R. Nevrologija: spravocnik praktičeskogo vracha. – 9-e izd. – Moscow: MEDpress-inform, 2014. – 1024 p. (in Russian)
3. Desnick R., Ioannou Y., Eng C. Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In the Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease / Ed. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P.3733-3774.
4. Schiffmann R., et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy // Nephrol Dial Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P.2102-2111.
5. Wilcox W.R., et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry // Mol Genet Metab. – 2008. – Vol. 93. – P.112-128.