

Д. А. Батлаш, П. Е. Булавская  
**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ФАБРИ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Л. М. Сычик*

*Кафедра биологии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*D. A. Batlash, P. E. Bulavskaya*  
**GENETIC FEATURES OF FABRY DISEASE**

*Tutor: PhD, associate professor L. M. Sychik*

*Department of Biology,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Изучены эпидемиология и генетические аспекты синдрома Фабри, показана необходимость своевременного проведения генетического тестирования GLA-гена в процессе постановки диагноза.

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, ДНК-диагностика.

**Resume.** The epidemiology and genetic aspects of Fabry syndrome are studied, and the need for timely genetic testing of the GLA gene in the process of diagnosis is shown.

**Keywords:** Fabry disease, DNA diagnostics.

**Актуальность.** Синдром (болезнь) Фабри – редкое генетически детерминированное заболевание, которое является частью группы заболеваний, называемых лизо-сомальными болезнями накопления. В мировом регистре в 2008 году находилось 2436 пациентов, из них 253 – лица моложе 18 лет. Распространенность болезни в различных странах мира варьирует в широких пределах (от 1 на 117000 до 1 на 476000 населения), в России - 18 пациентов (6 - в возрасте до 18 лет). В РБ описаны единичные случаи болезни Фабри с кардиологическими проявлениями. Ранняя диагностика заболевания затруднена из-за полиморфной клинической картины, неспецифичности большинства начальных симптомов и малой осведомленности медицинских работников по данной проблеме [3,6].

**Цель:** показать значимость ДНК-диагностики для своевременного выявления синдрома Фабри.

**Задачи:**

1. Изучить причины и механизмы развития синдрома Фабри.
2. Оценить преимущества и эффективность применения ДНК-диагностики в сравнении с другими методами выявления заболевания.

**Материал и методы.** Анализ литературы отечественных и зарубежных авторов с использованием доступных интернет-ресурсов.

**Результаты и их обсуждение.** Болезнь Фабри – наследственное заболевание, обусловленное мутацией в GLA-гене, включая миссенс- и нонсенс-мутации (на долю которых приходится около 93% всех случаев), а также единичные аминокислотные делеции и вставки. Ген GLA состоит из 7 экзонов, которые распределены более чем по 12 тысячам пар нуклеотидов. В GLA - гене закодирована информация об энзиме, называемом альфа-галактозидазой ( $\alpha$ -gal A).  $\alpha$ -gal A ответственен за расщепление

определенного типа липидов – сфинголипида GL-3. Из-за мутации в гене GLA изменяется структура и функция фермента  $\alpha$ -gal A и не происходит расщепление сфинго-липида GL-3, а накопление его в клетках организма. Накопление GL-3 в клетках выстилки кровеносных сосудов в коже, в клетках почек, сердца, нервной системы ведет к симптомам болезни Фабри [1].

Ген GLA картирован на длинном плече X - хромосомы (Xq22.1), поэтому болезнь Фабри является X - сцепленной патологией с неполной пенетрантностью у женщин (это обусловлено инактивацией «здоровой» X - хромосомы во время эмбрионального развития). Примерно в 95% случаях больные наследуют дефектный ген от одного из родителей (мужчины - от матери, женщины - от матери или от отца), но около 5% случаев связаны с так называемыми мутациями *de novo*. Данный тип мутации происходит впервые как результат мутации в яйцеклетке или сперматозоиде у одного из родителей, или в уже оплодотворенной яйцеклетке [3]. Таким образом, отсутствие семейной истории заболевания не исключает наличие болезни Фабри.

Клинические фенотипы при болезни Фабри разнообразны как у лиц мужского, так и женского пола и даже у членов одной семьи. Мужчины имеют дефектную X-хромосому, что определяет классический фенотип болезни. Гемизиготные мужчины часто имеют характерный внешний вид, напоминающий больных с акромегалией (выступающие надбровные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, западающая переносица). Женщины гетерозиготные, имеют одну нормальную и одну дефектную хромосому. Течение болезни у них, как правило, умеренное с более поздним началом, медленным прогрессированием и легкими клинико-патологическими изменениями. Однако ряд исследований показывают тяжелое течение болезни и у женщин. Основной механизм, посредством которого у гетерозиготных женщин развиваются симптомы, неизвестен, у большинства из них имеется почти нормальный уровень циркулирующего фермента, и случайный процесс инактивации X-хромосомы означает, что их ткани мозаичны, состоят как из нормальных, так и из дефектных клеток [2].

В настоящее время развитие болезни Фабри можно представить, как процесс, происходящий в три стадии. Первая стадия заболевания - доклиническая и обусловлена накоплением и отложением глобоцереброзида (GL3) в сосудах. Вторая стадия - это нарушение функций клеточных структур и тканей. На этой стадии болезнь проявляется клинической симптоматикой. Третья стадия болезни – стадия органических дисфункций. Клиническими особенностями патологии являются: манифестация на 5-10 году жизни, сочетание патологии сердца с периферической полинейропатией, ангиокератомами, поражением почек и глаз, определёнными психологическими особенностями пациентов [5].

При изучении генофенотипических корреляций возникают определенные трудности, которые связаны с низкой частотой выявления заболевания и семейным характером большинства мутаций. Исследованиями показано, что помимо специфики отдельных мутаций на формирование фенотипа оказывают влияние и другие гены. Это связано с тем, что полиморфность клинической картины с наличием как тяжелых, так и легких фенотипов имеет место даже у членов одной семьи [6].

Для диагностики синдрома Фабри используются лабораторные и инструментальные методы исследования (МРТ головного мозга, сердца; ЭКГ; энзимодиагностика), составляются специальные анкеты, а также проводится ДНК-диагностика. В основе ДНК – диагностики - секвенирование экзонов и приэкзонных участков интронов гена GLA. На данный момент идентифицировано более 400 мутаций, которые приводят к болезни Фабри. Большинство из них являются уникальными для каждой семьи [4]. У больного мужчины мутация выявляется в гемизиготном состоянии, у женщины - в гетерозиготном состоянии. Для женщин предпочтительнее проведение ДНК-диагностики, т. к. энзимодиагностика не всегда позволяет поставить верный диагноз.

В случае неблагоприятного семейного анамнеза возможно проведение пренатальной диагностики путем исследования ворсинок хориона или культуры амниотических клеток с последующим изучением активности фермента и проведением ДНК-анализа.

#### **Выводы:**

1. В Республике Беларусь имеется возможность проведения генетической диагностики болезни Фабри.
2. Секвенирование ДНК (GLA – гена) - наиболее точный метод диагностики болезни Фабри, но не применим для широкомасштабного скрининга и не может быть использован в качестве первичного теста ввиду высокой стоимости (примерно в 5 раз дороже энзимодиагностики).
3. При подтверждении диагноза и выявлении мутации у пробанда целесообразно обследовать на наличие данной мутации всех родственников пробанда, которые могут нести одну с ним X - хромосому.

#### **Литература**

1. Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков / Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Подклетнова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14 (№3). – С. 341-348.
2. Болезнь Фабри [Электронный ресурс] / Режим доступа: [https://meddocs.info/chapter/bolezn\\_fabri](https://meddocs.info/chapter/bolezn_fabri) (дата обращения: 15.12.2018).
3. Волгина, С.Я. Болезнь Фабри / С.Я. Волгина // Практическая медицина. – 2012. - №7 (62). – С. 75-79.
4. Генодиагностика болезни Фабри (ген GLA) [Электронный ресурс] <https://helix.ru/kb/item/42-078> Режим доступа: (дата обращения: 15.12.2018).
5. Дамулин, И.В. Болезнь Фабри: неврологические нарушения / И.В. Дамулин // Терапевтический архив. – 2016. - №8. – С. 111-114.
6. Соболева, М. К. Болезнь Фабри как яркий представитель болезней накопления (лекция) / М. К. Соболева / Новосибирск, 2009. – С. 11-12.