

Диагностика и возможности лечения «редких» болезней В фокусе - болезнь Фабри

Е.В. Захарова
13 февраля 2020
Санкт-Петербург



Захарова Елена Викторовна

Кандидат медицинских наук, врач-нефролог высшей категории,
доцент кафедры Нефрологии и Гемодиализа РМАПО,
председатель Российского Диализного Общества, зав.
нефрологическим отделением ГБУЗ г.Москвы Городская
клиническая больница им. С.П.Боткина

Принимаю участие в научных, исследовательских и
образовательных проектах, поддерживаемых компанией Такеда

Болезни накопления с поражением почек

Гломерулярные болезни		
Амилоидоз (+канальцы, интерстиций, сосуды)	Приобретенный Предшественники: <ul style="list-style-type: none"> • легкие цепи иммуноглобулинов • тяжелые цепи иммуноглобулинов • сывороточный А-протеин 	Протеинурия, нефротический синдром
	Наследственный Предшественники: <ul style="list-style-type: none"> • α-цепи фибриногена • аполипопротеин AI • аполипопротеин AII • лизоцим • хемоаттрактант лейкоцитов 2 • транстиретин (старческий приобретенный или наследственный) 	
Болезнь Фабри (+канальцы и сосуды)	Гликофинголипиды (глоботриаозилцерамид)	
Синдром Гурлер/мукополисахаридоз типа I H	Мукополисахариды (гликозаминогликаны)	
I-клеточная болезнь/муколипидоз типа II	Мукополисахариды (гликозаминогликаны) и сфинголипиды	
Болезнь Гоше	Гликолипиды (люкоцереброзид)	
Нефросиалидоз	Олигосахариды	
Липопротеиновая гломерулопатия	Аполипопротеин A, B и E	
Дефицит лектин-холестерол ацилтрансферазы	ЛПНП	
Коллаген III гломерулопатия	Коллаген III	
Фибронектиновая гломерулопатия	Фибронектин	
Нефропатический цистиноз (чаще канальцы)	Цистин	
Болезнь Гирке/болезнь накопления гликогена (+канальцы)	Гликоген	
Болезнь Рефсума	Фитановая кислота	

Болезни накопления с поражением почек

Тубулоинтерстициальные болезни		
Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (медуллярная кистозная болезнь почек тип I и II)	Накопление уромодулина в восходящем отделе петли Генле	Тубулоинтерстициальный фиброз, кортикальные, кортико-медуллярные, медуллярные кисты 30-40%
	Накопление фрагментов муцина-1 в дистальных канальцах	Тубулоинтерстициальный фиброз, кортикальные, кортико-медуллярные, медуллярные кисты 15%
Болезнь Фабри	Накопление гликофинголипида в дистальных канальцах	Тубулоинтерстициальный фиброз, парапелльвикальные кисты
Нефропатический цистиноз	Накопление цистина в проксимальных канальцах и интерстиции (может поражать клубочки)	Синдром Фанкони
Галактоземия	Накопление галакоз-1-фосфата в проксимальных канальцах	
Наследственная непереносимость фруктозы	Накопление фруктоз-1-фосфата в проксимальных канальцах	
Гликогеноз	Накопление гликогена в проксимальных канальцах	
Тирозинемия	Накопление малеилацетоацетата и фумарилацетоацетата в проксимальных канальцах	
Болезнь Вильсона	Накопление меди в проксимальных канальцах	
Проксимальная тубулопатия легких цепей (приобретенная)	Накопление аномальных легких цепей в проксимальных канальцах	
Первичная гипероксалурия тип I, II и III	Накопление оксалата кальция в тубулоинтерстиции	

Nephrology Dialysis Transplantation 2019 V 34 Issue 9

The screenshot shows a web browser window with multiple tabs. The active tab is 'Renal involvement in Fabry disease'. The address bar shows the URL: academic.oup.com/ndt/article/34/9/1435/5300053. The browser's toolbar includes various icons for navigation and search. The website header features the 'OXFORD ACADEMIC' logo on the left, 'ERA-EDTA Member Access' and the user email 'helena.zakharova@gmail.com' on the right, and the 'ndt NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION' logo in the center. A search bar is located in the top right corner of the header.

The main content area displays the article title 'Renal involvement in Fabry disease' by Ilkka M Kantola. Below the title, it provides publication details: 'Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue 9, September 2019, Pages 1435–1437, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy412>'. It also indicates the publication date as '24 January 2019' and includes a link to 'Article history'. A row of icons allows for PDF viewing, split view, citation, permissions, and sharing. A blue circular icon with the number '9' and the text 'View Metrics' is positioned to the right of the article title.

The article abstract is located in a light blue box under the heading 'Issue Section: Editorials'. The text reads: 'The renal and cardiac complications of the inherited lysosomal storage disease Fabry disease are key contributors to the morbidity and mortality associated with the disorder [1]. It has been shown that chronic kidney disease (CKD) progression is faster in Fabry patients with more advanced kidney disease [2]. Clinical trials and registry data have shown that patients initiating enzyme replacement therapy (ERT) (either agalsidase alpha at 0.2 mg/kg or agalsidase beta at 1.0 mg/kg every other week (EOW)) at a younger age benefit the most from ERT and have more favourable long-term renal outcomes [3–5]. Additional treatment with non-specific therapies such as angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor blocker (ARB), as needed for the control of proteinuria and high blood pressure, may be beneficial in stabilizing kidney function or slowing its decline [5, 6] in Fabry disease.'

On the right side of the article, there is an 'Email alerts' section with options for 'Article activity alert', 'Advance article alerts', and 'New issue alert'. Below this is a box that says 'Receive exclusive offers and updates from Oxford Academic'. A 'See also' section lists a 'COMPANION ARTICLES' link to 'Age-related renal function decline in Fabry disease patients on enzyme replacement therapy: a longitudinal cohort study'.

The left sidebar contains a thumbnail of the journal cover, the text 'Volume 34, Issue 9, September 2019', and a list of 'Article Contents' including 'CONFLICT OF INTEREST STATEMENT', 'REFERENCES', and 'Comments (0)'. Navigation links for 'Previous' and 'Next' are also present.

The bottom of the browser window shows a Windows taskbar with various application icons and a system tray displaying the time '19:30' and date '14.12.2019'.

- ❑ Поражение почек, наряду с поражением сердца при наследственной болезни накопления – болезни Фабри – вносят основной вклад в заболеваемость и смертность, ассоциированные с этой патологией

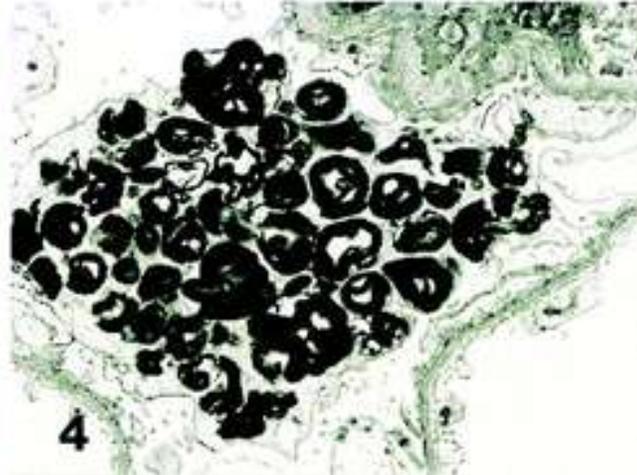
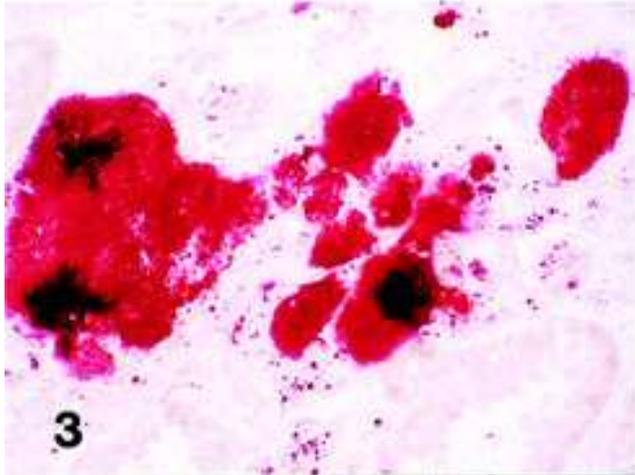
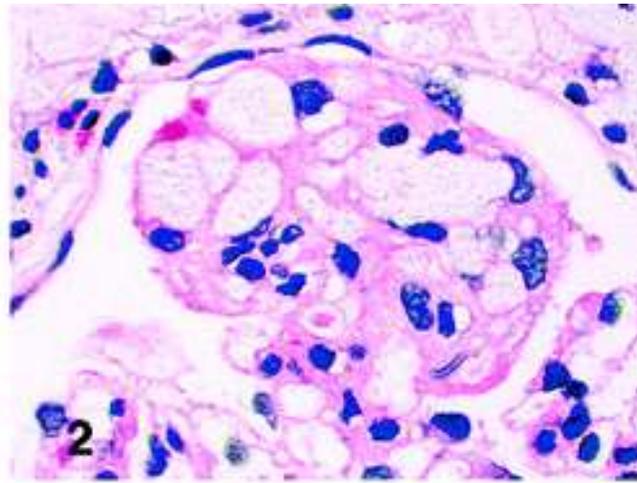
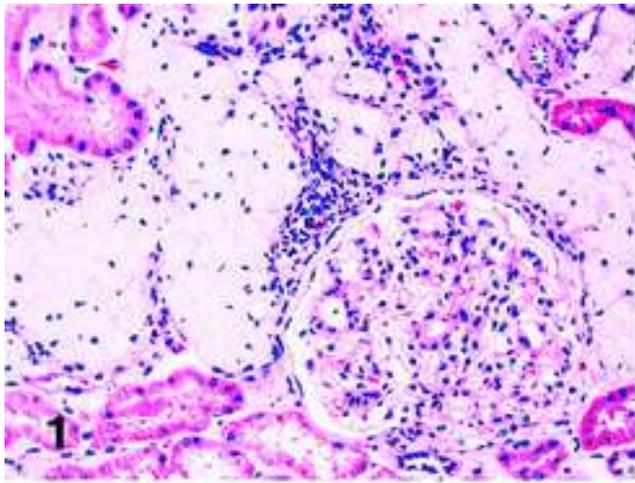
Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1600-1607

- ❑ При болезни Фабри в результате мутации гена на X-хромосоме снижается активность фермента агалактозидазы А, что ведет к накоплению глоботриазилцерамида (Gb-3) в различных клетках почек – в подоцитах, клетках мезангия, интерстициальных клетках, в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов, а также в клетках проксимальных и дистальных канальцев и петли Генле
- ❑ Степень и паттерн аккумуляции Gb-3 в почках, также как и степень неспецифических хронических изменений, может быть оценена гистологически при выполнении биопсии почки
- ❑ Гистологическое исследование позволяет также определить наиболее важные патологические процессы, такие как распластывание малых отростков подоцитов - ранние признаки нефропатии, возникающее еще до развития клинических проявлений

Tøndel C, Bostad L, Hirth A et al. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. Am J Kidney Dis 2008; 51:767–776

Tøndel C, Kanai T, Larsen K et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. Nephron 2015; 129:16–21

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; 79:663–670



Морфологические признаки поражения почек при болезни Фабри

- Вакуоли в клетках висцерального эпителия, париетального эпителия, мезангия, эндотелиальных клетках, клетках гладкой мускулатуры сосудов и в клетках дистальных канальцев
- Сужение и тромбоз артерий и артериол
- Очаговая атрофия канальцев и интерстициальный фиброз
- Развитие фокального сегментарного и глобального гломерулосклероза

1: вакуолизация клеток канальцев с крупными агрегатами пенистых клеток

2: клубочек, увеличенный в размерах за счет сегментарной вакуолизации клеток висцерального эпителия

3: вакуолизованные клетки, окраска масляным красным

4: пластинчатые электронно-плотные миелино-подобные тельца

- ❑ При болезни Фабри поражение почек вследствие отложения Gb3 в клетках всех типов характеризуется неуклонным прогрессированием и ведет, в отсутствие лечения, к развитию терминальной стадии поражения почек (тХПН) уже к 3-5 десятилетию жизни

Pisani A, Visciano B, Imbriaco M et al. The kidney's in Fabry disease. Clin Genet 2014; 86:301–309

- ❑ Было показано, что при болезни Фабри у пациентов с далеко зашедшей стадией поражения почек прогрессирование ХБП происходит очень быстро

Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:2102– 2111

- ❑ СКФ и выраженность альбуминурии/протеинурии являются важными, и притом неинвазивными маркерами тяжести нефропатии при болезни Фабри (а также и маркерами ответа на терапию)

- ❑ Измеренная СКФ (иСКФ) – золотой стандарт оценки функции почек, но для простоты обычно используется расчетная СКФ (рСКФ)

- ❑ У взрослых пациентов рекомендуется использовать расчетную формулу СКД-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology), а у детей – формулу Шварца

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604–612

Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009; 20:629–637

На ранних стадиях болезни Фабри может наблюдаться клубочковая гиперфилтрация, подобная той, которая имеется у пациентов с диабетической нефропатией

*A. Sessa, M. Meroni, G. Battini, et al. Renal involvement in Anderson-Fabry disease
J Nephrol, 16 (2003), pp. 310-313*

рСКФ мл/мин/1.73м ²	Все	Взрослые	Дети
Норма	9 (25,7%)	6	3
Гиперфилтрация	15 (42,9%)	6	9
< 90	11 (31,4%)	10	1
Всего	35 (100%)	22	13

*The Scientific World Journal Volume 2018, <https://doi.org/10.1155/2018/6515613>
Major Organic Involvement in Women with Fabry Disease in Argentina*

Негативная корреляция между рСКФ и возрастом, протеинурией, и сердечно-сосудистыми проявлениями болезни Фабри

Эти данные указывают на то, что гиперфилтрация у пациентов с болезнью Фабри скорее всего ассоциирована с «предстадией» заболевания, и свидетельствуют в возможных перспективах применения нефропротективной терапии у пациентов с ранними стадиями болезни Фабри

*[Nephron](#). 2019;141(1):10-17. doi: 10.1159/000493469. Epub 2018 Nov 22.
Glomerular Hyperfiltration: An Early Marker of Nephropathy in Fabry Disease*

GLOMERULAR HYPERFILTRATION IN FABRY DISEASE

SUN-008

Fernando Ferretta,¹ Norberto Antongiovanni,² Sebastián Jauretche,³

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Dr. Villalba, Provincia de Buenos Aires, Argentina
² Centro de Nefrología y Estudio de Enfermedades Genéticas, Instituto de Nefrología, Provincia de Buenos Aires, Argentina
³ Centro de Nefrología Los Mesetas, Grupo Clínico, Provincia de Córdoba, Argentina
Instituto Hemodialisis de Buenos Aires, Provincia de Santa Fe, Argentina



INTRODUCTION

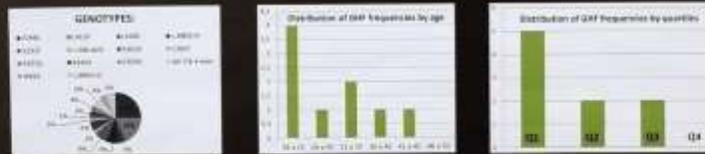
Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder caused by deficiency or absence of the enzyme alpha-galactosidase A (α -galA). This defect leads to the systemic accumulation of complex glycosphingolipids, mainly globotriaosylceramide (Gb3) and its metabolites. Two subtypes have been described; the type I "classic" and the type II "late-onset" phenotypes. Children with classic phenotype manifest neuropathic pain in hands and feet, gastrointestinal disorders, angiokeratomas, dyshidrosis and cornea verticillata. These are followed by progressive renal insufficiency, arrhythmias with progressive hypertrophic cardiomyopathy, and cerebrovascular disease. Late-onset phenotype presents with cardiac and/or renal disease, lacking the classical early-onset manifestations. Specifically, renal involvement manifests with albuminuria, proteinuria and progressive renal failure. The evolution of Fabry nephropathy is similar to diabetic nephropathy, where glomerular hyperfiltration (GHF) is the first step, and contributes to the presence of proteinuria and progressive renal function loss. Surprisingly, although GHF has been reported in several clinical studies, its prevalence is currently poorly known in FD. The aim of this study was to describe the prevalence of GHF in a population of FD patients and its association with different clinical variables.

METHOD

A descriptive, cross-sectional, and multicenter study was carried out. Forty eight adult (≥18 years) patients were analyzed at the time of FD diagnosis, from 3 reference centers in Argentina. Plasma α -galA activity was performed on filter paper by fluorometric method and the mutational study by Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and sequencing. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by CKD-EPI formula. GHF was defined as an estimated GFR ≥ 125 mL/min/1.73 m². The variables studied were: central nervous system (CNS) involvement, peripheral nervous system (PNS) involvement, presence of arterial hypertension (AHT), cardiac arrhythmias, left ventricular hypertrophy (LVH), albuminuria/proteinuria, cornea verticillata, gastrointestinal compromise, treatment with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), deafness and presence of angiokeratomas.

RESULTS

28 female (58.33%) and 20 male (41.66%) patients were included. Fifteen "index case" (31.3%) were found. Activity of the α -galA enzyme was low in 100% of male and in 14.3% of female (4/28) patients. Fourteen pathogenic mutations of the GLA gene were identified. 9/48 patients (18.8%) with GHF were detected; 6 females and 3 males, with a mean age of 28.8 ± 7.9 years. A higher prevalence of GHF was found in the first quartile of age. An association with statistical significance of GHF with CNS involvement ($p=0.021$), PNS involvement ($p=0.001$), cardiac arrhythmias ($p=0.001$), cornea verticillata ($p=0.009$) and gastrointestinal compromise ($p=0.009$) was observed. No statistical significance was observed with proteinuria, LVH, AHT, use of RAAS inhibitors, deafness and the presence of angiokeratomas.



CONCLUSION

The present study showed a higher prevalence of GHF in the younger population and a significant association with some of the typical manifestations of the classic FD phenotype. No association with proteinuria was found, nor with the use of RAAS inhibitors. Currently, the GHF mechanisms in FD patients are not exactly known. Although more studies are needed, we can conclude that other mechanisms different than GHF, such as damage by glycosphingolipids deposit to the glomerular filtration barrier, could influence in the urinary protein loss in patients with FD nephropathy.

- ✓ Исследование проводилось в 3 центрах в Аргентине
- ✓ 15 пациентов выявлено при скрининге в диализных центрах
- ✓ В результате обследования родственников выявлено 48 новых случаев у пациентов старше 18 лет
- ✓ У 9 (6 женщин и 3 мужчин) из 48 при расчете СКФ по формуле СКД-ЕРІ обнаружено повышение рСКФ > 25 мл/мин/1,73м²
- ✓ Гиперфилтрация была ассоциирована с поражением ЦНС, периферической НС, нарушениями ритма сердца, поражением роговицы, но не с протеинурией и артериальной гипертензией

Эпидемиологические данные

- Протеинурия – первое и основное проявление поражения почек, наблюдается примерно у 50% не получающих лечения мужчин с «классическим» вариантом болезни Фабри к 35 годам
- Распространенность протеинурии увеличивается с возрастом и достигает 90% к 50 годам
- У 30-35% женщин с болезнью Фабри имеется значимая протеинурия ($> 0,3$ г/сутки), выявляющаяся как правило позднее, чем у мужчин

- Наличие парапелльвикальных кист при болезни Фабри описано в литературе, и рассматривается как характерная черта этого заболевания

Ries M, Bettis KE, Choyke P et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. Kidney Int 2004; 66:978–982

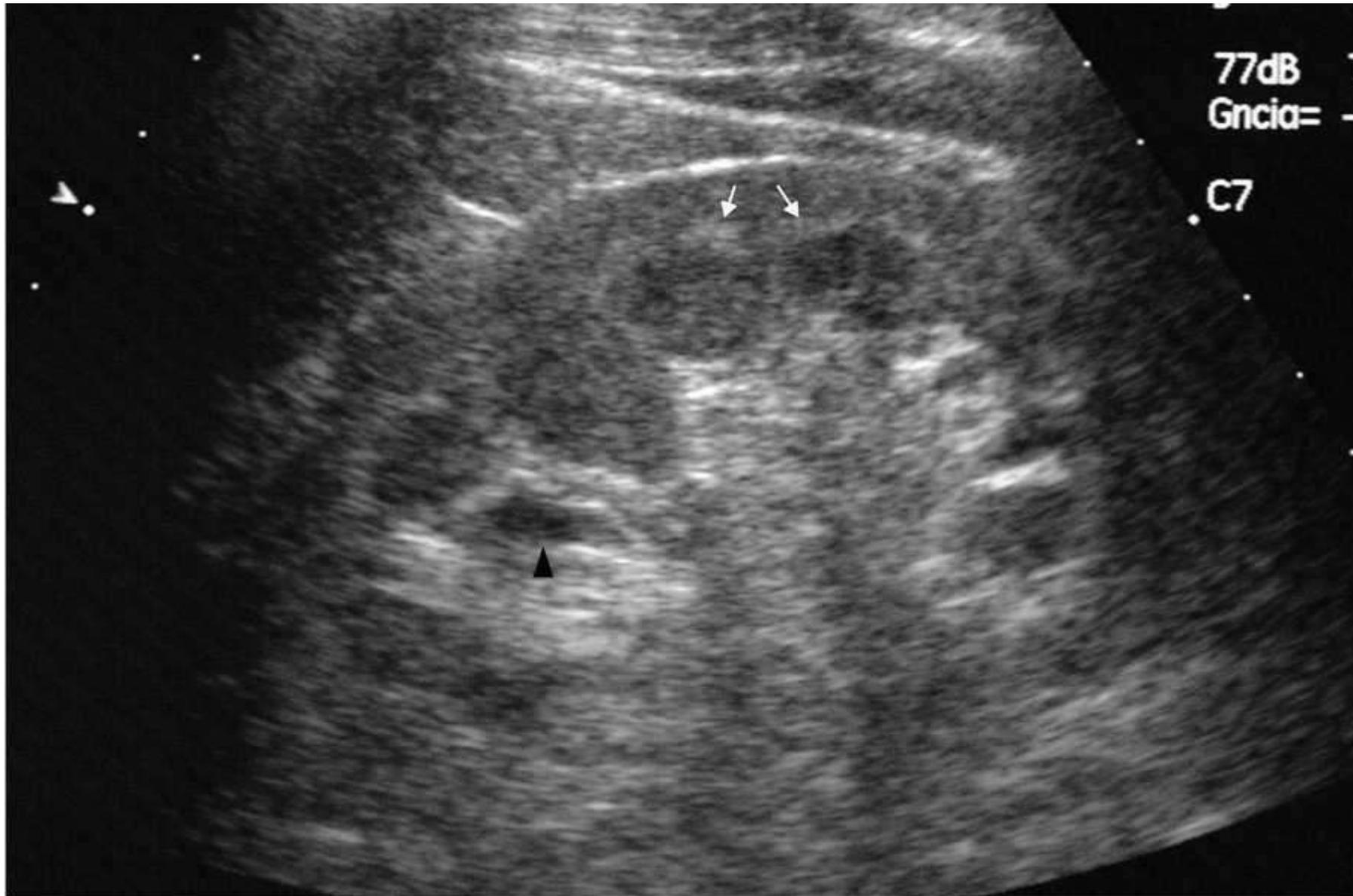
Glass RB, Astrin KH, Norton KI et al. Fabry disease: renal sonographic and magnetic resonance imaging findings in affected males and carrier females with the classic and cardiac variant phenotypes. J Comput Assist Tomogr 2004; 28:158–168

Azancot MA, Vila J, Dominguez C et al. Multiple parapelvic cysts in Fabry disease. Nefrologia 2016; 36:310–312

Sayer JA, Haslam P, Brennan P. Parapelvic cysts leading to a diagnosis of Fabry disease. Kidney Int 2008; 74:1366

Pisani A, Daniele A, Di Domenico L et al. Late diagnosis of Fabry disease caused by a denovo mutation in a patient with end stage renal disease. BMC Res Notes 2015; 8:711

Pisani A, Riccio E, Cianciaruso B et al. Simultaneous multicystic kidney and Anderson–Fabry disease: 2 separate entities or same side of the coin. J Nephrol 2011; 24:806–808



- ❑ Кисты почек характерны для ряда приобретенных и наследственных заболеваний почек, и обычно являются паренхиматозными

Amis ES. Cysts of the renal sinus. In: Pollack HM (ed). Clinical Urography: An Atlas and Textbook of Urological Imaging. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1990, 1185–119

- ❑ Парапелльвикальные кисты, происходящие из структур почечного синуса, вероятно развиваются при вовлечении лимфатических сосудов расположенных в фиброзной или жировой ткани вместе с нервами и другими сосудистыми структурами

- ❑ Предполагается, что окклюзия этих лимфатических сосудов ведет к их дилатации, что и обуславливает образование кист «in loco», но почему это происходит, пока не ясно

Grantham J. Cystic diseases of the kidney. In: Goldman L, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine (21st ed). Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000, 628–630

- ❑ Вероятно, имеется какой-то специфический триггерный механизм, поскольку никакие другие заболевания почек, кроме болезни Фабри, не ассоциированы с наличием синусных кист

- ❑ Было высказано предположение о возможной роли гликосфинголипидов в патогенезе образования кист у людей. Основанием послужили экспериментальные данные – в эксперименте было показано, что содержание двух гликосфинголипидов - гликозилцерамида (GlcCer) и ганглиозида было значительно повышено в почках у мышей. Это было продемонстрировано на knockout моделях поликистозной болезни почек и нефронофтиза

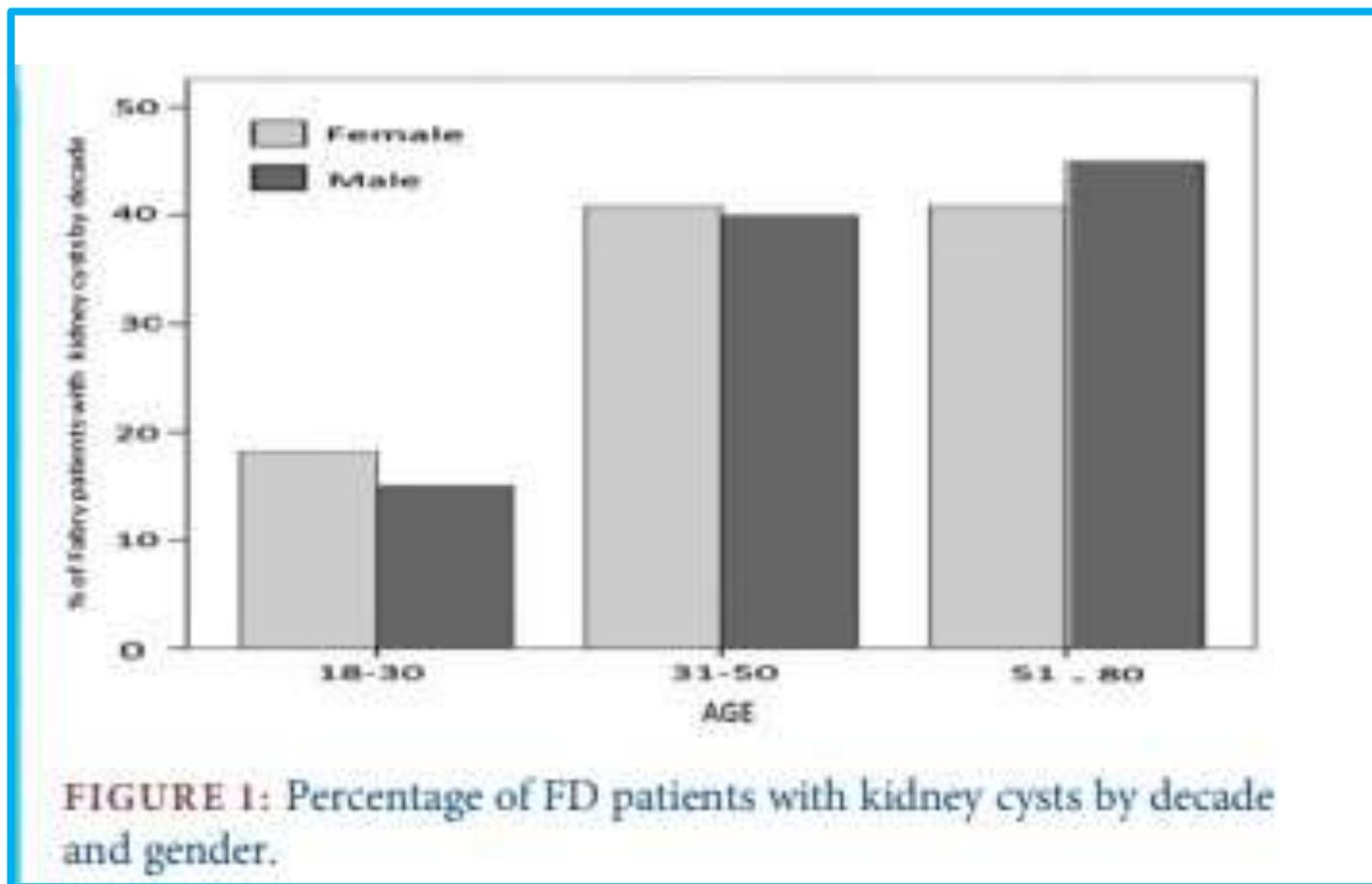
Keyl MJ, Bell RD, Parry WL. Summary of renal lymphatic studies. J Urol 1978;109:325

Chatterjee S, Shi WY, Wilson P et al. Role of lactosylceramide and MAP kinase in the proliferation of proximal tubular cells in human polycystic kidney disease. J Lipid Res 1996; 37:1334–1344

Deshmukh GD, Radin NS, Gattone VH II et al. Abnormalities of glycosphingolipid, 7 sulfatide and ceramide in the polycystic (cpk/cpk) mouse. J Lipid Res 1994; 35:1611–1618

Парапельвикальные кисты – характерная черта болезни Фабри

Pisoni A et al. NDT 2018 (2): 318-312



- ✓ Многоцентровое исследование показало, что при рутинном УЗИ парапелъвикальные кисты выявляются у 29% пациентов с болезнью Фабри, и лишь у 1,1% пациентов с другими заболеваниями почек того же возраста и с такой же функцией почек
- ✓ При выполнении специального УЗ-исследования частота выявления парапелъвикальных кист при болезни Фабри достигает 43%
- ✓ Эти результаты дают основания полагать, что при выявлении парапелъвикальных кист у пациента с ХБП неуточненной этиологии нефролог должен заподозрить болезнь Фабри, и предпринять целенаправленное клиническое и лабораторное обследование
- ✓ Необходимо отметить, что УЗ-исследование, направленное на выявление парапелъвикальных кист требует только экспертного уровня со стороны специалиста УЗИ- диагностики, а вовсе не дорогих и сложных иных методов визуализации
- ✓ Качественное УЗИ почек вполне позволяет дифференцировать парапелъвикальные кисты от гидронефроза, поскольку кисты никогда не связаны между собой, что часто наблюдается между группами чашечек при гидронефрозе, а их эхо-прозрачность не прослеживается вниз до мочеточника

Pisoni A et al. NDT 2018 (2): 318-312

Механизмы поражения почек при болезни Фабри

Накопление гликофинголипидов	Локализация депозитов	Следствие	Исход	ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ХБП
Клубочки	Лизосомы подоцитов, клеток мезангия, эндотелиальных клеток и клеток париетального эпителия	Распластывание малых отростков подоцитов, подоцитурия, прогрессирующая протеинурия	Фокальный и глобальный гломерулосклероз	
Канальцы	Лизосомы клеток эпителия дистальных отделов канальцев	Нарушение концентрационной способности почек, полиурия полидипсия, ренальный тубулярный ацидоз, синдром Фанкони	Атрофия канальцев, фиброз интерстиция	
Артерии, вены, капилляры	Лизосомы эндотелиальных и гладкомышечных клеток	Артериальная гипертензия	Фиброз интерстиция	
Лимфатические сосуды	Лизосомы эндотелиальных клеток	Нарушение лимфооттока	Парапельвикальные кисты	

Эпидемиологические данные

- У значительной части пациентов развивается ХБП, а затем и тХПН
- По данным исследования Национальных Институтов Здоровья США (НИН), включавшего 105 мужчин с «классическим» вариантом болезни Фабри, у всех больных, доживших до 55 лет развилась тХПН
- По данным более крупных исследований, включавших как больных с «классическим» вариантом так и пациентов с «поздним дебютом», распространенность тХПН оказалась несколько ниже
- Исследование Североамериканского регистра (более 2000 пациентов, средний возраст 37-40 лету) - 14% тХПН у мужчин и 2% тХПН у женщин, к 55 годам только 32% не получавших лечение мужчин, и только 19% не получавших лечение женщин, имели впервые выявленную ХБП 2-5 стадии
- По данным отчета почечного регистра США (USRDS) за 2017 год в США получают диализное лечение 243 пациента с болезнью Фабри. При Этом болезнь Фабри является причиной тХПН в 0,03% новых случаев в год

2019 USRDS Annual Data Report

Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004; 34(3):236-42.

Внепочечные поражения при болезни Фабри

Орган/система	Проявления
Поверхностные сосуды	Ангиокератомы
Периферическая нервная система	Акропарестезии
ЦНС	Инсульты, транзиторные ишемические атаки
Автономная нервная система	Гипогидроз, диарея, вазомоторная нестабильность
Сердечно-сосудистая система	Гипертрофическая кардиомиопатия, коронарная недостаточность

Robert J Hopkin, John Bissler and Gregory A Grabowski. Comparative evaluation of α - galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease. Genetics in Medicine (2003)

Внепочечные клинические проявления при болезни Фабри

Клинические симптомы
Боли
Головокружения
Тошнота/рвота
Диарея/гипермоторность кишечника
Снижение потоотделения
Непереносимость жары/холода
Транзиторные ишемические атаки
Инсульт
Гипертрофия левого желудочка
Нарушения ритма
Стенокардия
Сердечная недостаточность

Christine M Eng, Dominique P Germain et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genetics in Medicine (2006)

Выявляемая при болезни Фабри патология

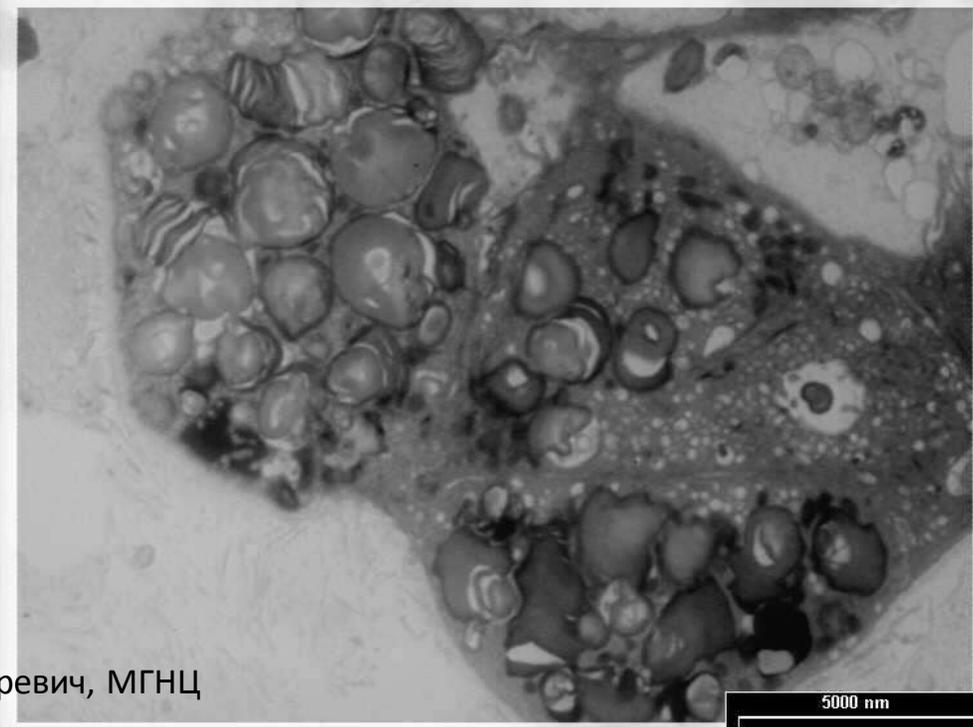
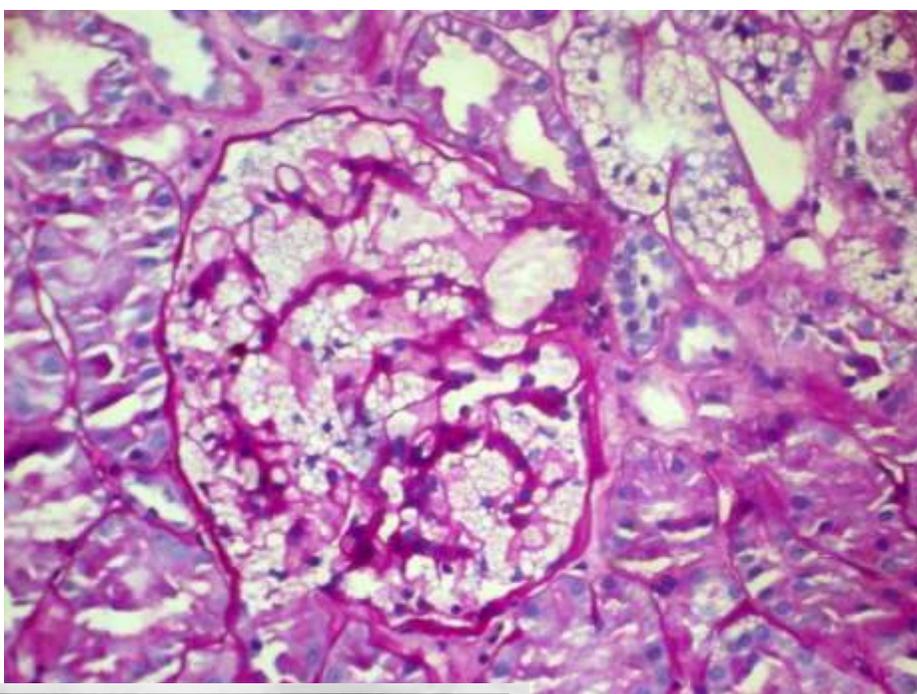
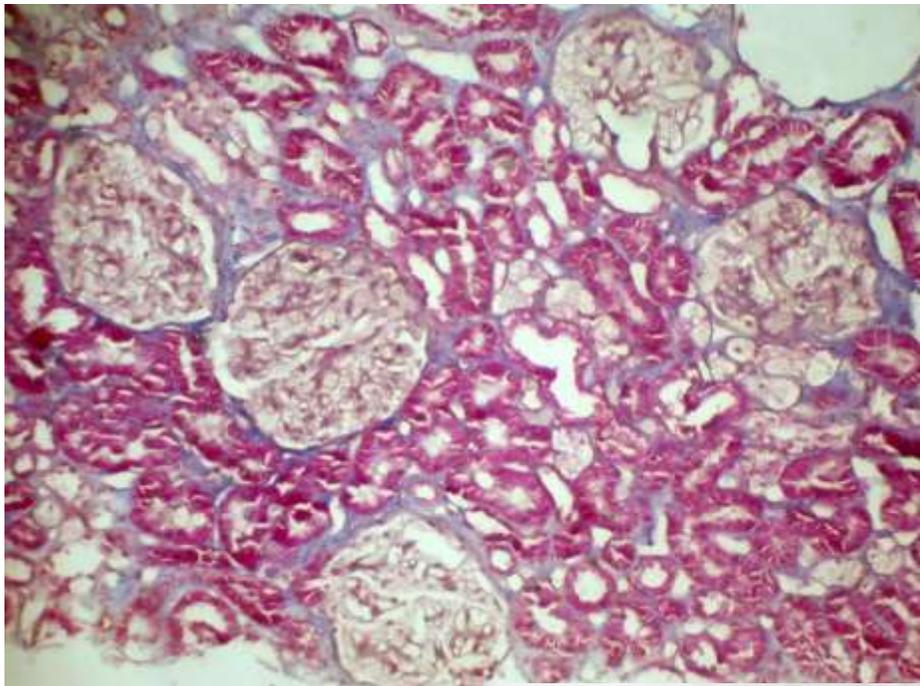
Орган/система	Клетки, в которых откладываются депозиты GL-3	Спектр патологических изменений
Сердце	Кардиомиоциты, клетки проводящей системы, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фиброциты клапанов	ГЛЖ, ХСН, стенозы или сужение эпикардиальных сосудов, коронарный вазоспазм, тромботические и тромбоэмболические осложнения
Нервная система	Нейроваскулярные эндотелиальные клетки, vasa vasorum, нейроны центральной и периферической нервной системы,	Ишемические повреждения и метаболические нарушения, ведущие к функциональному разрыву нейронных связей, потере миелиновых и немиелиновых волокон, ишемической мультифокальной лейкоэнцефалопатии, эктазии крупных сосудов
Кожа	Сосудистые эндотелиальные клетки, фибробласты, перинериум, потовые железы, эпителий	Расширение капилляров эпидермиса и дермы, сужение мелких сосудов вокруг потовых желез
Глаза	Эпителиальные клетки роговицы и хрусталика, сосудистые эндотелиальные клетки	Ангиоидные полосы роговицы, васкулопатия конъюнктивы и ретины, окклюзия центральной артерии сетчатки, уменьшение слезоотделения
Легкие	Эпителиальные клетки дыхательных путей, сосудистые эндотелиальные и гладкомышечные клетки	Сужение дыхательных путей, капиллярный блок
ЖКТ	Сосудистые эндотелиальные и перителиальные клетки, гладкомышечные клетки, нервные ганглии тонкого кишечника, малые нейроны и клетки перинеума	Сужение мелких мезентериальных сосудов
ЛОР-органы	Сосудистые эндотелиальные и гладкомышечные клетки, клетки ганглиев	Сужение или окклюзия кохлеарных сосудов, ишемическая слуховая нейропатия

Natalie Jansen Street, Michael S Yi, Laurie A Bailey, R J Hopkin. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. Genetics in Medicine (2006)

Спектр заболеваний с поражением почек, сердца, кожи, центральной и периферической нервной системы, органов зрения и слуха, ЖКТ, легких, требующих дифференциальной диагностики с болезнью Фабри:

- Антифосфолипидный синдром
 - Первичный АФС
 - СКВ с АФС
- Системный амилоидоз
 - AL амилоидоз
- Васкулиты
 - АНЦА-ассоциированные
 - Криоглобулинемический
 - Геморрагический

За диагнозом «хронический гломерулонефрит», установленным без морфологической верификации, может скрываться болезнь Фабри



Микрофотографии Е.С. Столяревич, МГНЦ

5000 nm

Необходимо обследовать пациента на болезнь Фабри, если у него имеет место сочетание следующих симптомов:

Со стороны почек

- Члены семьи на диализе в возрасте до 55 лет
- Необъяснимые поражения почек: парапальвикальные кисты, протеинурия, нарушение почечной функции

Прочие

- Нейропатия
- Гипогидроз
- Непереносимость жары/холода
- Необъяснимые желудочно-кишечные расстройства, похожие на синдром раздраженного кишечника
- Необъяснимая кардиомиопатия (особенно гипертрофия левого желудочка), аритмии, клапанные аномалии
- Воронковидная ретинопатия/помутнение роговицы
- Ангиокератомы/телеангиоэктазии

- ❑ Целью лечения при нефропатии при болезни Фабри, в зависимости от состояния отдельных пациентов, является предотвращение развития протеинурии, стабилизация альбуминурии, или предотвращение либо отдаление прогрессирования протеинурии, стабилизация почечной функции и замедление прогрессирования ХБП до терминальной стадии
- ❑ Стабилизация функции почек достигается если у пациента наклон кривой потери СКФ $\leq 1-3$ мл/мин/1.73м²/год; потеря до 1 мл/мин/1.73м²/год считается нормальной
- ❑ Прогрессирование поражения почек происходит если ежегодная потеря СКФ составляет > 3 мл/мин/1.73м², и прогрессирование считается быстрым если скорость его составляет > 5 мл/мин/1.73м²

KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013; Suppl3:1–150

- ❑ Влияние ФЗТ на СКФ весьма вариабельно
- ❑ У некоторых пациентов терапевтической цели достичь не удастся, поскольку у них к моменту начала ФЗТ имеется далеко зашедшее тканевое повреждение
- ❑ Например, пациенты с одинаковой исходной стадией ХБП и одинаковым уровнем альбуминурии могут отвечать на оптимальную ФЗТ по разному, в зависимости от степени повреждения почечной ткани до начала лечения

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015; 52:353–358

- ❑ По данным нефробиопсий было показано, что ФЗТ оказывает эффект в элиминации депозитов Gb-3 из различных клеток почек, но в большей степени это касается подоцитов

Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. Kidney Int 2002; 62:1933–1946

- ❑ В наблюдательном исследовании было показано, что клиренс Gb-3 из подоцитов может быть достигнут у молодых пациентов, но это зависит от кумулятивной дозы ФЗТ

Tøndel C, Bostad L, Larsen KK et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2013; 24:137–148

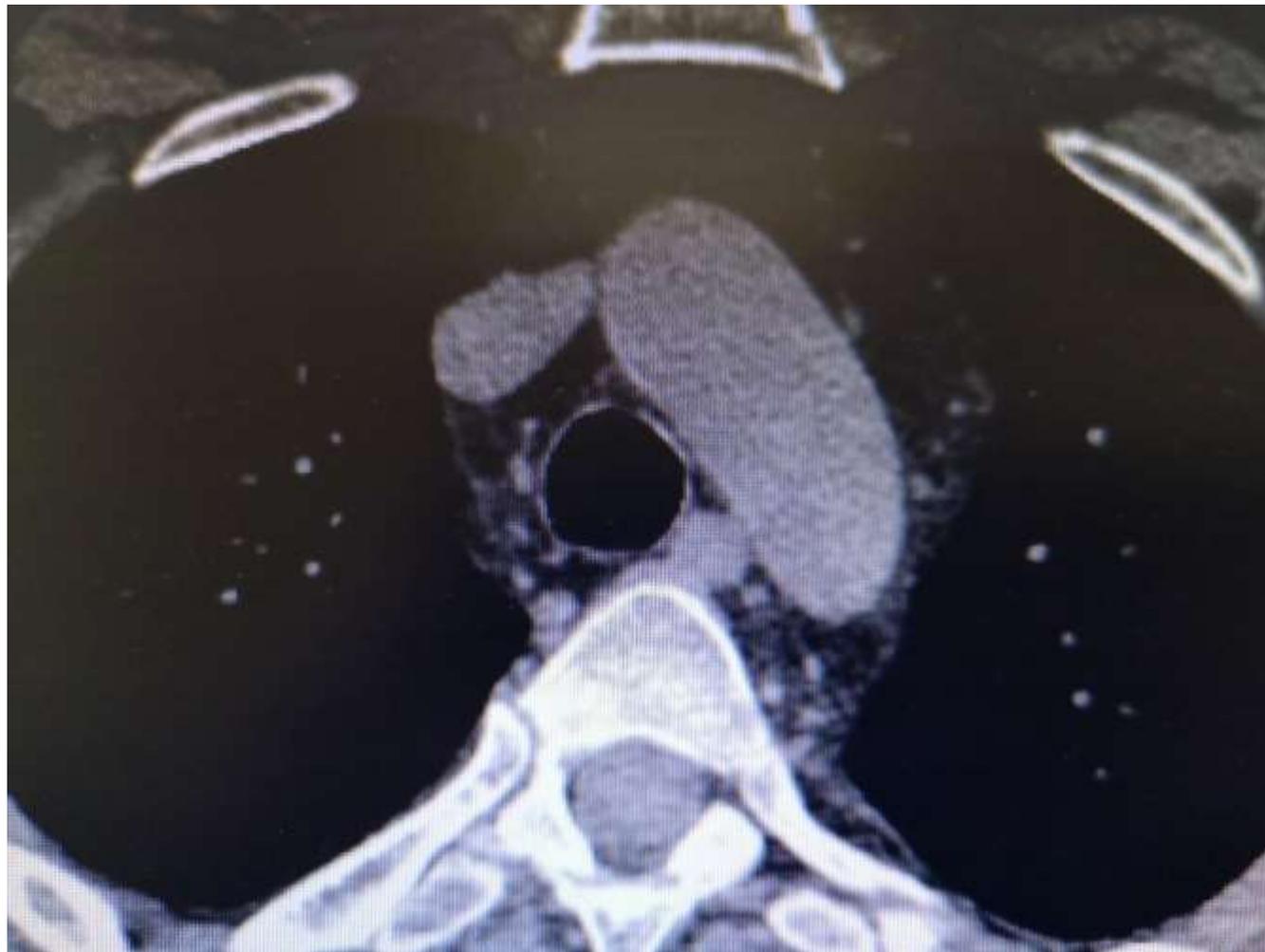
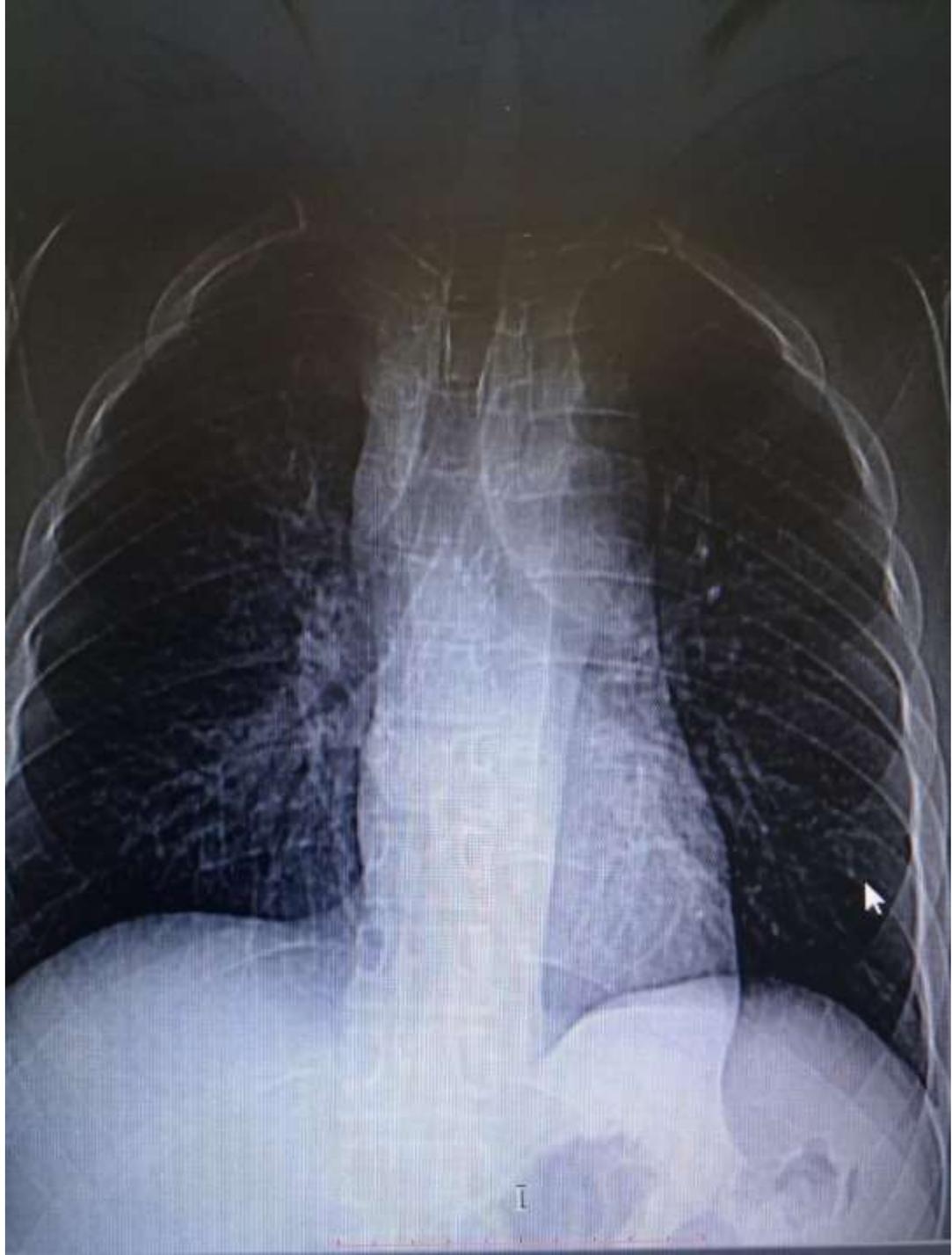
- ❑ Важным дополнением являются данные, показывающие что ФЗТ в сочетании с ингибированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы предотвращает прогрессивное снижение функции почек, по крайней мере у молодых пациентов, у которых нет значимой протеинурии
- ❑ Эти результаты показывают, что раннее начало лечение с применением и ФЗТ и блокады РААС при болезни Фабри имеет критически важное значение

Madsen CV, Granqvist H, Petersen JH et al. Age related attrition of renal function in Fabry disease patients on enzyme replacement treatment: Longterm observation in a nationwide, family-screened, cohort based on CrEDTA clearance compared with a renal healthy population. Nephrol Dial Transplant 2019; 34:1525–1533

Чтобы ФЗТ была эффективна и повлияла на качество и продолжительность жизни, она должна быть начата своевременно, а значит – диагноз должен быть поставлен как можно раньше!

При наличии протеинурии (даже умеренной) не стоит ограничиваться формальным диагнозом «хронический гломерулонефрит»

Необычные проявления болезни Фабри



Данные автора