



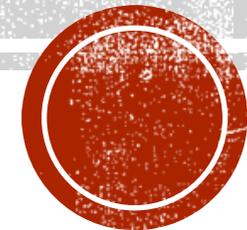
МБ Мариинская
больница

НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БОЛЕЗНИ ФАБРИ: ДИАГНОСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Вишневский К.А.

Прошина Т.В.

Воробьева О.А.



КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

- Доклад подготовлен при поддержке компании «Скопинфарм»



СКОПИНФАРМ



БОЛЕЗНЬ АНДЕРСОНА-ФАБРИ: НАЧАЛО ИСТОРИИ

Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae).

Von

Dr. med. Joh. Fabry in Dortmund.

(Hierzu Tafel VII—X.)

Die im Folgenden mitgetheilte Krankengeschichte, welche wir in letzter Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten, bietet, wie wir glauben, ein nicht geringes Interesse dar, weil der Fall nach genauer Durchsicht der Literatur klinisch als ein Unicum bezeichnet werden muss und ebenso pathologisch-anatomisch. Zugleich aber begeben wir uns überhaupt auf ein Gebiet der Dermatosen, welches nach der Eintheilung der verschiedenen zur Hauptgruppe gehörenden Krankheitsbilder, nach der pathologischen Anatomie und endlich nach der Aetio- logie ein allerdings viel bebautes, aber keineswegs ausgebautes Feld darstellt.

Es zeigt sich das beispielsweise schon darin, dass selbst die Lehrbücher über Hautkrankheiten, auch die neueren, kaum einen übereinstimmenden Standpunkt einnehmen.

weiter ausholen, so möchten wir Krankheiten am liebsten der Auf- gaben-Liste von Hebra's Handbuch folgen, der 1. Purpura rheumatica haem., 2. Purpura rheumatica haem., 3. Purpura scorbatica und 4. Purpura scorbatica unter diesen Abarten ein und derselben Er- scheinung sind zwar aus folgenden Gründen

Affectionen gemeinsam ist die wesentliche Characteristicum, nämlich ein oberflächlicher Fleck, der auf Fingerdruck verschwindet. Petechien, Vibices, etc. sind nichts weiter als Bezeich-

THE BRITISH
JOURNAL OF DERMATOLOGY.

APRIL, 1898.

A CASE OF "ANGEIO-KERATOMA."*

BY WILLIAM ANDERSON, F.R.C.S.

It is twenty years ago since the disease now known as Angio-keratoma was first described by Cottle in the *St. George's Hospital Reports* (1878), but the record long escaped notice. A case seen by Crocker in 1885 is mentioned in his work on "Diseases of the Skin." In 1886 and 1889 a number of cases were published independently by Colecott Fox. In 1889 the anatomical seat of the condition was recognized by Mibelli, and further careful and minute observations were added by Pringle in 1891. Since this time many cases have been reported by Dubreuilh, Tommasoli, Thibierge, Audry, Joseph, Fordyce,† and others.

The disease may be described as a multiple capillary angiectasis, tending to the formation of small tumour-like prominences under the epidermis. It is almost invariably localised to the hands or feet, or both, but occasionally invading other parts of the body. In the hands and feet it is nearly always associated with a tendency to chilblains, and sometimes with more or less local asphyxia, and the disease is associated with a verrucose thickening (whence the name) of the epidermis, which is absent when the disease is on other parts of the body, and is, therefore, not an essential feature.

It appears to be equally common in children. It was first described in the *Transactions of the Dermatological Society of London* in December 1897, but they could not be published in full. See *Journal of Cutaneous-Urinary Diseases*, N.Y., March, 1896, p. 100, for a case found in this article.

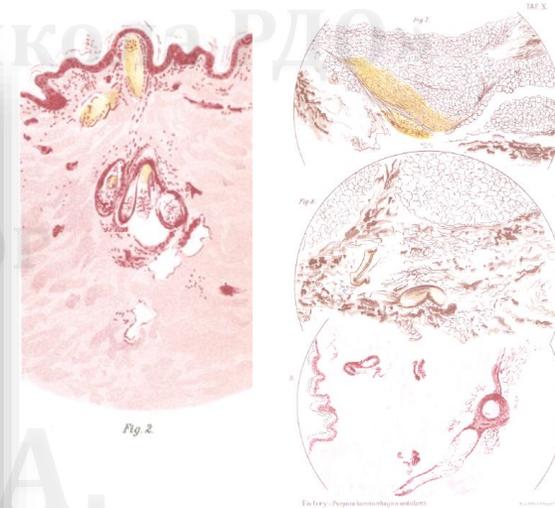
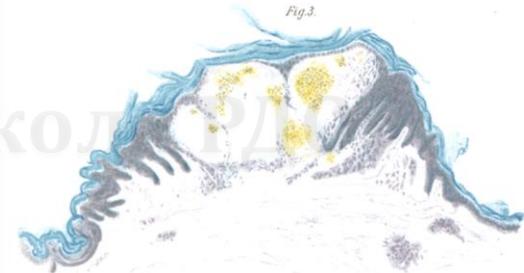


Fig. 2

Fig. 3



Anderson W. A Br J Dermatol. 1898;10:113-117
Fabry J. Arch Dermatol Syph. 1898;43:187-200

БОЛЕЗНЬ АНДЕРСОНА-ФАБРИ: ПРОДОЛЖЕНИЕ ИСТОРИИ

- 1939 - **Ruiter** – связь кожных проявлений с органными поражениями, как следствие наследственного системного заболевания
- 1947 – **Pompen** – заболевание классифицировано, как болезнь накопления
- 1959 – **de Duve** – первое описание лизосом
- 1962 – **Wise** – доказан сцепленный с X-хромосомой тип наследования болезни
- 1965 – **Sweeley and Klionsky** – выявление накопления глоботриазилцерамида (тригексозида церамида) при болезни Фабри
- 1967 – **Brady** – определение ферментативного дефекта при болезни Фабри
- 1972 – **Johnson and Brady** – выделение α -галактозидазы А из плаценты человека
- 1985 – **Calhoun** – Выделение клона кДНК, кодирующего человеческую α -галактозидазу А

1. Ruiter M, Pompen AWM. Arch Dermatol Syph. 1939;179(2):165-172

2. Pompen AWM, Ruiter M, Wyers HJG. Acta Med Scand. 1947;128(3):234-255

3. de Duve C. In: Hayashi T, editor. Subcellular particles. New York: Ronald Press; 1959. p. 128–59.

4. Sweeley CC, Klionsky B. J Biol Chem. 1963;238:3148–50.

5. Wise D, Wallace HJ, Jellinek EH. Q J Med. 1962; 31:177-206

6. Brady RO et al. N Engl J Med. 1967;276:1163–7.

7. Johnson WG, Brady RO. Methods Enzymol. 1972;XXVIII:849–56.

8. Calhoun DH et al. A. Proc Natl Acad Sci USA. 1985;82:7364–8.

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ: ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

- Редкое (орфанное) заболевание
- Наследственная лизосомальная болезнь накопления, связанное с дефицитом фермента альфа-галактозидазы А (α -Gal A)
- Идентифицировано более 1000 мутаций GLA (Human GeneMutation Database, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>)
- Накопление глоботриазилцерамида (Gb3) в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов и других тканей
- Жизнеугрожающее, прогрессирующее заболевание
- Конечная стадия обусловлена сосудистыми осложнениями (инсульт, инфаркт миокарда, почечная недостаточность)

1. Fuller. In: Mehta *et al.* (eds). Fabri disease: perspectives from 5 years of FOS, 2006.
2. Barbey *et al.* *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2:277–86.
3. Bishop *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3903–7.
4. Mehta *et al.* *Eur J Clin Invest* 2004;34:236–42.
5. Castelli V *et al.* *Clin Genet.* 2021;100(3):239-247



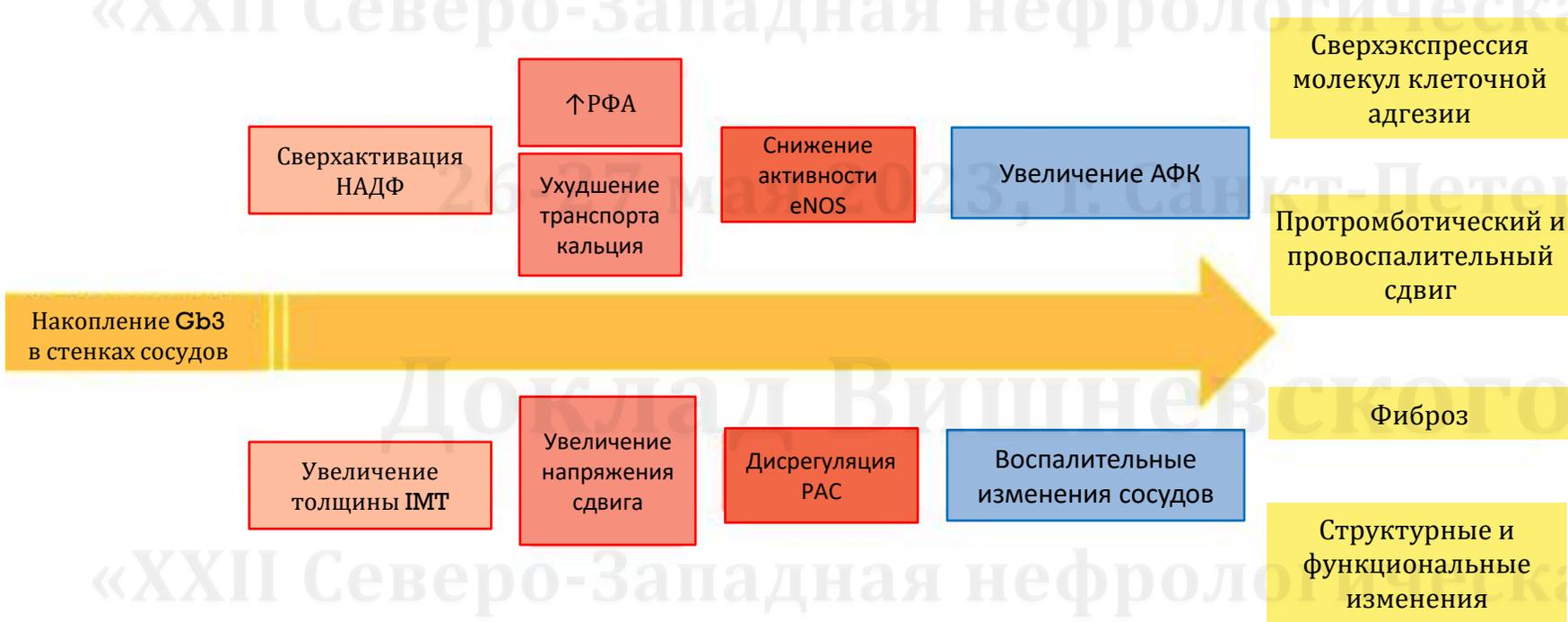
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ПАТОГЕНЕЗ БФ



- Митохондриальная дисфункция
- Лизосомная дисфункция
- Накопление глоботриаозилцерамида (Gb3) и его производного глоботриаозилсфингозина (lyso-Gb3)
- Потенцирование воспаления
- Аномалии аутофагии
- Эндотелиальная дисфункция



МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БФ

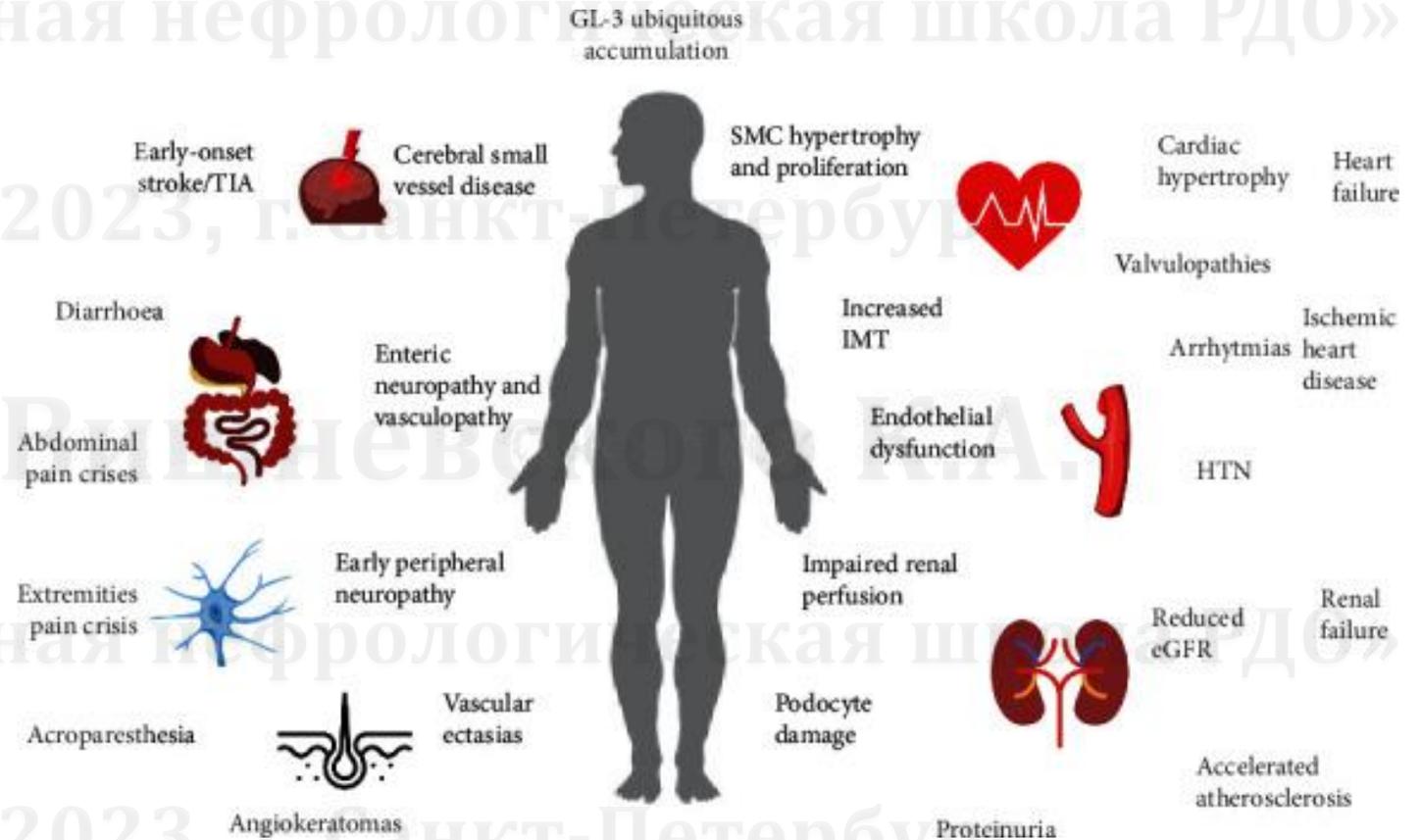


- Сверхактивация НАДФ
- Пролиферация гладкомышечных клеток
- Увеличение толщины интима-медиа
- Гиперэкспрессия маркеров активации эндотелия
- Фенотипический переход к протромботическому фенотипу
- Снижение биодоступности оксида азота (NO)

ИМТ: толщина интима-медиа; НАДФ: никотинамидадениндинуклеотидфосфат; eNOS: эндотелиальная синтаза оксида азота; РАС: ренин-ангиотензиновая система; РФА: активные формы азота; АФК: активные формы кислорода.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БФ: ПОЛИОРГАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ

- Поражение центральной и периферической нервной системы (гипогидроз, акропарестезии, болевые кризы), расстройства ЖКТ, значимо ухудшают качество жизни больных
- Цереброваскулярные осложнения (транзиторные ишемические атаки и ранние инсульты) основная причина ранней смертности у пациентов с БФ
- Гипертензия, ГЛЖ, вальвулопатии и нарушения сердечной проводимости, развитие ХБП и ХСН, ИБС и потенциально смертельные аритмии представляют собой дополнительные опасные для жизни осложнения заболевания



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА (1)

- Детство, юность (≤ 16 лет):
 - Периферическая/автономная нервная система:
 - Акропарестезия и нейропатическая жгучая боль в руках и ногах, «болевы кризисы», вызванные холодом, жарой, физическим или эмоциональным стрессом, интеркуррентными заболеваниями или употреблением алкоголя
 - Гипогидроз, снижение выработки слюны и слез, нарушение перистальтики кишечника, ортостатическая дисрегуляция, головокружение
 - Кожа: ангиокератомы, в основном в виде групп на ягодицах, около пупка, на мошонке, на бедрах, иногда на губах, кончиках пальцев, слизистых оболочках (слизистая оболочка полости рта и конъюнктивы).
 - Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе после приема пищи, метеоризм, диарея, желудочный рефлюкс
 - Легкие: обструктивные (и рестриктивные) респираторные заболевания.
 - Глаза: *Cornea verticillata*, *Tortuositas vasorum* (заметная извилистость сосудов конъюнктивы и сетчатки), катаракта Фабри.

Раньше диагноз = раньше начало терапии = снижение
вероятности развития фатальных осложнений

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА (2)

- Детство, юность (≤ 16 лет):
 - Слух: прогрессирующая нейросенсорная тугоухость (особенно высокие частоты), шум в ушах.
 - Костно-мышечная система:
 - Характерная деформация межфаланговых суставов пальцев рук, в некоторых случаях пальцы в виде барабанных палочек
 - Оссифицируемые прикрепления сухожилий, дегенеративные изменения суставов, асептический некроз костей
 - Выносливость: физическое истощение, утомляемость.
 - Дополнительные проявления: замедление роста тела, задержка полового созревания, нарушение фертильности, импотенция, характерные черты лица, аномалии в области ротовой полости и зубов, такие как кисты и псевдокисты верхнечелюстной пазухи.
 - Первые почечные и сердечные аномалии (включая микроальбуминурию, протеинурию, аномальную вариабельность сердечного ритма)

Раньше диагноз = раньше начало терапии = снижение
вероятности развития фатальных осложнений

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА (3)

- Ранняя зрелость (17-30 лет). Помимо вышеперечисленных проявлений:
 - Нефропатия Фабри: протеинурия и прогрессирующая почечная недостаточность; часто кисты почек (причина неясна), почечная гипертензия
 - Кардиомиопатия Фабри: гипертрофия левого желудочка (в основном концентрическая), нарушения проводимости (фибрилляция предсердий, наджелудочковая и желудочковая тахикардия), дисфункция клапана (митральный клапан, аортальный клапан), стенокардия, интрамиокардиальный
 - Церебральные проявления: ТИА, ишемический инсульт, геморрагический инсульт
 - Лимфостаз нижних конечностей
 - Депрессия, психозы, ограниченное качество жизни
- Поздняя зрелость (> 30 лет). Развитие вышеперечисленных проявлений:
 - Почечная недостаточность (диализ, трансплантация почки), сердечная недостаточность, злокачественные аритмии, повторяющиеся ТИА и инсульты, сосудистая деменция

ОБЩИЕ ДАННЫЕ ПО СКРИНИНГ-ИССЛЕДОВАНИЯМ БФ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ХБП

Критерии [Скринированные пациенты (М Ж), n]	Возраст, лет	Основной вид теста	Выявленные больные (М Ж), n [Встречаемость(М Ж), %]	Автор, год, страна
Диализные пациенты [722 (440 282)]	неизвестно	Plasma α -Gal A	2 (2 0) [0.3 (0.5 0)]	Utsumi [46], 2000, Япония
Диализные пациенты [514 (514 -)]	20–90	Plasma α -Gal A	5 (5 -) [1.0 (1.0 -)]	Nakao [47], 2003, Япония
Диализные пациенты [2480 (1516 964)]	61.8 (среднее)	DBS α -Gal A	4 (4 0) [0.2 (0.3 0)]	Kotanko [50], 2004, Австрия
Диализные пациенты [450 (450 -)]	26–89	Plasma α -Gal A	1 (1 -) [0.2 (0.2 -)]	Ichinose [60], 2005, Япония
Диализные пациенты [3370 (1521 1849)]	неизвестно	DBS α -Gal A	4 (3 1) [0.1 (0.2 0.1)]	Merta [61], 2007, Чехия
Диализные пациенты [922 (180 742)]	18–80 (м), >16 (ж)	DBS α -Gal A	1 (1 0) [0.1 (0.6 0)]	Terryn [62], 2007, Бельгия
Диализ и ТП [499 (499 -)]	63 (среднее)	Plasma α -Gal A	0 (0 -) [0 (0 -)]	Andrade [74], 2008, Канада
Диализные пациенты [480 (311 169)]	>40 (м), >50 (ж)	Serum Gb3	0 (0 0) [0 (0 0)]	Kim [63], 2010, Корея
Диализные пациенты [911 (543 368)]	20–91	DBS α -Gal A	2 (1 1) [0.2 (0.2 0.3)]	Gaspar [64], 2010, Испания
Диализные пациенты [933 (557 376)]	неизвестно	DBS α -Gal A	1 (0 1) [0.1 (0 0.3)]	Nishino, et al. [65], 2012, Япония
Диализные пациенты [1080 (1080 -)]	63.4 (среднее)	Plasma α -Gal A	2 (2 -) [0.2 (0.2 -)]	Doi [66], 2012, Япония

ОБЩИЕ ДАННЫЕ ПО СКРИНИНГ-ИССЛЕДОВАНИЯМ БФ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ХБП

Критерии [Скринированные пациенты (М Ж), n]	Возраст, лет	Основной вид теста	Выявленные больные (М Ж), n [Встречаемость(М Ж), %]	Автор, год, страна
Диализные пациенты [1136 (615 521)]	18–90	DBS α-Gal A	2 (2 0) [0.2 (0.3 0)]	Okur [58], 2013, Турция
Диализные пациенты [1453 (1453 -)]	25–95	Plasma α-Gal A, Plasma Lyso-Gb3	1 (1 -) [0.1 (0.1 -)]	Maruyama [67], 2013, Япония
Диализные пациенты [1401 (1401 -)]	неизвестно	DBS α-Gal A	2 (2 -) [0.1 (0.1 -)]	Rozenfeld [68], 2015, Аргентина
ХБП С1-5 [313 (167 146)]	18–70	DBS α-Gal A	3 (3 0) [1.0 (1.8 0)]	Turkmen [75], 2016, Турция
Диализные пациенты [8547 (5408 3139)]	5–98	Plasma α-Gal A	2 (2 0) [0.02 (0.04 0)]	Saito [69], 2016, Япония
Диализные пациенты [1527 (847 680)]	60.2 (среднее)	DBS α-Gal A	4 (4 0) [0.3 (0.5 0)]	Sayilar [70], 2016, Турция
Диализные пациенты [2.583 (2583 -)]	18–91	DBS α-Gal A	3 (3 -) [0.1 (0.1 -)]	Silva [71], 2016, Бразилия
Диализные пациенты [142 (81 61)]	20–60	DBS α-Gal A	0 (0 0) [0 (0 0)]	Trachoo [72], 2017, Тайланд
ХБП не на диализе [1453 (783 656)]	59.3 (среднее)	DBS α-Gal A	0 (0 0) [0 (0 0)]	Yeniçerioglu [76], 2017, Турция
Реципиенты ПТ [1095 (648 447)]	неизвестно	DBS α-Gal A (м), генетика GLA (ж)	1 (1 0) [0.1 (0.2 0)]	Yilmaz [73], 2017, Турция
Диализные пациенты [108 (108 -)]	неизвестно	DBS α-Gal A	1 (1 -) [0.9 (0.9 -)]	Veloso [48], 2018, Бразилия

ОБЩИЕ ДАННЫЕ ПО СКРИНИНГ-ИССЛЕДОВАНИЯМ БФ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ХБП

Критерии [Скринированные пациенты (М Ж), n]	Возраст, лет	Основной вид теста	Выявленные больные (М Ж), n [Встречаемость(М Ж), %]	Автор, год, страна
Диализные пациенты [227 (148 79)]	65 (среднее)	Генетика GLA	1 (1 0) [0.4 (0.7 0)]	Zizzo [49], 2018, Италия
Предиализные пациенты [1012 (1012 -)]	20–85	DBS α-Gal A	6 (6 -) [0.6 (0.6 -)]	Lin [77], 2018, Тайвань
Диализные пациенты [9604 (9604 -)]				Frabasil [51], 2019, Аргентина
Диализные пациенты [5572 (3551 2021)]				Moiseev [52], 2019, Россия
Диализ и ТП [5657 (3442 2215)]				Yalın [53], 2019, Турция
Диализные пациенты [526 (325 201)]				Jahan [54], 2020, Австралия
ТП [265 (175 90)]	53.6 (среднее)	Генетика GLA, DBS α-Gal A, DBS Lyso- Gb3	5 (1 2) [1.1 (0.6 2.2)]	Veroux [55], 2020, Италия
ТП [301 (180 120)]	43 (среднее)	Генетика GLA	1 (1 0) [0.3 (0.6 0)]	Erdogmus [56], 2020, Турция
ХБП С3-5 [397 (279 118)]	32–75	Сухие пятна мочи Gb3	0 (0 0) [0 (0 0)]	Auray-Blais [78], 2020, Канада
Диализные пациенты [619 (unknown)]	>18	DBS α-Gal A	3 (0 3) [0.5 (неизвестно)]	Alhemyadi [57], 2020, Саудовская Аравия

**Распространенность до 1.1%
(0–1.8% мужчин и 0–2.2% у
женщин)**



РОССИЯ, СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ РЕГИОН – ЧАСТЬ МАСШТАБНОГО СКРИНИНГА

- Республика Коми
- Мурманск
- Вологда
- Череповец
- Архангельск
- Псков
- Санкт-Петербург

1835 пациентов с ХБП С1-5д
(♂ - 74%)
Возраст 55±12 лет



МЕТОДИКА СКРИНИНГА

Определение активности
альфа-галактозидазы А в
лейкоцитах

Количественное определение
глоботриазилсфингозина
(Lyso-Gb3)

сыворотка крови или метод «сухого пятна»

Снижена
($<1,89$
мкмоль/л/ч)

Повышен ($>5,0$
нг/мл)

Метод прямого автоматического секвенирования, экзоны 1-7
гена *GLA*, а также прилегающие интронные области



РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА - ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА

- Средний уровень α -Gal A $5,39 \pm 2,69$ мкмоль/л/ч

	ХБП С1-5 (без диализа)	ХБП С5д	р
α -Gal A, мкмоль/л/ч	$7,5 \pm 3$	$4,3 \pm 2,3$	$p < 0,001$

	Мужчины	Женщины	р
α -Gal A, мкмоль/л/ч	$5,9 \pm 3,4$	$3,4 \pm 2,3$	$p < 0,001$

- Снижение активности α -Gal A выявлено у 6 пациентов



РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА - ГЕНЕТИКА

- 1 больной – полиморфизм (с.-10С>Т-с.640-16А>G-с.1000-22С>Т (гемизигота, гаплотип, описанный у пациентов с фенотипическими проявлениями болезни Фабри [Vono et al., 2011])
- У 2 пациентов генетических изменений не выявлено
- У 3 пациентов выявлена ранее не диагностированная БФ (с.427G>A, с.818Т>С, с.895G>С) + 1 выявленный ранее
- **Распространенность БФ среди пациентов с ХБП С5д 1:392 (0,25%)**
- В результате обследования родственников БФ выявлена еще в одном случае (с.427G>A)



КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ - *DÉJÀ VU*

1. Пациент Е., 1987 г.р. (Санкт-Петербург)

- Диагноз:
 - Осн.: Врожденная дисплазия почек
 - Осл.: ХБП 5 ст., гемодиализ с 02.08.2003. Вторичная АГ. Вторичный гиперпаратиреоз, состояние после паратиреоидэктомии от 2011 г. Вторичная анемия. Азотемия.
 - Эпилептический синдром. AV-фистула левого предплечья.

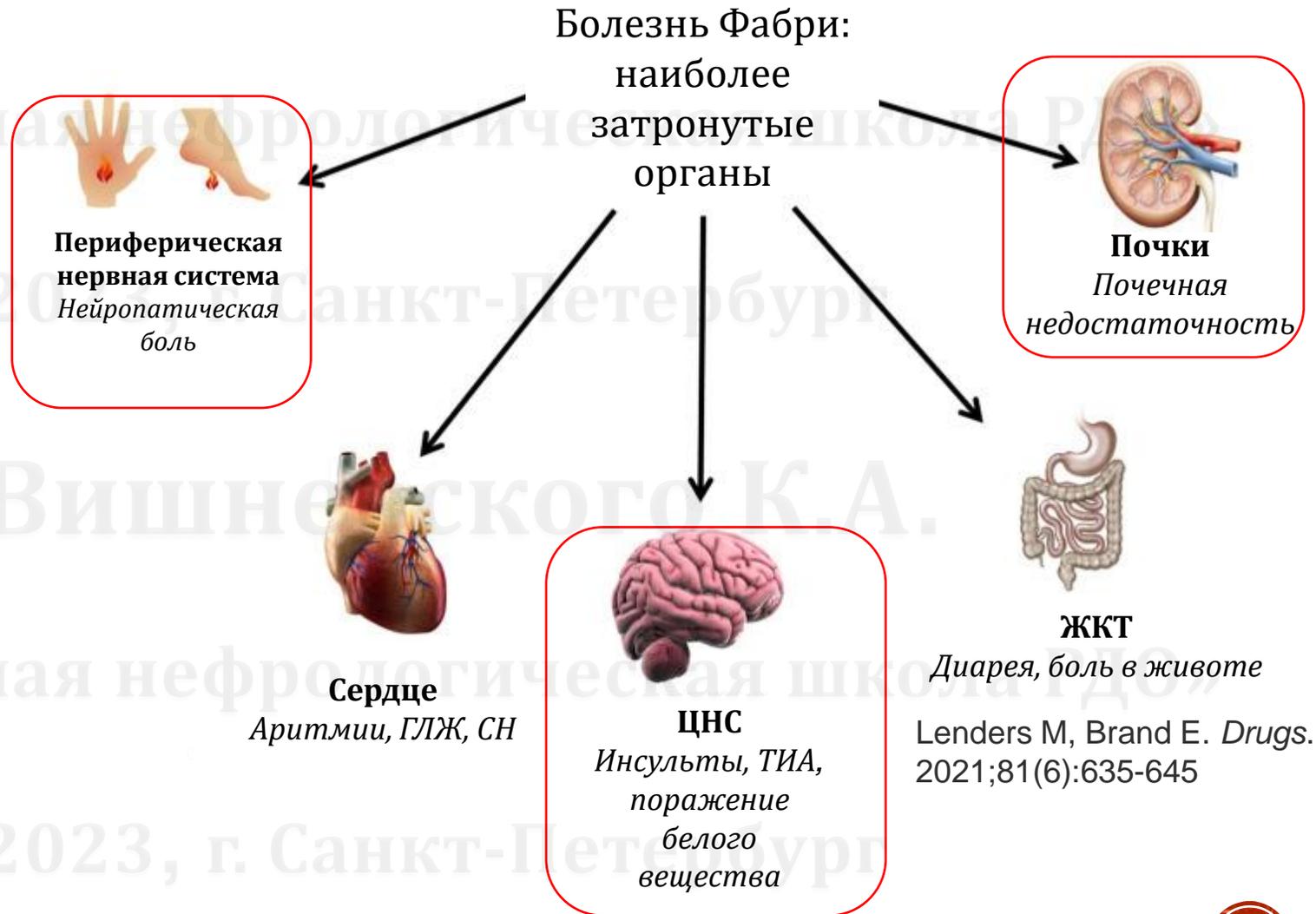
2. Пациент П., 1980 г.р. (Мурманск)

- Диагноз:
 - Осн.: Хронический нефритический синдром - неуточненное изменение
 - Осл.: ХБП 5 ст., гемодиализ с 30.01.2009. Вторичная АГ. Вторичный гиперпаратиреоз. Вторичная анемия. Азотемия.
 - Эпилептический синдром. AV-фистула левого предплечья.



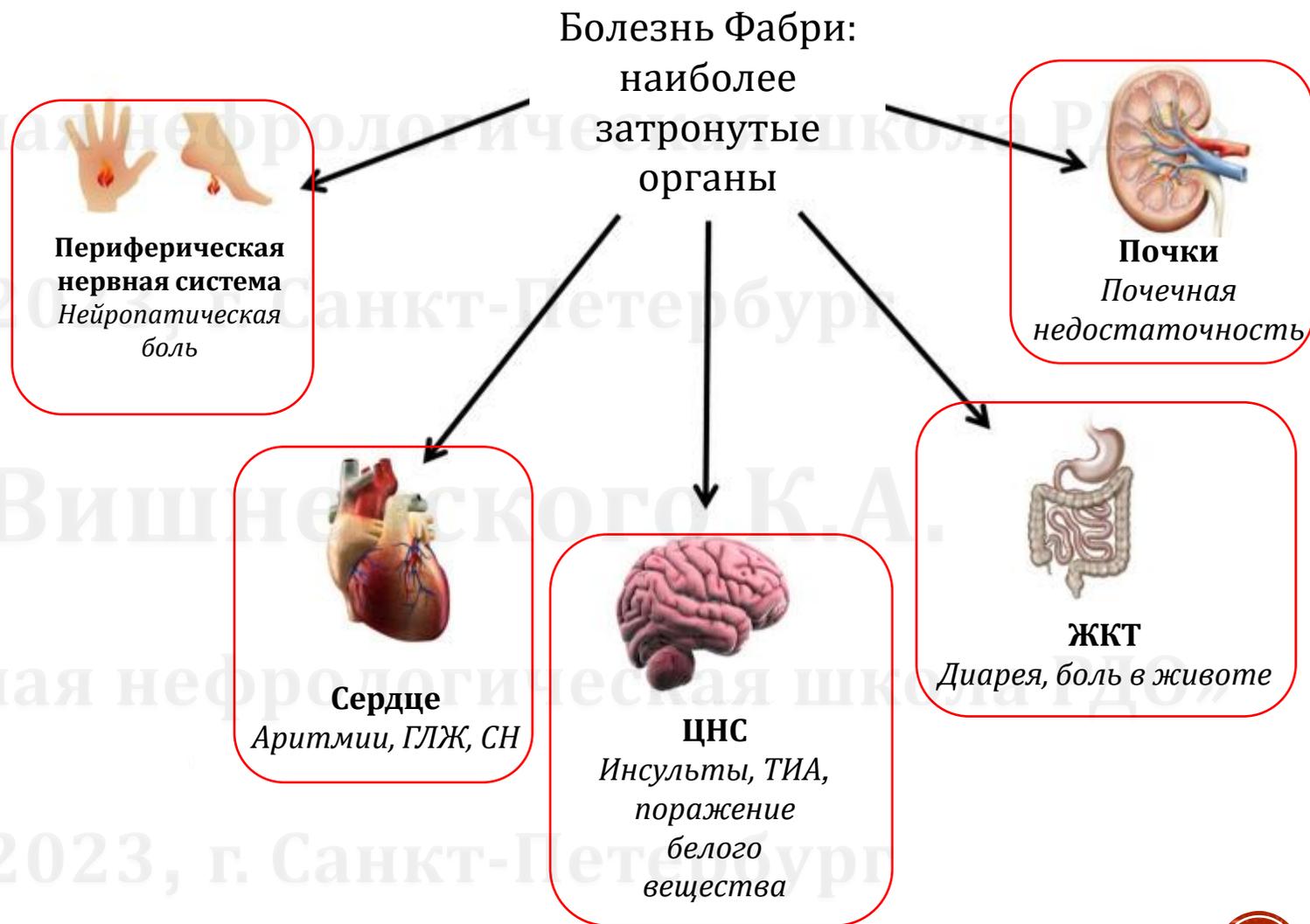
БОЛЬНОЙ Е., КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- С 10 лет (1997 г) – задержка роста, боли в дистальных отделах конечностей, нарушение потоотделения и термочувствительности, изменения в анализах мочи (протеинурия)
- С 14 лет (2001 г)– снижение функции почек, артериальная гипертензия, анемия.
- С 16 лет (2003 г)– начата постоянная заместительная почечная терапия гемодиализом
- С 25 лет (2012 г) – судорожные приступы - Арахноидальная киста правых отделов цистерны продолговатого мозга с левосторонней пирамидальной недостаточностью. Эпилептический синдром. На фоне противосудорожной терапии приступы не беспокоят



БОЛЬНОЙ Е., КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- В анамнезе – частые эпизоды диареи
- ЭКГ – признаки выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка
- ЭХО – утолщение миокарда задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки до 14-15 мм



ТЕРАПИЯ

- β -железа (III) оксигидроксид 1,5 г в сут., альфакальцидол 0,25 мкг в сут
- Сахарат железа 50 мг в нед., эпоэтин альфа 3000 МЕ в нед.
- Окскарбазепин 900 мг в сут.
- **Ферментная заместительная терапия альфа-галактозидазой 1 раз в 2 недели после сеанса гемодиализа**
 - Потенциально – модификация режима диализа:
 - Увеличение продолжительности процедуры
 - Учащение процедур (4 раза в неделю – сокращение длинного междиализного интервала)
 - Использование конвекционных методик



НЕ ТОЛЬКО ДИАЛИЗ

- Из 1835 больных 269 (15%) – пациенты
Городского Нефрологического Центра

Стадия ХБП	% пациентов
ХБП С1	1,7
ХБП С2	2,8
ХБП С3	5,8
ХБП С4	3,1
ХБП С5	1,6
ХБП С5д	85

ГНЦ

- диализные центры

Данные предоставлены нефрологом Городского Нефрологического Центра СПб
Прошиной Татьяной Викторовной



ПАЦИЕНТ М., 1978 Г.Р.

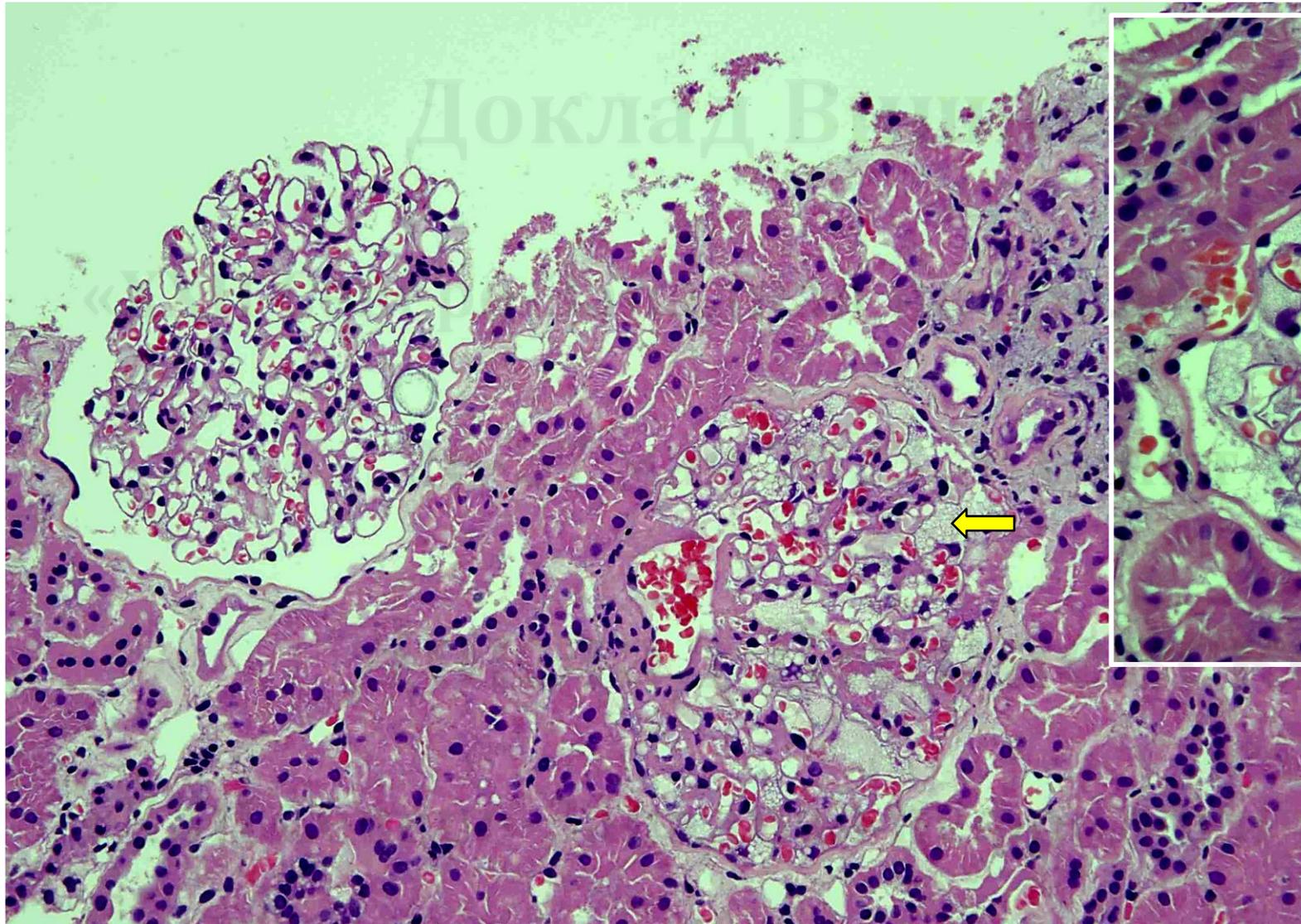
- В 2022г проходил обследование у репродуктолога по протоколу по поводу бесплодия. Выявлены нарушения ритма, направлен к кардиологу
- Обследован:
 - ЭКГ фибрилляция-трепетание предсердий + желудочковая экстрасистолия
 - ЭХО КГ – ГЛЖ
 - Лабораторно: протеинурия 1,9 г/л уровень креатинина 147 мкмоль/л
 - Выполнен скрин по орфанным заболеваниям (болезнь Краббе, Гоше, Ниманна-Пика, Помпе, Фабри, МПС 2 типа)
 - Энзимодиагностика: α -Gal A – 0,19 (норма $>1,89$ мкмоль/л/ч)
 - Lyso-GL3 150,42 нг/мл (норма 0,05- 3,0)
 - Генетика: мутация в гене GLA с.782 del(p.Gly261ValfsTer8)
- При обследовании матери также выявлено заболевание
- С весны 2023 года оба получают ферментную заместительную терапию

Данные предоставлены нефрологом Городского Нефрологического Центра СПб
Прошиной Татьяной Викторовной

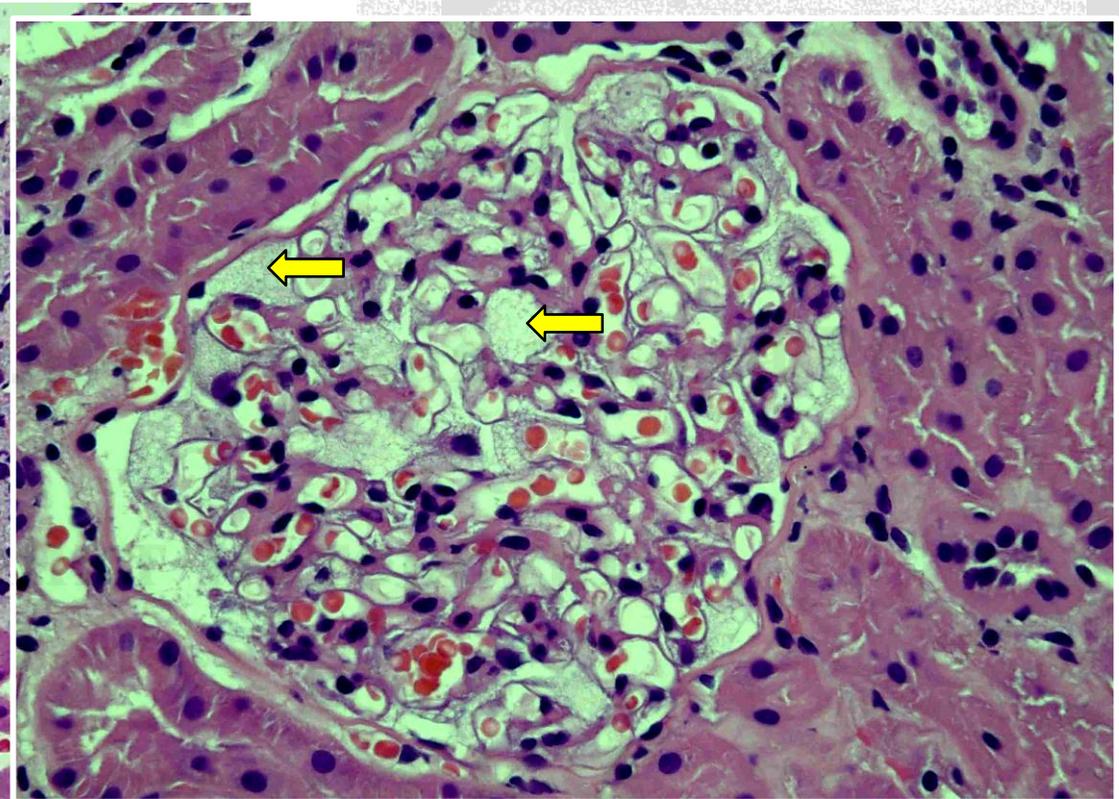
БОЛЬНАЯ Д., 1982 Г.Р.

- Первые изменения в анализах мочи зафиксированы перед 1-ми родами в 2008 г: протеинурия от 0,3 до 0,7 г/л, микрогематурия, креатинин норма
- В 2009 г осмотрена нефрологом, клинико–лабораторно установлен диагноз хр. гломерулонефрит, с 2011г наблюдение в ГНЦ
- Ввиду нарастания протеинурии на фоне нефропротективной терапии в 2022 году обследована стационарно, проведена нефробиопсия

Данные предоставлены нефрологом Городского Нефрологического Центра СПб
Прошиной Татьяной Викторовной



Гематоксилин-эозин; x200



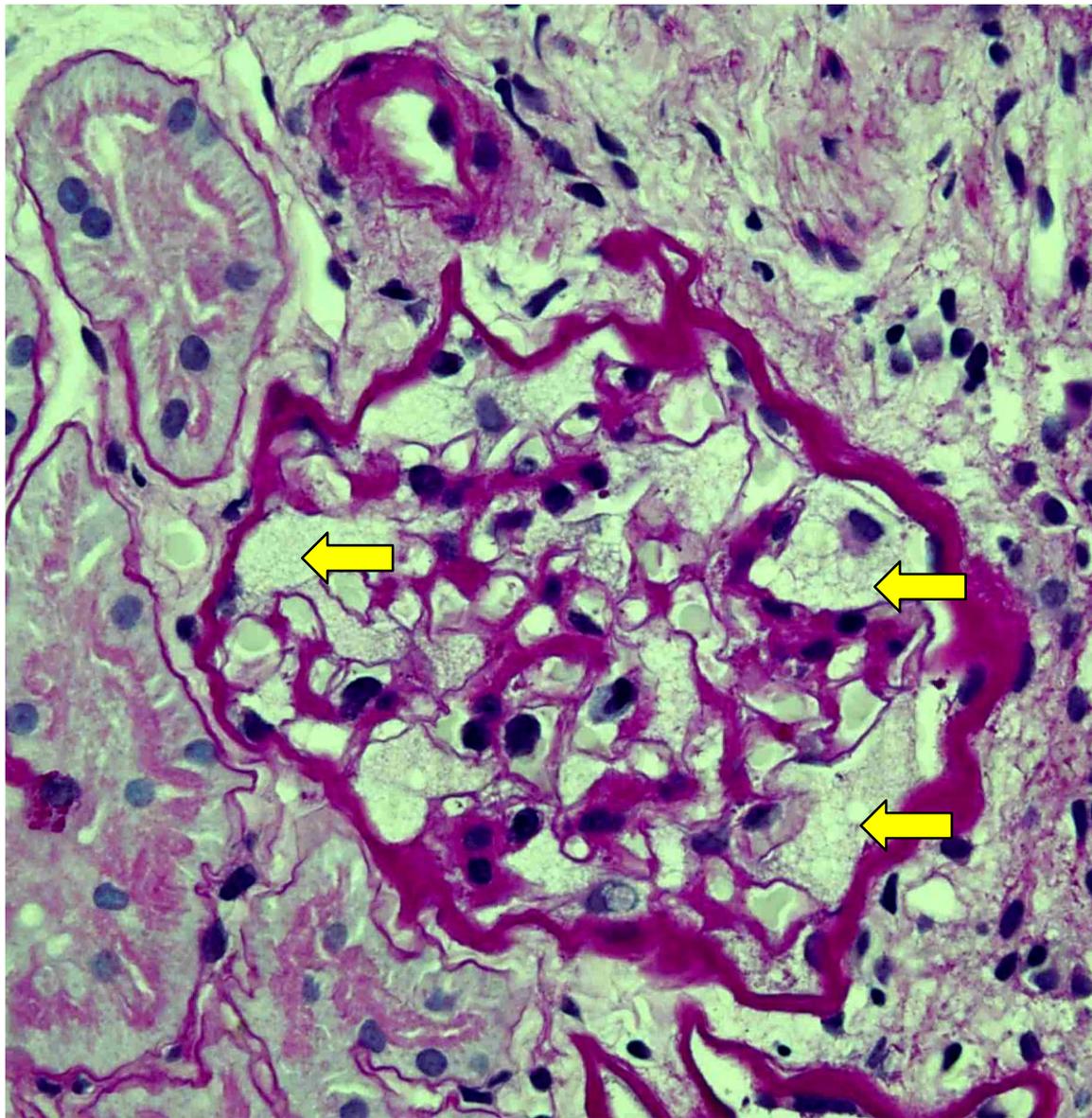
Гематоксилин-эозин; x400

Клубочки увеличены.

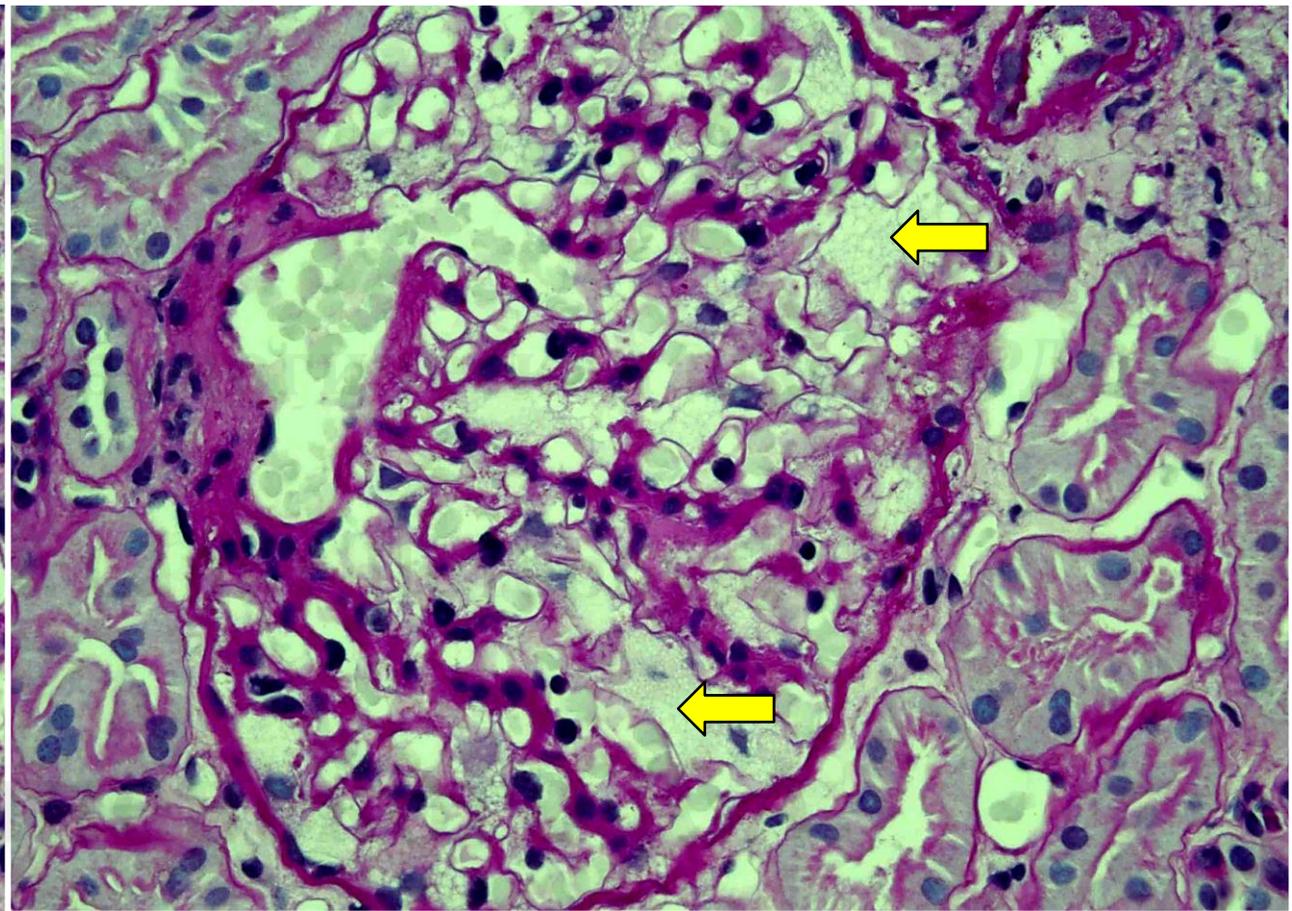
**Цитоплазма подоцитов обильная,
мелковакуолизированная**

(«кружевной вид»).





PAS-реакция; x400



PAS-реакция; x400

Подоциты с обильной мелковакуолизированной цитоплазмой.

Аккумулирующийся глоботриаозилцерамид растворяется в спиртах в ходе гистологической проводки, формируя «кружевной» вид цитоплазмы подоцитов.

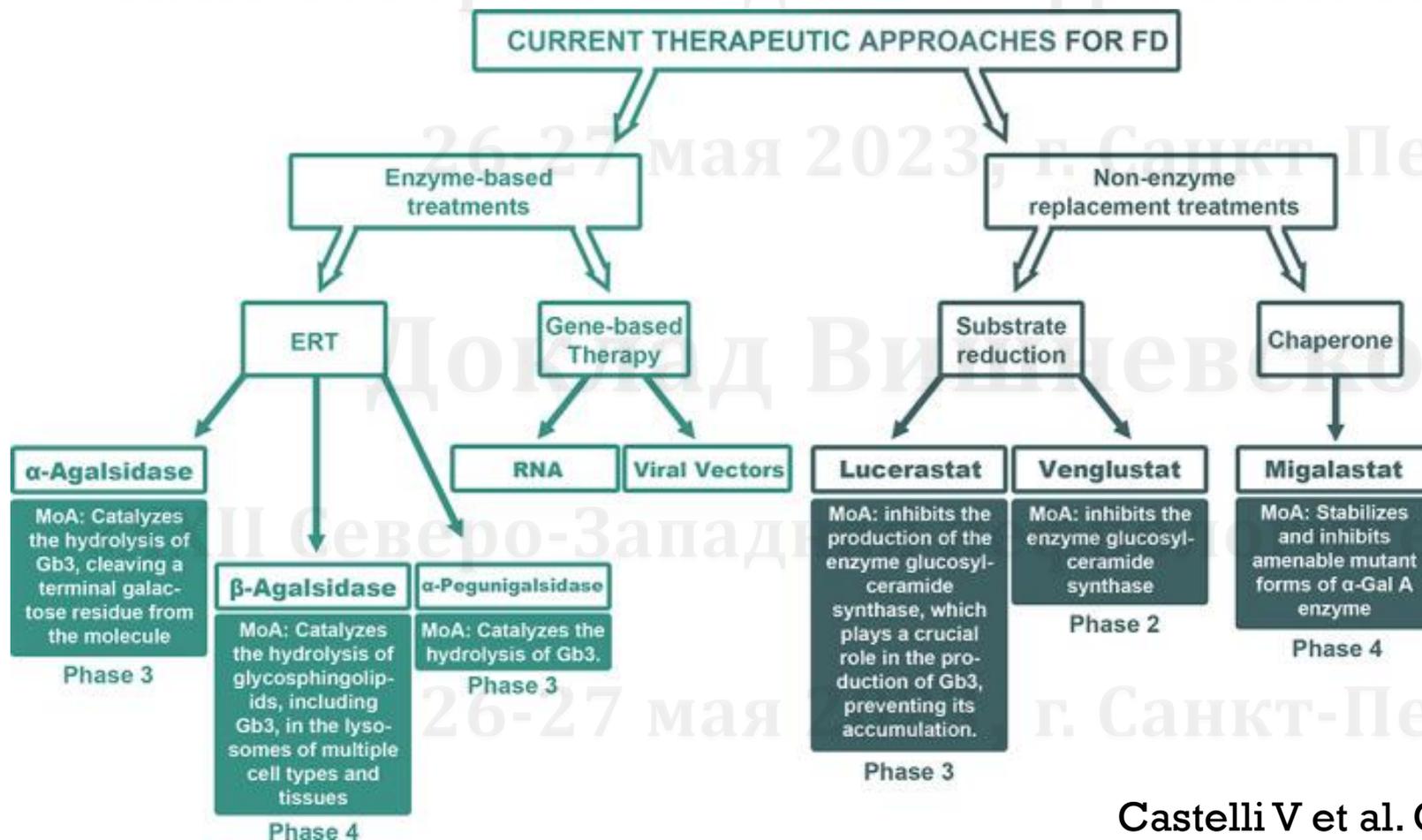


БОЛЬНАЯ Д., 1982 Г.Р.

- Первые изменения в анализах мочи зафиксированы перед 1-ми родами в 2008 г: протеинурия от 0,3 до 0,7 г/л, микрогематурия, креатинин норма
- В 2009 г осмотрена нефрологом, клинико-лабораторно установлен диагноз хр. гломерулонефрит, с 2011г наблюдение в ГНЦ
- Ввиду нарастания протеинурии на фоне нефропротективной терапии в 2022 году обследована стационарно, проведена нефробиопсия
- 11.07.22 Проведено генетическое обследование выявлен гетерозиготный вариант с.161T>C(p.Leu54Pro)- описан как патогенный
- Энзимодиагностика: α -Gal A – норма
- Lyso-GL3 4,98 нг/мл (норма до 3,0)
- Проведено обследование обоих детей, результаты отрицательные
- Родная сестра матери - носитель генов
- С конца сентября 2022 г получают ферментную заместительную терапию

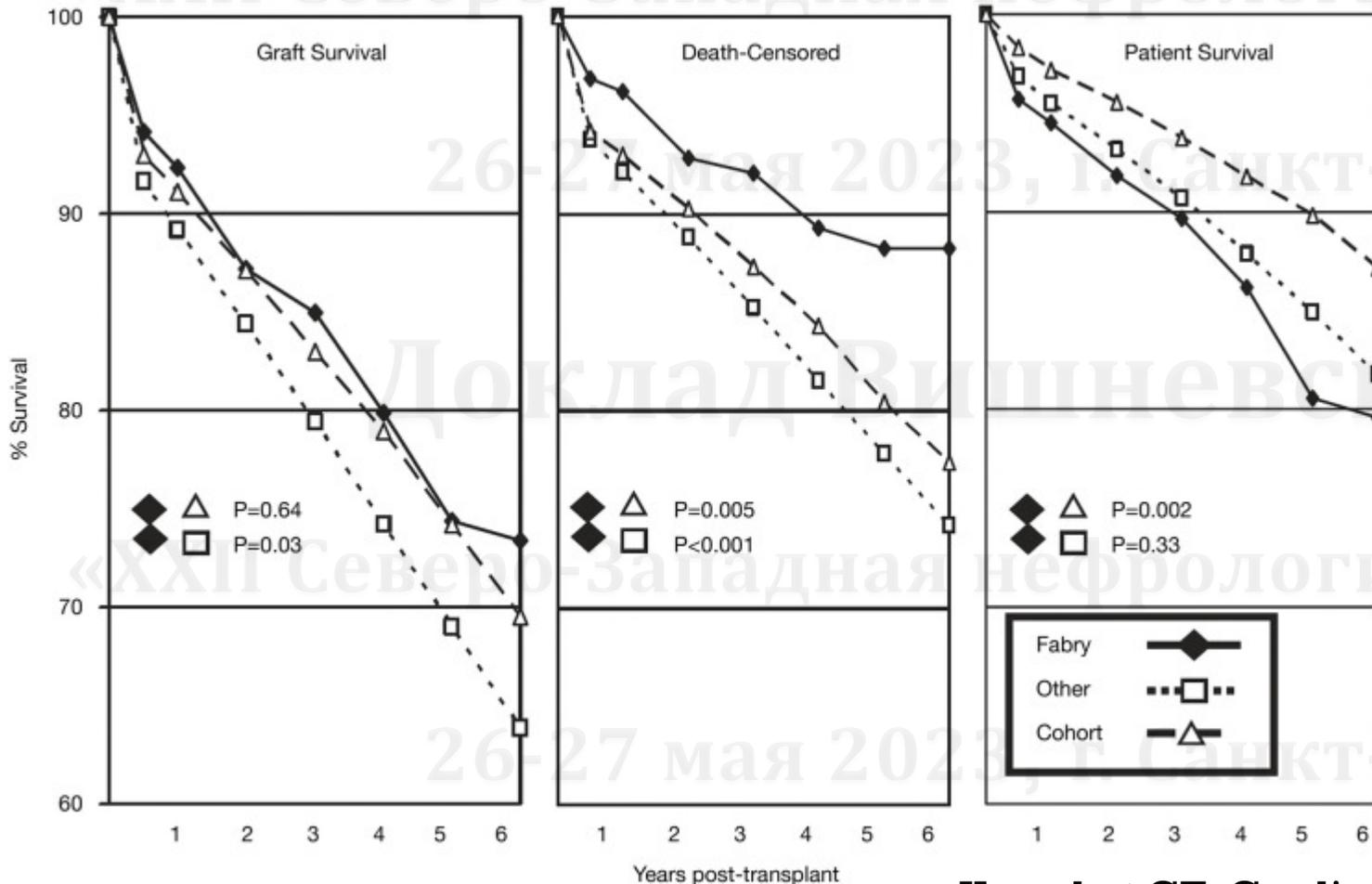
Данные предоставлены нефрологом Городского Нефрологического Центра СПб
Прошиной Татьяной Викторовной

ДОСТУПНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БФ



- Агалсидаза альфа и бета – доступны
- Шаперонная терапия – доступна
- Пегунигалсидаза альфа – одобрена в США и ЕС в мае 2023
- Генная терапия – исследуется
- Селективный ингибитор глюкозилцерамидсинтазы – исследуется

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ: МЕТОД ВЫБОРА



- ТП является методом выбора у пациентов с БФ и ХБП С5
- ТП увеличивает продолжительность жизни пациентов с БФ по сравнению с пациентами на диализе
- Однако по сравнению с пациентами с другими причинами ХБП продолжительность жизни у больных с БФ-реципиентов ПТ меньше по несвязанным с ХБП причинам

ИСТИНА В РЕКОМЕНДАЦИЯХ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Клинические рекомендации

Болезнь Фабри

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E75.2

Год утверждения (частота пересмотра): 2019

Возрастная категория: Взрослые, Дети

Пересмотр не позднее: 2021

ID: 318

Разработчик клинической рекомендации

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

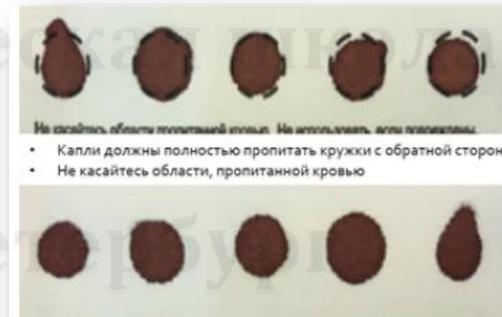


Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр

2. Образец карточки-фильтра

Рисунок

ВЫВОДЫ

- Болезнь Фабри (БФ) является жизнеугрожающим, прогрессирующим заболеванием, конечная стадия которого часто обусловлена фатальными сосудистыми осложнениями (инсульт, инфаркт миокарда, почечная недостаточность)
- Ввиду неспецифичности отдельных клинических признаков БФ часто диагностируется на поздних стадиях, что приводит к тяжелым органным поражениям и отсрочке начала фермент-замещающей терапии
- Определение активности α -Gal A и Lyso-Gb3 в формате скрининга в группах высокого риска является эффективным способом выявления БФ
- Раннее выявление болезни означает раннее начало специфической терапии



ДИАГНОСТИКА ФАБРИ: «ГОРЯЧАЯ» ЛИНИЯ



- Телефон **8-800-100-28-55**
- Диагностика лизосомных болезней накопления – первичная диагностика, семейный скрининг:
 - Болезнь Фабри
 - Болезнь Гоше
 - Мукополисахаридоз II типа (МПС 2)
- *В лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России или в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-Генетический Научный Центр» Минздрава России*

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург