



Johannes Fabry

# Болезнь Фабри в практике нефролога:

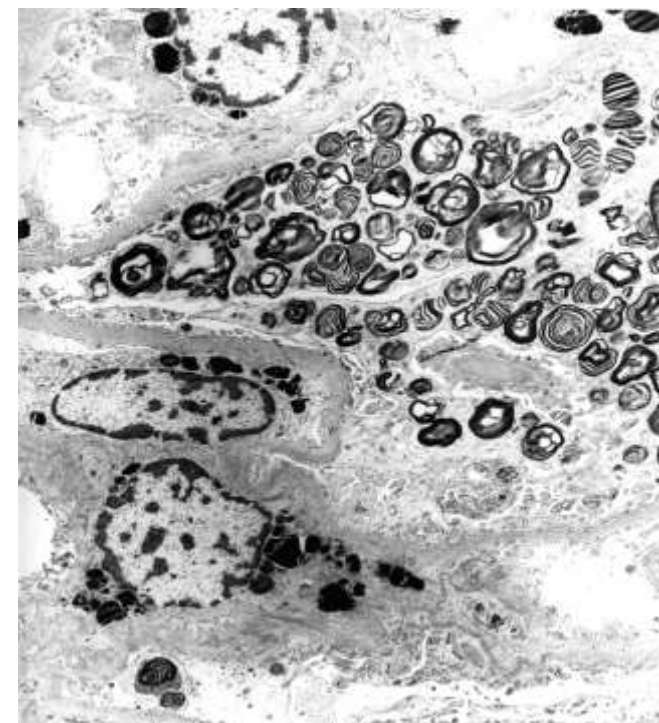
**клиника,  
диагностика,  
тактика ведения  
Н.А.Томилина**



William Anderson



Фотография первого описанного  
больного в 1915 году

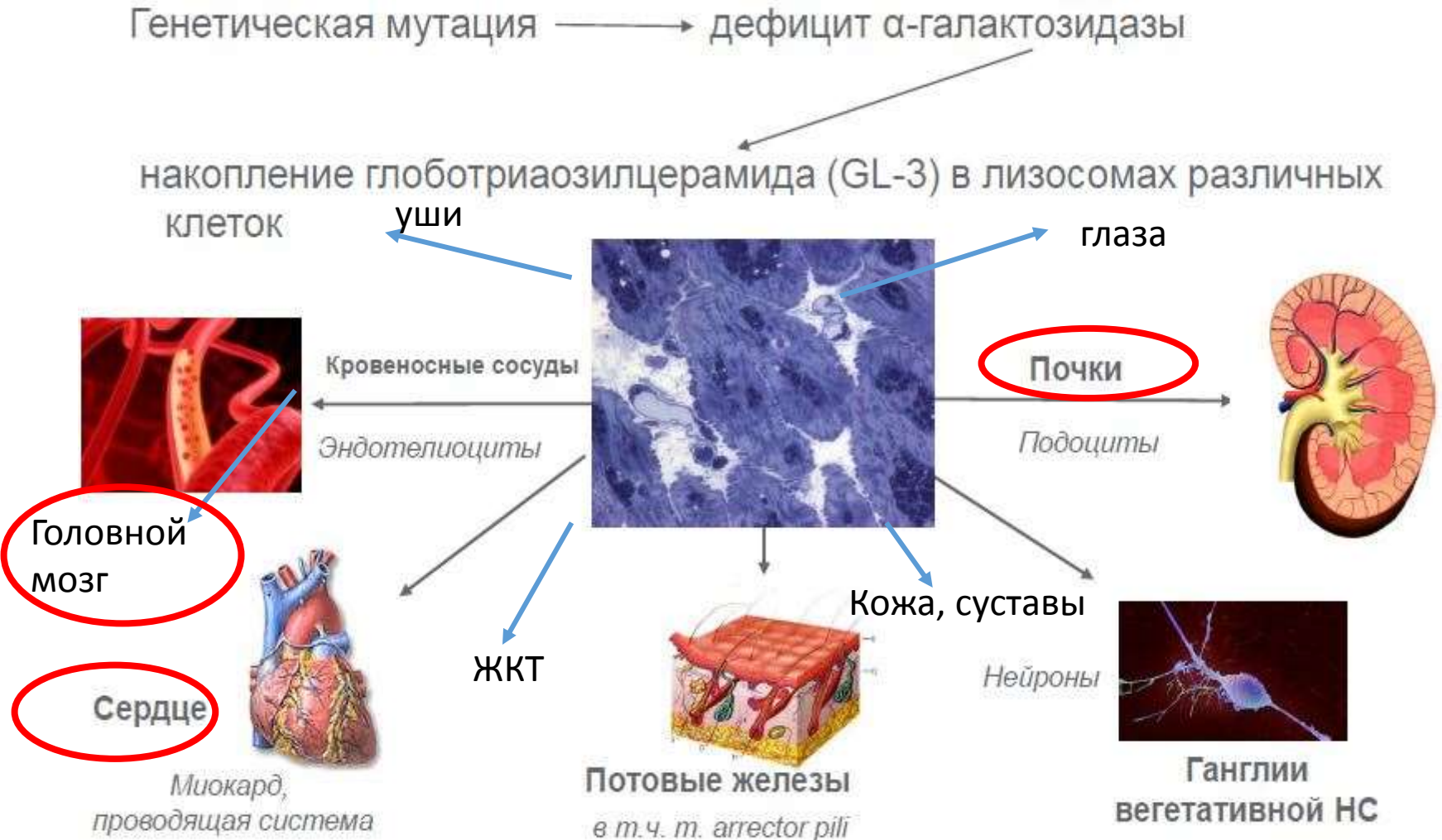


**«Дни нефрологии в  
С.Петербурге»  
18.05.2017**

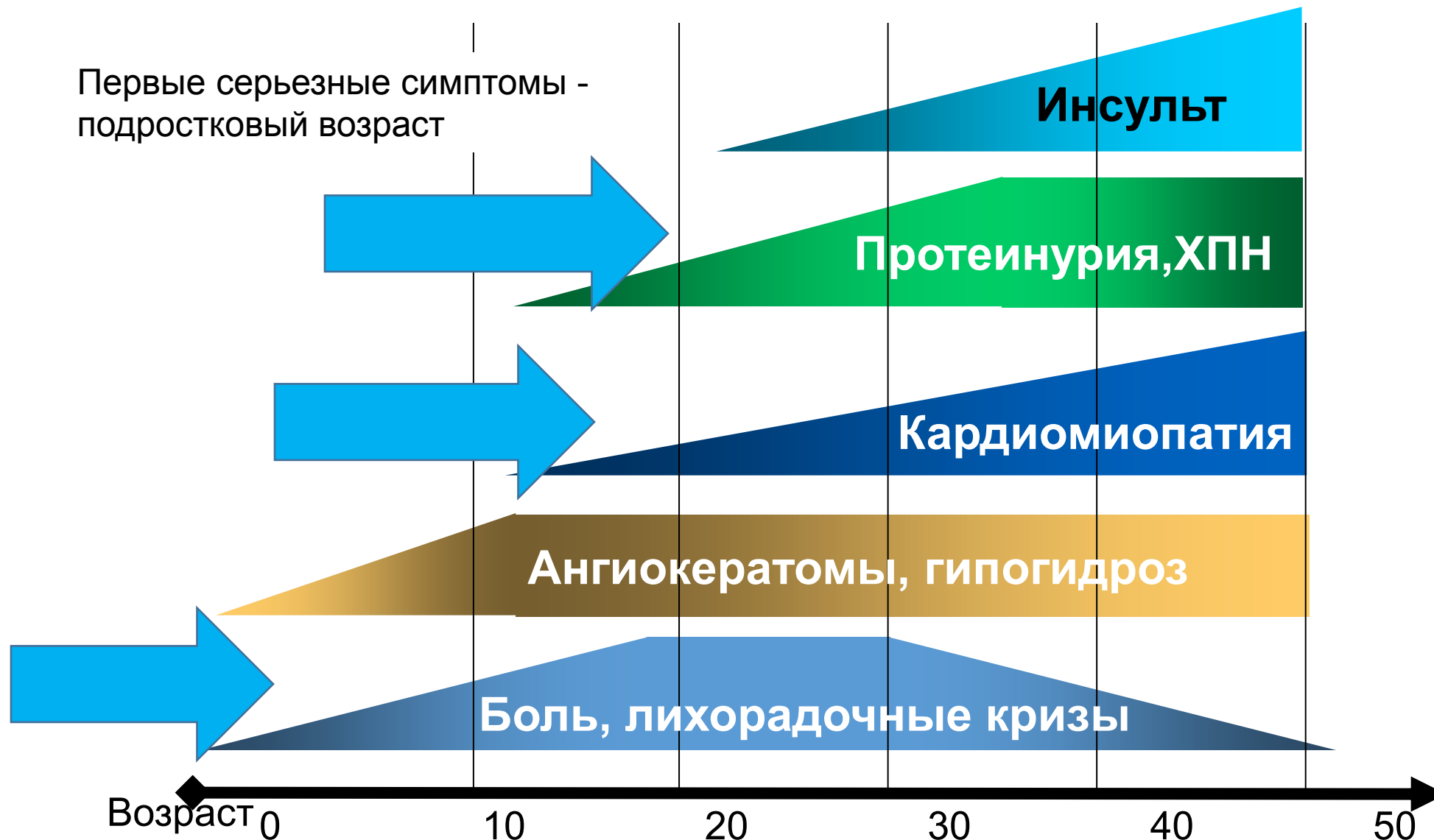
# Болезнь Андерсона - Фабри

- Одна из лизосомных болезней накопления (ЛБН) человека
- Наследственное, сцепленное с X-хромосомой, заболевание, обусловленное мутацией гена GLA, картированном на Xq22, кодирующего фермент  $\alpha$ -галактозидазу А
- С клинической точки зрения – **хроническое прогрессирующее мультисистемное заболевание, в основе которого лежит нарушение метаболизма нейтральных гликофинголипидов с их накоплением в разных органах и тканях, что приводит к патологии последних**
- Дефицит  $\alpha$ -галактозидазы А ( $\alpha$ -gal А)
- Установлено  $\approx$  600 мутаций гена GLA
- Частота 1:117 000<sup>1</sup> до 1: 476 000<sup>2</sup> новорожденных мальчиков
- **Частота в общей популяции >1:40.000 мужчин** (эпидемиологическая оценка),  
1:20.000 женщин
- **0,15 – 1,17% среди больных на диализе**

Болезнь Фабри - хроническое прогрессирующее мультисистемное заболевание, в основе которого лежит нарушение метаболизма нейтральных гликофинголипидов с их накоплением в разных органах и тканях, что приводит к патологии последних



# Хронология проявлений болезни Фабри у гомозиготных пациентов-мужчин



## Б-й К-т, 43 лет

---



- Потомок многодетной семьи, в которой у прадеда по линии матери из 11 детей 4 умерли в детстве, 7 дожили до взрослого возраста.
- Из них: **Дед по линии матери страдал болями в кистях рук и стопах при повышении температуры тела. Умер от неясной причины в возрасте 62 лет.**
- **У брата деда были похожие боли в руках**
- **Дочь деда (тетка по линии матери) – также страдала болями в кистях рук, которые исчезли после родов.**
- **У сына той же тетки (двоюродный брат пациента, 33 лет) бывают боли в ногах, эпизоды повышения температуры и отеки голеней и стоп (отказывается от обследования)**

## Б-й К-т, 43 лет

- У пациента с детства – эпизоды повышения  $t^{\circ}$  тела до  $\geq 37,8^{\circ}$ , сопровождающиеся жгучими болями по типу «носки-перчатки», которые трактуются как ОРВИ, инфекционный мононуклеоз, хр. тонзиллит (в возрасте 40 лет выполнена тонзиллэктомия) и т.п. Служил в СА. Однако в последующие годы вне лихорадки – чувство тяжести, усталости в ногах, из-за чего практически не мог бегать. В возрасте 33 лет - длительный, в течение нескольких месяцев субфебрилитет с эпизодами повышениями  $t^{\circ}$  до  $38-39^{\circ}$ , трактовавшиеся как лихорадка неясного генеза.

Предполагались различные причины. Вне лихорадки - повышенная утомляемость, чувство тяжести в голове (при нормальном АД), снижение толерантности к физической нагрузке, снижение работоспособности.

- Сентябрь 2012 г - очередной эпизод лихорадки с мучительными жгучими болями в кистях рук и стопах, после которого случайно обнаружено повышение креатинина крови до  $470$  мкмоль/л.

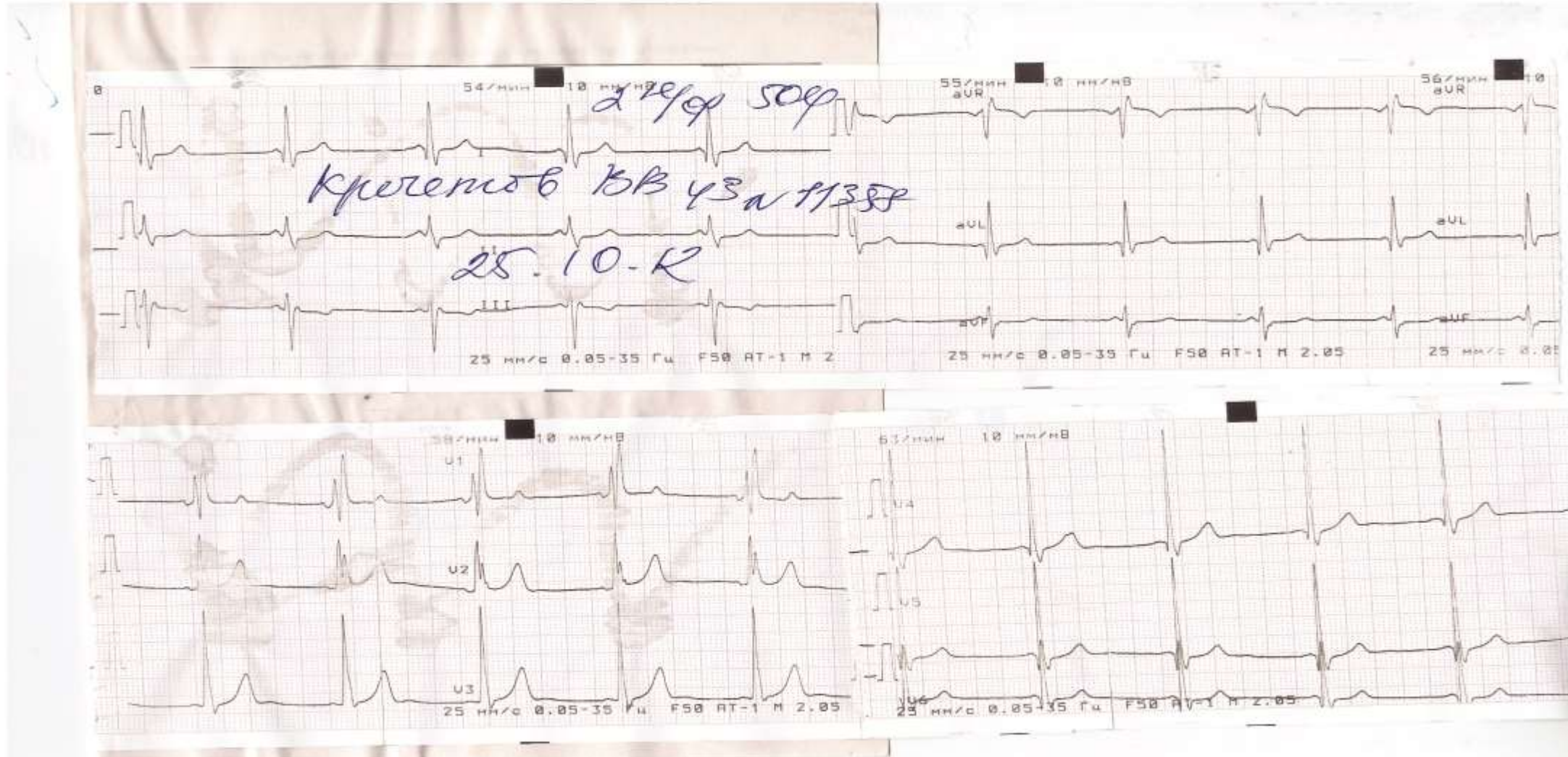
Госпитализирован в нефрологическое отделение для обследования

## Б-й К-т, 43 лет

- При поступлении состояние удовлетворительное. Жалобы на общую слабость, головокружение
- **Небольшие отеки стоп**, больше левой. Кожных высыпаний нет
- **АД 110/70 мм рт ст** Печень у края реберной дуги. Со стороны др. органов физикально без особенностей.
- Нв 130 г/л, **СОЭ 72 мм/час**
- **Рсг 130 мкмоль/л**, мочевины 9,0 ммоль/л **СКФ 56 мл/мин (MDRD)**
- К пл 4,4 ммоль/л, Na 141 ммоль/л
- Др. биохимические показатели – N
- Маркеры системных заболеваний отрицательные
- Общий Ан мочи – без патологии. **Суточная экскреция белка 0,29 – 0,095 г**



# Б-й К-т, 43 лет



ЭКГ – ритм синус. Отклонение ЭОС влево. Синдром укороченного PQ-интервала. Блокада правой ножки пучка Гиса.



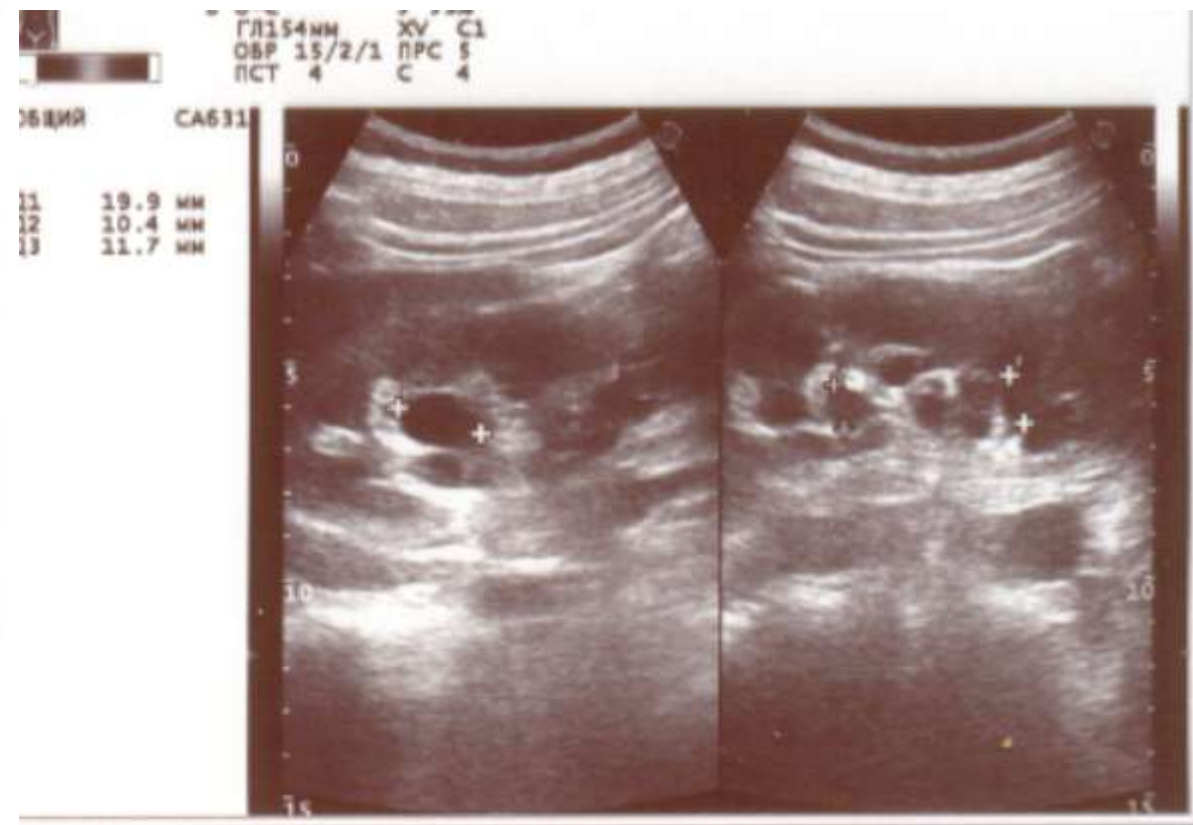
**Б-й К-т, 43 лет**

- **ЭХО-КГ: умеренная ГЛЖ (ТЗС 1,3, ТМП 1,3), диастолическ. дисфункция по рестриктивному типу. Дилатация левого предсердия и правого желудочка. Умеренная легочная гипертензия. Митральная и пульмональная регургитация 1 ст., трикуспидальная – 2 ст. Склеротические изменения клапанов сердца.**
- **R- графия гр клетки – без особенностей**
- **УЗДГ: уплотнение стенок почечных артерий**
- **Глазное дно: диски зрительных нервов без особенностей. Артерии сужены, вены полнокровны**

Б-й К-т, 46 лет **УЗИ почек:** размеры 120x56 левая, 120x53 мм правая



*кисты в лев. п.*

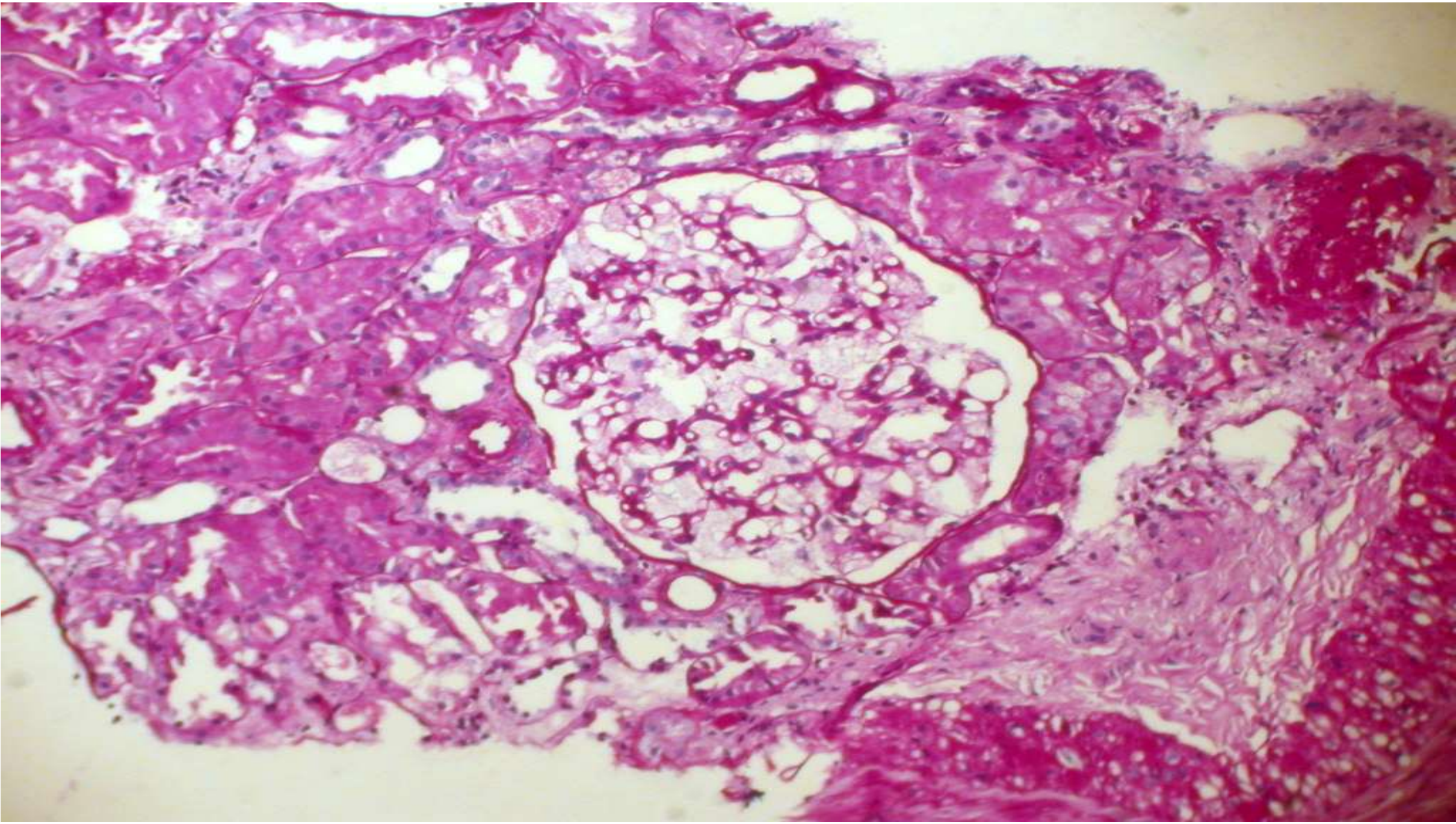


*кисты в пр. п.*

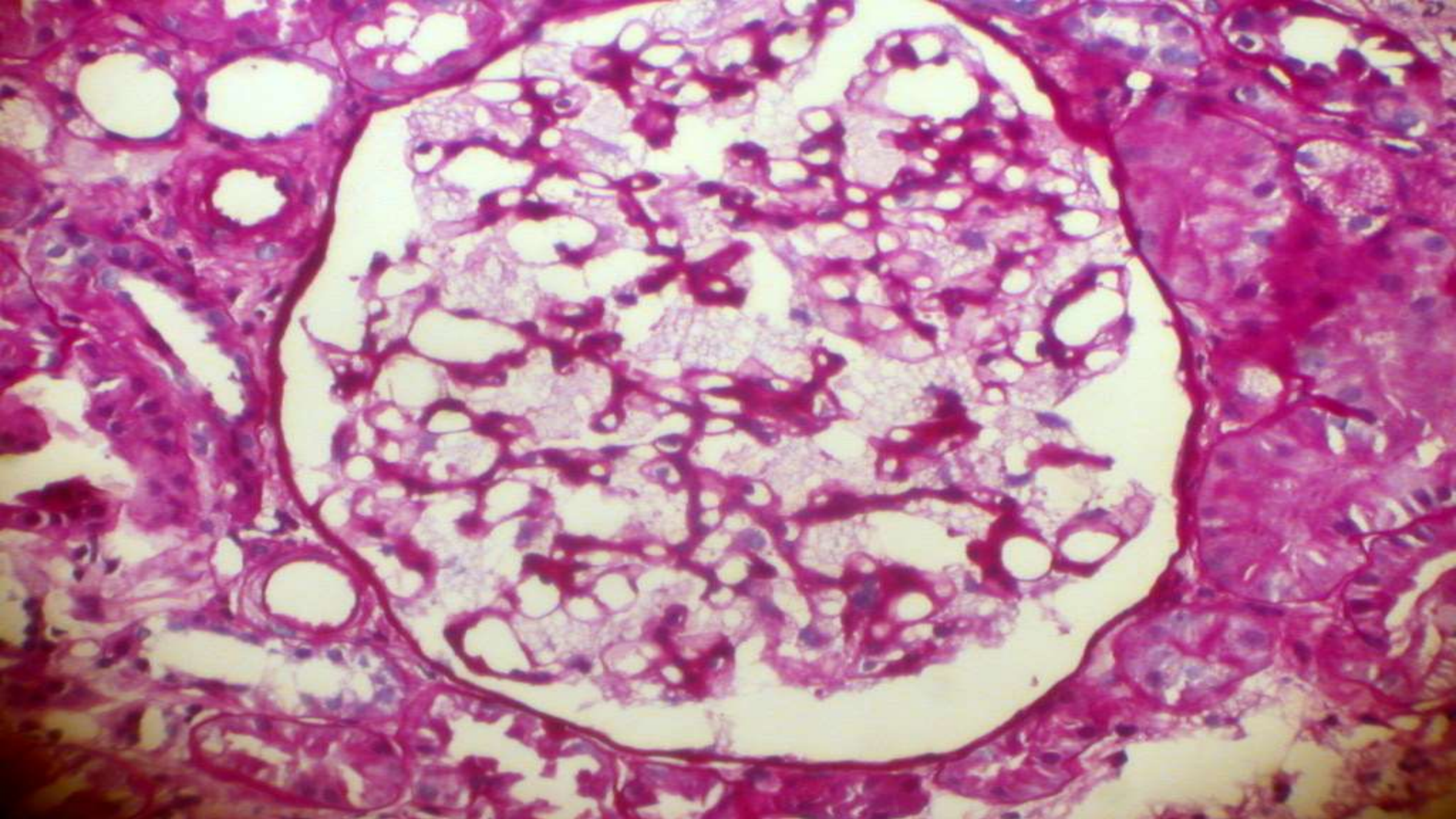
Кисты множественные с обеих сторон размером максим 6x19 мм слева, 8x17 справа

С целью уточнения природы ОПП выполнена **биопсия почки:**

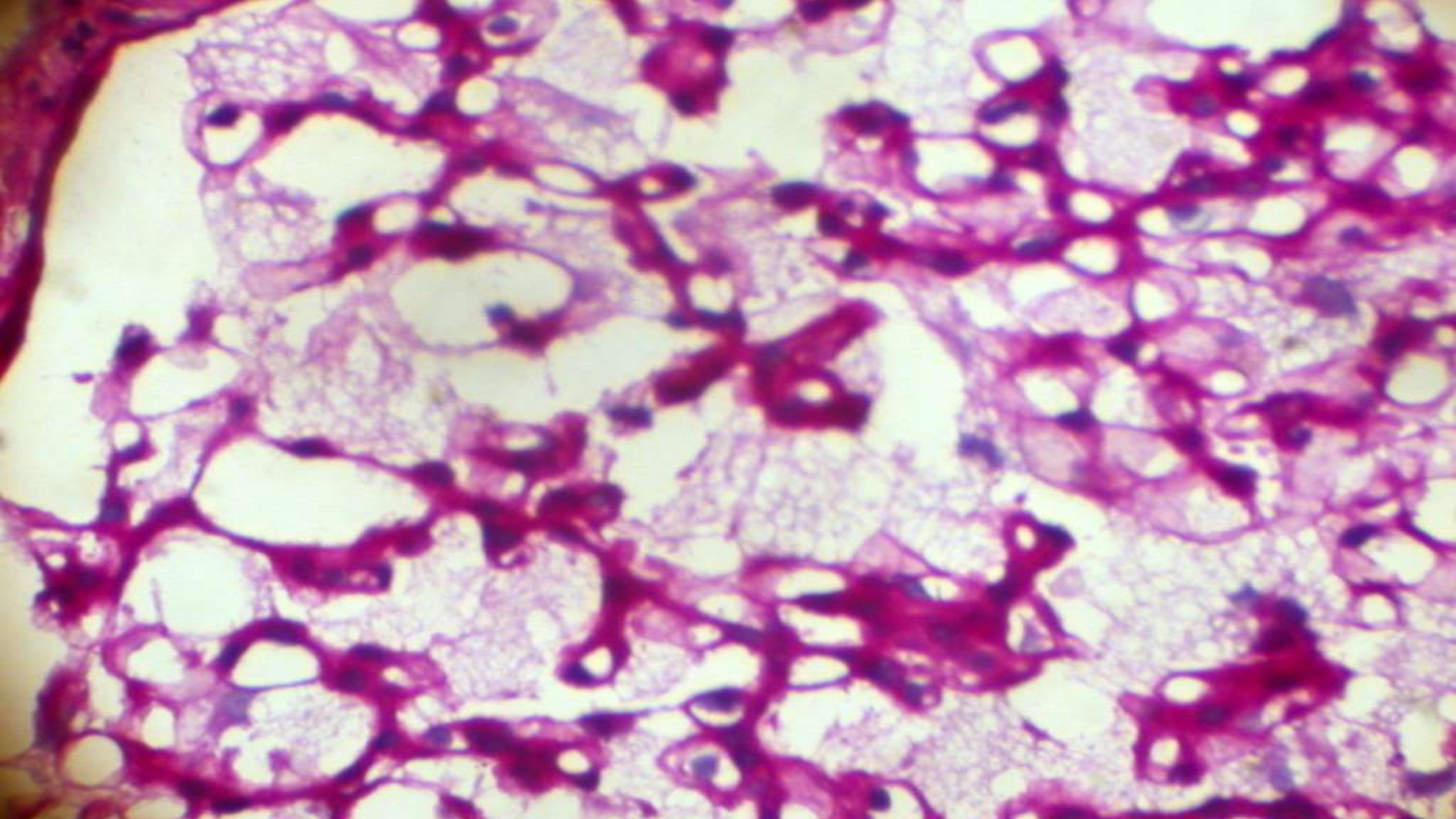




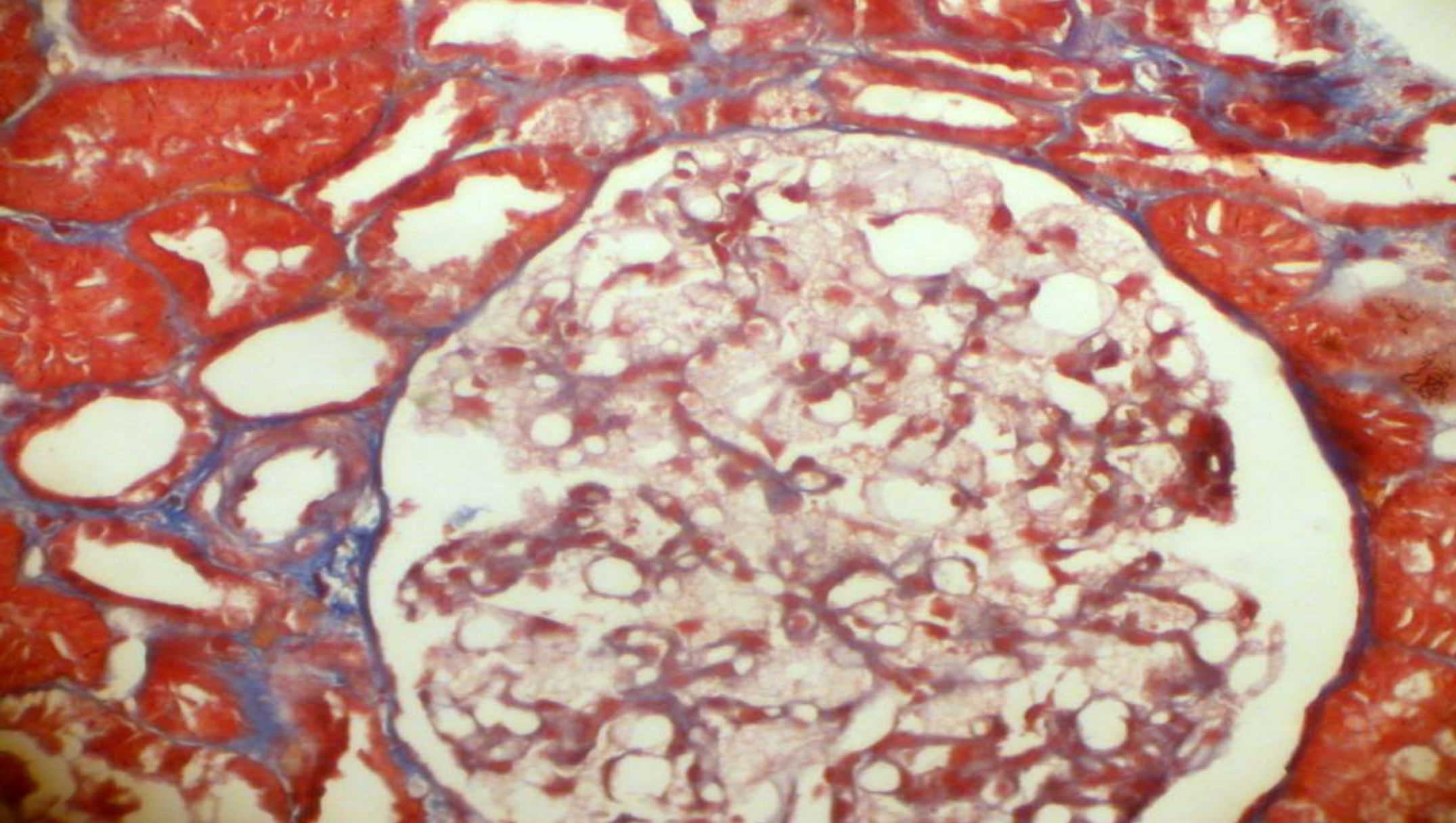












**Фокальный глобальный гломерулосклероз, нельзя исключить вторичный ФСГС на фоне лизосомальной болезни накопления (болезнь Фабри)**

**Б-й К-т, 43 лет**



**Заключение:**

**Пациент страдает болезнью Фабри с акропарестезиями (нейропатическими болями) и лихорадочными кризами с детского/юношеского возраста**

**с выявлением кардиомиопатии и ХБП на стадии начальной ХПН (ХБП 3 ст) в 43-летнем возрасте**

**Диагноз поставлен случайно по данным биопсии почки, выполненной в связи с коротким эпизодом ОПП при минимальной протеинурии и отсутствии кожных проявлений болезни (отсутствии ангиокератом). Подтвержден далее исследованием уровня  $\alpha$ -галактозидазы А и генетическим исследованием.**

**С мая 2013 г начато лечение агалсидазой альфа**

# Почечный вариант

“Классический ”

Манифестация в 3 десятилетия жизни

- Повреждения клубочков и гломерулосклероз<sup>1,2</sup>
- **Прогрессирующая протеинурия, микроальбуминурия и гематурия<sup>2-5</sup>**
- **Кисты синусов почек<sup>6</sup>**
- **Прогрессирующее снижение функции почек<sup>3-5,7</sup>**

“С поздним началом”

- Позднее развитие протеинурии и ESRD, обычно после 50 лет<sup>2,8</sup>
- Установлен у 0,26–1,2% мужчин, находящихся на гемодиализе<sup>8,9</sup>
- Мутации гена  $\alpha$ -Gal A E66Q, A97V, M296I и G373D, среди прочего ассоциировались с фенотипом пациентов с поздним началом заболевания<sup>8</sup>

$\alpha$ -Gal A,  $\alpha$ -галактозидаза A; ESRD, терминальная хроническая почечная недостаточность

# Проявления и симптомы ХБП при болезни Фабри

- Протеинурия, микроальбуминурия<sup>1</sup>
- Прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации<sup>1</sup>
- Терминальная почечная недостаточность – диализ<sup>1</sup>
- Нарушение концентрационной функции<sup>1</sup>
- Возрастание экскреции GB<sub>3</sub> с мочой<sup>1</sup>
- Частое развитие кист в почках<sup>2</sup>

Протеинурия у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри<sup>3</sup>

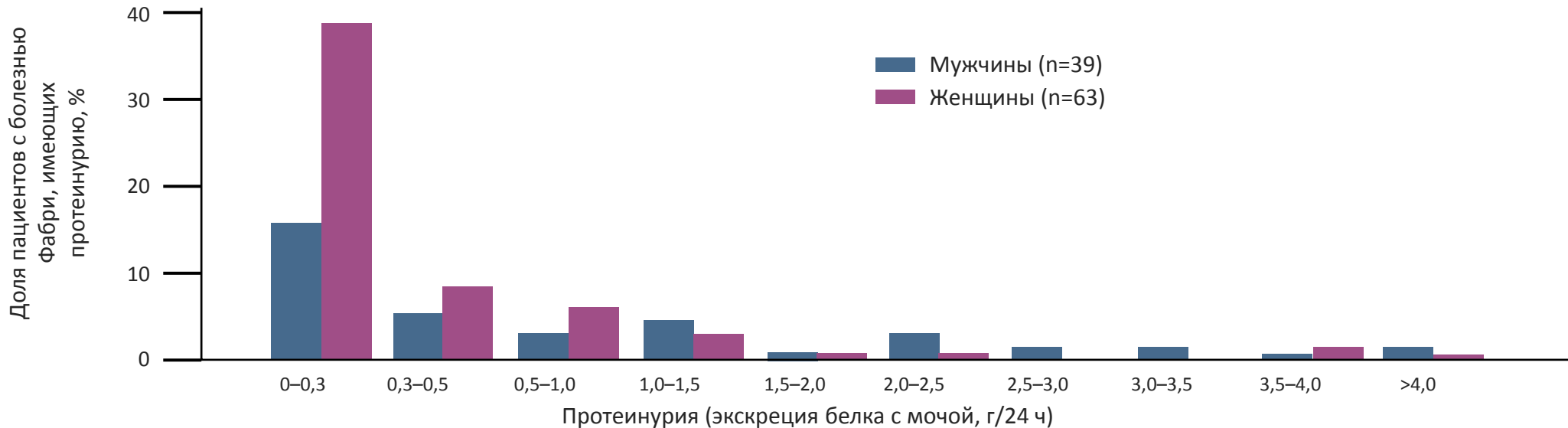
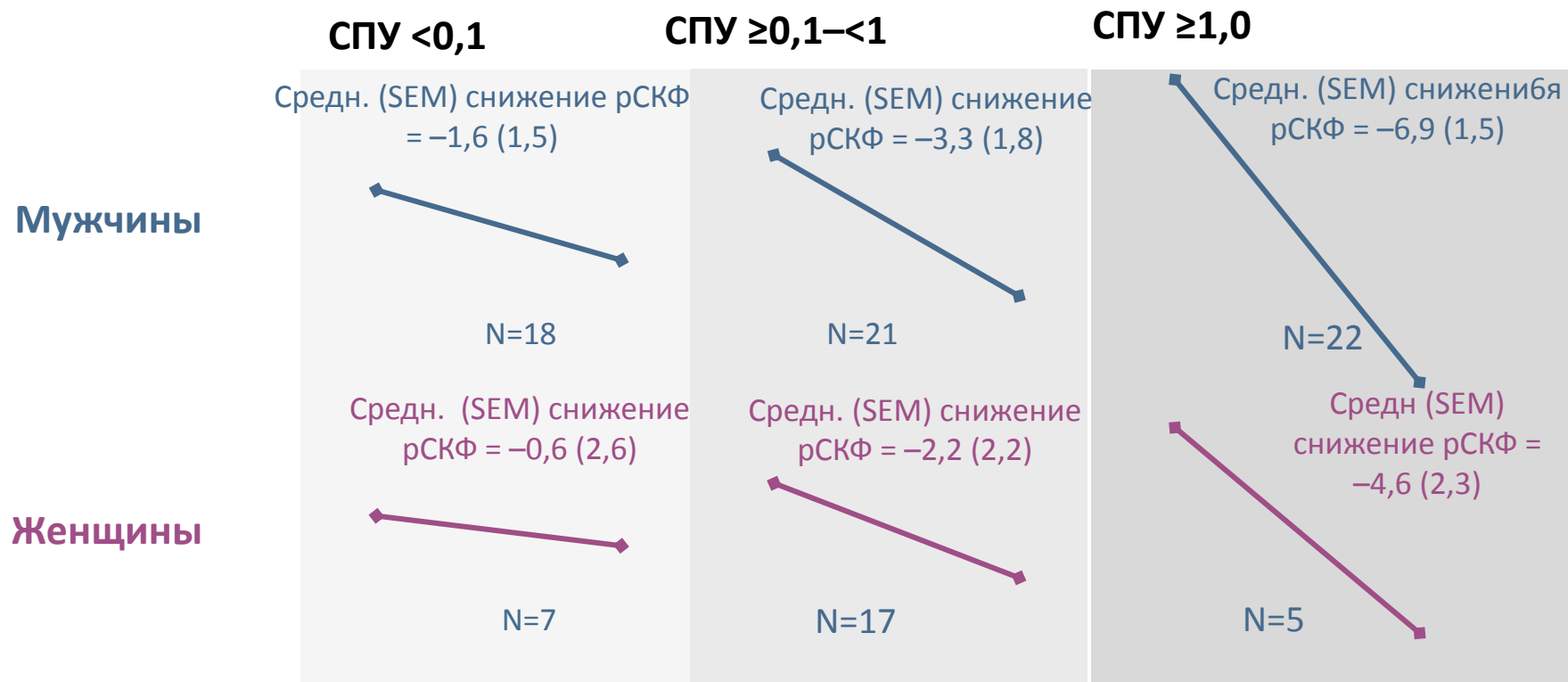


Рисунок адаптирован на основании публикации Van der Tol L, et al. *Mol Genet Metab.* 2014;Epub ahead of print



# Как у мужчин, так и женщин со временем функция почек прогрессивно снижается<sup>1</sup> (1)

Прогрессивное снижение рСКФ у пациентов с болезнью Фабри в зависимости от суточной экскреции белка <sup>1</sup>

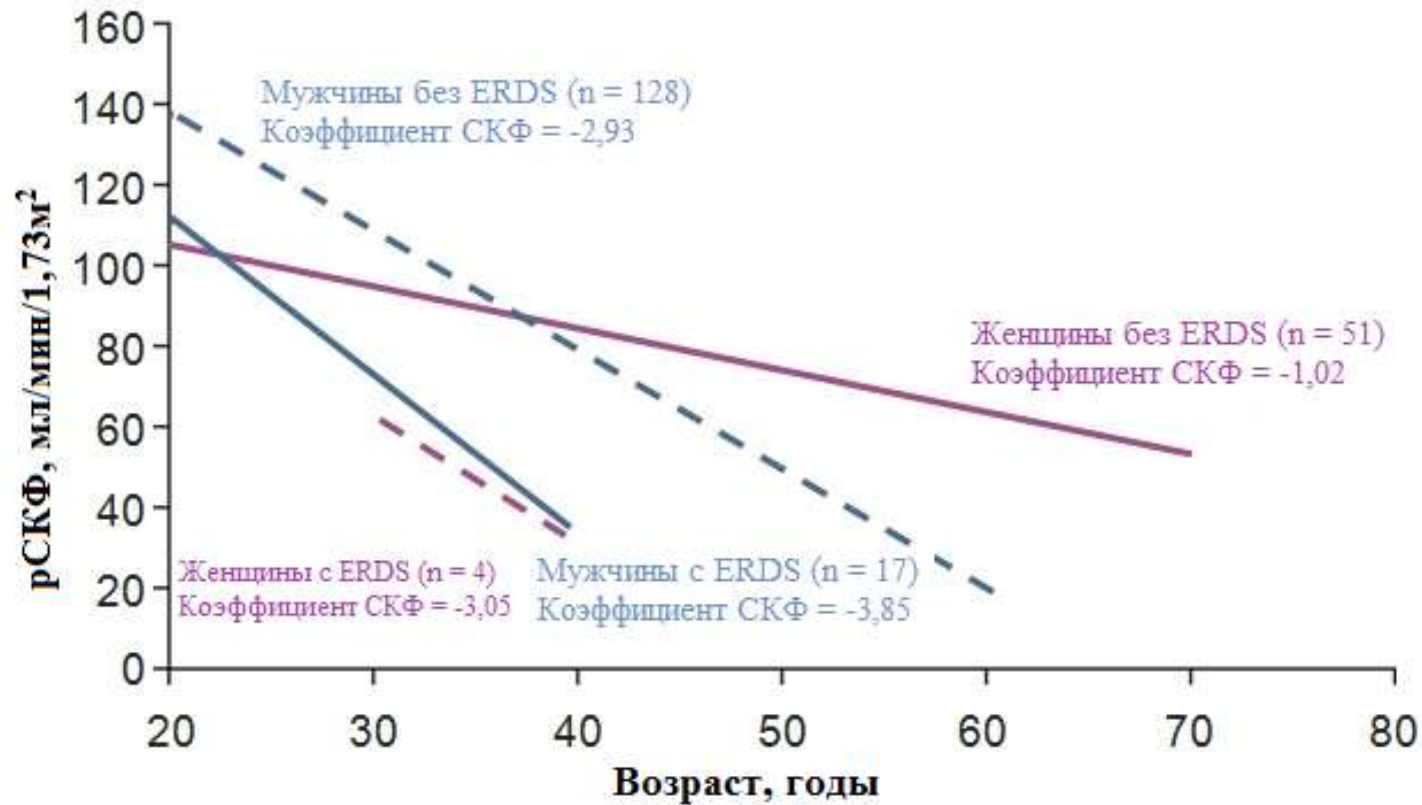


Ретроспективный анализ медицинских записей пациентов, у которых не проводилась ФЗТ, собранных за период с 1944 года по 2002 год<sup>1</sup>



# Прогрессирующее со временем снижение функции почек у пациентов мужского и женского пола <sup>1</sup> (2)

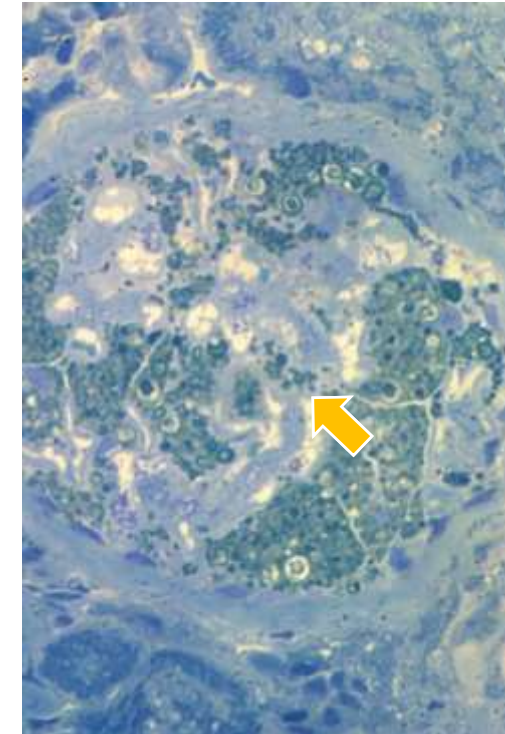
Наклон линии регрессии рСКФ у мужчин с болезнью Фабри в зависимости от состояния функции почек (при наличии ХПН и при ее отсутствии)



Ретроспективный анализ медицинских записей пациентов, у которых не проводилась ФЗТ, собранных за период с 1944 года по 2002 год<sup>1</sup>  
1. Schiffmann R, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2102–2111.

# Повреждение почек при болезни Фабри, как правило, является результатом отложения $Gb_3^1$

- При классическом течении болезни Фабри повреждение почек является результатом отложения глоботриаозилцерамид ( $Gb_3$ ) в<sup>1</sup>
  - Эндотелиальных и мезангиальных клетках клубочков;
  - интерстициальных клетках
  - Подоцитах;
  - Эпителии петли Генле и дистальных канальцев;
  - Эндотелии и гладкомышечных клетках артериол почек.
- Однако связь между содержанием  $Gb_3$  в плазме крови или моче и появлением симптомов со стороны почек не установлена.<sup>2,3</sup>

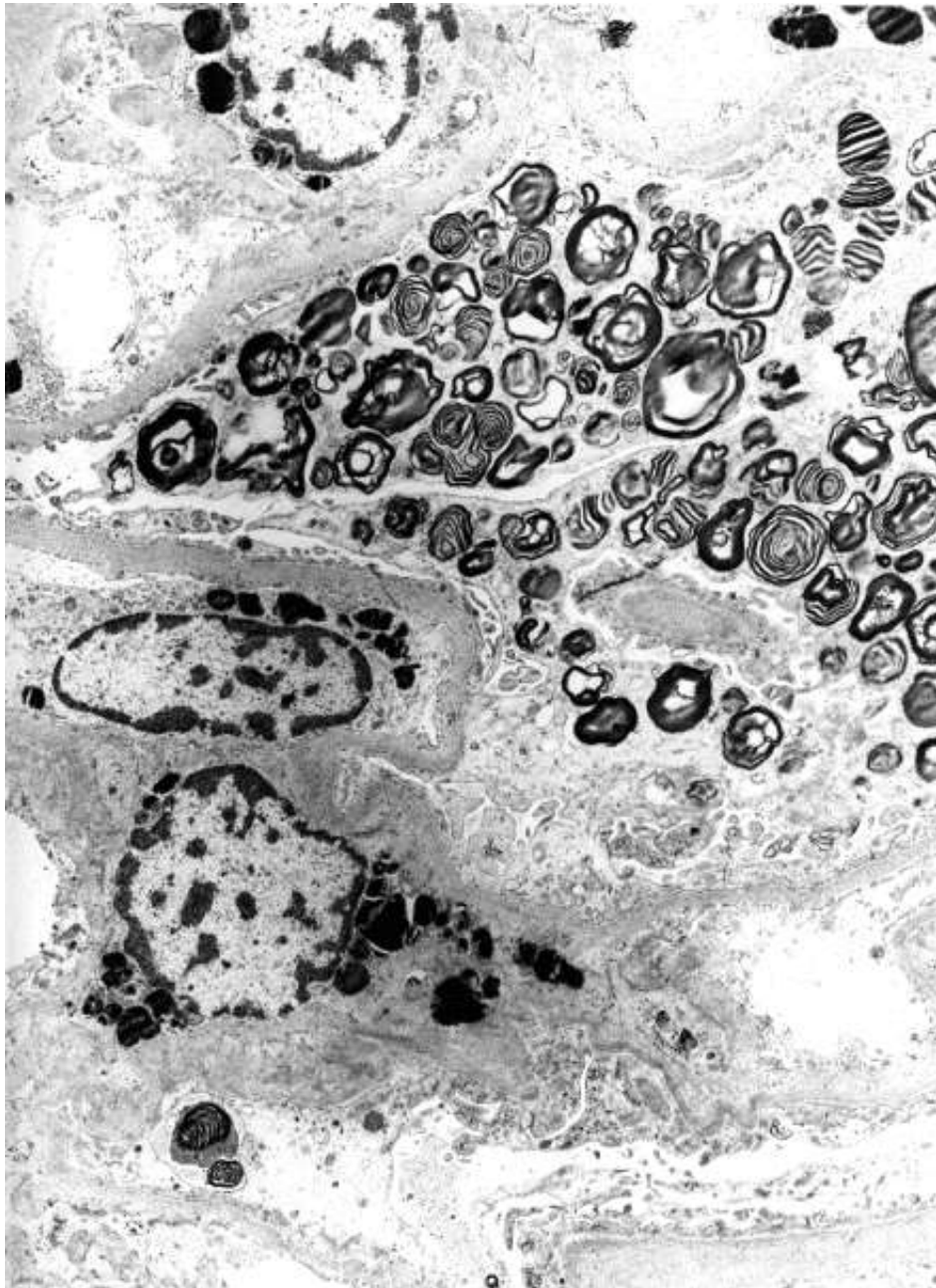


Накопление  $Gb_3$  в подоцитах  
(окрашивание толуидиновым синим)

Рисунок предоставлен профессором S Feriozzi,  
Belcolle Hospital

$Gb_3$ , глоботриаозилцерамид

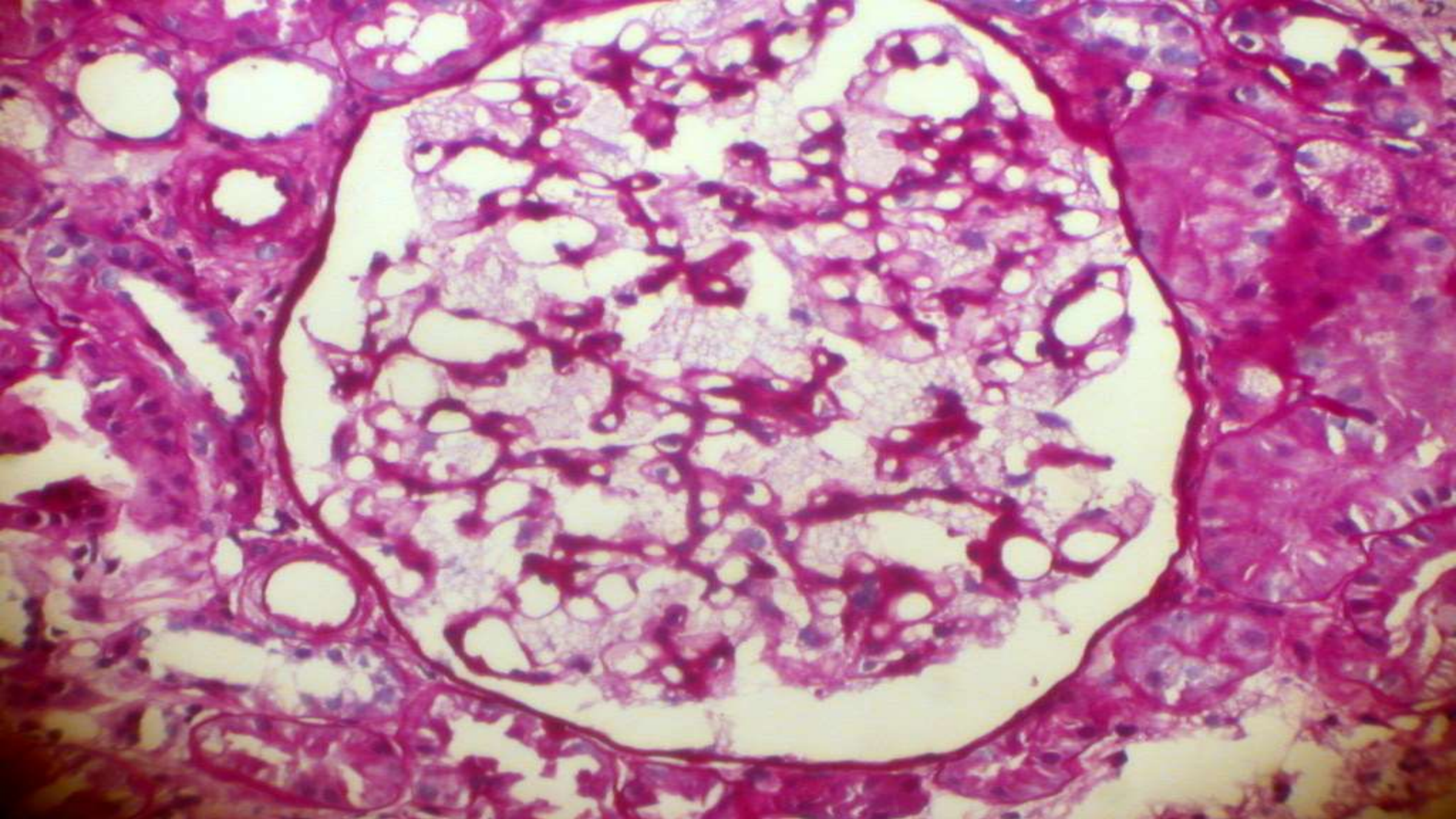
1. Germain GP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30; 2. Vedder AC, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:68–78; 3. Whitfield PD, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:21–33.



**Биопсия почек: при  
трансмиссионной электронной  
микроскопии видны крупные  
отложения гликосфинголипидов в  
лизосомах подоцитов**

Изображение представлено с разрешения  
профессора A Onetti Muda, Римский университет

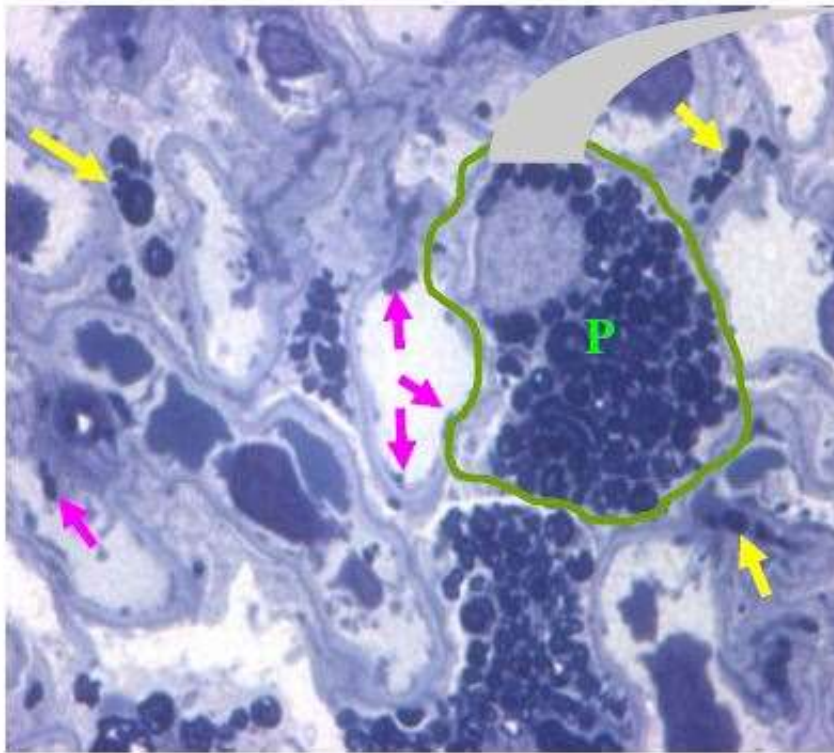




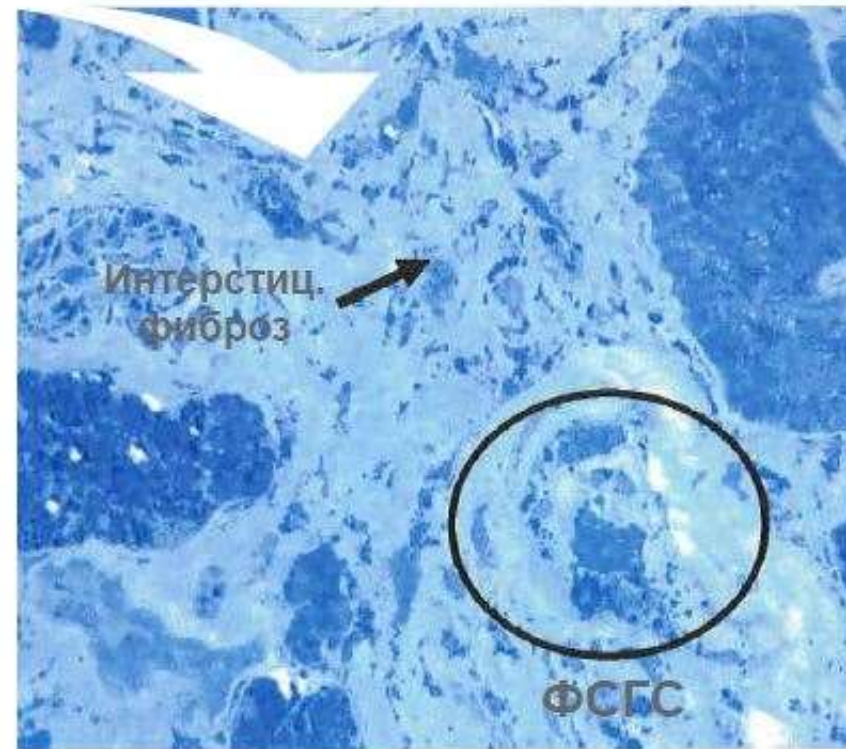


# Поражение почек, 19-летний пациент

Накопление GL-3 в почках ведет к необратимым повреждениям



Накопление GL-3 в эндотелии сосудов (→),  
подоцитах (P), мезангиальных клетках (→)

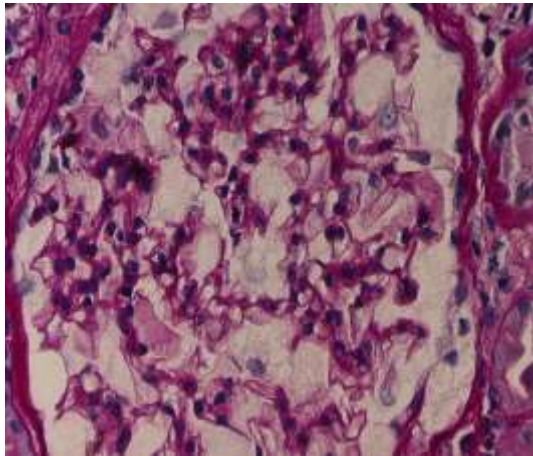


Фокальный сегментарный гломерулосклероз



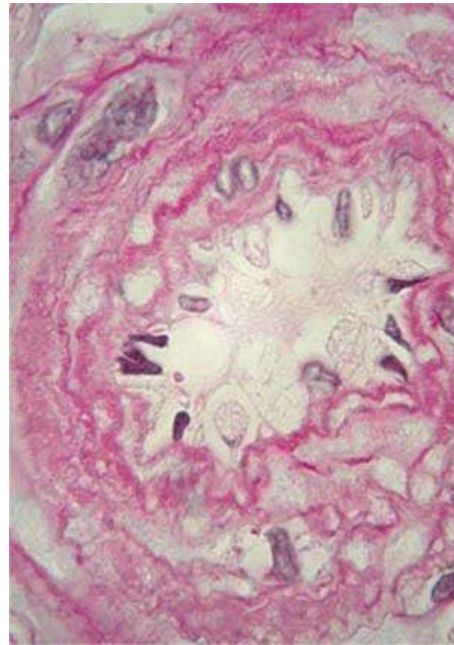
# Образование вакуолей в клетках клубочков может служить диагностическим признаком болезни Фабри<sup>1</sup>

- При биопсии почек пациента мужского пола, страдающего болезнью Фабри, также возможно выявление характерных вакуолей в клетках почечных клубочков (особенно в подоцитах), клетках сосудов и канальцев.<sup>1</sup>

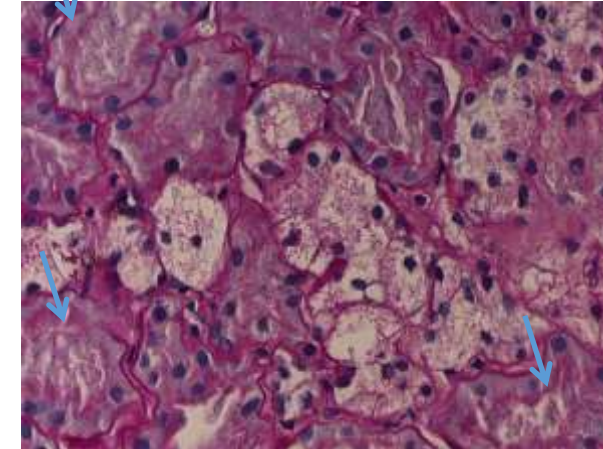


Вакуоли и пенистый вид клеток висцеральных и париетальных эпителиальных клеток почечных клубочков, у пациента с болезнью Фабри (PAS-реакция)

PAS, реактив Шиффа.



Тот же пациент: мелкие артерии с вакуолизацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток (PAS-реакция)



Тот же пациент: вакуолизация эпителиальных клеток дистальных канальцев; клетки проксимальных канальцев (с щеточной каемкой; показано стрелками) сохранены (PAS-реакция)

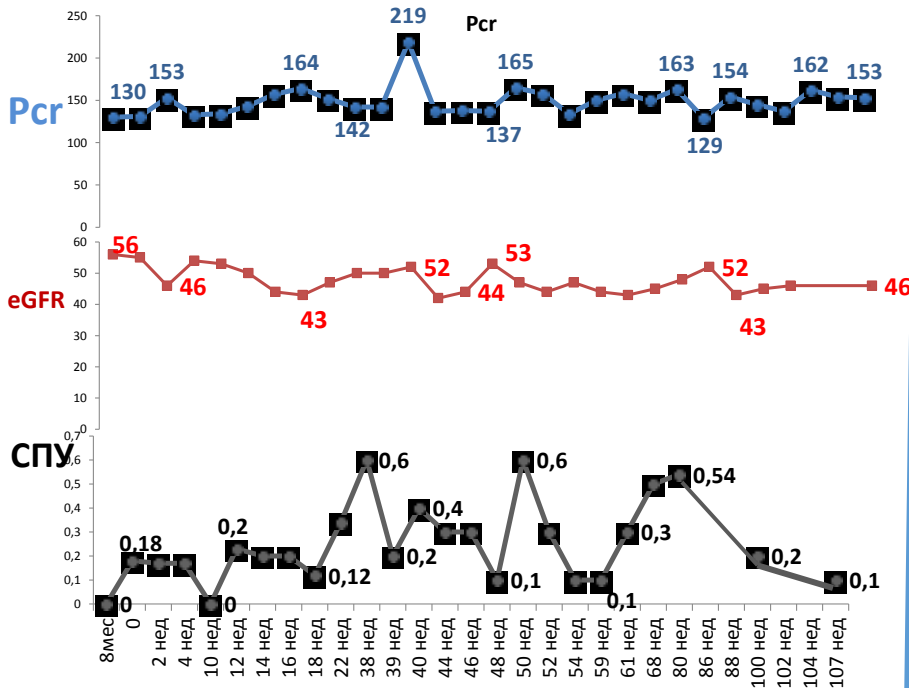
1. Fogo A. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:E25–E26.1.

# Длительная терапия агалсидазой альфа замедляет снижение функции почек у мужчин

## Динамика у б-го К-ва

- У пациентов с ХБП I и II стадии (исходно) рСКФ осталась стабильной
- У пациентов с ХБП III стадии отмечалось замедление снижения функции почек по сравнению с историческими контрольными группами

- Среднее снижение рСКФ при использовании агалсидазы альфа: 5,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год<sup>1</sup>
- Среднее снижение рСКФ в исторических контрольных группах: 12,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год<sup>2</sup>

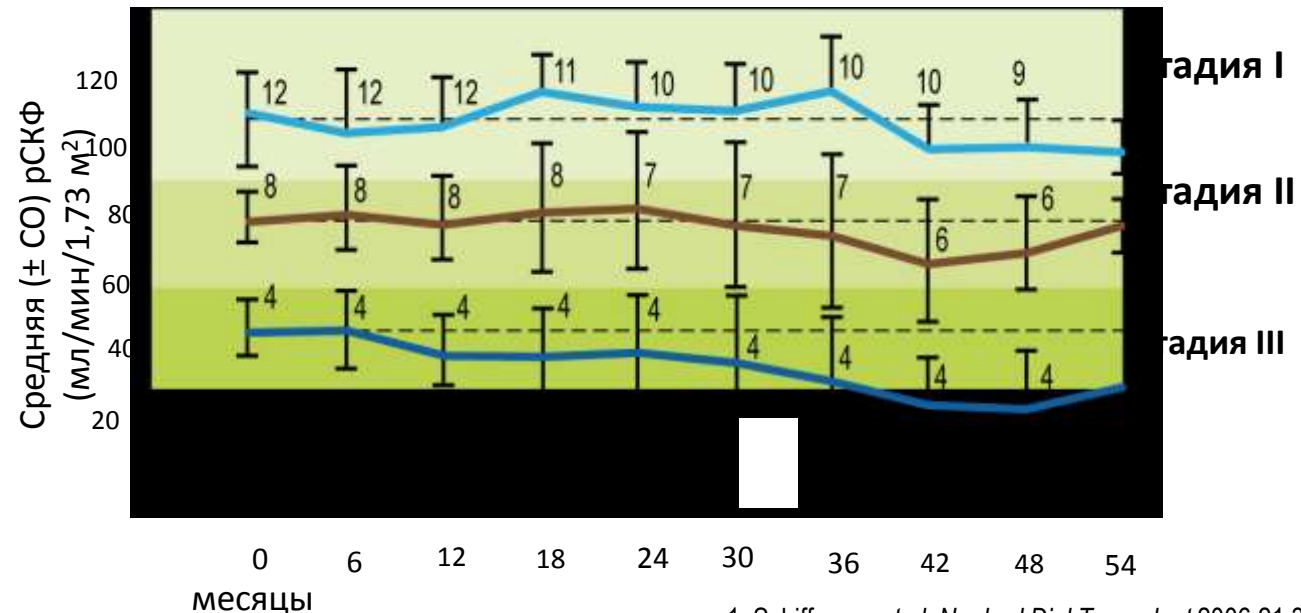


Нед после начала лечения

Через 208 нед лечения СКФ 47,5 мл/мин  
Pcr 143 мкмоль/л СПУ 0,46 г

Figure adapted from Schiffmann et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:345–54.<sup>2</sup>

## ХБП



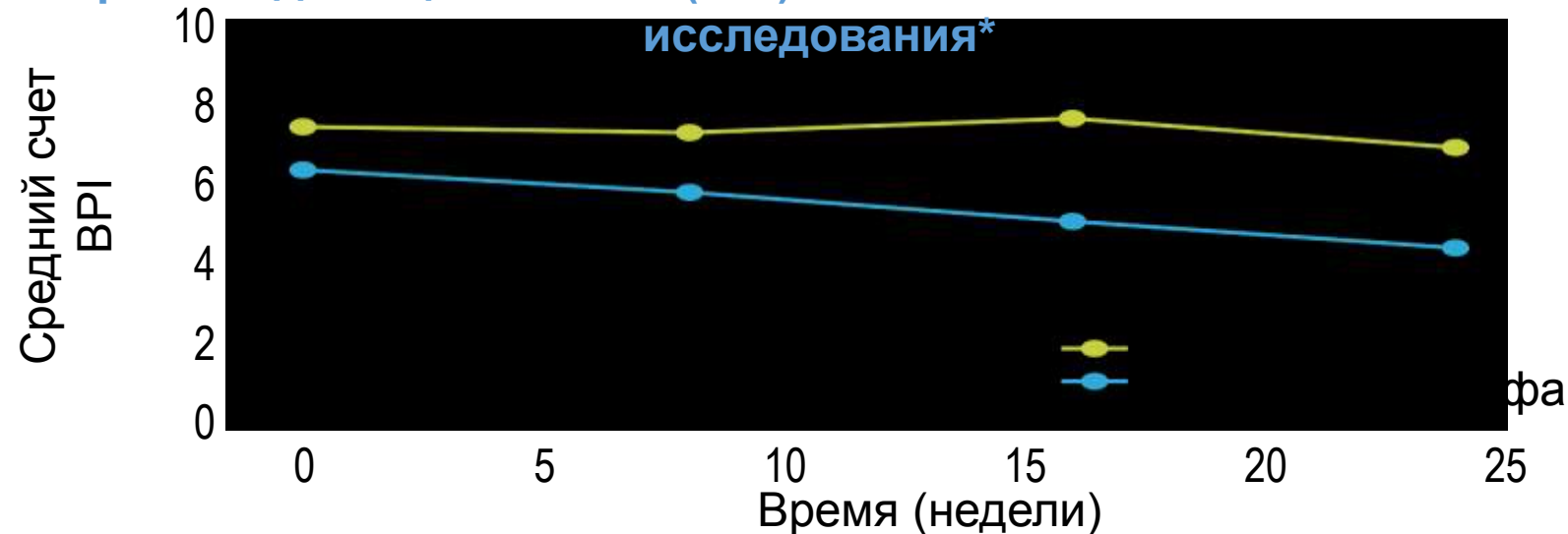
1. Schiffmann et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:345–54.  
2. Branton et al. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:122–38.

## Влияние агалсидазы альфа на гистологию клубочков почек по сравнению с плацебо

Оценка	Реплагал® (%; n=12)	Плацебо (%; n=9)	p
<b>Нормальные клубочки</b> Исходно 24 неделя <b>Изменение</b>	39,9±6,6 48,0±8,9 <b>8,1±4,4</b>	59,6±6,8 43,6±10,1 <b>-16,0±7,6</b>	} 0,01
<b>Клубочки с расширением мезангия</b> Исходно 24 неделя <b>Изменение</b>	38,2±4,3 25,7±6,0 <b>-12,5±5,0</b>	23,9±3,8 40,4±9,5 <b>16,5±7,7</b>	} 0,01
<b>Клубочки с сегментарным склерозом</b> Исходно 24 неделя <b>Изменение</b>	2,8±1,4 6,8±2,5 <b>4,0±2,1</b>	6,0±1,8 3,0±1,9 <b>-3,0±1,6</b>	} 0,048
<b>Нефункционалирующие клубочки</b> Исходно 24 неделя Изменение	19,1±7,1 19,5±6,0 0,4±5,0	10,5±5,1 13,0±5,1 2,5±3,4	} 0,87

# Лечение агалсидазой альфа улучшает показатели боли

Краткий опросник для оценки боли (BPI): счет «наиболее сильной боли» за период



- У пациентов, не получавших анальгетические препараты, боль значительно снижалась на протяжении 24 недель лечения агалсидазой альфа (по сравнению с плацебо;  $p=0,02$ )
- Среди 11 пациентов, получавших анальгетические препараты, на фоне применения агалсидазы альфа четверем пациентам удалось отменить анальгетики ( $p=0,03$  по сравнению с плацебо)

\*Приведены данные пациентов, не получавших препараты, которые применяются при нейропатической боли. Приведены средние величины  $\pm$  СОШ ( $p=0,02$ , ковариационный анализ).

Б-й Л-в , 27 лет

Госпитализирован в нефрологическое отделение в ноябре 2016 г.

- **ЖАЛОБЫ:** общая слабость, шум в ушах, двоение в глазах
- С 2008 г. (19 лет) - шум в ушах. В течение последних 3 лет постепенное снижение слуха, больше на правое ухо. Диагностирована **хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость** (справа 2ст, слева 1 ст.)
- В 2010 г. **в течение 3 месяцев лихорадка до 38,9С** неясной природы, после которой **в течение месяца беспокоили боли в руках, ногах**
- В начале июня 2016 года **эпизод нарушения речи** (нечеткость, трудности проговаривания слов) длительностью до 2-3 дней.
- 23.06.16 - **двоение в глазах, неустойчивость при ходьбе, головокружение, пульсирующие головные боли в правой лобно-височной области.**
- АД 140/90 мм рт ст. По данным МРТ **справа в среднем мозге очаг размерами до 2 мм, соответствующий инфаркту мозга.** МР-ангиография интракраниальных сосудов без особенностей.



**01.07.16 ухудшение состояния** – на фоне пульсирующих головных болей в лобно-височной области справа появилось головокружение, тошнота, **онемение правой половины языка, усиления двоения**. Повторно проведена МРТ головного мозга – отмечено **появление новых очагов в стволе мозга и зрительном бугре слева**.

Обследован в ФГБНУ «НЦН»:

- ОАК :Нв 126г/л, эр 4,2 млн, тромб 266 тыс, лейкоц 9,8 тыс, СОЭ 35 мм/ч.
- Б/Х - **Креатинин 176 - 197мкмоль/л, мочевины 9,9 ммоль/л,** мочевины 6,83, билирубин 15, ХС 5,5, АЛТ,АСТ норма, о.белок 69,7г/л.
- **ОАМ - белок 0,6 г/л, эритроциты все п/зр.**
- **Анализ ликвора – цитоз 53/3, лимф 19, НФ 33 (изменен), белок 0,448 г/л, глюкоза 3,0**
- ИФА диагностика инфекций ликвора – отрицательно (бл.трепонема, ВПГ 1,2 IgG, IgM, ВЭБ IgG,IgM, ЦМВ IgG,IgM, зостер IgG,IgM, боррелия - IgG,IgM, КУМ, Кандида)
- АТ к кардиолипину – норма, ФНО 16,2 пг/мл (норма менее 8,1)
- НАПРАВЛЕН НА ОБСЛЕДОВАНИЕ В НЕФРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР

При поступлении: АД 150/100 мм. рт. ст. Физикально без особенностей.

УЗИ почек: ПП 108x49 мм, ЛП 118x64 мм. Паренхима 14 мм справа, 17 мм слева.

УЗИ ОБП: без особенностей

ЭХОКГ: ГЛЖ с диастолической дисфункцией по 1 типу

Rg ОГК: без патологии.

**Лабораторно:**

- **ОАК:** Нв 130 г/л, эр-4,18, л-11500, тр-330000, СОЭ 20 мм/ч

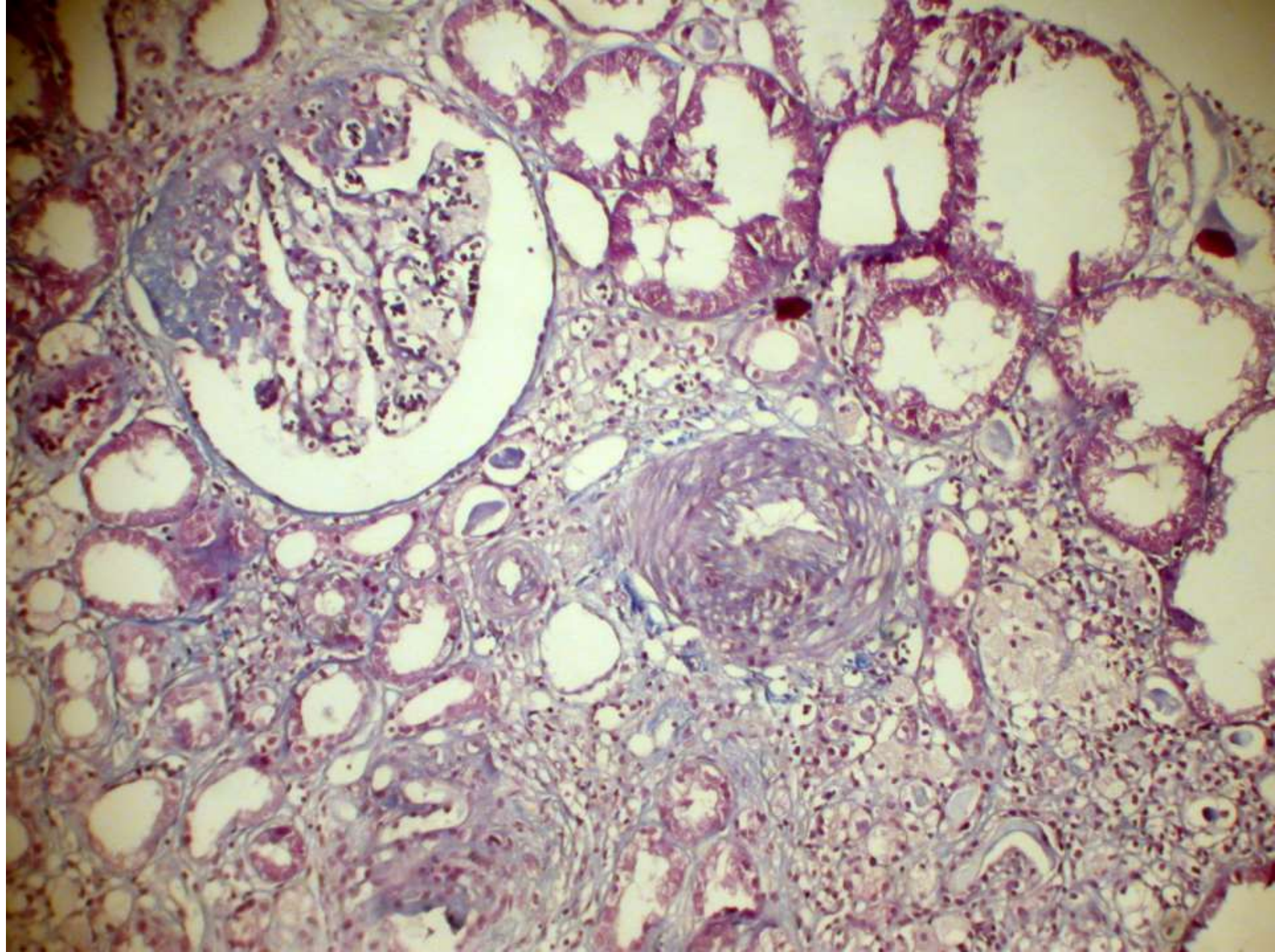
- **ОАМ: белок 1,75 г/л, л-8,7, эр-33 кл/мкл**

- **Суточная протеинурия: 3,28 г**

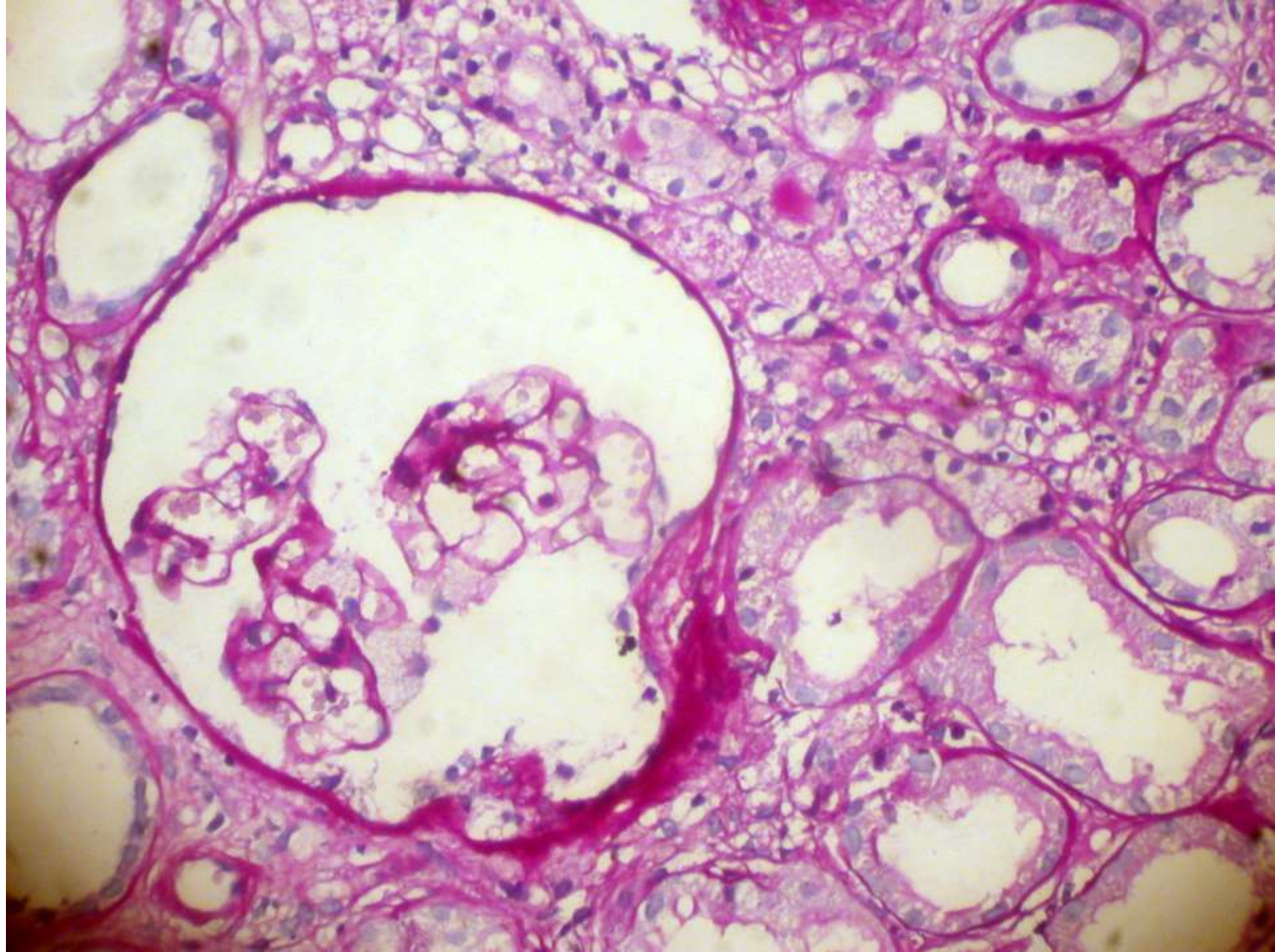
- **Б/Х:** о.белок 58, альбумин 32 г/л, мочевины 5,2 ммоль/л, **креатинин 200 мкмоль/л, СКФ 38 мл/мин.** -

**Иммунология** (АТ к ДНК, АТ к КЛ, крио, АТ к МПО, ПРОЗ, БМК) – отрицательно, С3 122 (норма), С4 41 (норма)

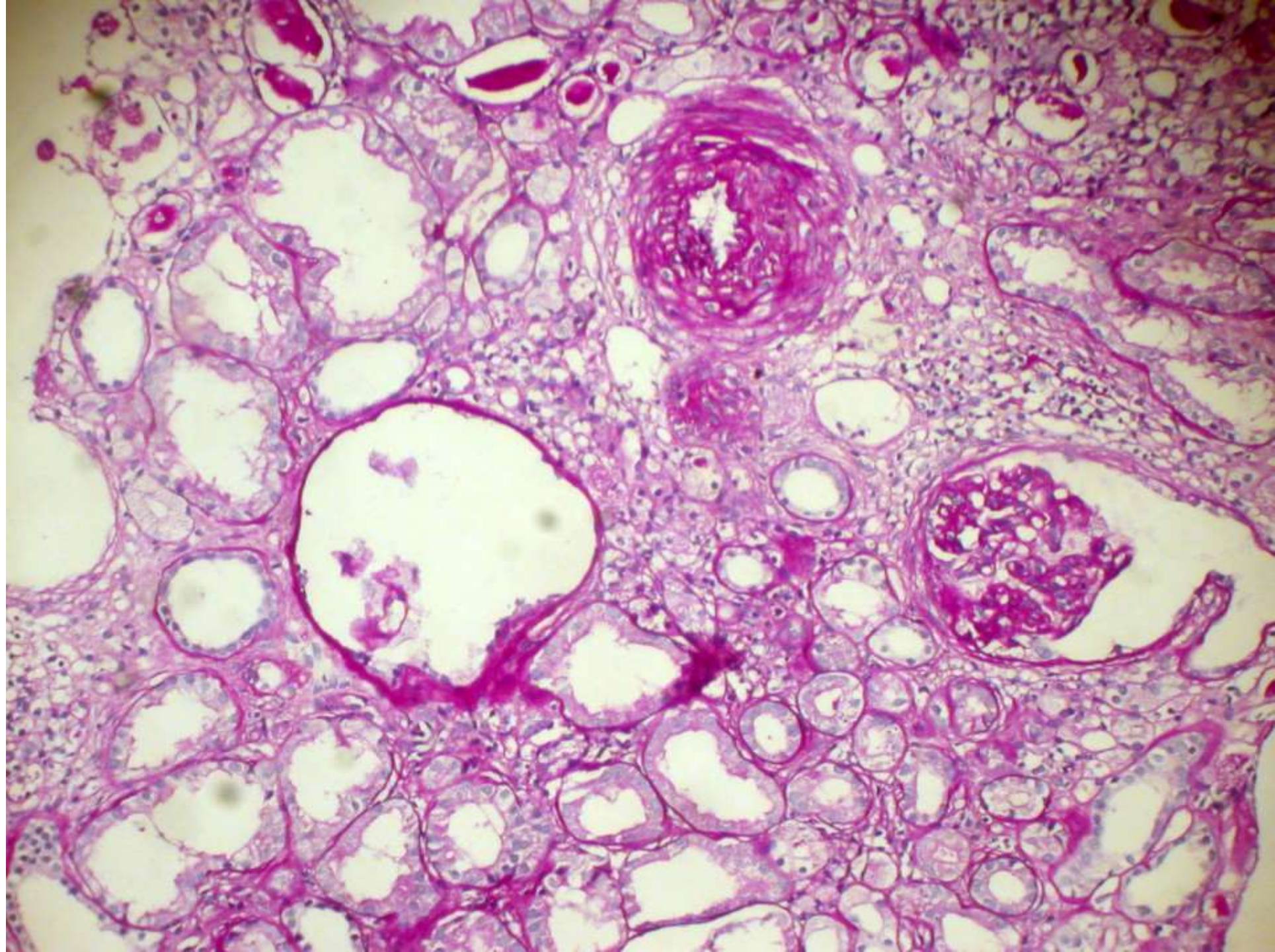


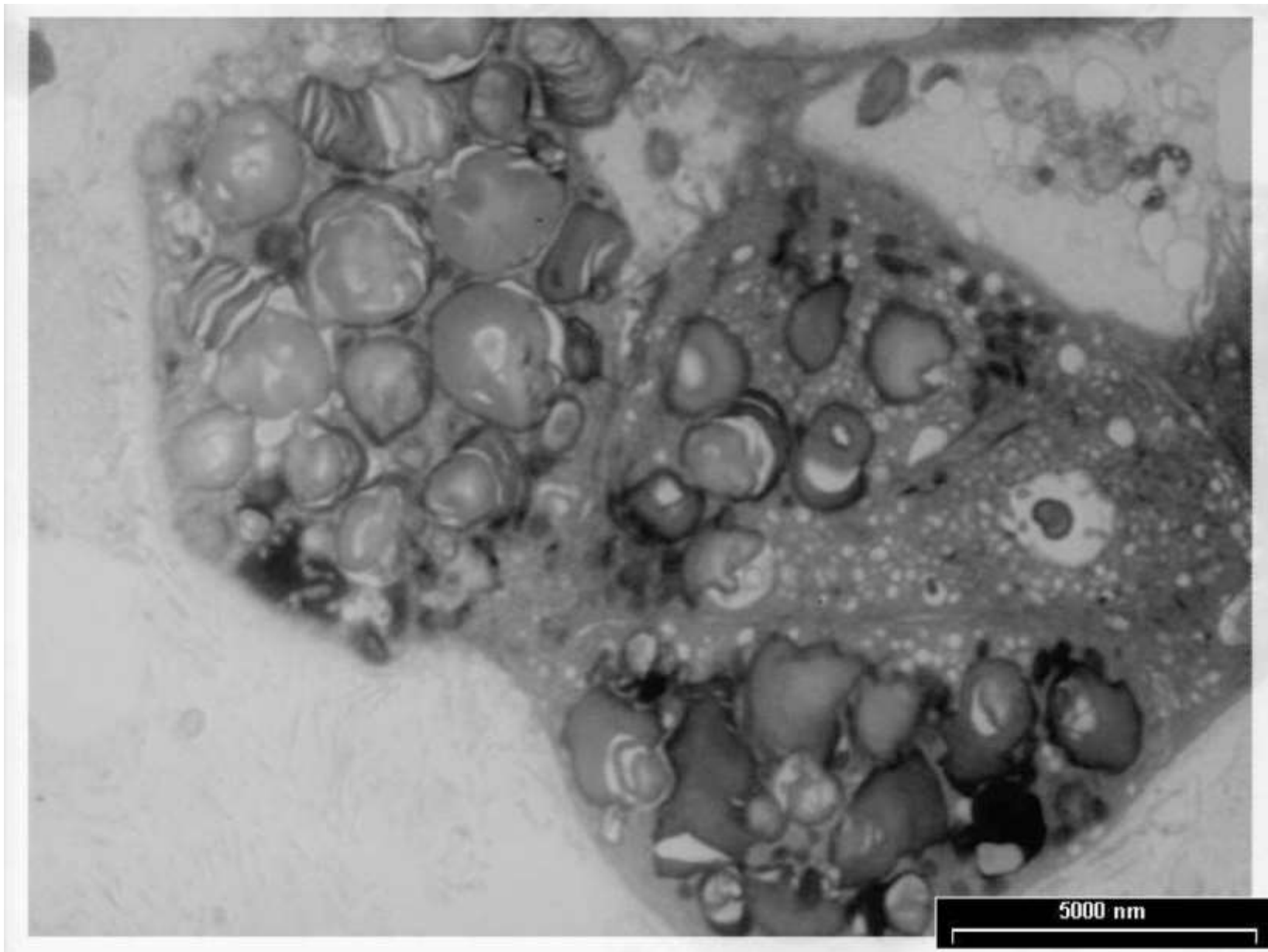












Включения в нефротелии, некоторые – типичные зebroиды



### Энзимодиагностика

Наименование фермента	Активность	Норма	Ед. изм	Биолог. мат.
1. Галактоцереброзидаза (масс-спектрометрия)	2,73	0,7 - 10	мкМ/л/ч	Пятно крови
2. Альфа - глюкозидаза (масс-спектрометрия)	14,76	1 - 25	мкМ/л/ч	Пятно крови
3. Альфа - галактозидаза (масс-спектрометрия)	<u>0,11</u>	<u>0,8 - 15</u>	мкМ/л/ч	Пятно крови
4. Бета-глюкоцереброзидаза (масс-спектрометрия)	7,24	1,5 - 25	мкМ/л/ч	Пятно крови
5. Сфингомиелиназа (масс-спектрометрия)	9,88	1,5 - 25	мкМ/л/ч	Пятно крови
6. Альфа - идуронидаза (масс-спектрометрия)	15,25	1 - 25	мкМ/л/ч	Пятно крови

#### **Заключение:**

по результатам исследования выявлено снижение активности альфа-галактозидазы. Диагноз болезни Фабри высоковероятен. Проводится ДНК диагностика.

**Диагноз болезни Фабри подтвержден молекулярно-генетическими методами.**  
Рекомендовано исследование родственников по материнской линии. По данным проведенного обследования мать является носителем мутирующего гена GlA.  
**С 09.03.2017 г начата ФЗТ препаратом реплагал (агалсидаза  $\alpha$ )**

# Инсульт часто развивается раньше, чем диагностируется болезнь Фабри

- Первый инсульт был зарегистрирован до диагностики болезни Фабри у 50% мужчин и ~38% женщин<sup>1\*</sup>

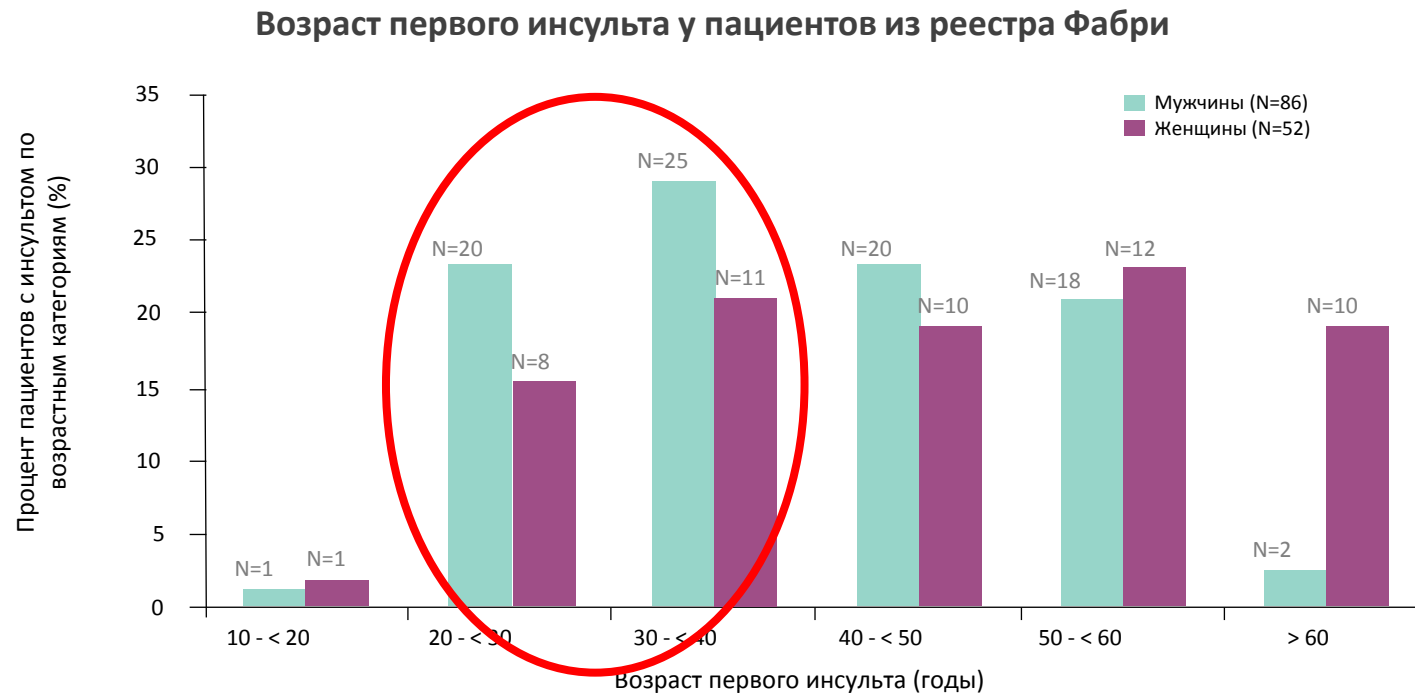


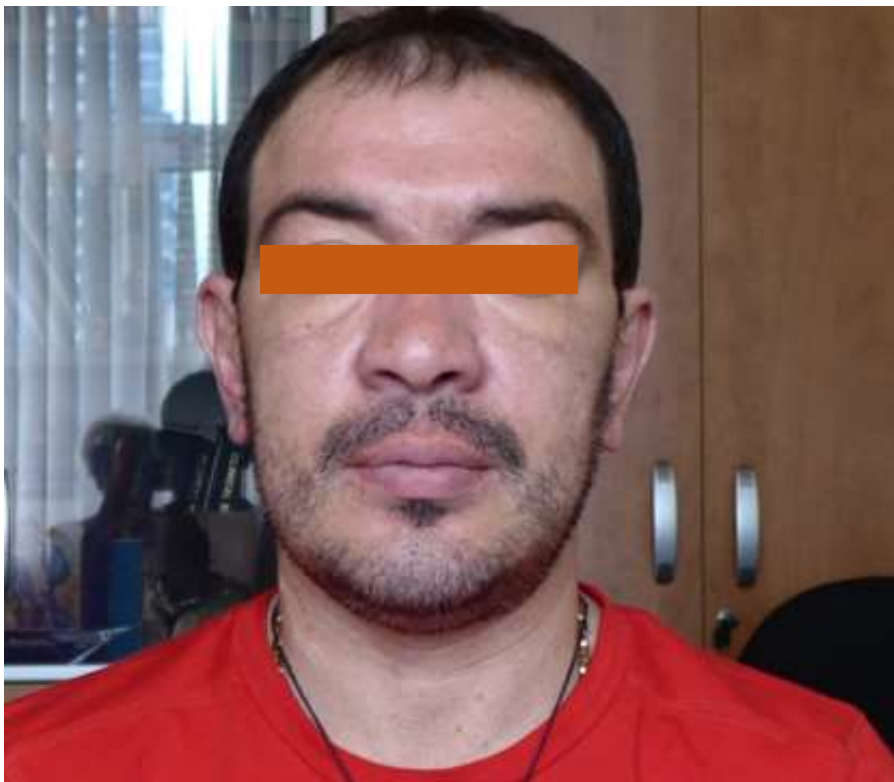
Рисунок адаптирован из: Sims K, et al. *Stroke*. 2009;40:788–794

1. Sims K, et al. *Stroke*. 2009;40:788–794.

\* Общее число пациентов = 138 (86 мужчин; 52 женщины); 43 из 86 мужчин (50%) и 18 из 52 женщин (38,3%; временная связь между инсультом и диагнозом у 5 из 52 была неизвестна) перенесли первый инсульт до постановки диагноза болезни Фабри

## Б-й Ц-в, 1974 г.р.

- В детстве после ОРВИ были отмечены незудящие папулезные темно-красные высыпания на ладонях, коже живота, бедер, в ягодичной области, которые остались без внимания
- Чувствовал себя при этом хорошо, хотя и отмечал с детства практически отсутствие потоотделения и плохую переносимость жаркой погоды (отек/набухание кистей рук).



**Ангиокератомы  
туловища**



## Б-й Ц-в, 40 лет

- **Считает себя больным с 34 лет (2008 г)**, когда на фоне субфебрилитета впервые появились общая слабость, головные боли, тошнота.
- При обследовании выявлены протеинурия (данные ?), нормохромная анемия, ускорение СОЭ, **повышение креатинина (300 мкмол/л)** и мочевины в плазме крови.
- В следующем году (2009 г.) выполнена биопсия почки, заподозрен БПГН, хотя клиническая симптоматика БПГН отсутствовала. Предпринята попытка лечения КС+ЦФ, без эффекта
- Дальнейшее течение характеризовалось нарастающей протеинурией без гематурии и быстрым прогрессированием ХПН: **в 2008 г Pcr 300 мкмоль/л, в 2010 г – 787 мкмоль/л, Нв 83,6 г/л**. Терапия КС+ЦФ отменена, начато лечение диализом – сначала ПАПД, но вскоре в связи с тенденцией к задержке жидкости переведен на ПГД.
- Примерно через 1 г после начала диализа начались эпизоды повышения  $t^{\circ}$  тела: сначала низкий субфебрилитет, затем до  $38^{\circ}$  и выше.
- Эпизоды субфебрилитета продолжались сначала по 2-3 дня, а затем постепенно удлинялись и с 2012 г продолжались до нескольких недель или даже месяцев.
-

# Б-й Ц-в, 40 лет

- Источник лихорадки оставался неясным.
- Ее переносимость была относительно легкой : самочувствие ухудшалось заметно (появлялось чувство жара) только при  $t^{\circ}$  выше  $38^{\circ}$ .
- При этом Нв крови 86-101 г/л, Тромбоциты, лейкоциты и формула крови – N СОЭ 42-53 мм/ч.
- Обследование на системные заболевания соединительной ткани, инфекционный эндокардит или какие-либо другие инфекции – отрицательные. Лишь однократно выявлен АНФ 1:160 и а ДНК 17,64
- С самого начала ГД выявились проблемы с наложением сосудистого доступа. Первым доступом был сосудистый протез на предплечье, в связи с тромбозом которого спустя несколько месяцев наложен 2-й сосудистый протез, который также спустя несколько месяцев прекратил функционировать из-за тромбоза. Третий доступ – а-в фистула, наложена с пластикой аутовеной.
- Февраль и июнь 2013 г, август 2014 г (3-й и 4-й г ПГД) – на фоне затяжных эпизодов лихорадки повторные эпизоды динамического нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. С того же времени (2013 г) по собственной инициативе начал принимать преднизолон, как правило, по 5 – 7,5 мг /сут. (иногда в/в 90 мг), что приводило к нормализации температуры тела.

## Б-й Ц-в, 40 лет

- В 2014 г в связи с почти непрерывной в течение около 2 лет лихорадкой/субфебрилитетом, исчезавшей на фоне приема малых доз преднизолона, подробно обследован в ГКБ № 52 г. Москвы.
- При обследовании: Hb 110 г/л. L 9800, формула – N, Тр. 212 т., СОЭ 34 мм/ч.
- ОАМ – белок 0,5-1,0 г/л, осадок N СПУ 1,0-1,5 г/с
- **НСV +**
- Pcr 1104 мкмол/л, Pcr 15 ммоль/л, электролиты, печеночные пробы и др. биохимические показатели – N
- **СРБ – 3,8-8,4 мг/л**
- АСЛ О, ревматоидн. фактор 0,3 Ед/мл, АНФ, атДНК, Ат к кардиолипину, МПО, Протеиназе 3, БМК – отр.
- С3 129, С4 51 мг/дл. IgM 194, IgG 1009, IgA 220 мг/дл
- **Посевы крови на стерильность (N 4), посев мочи (повторно) – отрицательно**
- ЭХОКГ (в том числе чреспищеводно) – умеренная концентрическая ГЛЖ
- Окулист: **Двусторонняя заднекапсулярная катаракта**
- Невролог: **Хроническая ишемия головного мозга с последствиями повторных лакунарных инфарктов в обеих каротидных и вертебробазиллярных системах**



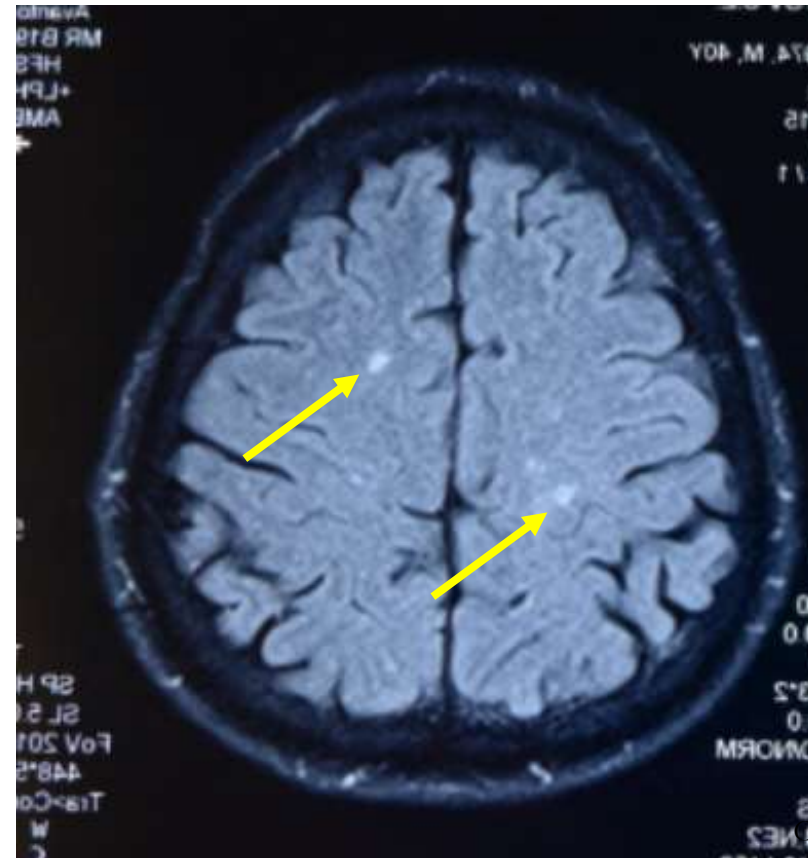
Б-й Ц-ов, 40 лет,

МРТ головного мозга (2015): **Постинсультные изменения в правом полушарии:**

в перивентрикулярных отделах на уровне прецентральной извилины ликворная киста с тонким ободком размером 14x8 мм.

**Последствия лакунарного инфаркта в варолиевом мосту** - в правой половине моста киста неправильной формы размером 8x5 мм.

**Очаги в белом веществе головного мозга** (проявления микроангиопатии)



## Б-й Ц-в, 40 лет

- Заключение обследования: характер поражения почек не ясен Клиническая картина и течение болезни, отсутствие яркого мочевого синдрома противоречат диагнозу БПГН, однако, учитывая стадию тХПН, от биопсии почки решено воздержаться.
- После исключения инфекционно-воспалительной природы лихорадки **09.11 2014 г выполнена ТП**, после которой пациент отметил ослабление лихорадки, хотя за первые 9 мес. после ТП имели место 3 эпизода субфебрилитета при стабильной удовлетворит. функции трансплантата
- Наличие кожных высыпаний и атипичное течение ХБП явились причиной включения пациента уже после ТП в скрининговое исследование на предмет б-ни Фабри, которое выявило **тяжелый дефицит  $\alpha$ -галактозодазы А (3,7 нМ/ мг/час), и мутацию гена GLA**
- **MPT от 24.06.2015 :**

**Сердце: симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ – ТМЖП 15-16 мм, ТЗС ЛЖ 15-16 мм, ИММЛЖ 164 г/м<sup>2</sup> (норма 70-113). Участок контрастирования в миокарде ЛЖ (интрамиокардиальный фиброз?).**

**Головной мозг: Постинсультные изменения в правом полушарии (в перивентрикулярных отделах на уровне прецентральной извилины ликворная киста с тонким ободком размером 14x8 мм).**

**Последствия лакунарного инфаркта в варолиевом мосту - в правой половине моста киста неправильной формы размером 8x5 мм.**

**Очаги в белом веществе головного мозга (проявления микроангиопатии)**

## Б-й Ц-в, 40 лет

- С конца 2015 г (2-й г после ТП) рецидивировали эпизоды субфебрилитета/лихорадки, сопровождающиеся головными болями. **С 29.01.2016 начато лечение реплагалом (14 мг x 1 раз в 2 нед).**
- С апреля 2016 г – стойкая лихорадка ( $\geq 38^{\circ}$ ) с мучительными головными болями.
- КТ грудной клетки и органов брюшн полости без особенностей
- При обследовании (май 2016): Нб 133 г/л. L 9900, формула – N, Тр. 198 т., СОЭ 21 мм/ч.
- ОАМ – белок нет, осадок N СПУ 0,2 г/с
- Pcr 118 мкмол/л, Pcr 7,0 ммоль/л, электролиты, печеночные пробы и др. биохимические показатели – N
- Общ. Белок 63 г/л Альб 33,6 г/л. СРБ 1,28-1,93 мг/л
- **Посевы крови на стерильность (N 4), посев мочи (повторно) – отрицательно**
- **ЭХОКГ (в том числе чреспищеводно) – прогрессирование ГЛЖ**
- **Исследование ликвора – цитоз 230/мм<sup>3</sup> (лимфоциты 200, нейтрофилы 12, моноциты 8) Белок 1,0 г/л**
- **Исследование ликвора на бактерии и грибы отрицат.**
- **ПЦР ЦМВ, Э-Б и др - отрицат**
- **МРТ головного мозга: Признаки подострого НМК по ишемическому типу в правой затылочной доле. Зоны кистозно-глиозной трансформации в правой теменной доле, в правых отделах мозга.**



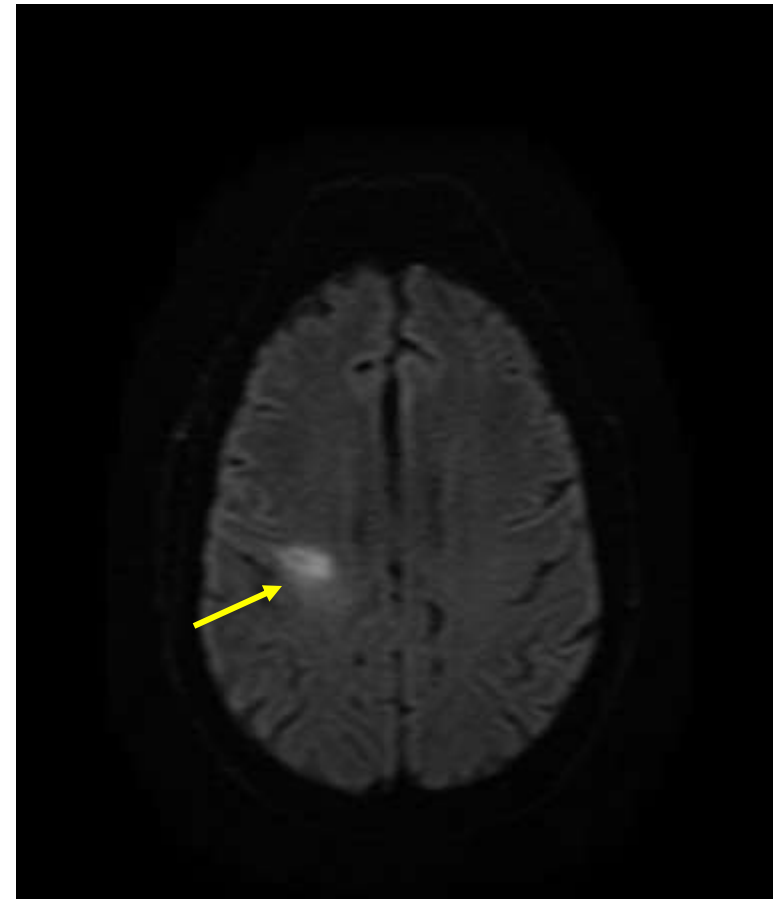
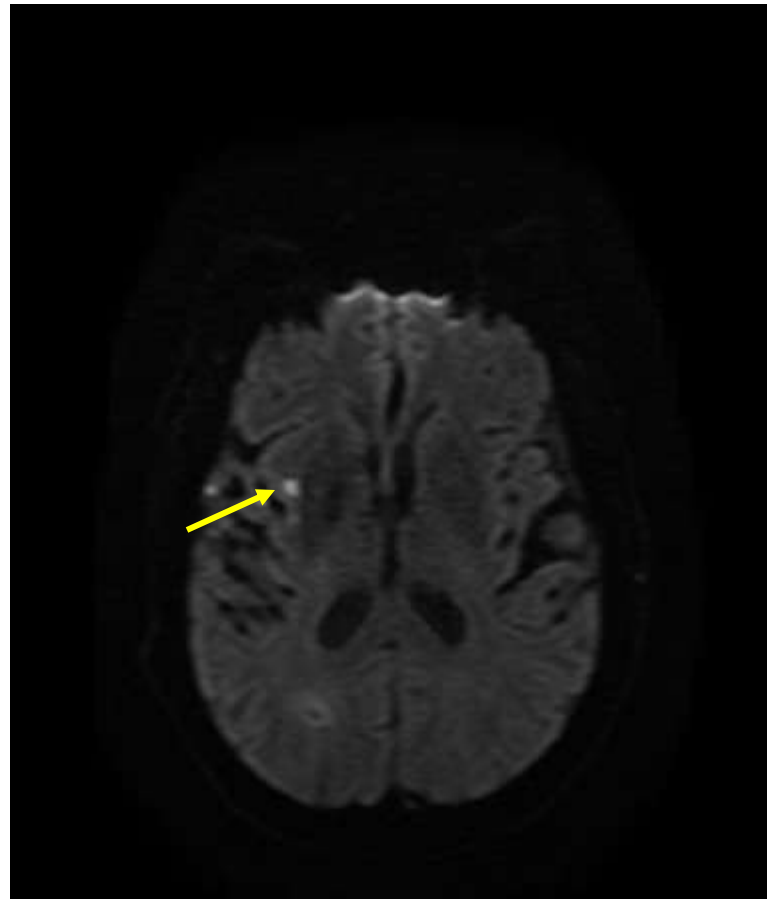
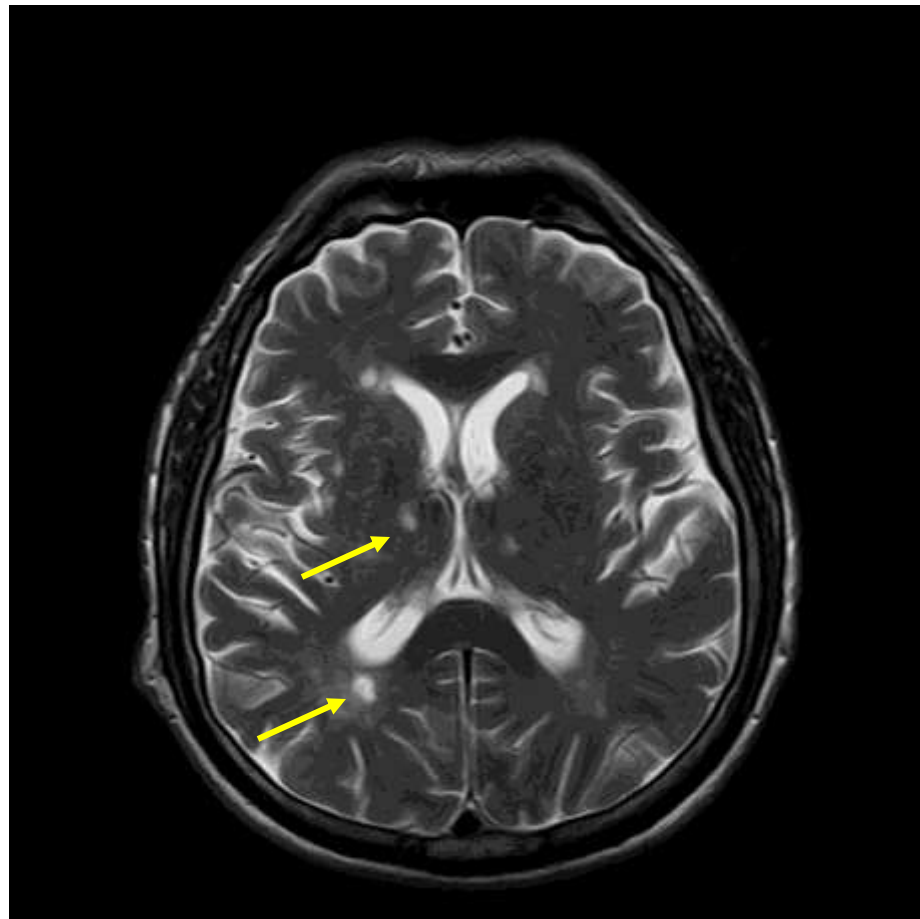
## Б-й Ц-в, 40 лет

- **Заключение невролога:** ЦВБ. Энцефалопатия сложного генеза. **Последствия ОНМК. Менингоэнцефалит.**
- **Заключение инфекциониста:** данных за инфекционное заболевание нет. **У больного клиническая картина реактивного асептического менингита на фоне болезни Фабри с поражением почек, сердца, головного мозга, кожи, суставов.**
- На фоне терапии противовирусной и антибактериальной терапии препаратами, проникающими через гемато-энцефалический барьер, и после двукратного введения Метипреда в/в по 250 мг, а также увеличения дозы преднизолона внутрь до 20 мг/сут. температура нормализовалась. Состояние постепенно улучшилось
- Однако спустя 3 недели – повторный эпизод лихорадки (39°) с мучительной головной болью. Появилась дизартрия и онемение в правой руке.
- КТ грудной клетки и органов брюшной полости без особенностей
- При обследовании (май 2016): Нв 121 г/л. L 7800, формула – N, Тр. 212 т., СОЭ 15 мм/ч.
- ОАМ – белок 0,1, осадок N СПУ 0,17 г/с Pcr 121 мкмоль/л, Pcr 6,0 ммоль/л, электролиты, печеночные пробы и др. биохимические показатели – N. **СРБ – 7,29 мг/л**
- **МРТ – картина множественных участков ишемии преимущественно острого, единичные подострого НМК в веществе полушарий большого мозга и в левом полушарии мозжечка, а также повторного ОНМК вокруг зоны кистозно-глиозной трансформации в правой теменной доле.**
- **07.07. 2016 – повторный ишемический инсульт в бассейне правой СМА. Переведен в неврологическое отделение**

Б-й Ц-в, 40 лет

**МРТ – картина множественных участков ишемии преимущественно острого, единичных - подострого НМК в веществе полушарий большого мозга и в левом полушарии мозжечка, а также повторного ОНМК вокруг зоны кистозно-глиозной трансформации в правой теменной доле.**

**07.07. 2016 – повторный ишемический инсульт в бассейне правой СМА.**



# Проявления болезни Фабри со стороны ЦНС

- Транзиторные ишемические атаки и инсульт<sup>1</sup>
- Хронический асептический менингит
- Аномалии МРТ, включая поражения белого вещества<sup>1</sup>
- Головная боль<sup>2</sup>
- Психические расстройства<sup>1,3,4</sup>
  - Нарушения настроения\*
  - Изменения поведения\*
  - Депрессия\*

ЦНС, центральная нервная система; МРТ, магнитно-резонансная томография; ТИА, транзиторная ишемическая атака;

\* Хроническая боль может индуцировать данные типы психиатрических симптомов

1. Fellgiebel A, et al. *Lancet Neurol.* 2006;5:791–795; 2. Kropp P, et al. *J Neural Transm.* 2013;120:1433–1440; 3. Bersano A, et al. *Acta Neurol Scand.* 2012;126:77–97; 4. Grewal RP. *Int J Psychiatry Med.* 1993;23:307–312.



# Асептический менингит при болезни Фабри

- Причиной плеоцитоза при болезни Фабри может быть **патологическое накопление сфинголипидов в пределах мягкой мозговой оболочки, арахноидальной мембраны и хориоидальной стромы**<sup>1</sup>
- Прогрессивное накопление глоботриазилцерамида и других гликосфинголипидов может привести к клеточной дисфункции и запустить процессы фиброза и / или воспаления<sup>2</sup>
- Накопление гликосфинголипидов в паутинной и мягкой мозговых оболочках, которые иногда рассматривают как общую структуру, лептоменинкс, **может вызвать асептический менингит и привести к хроническому менингиту**<sup>3</sup>, для лечения которого используются кортикостероиды
- В большинстве случаев хронические менингиты осложняются инсультами
- **ФЗТ не преодолевает гематоэнцефалический барьер, и не может предотвратить возникновение инсульта у пациентов с болезнью Фабри.**<sup>4,5</sup>

1. Lou HO, Reske-Nielsen E. The central nervous system in Fabry's disease. A clinical, pathological, and biochemical investigation. Arch Neurol 1971; 25: 351–9.

2. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart 2007; 93: 528–35.

3. Fumihiko Yanagimura et al. Fabry disease associated with chronic meningitis and cerebral infarction. Neurology and Clinical Neuroscience 3 (2015) 147–149

4. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N et al., International Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Am J Hum Genet 2004; 75:65–74.

5. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Longterm therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 345–54.

## Б- Ц-в, 42 лет

- В настоящее время состояние больного относительно удовлетворительное, стабильное.
- Остаточные явления правостороннего гемипареза.
- Кратковременные эпизоды низкого субфебрилитета, в связи с чем получает, наряду с иммуносупрессией такролимусом и ММФ, преднизолон 10 мг/сут., а также низкомолекулярные гепарины (в 2016 г. диагностирована мультигенная тромбофилия).
- Продолжается лечение репалагалом в дозе 0,2 мг/кг каждые 2 недели
- Функция трансплантата стабильная удовлетворительная. Креатинин сыворотки крови 130 мкмоль/л.
- При контрольной биопсии нефробиоптата признаки хронической нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина.
- С0 Так 6,5 нг/мл

# Трансплантация почки при б-ни Фабри

- 5-летняя выживаемость реципиентов 81%, не отличается значительно от выживаемости реципиентов с другими ХБП (90%)
- 5-летняя выживаемость RAT 74%, сопоставима с выживаемостью при др. ХБП
- В модели Cox риск смерти при б-ни Фабри 2,15 в сравнении с др ХБП (n=197, Shah T. et al Transplantation 2009)

Динамика после трансплантации почки: А) креатинина сыворотки; Б) протеинурии

