



Johannes Fabry

Болезнь Фабри в практике нефролога:

**КЛИНИКА,
диагностика,
тактика ведения**

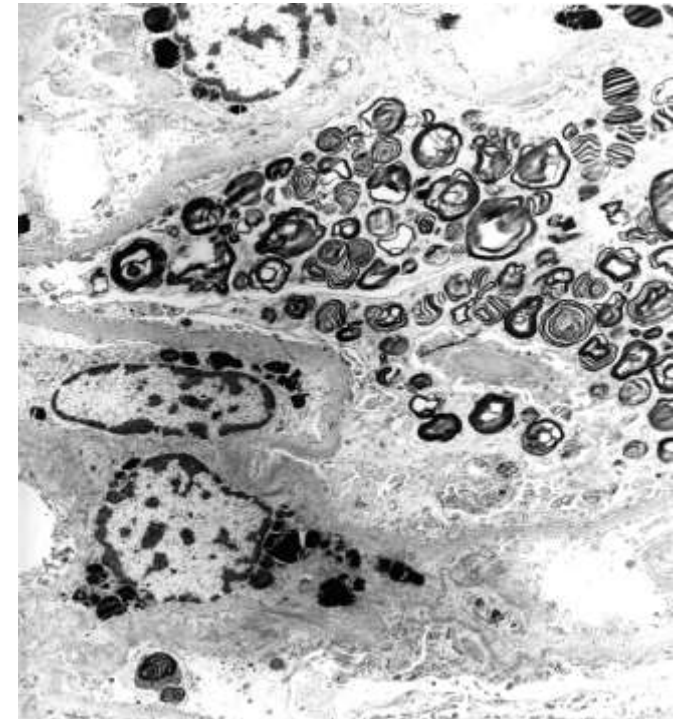
Н.А.Томилина



William Anderson



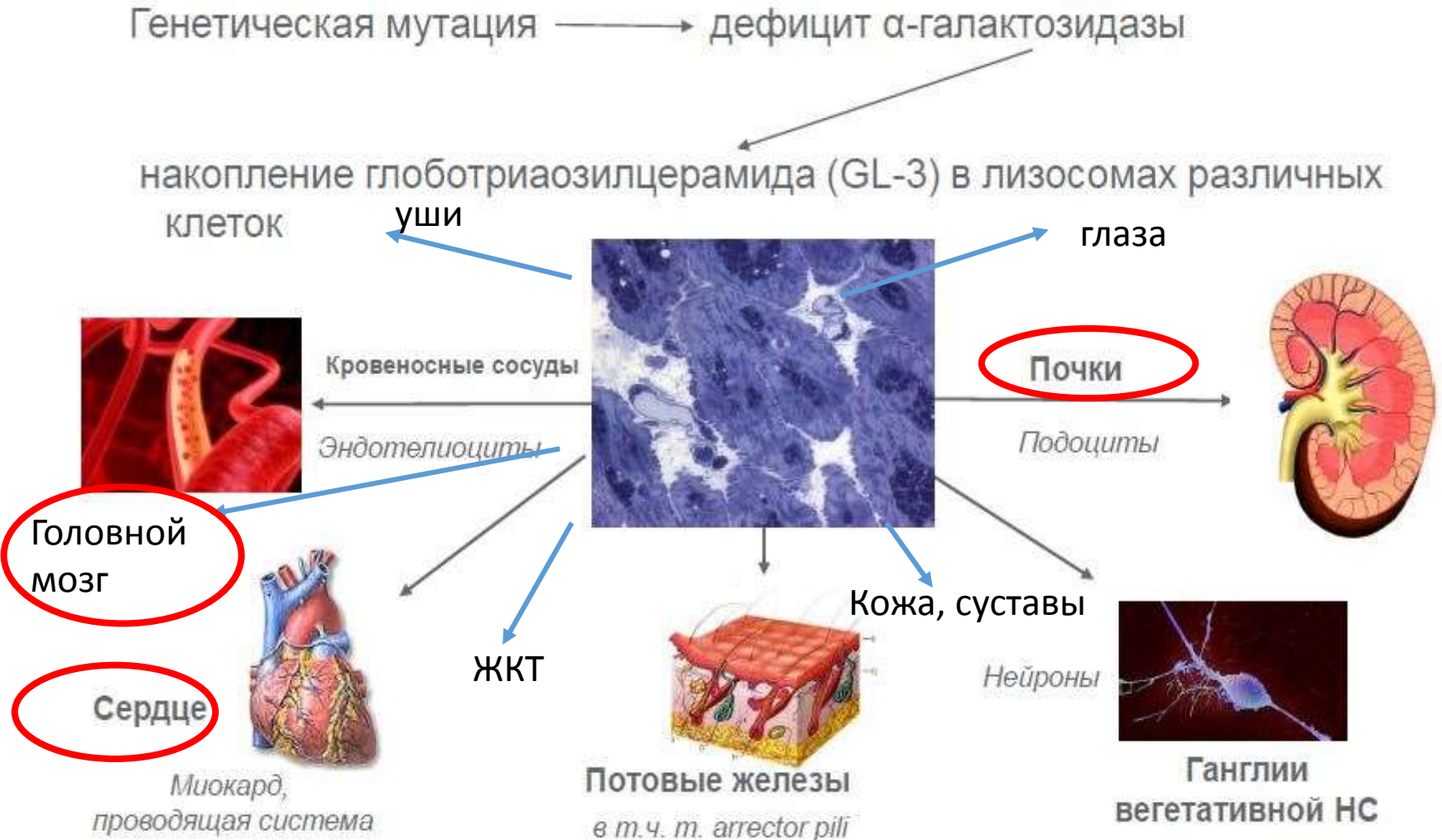
Фотография первого описанного
больного в 1915 году



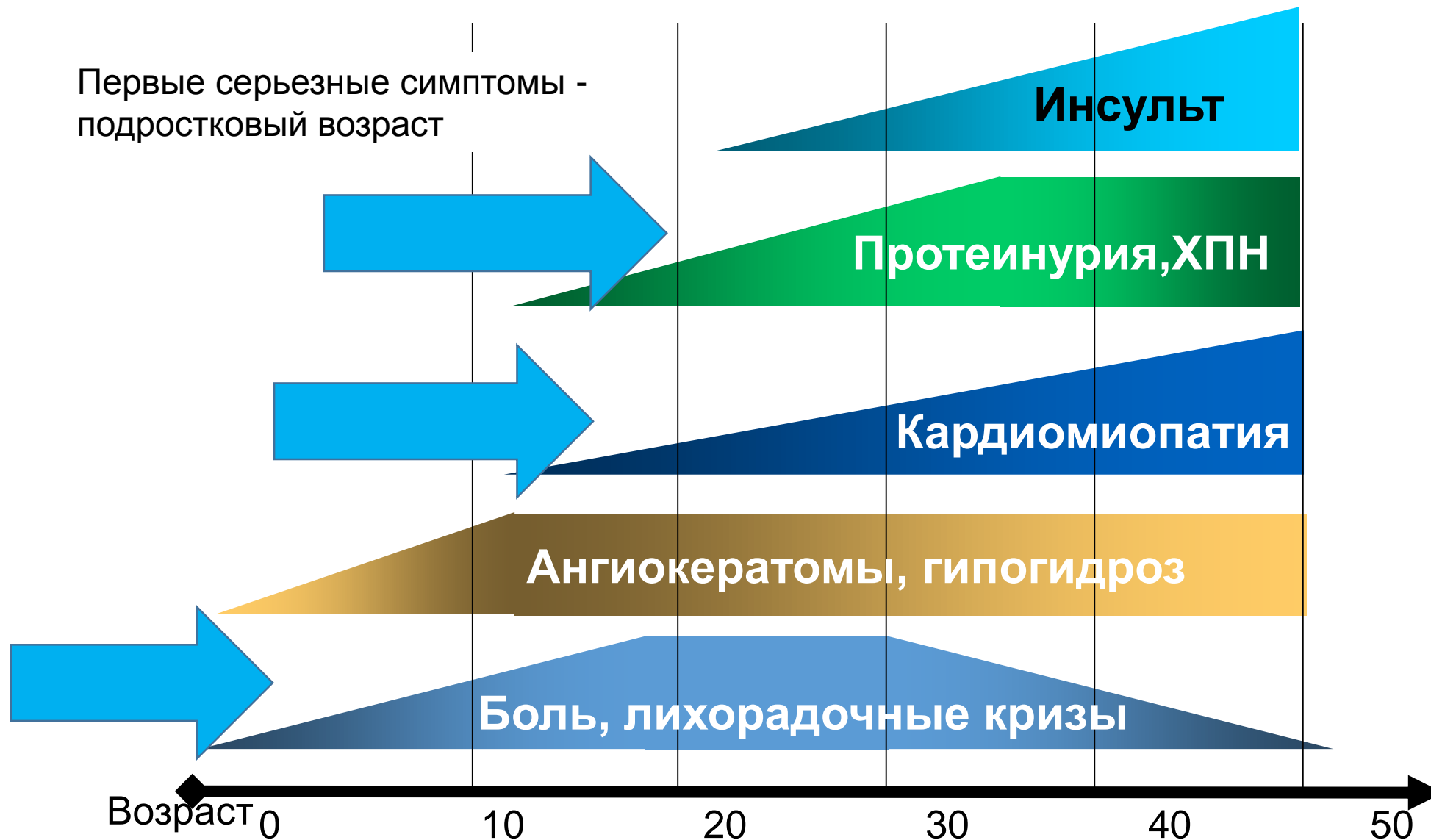
Болезнь Андерсона - Фабри

- Одна из лизосомных болезней накопления (ЛБН) человека
- Наследственное, сцепленное с X-хромосомой, заболевание, обусловленное мутацией гена GLA, картированном на Xq22, кодирующего фермент α -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 α -галактозидазы А (α -gal А)
- Установлено \approx 600 мутаций гена GLA
- Частота 1:117 000¹ до 1: 476 000² 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, 37 лет) бывают боли в ногах, эпизоды повышения температуры и отеки голеней и стоп**
(при генетическом обследовании выявлена болезнь Фабри, нет четких органических проявлений)

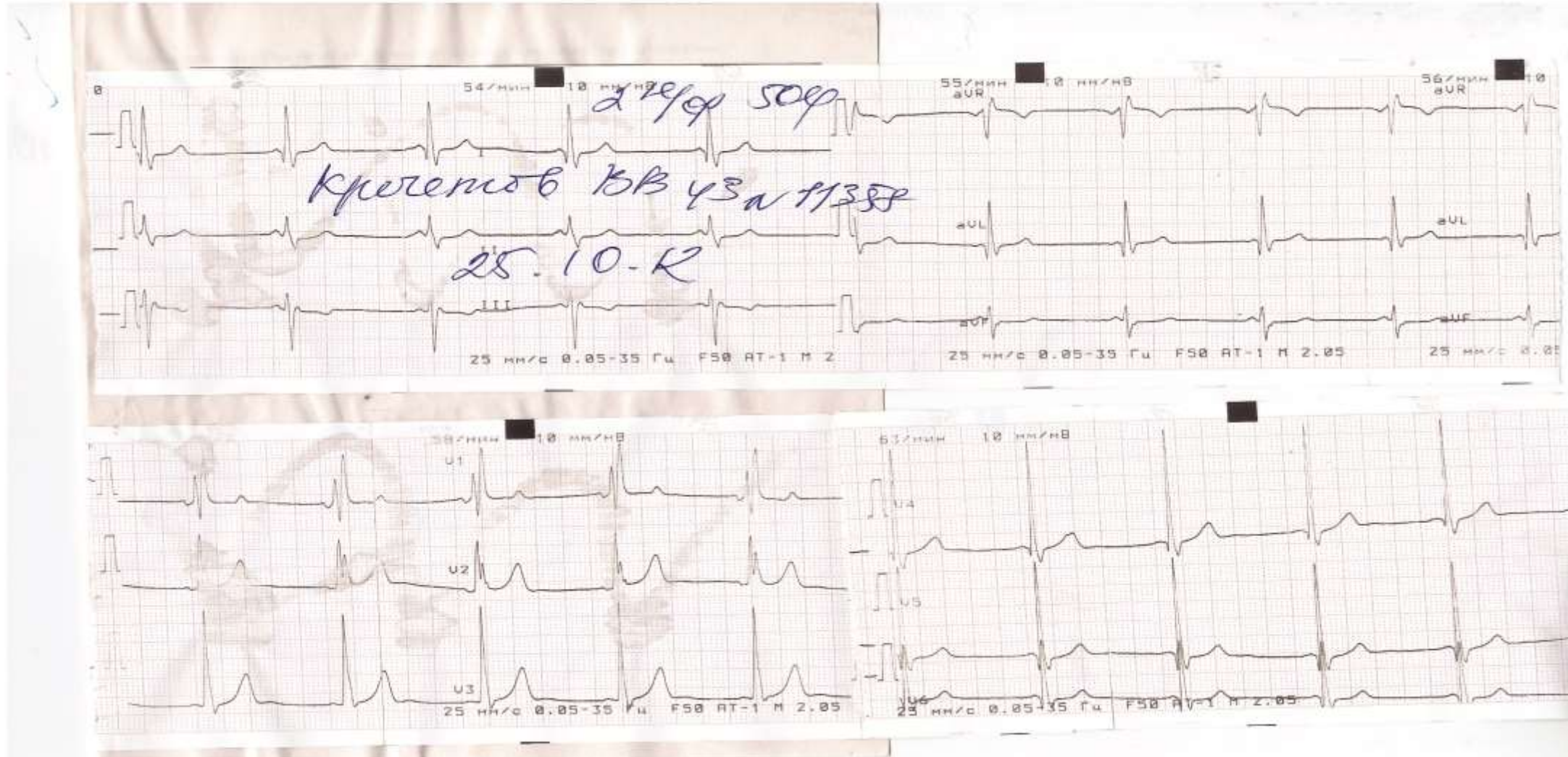
Б-й К-т, 43 лет

- У пациента с детства – эпизоды повышения t° 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° до $38-39^{\circ}$, трактованный 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.
- **Нб 130 г/л, СОЭ 72 мм/час**
- **Рсг 130 мкмоль/л**, мочевина 9,0 ммоль/л **СКФ 56 мл/мин (MDRD)**
- **К пл 4,4 ммоль/л, На 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.

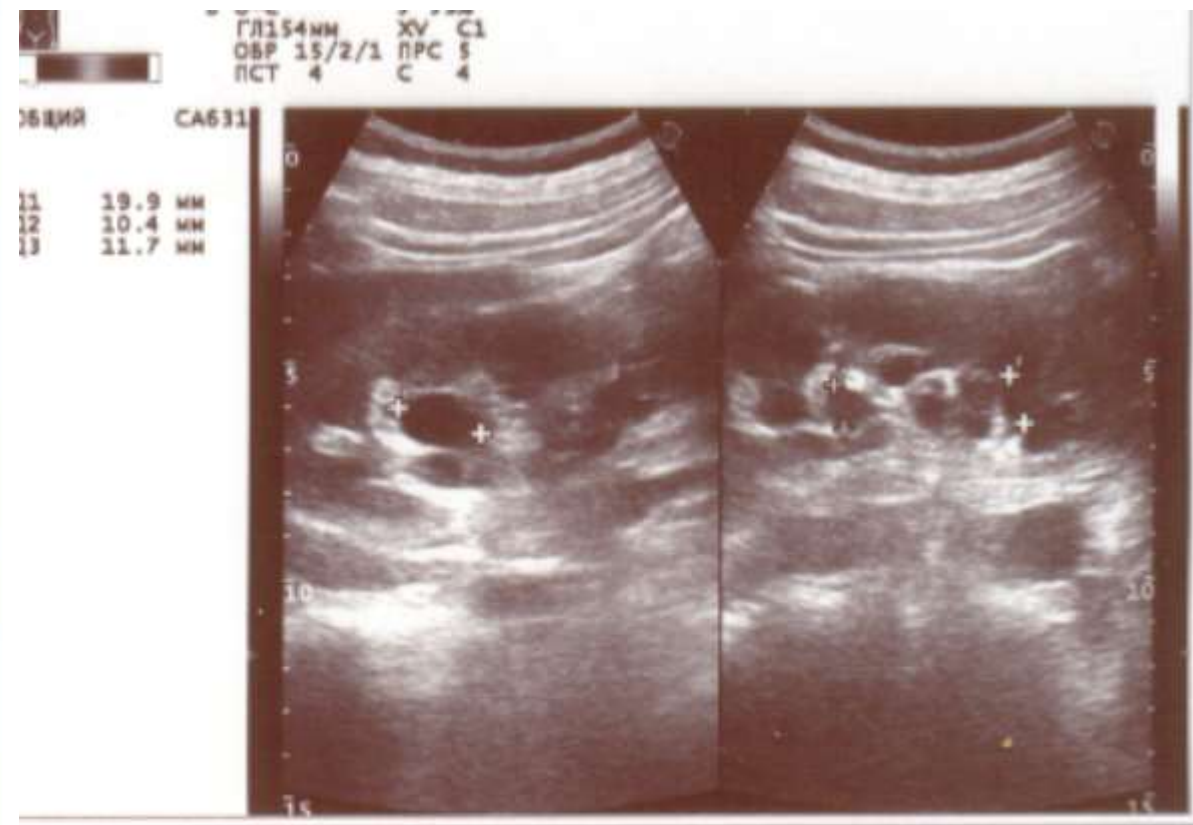
Б-й К-т, 43 лет

- **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



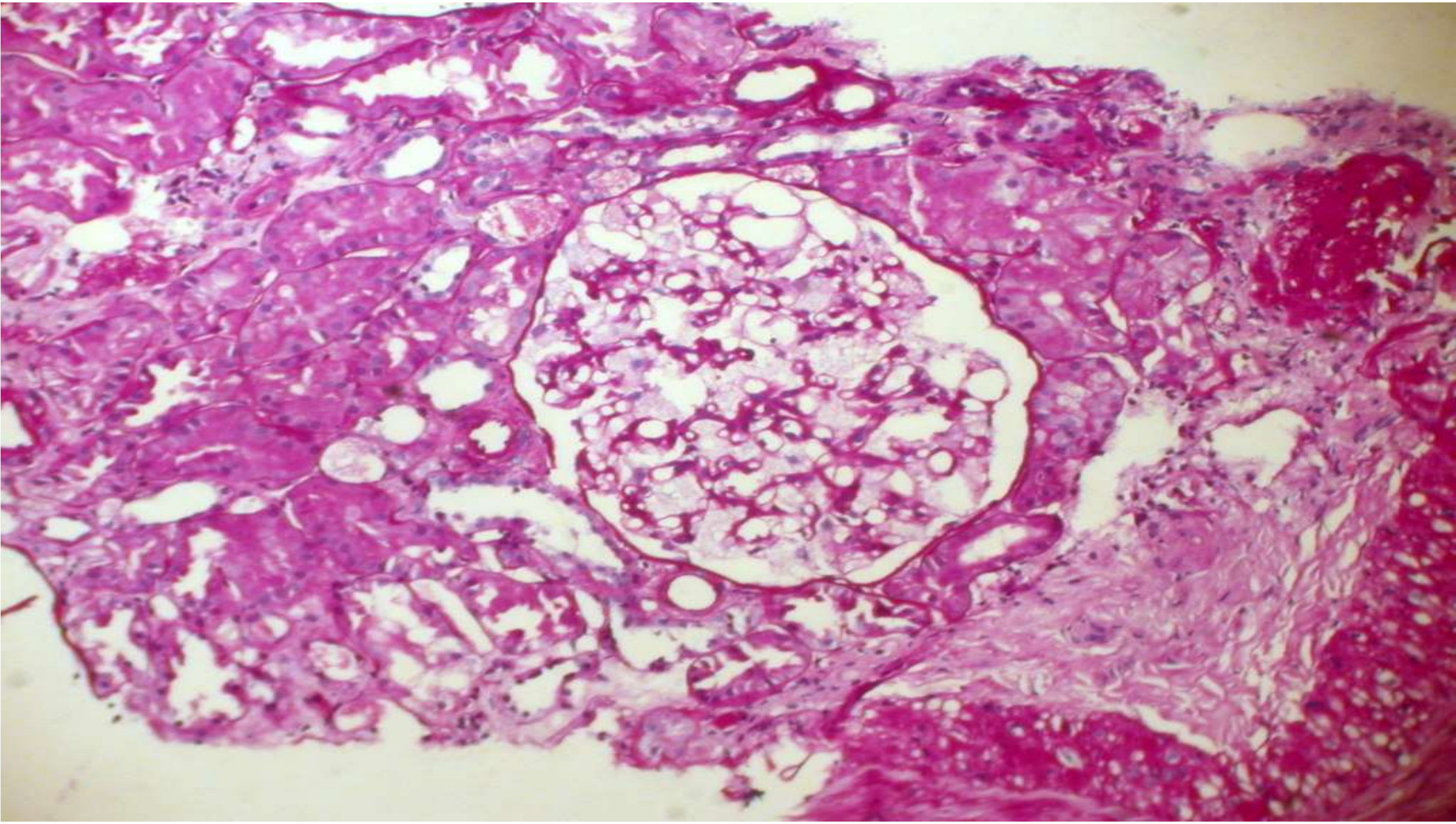
кисты в лев. п.

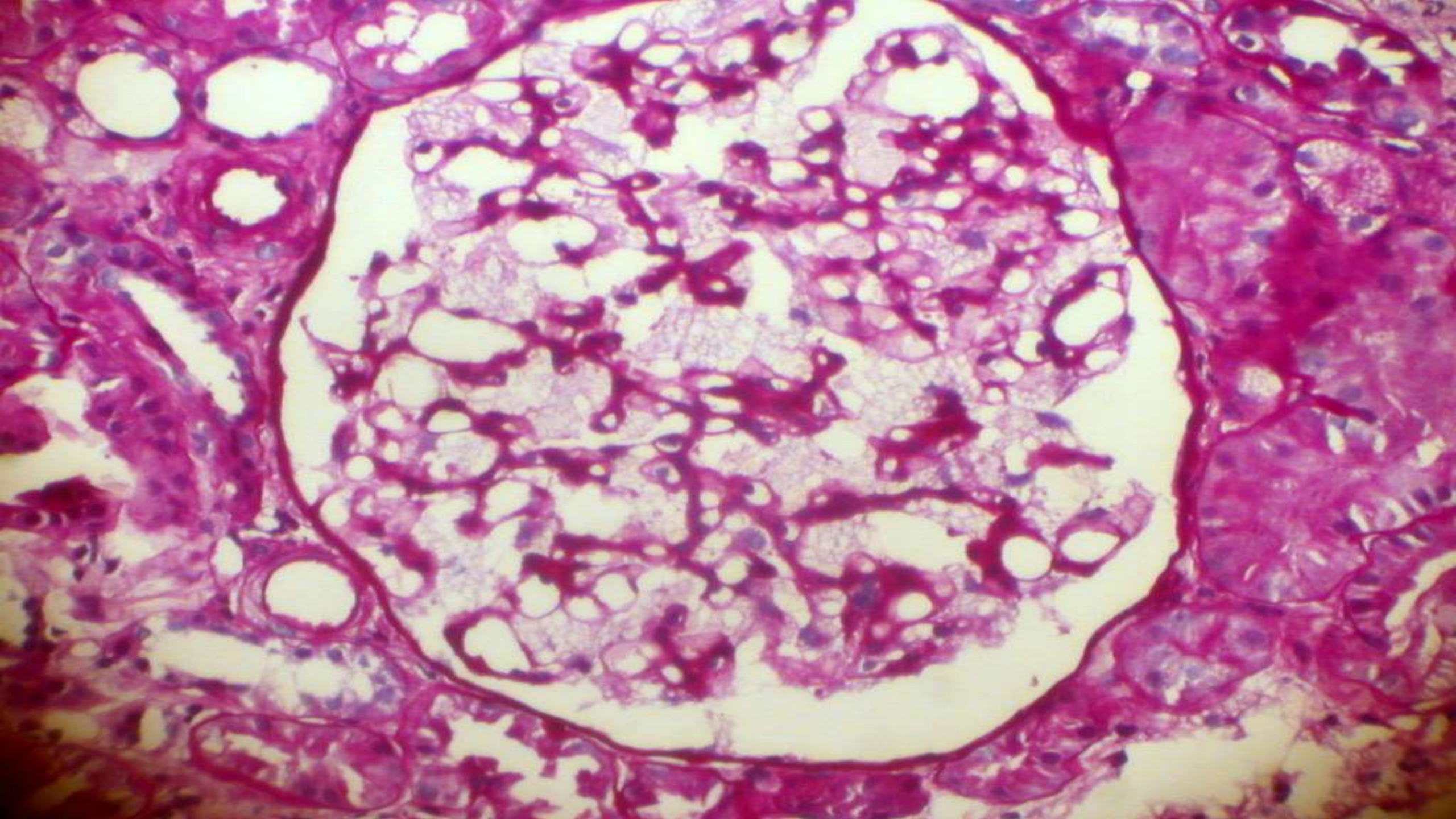


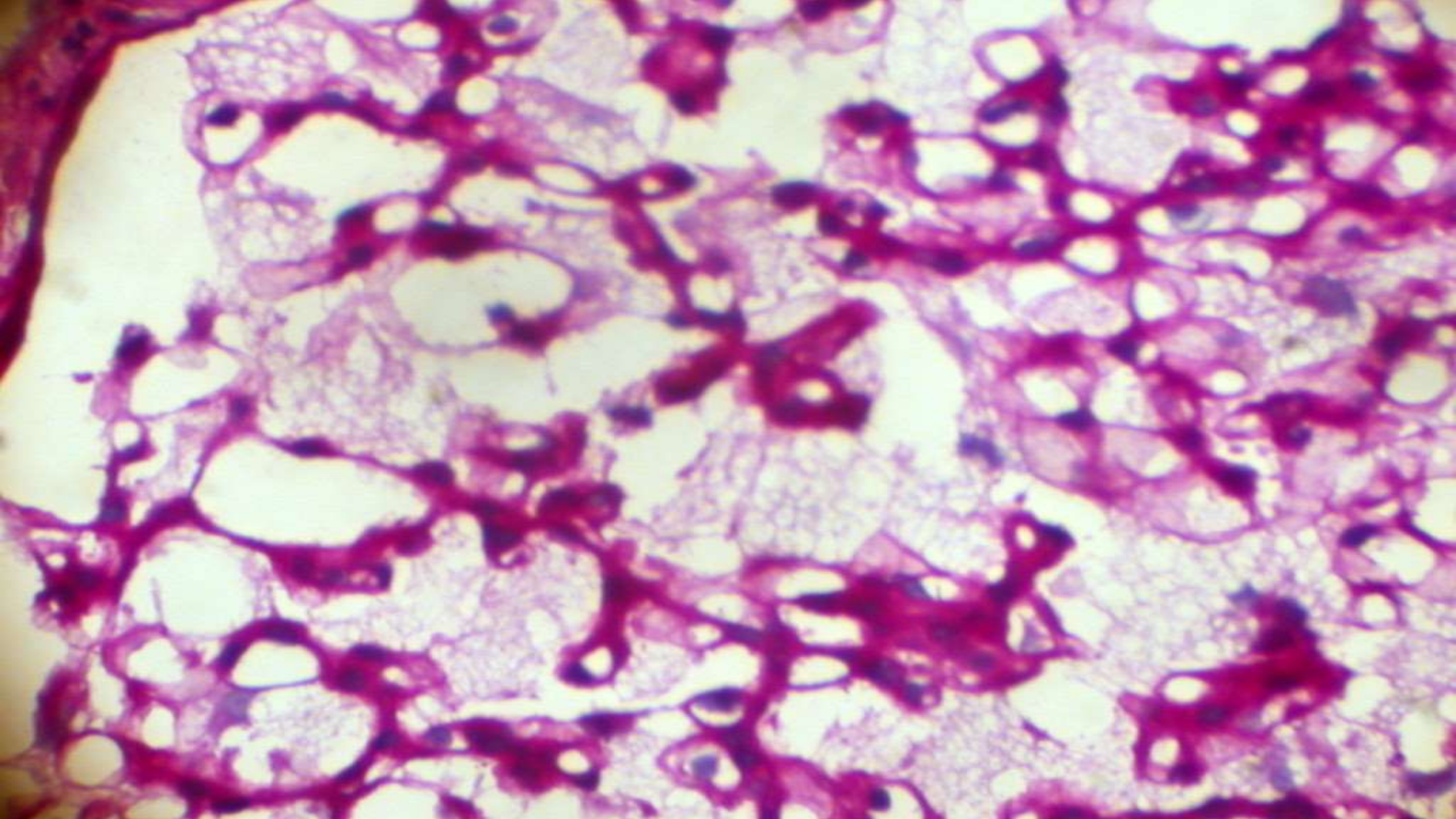
кисты в пр. п.

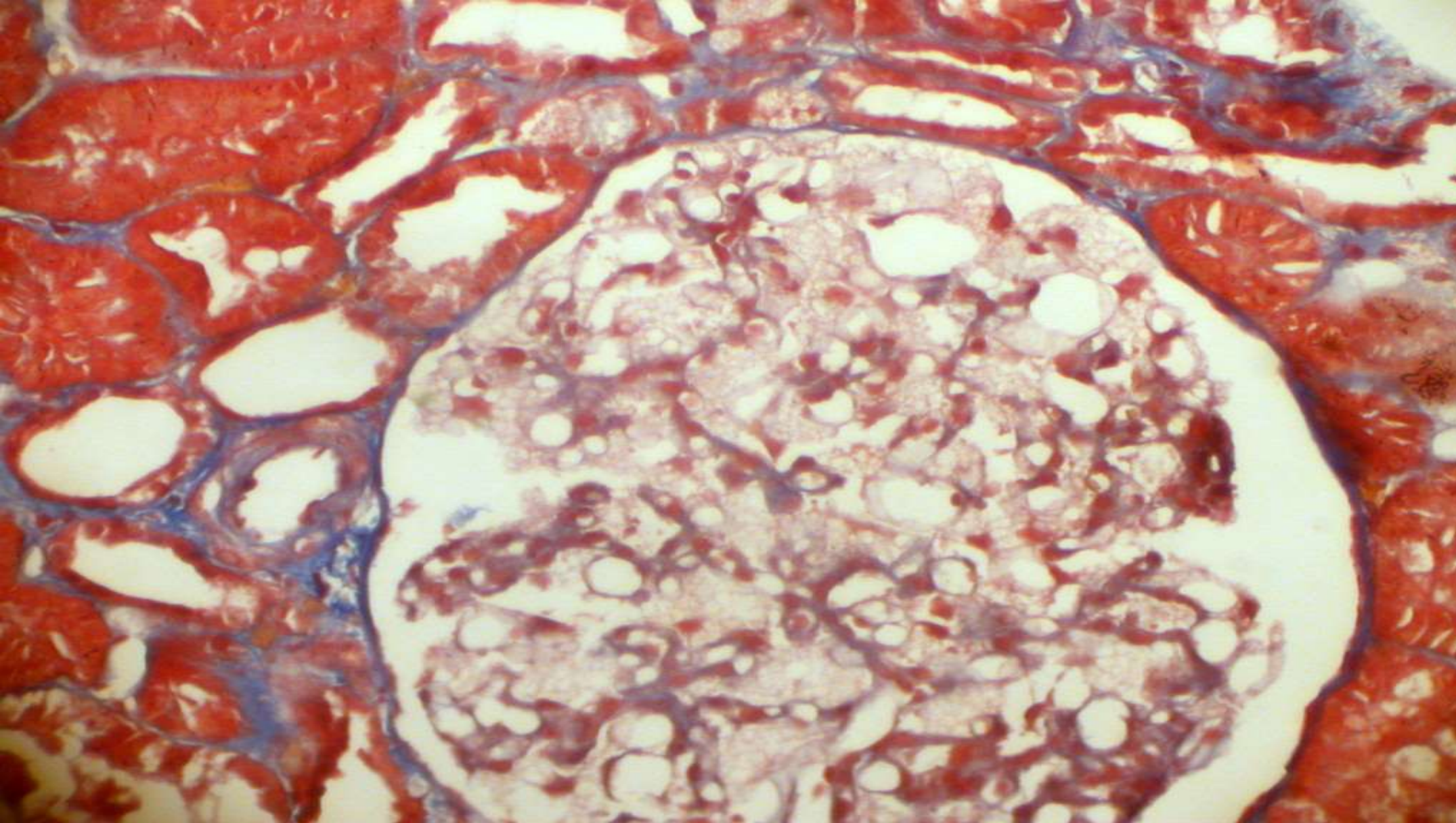
Кисты множественные с обеих сторон размером максим 6x19 мм слева, 8x17 справа

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 (отсутствие ангиокератом). Подтвержден далее исследованием уровня α -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^{1,2}
- **Прогрессирующая протеинурия, микроальбуминурия и гематурия²⁻⁵**
- **Кисты синусов почек⁶**
- **Прогрессирующее снижение функции почек^{3-5,7}**

“С поздним началом”

- Позднее развитие протеинурии и ESRD, обычно после 50 лет^{2,8}
- Установлен у 0,26–1,2% мужчин, находящихся на гемодиализе^{8,9}
- Мутации гена α -Gal A E66Q, A97V, M296I и G373D, среди прочего ассоциировались с фенотипом пациентов с поздним началом заболевания⁸

α -Gal A, α -галактозидаза A; ESRD, терминальная хроническая почечная недостаточность

Проявления и симптомы ХБП при болезни Фабри

- Протеинурия, микроальбуминурия¹
- Прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации¹
- Терминальная почечная недостаточность – диализ¹
- Нарушение концентрационной функции¹
- Возрастание экскреции GB₃ с мочой¹
- Частое развитие кист в почках²

Протеинурия у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри³

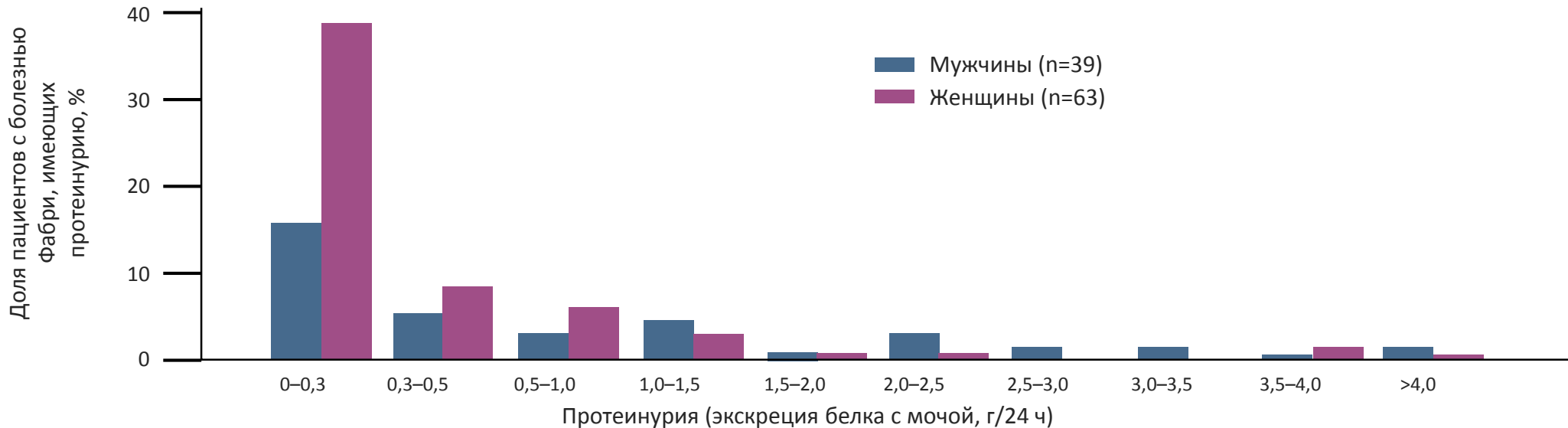
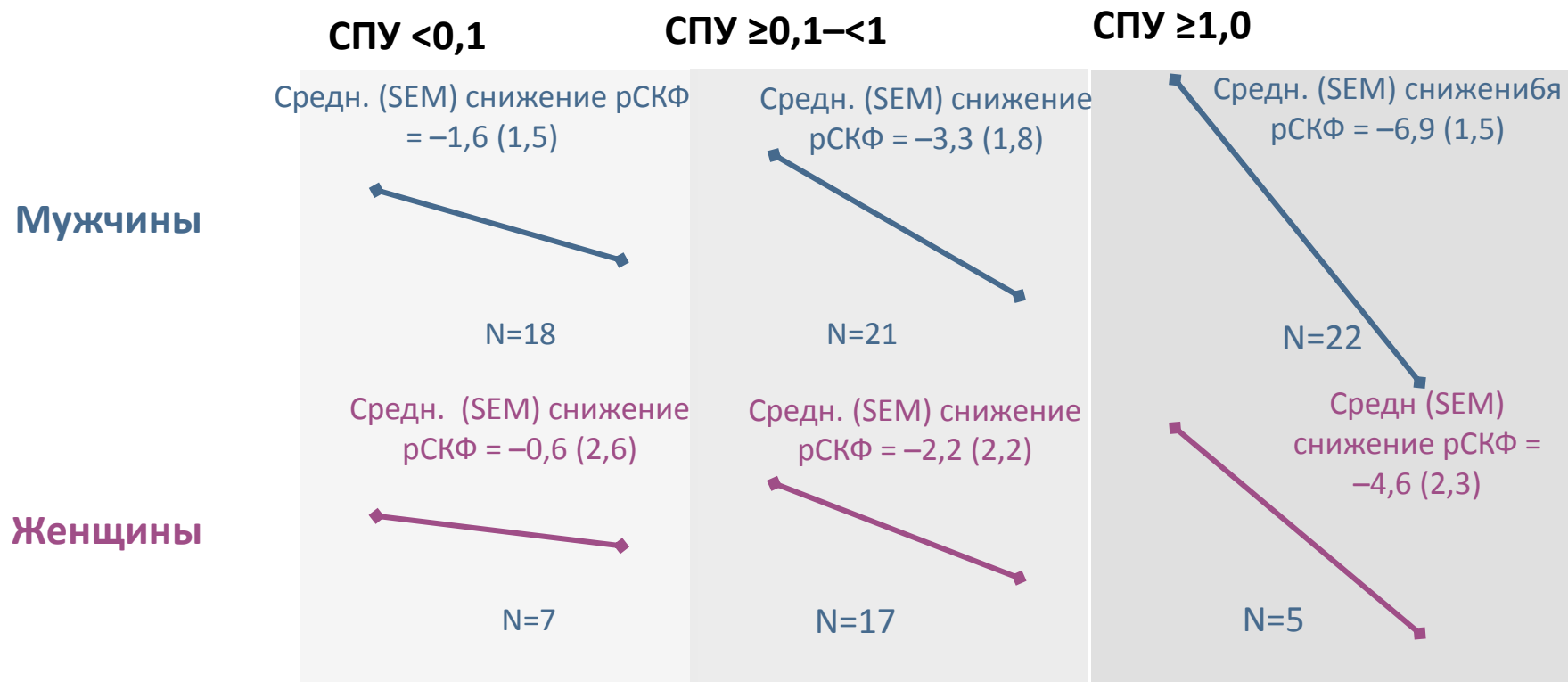


Рисунок адаптирован на основании публикации Van der Tol L, et al. *Mol Genet Metab.* 2014;Epub ahead of print

Как у мужчин, так и женщин со временем функция почек прогрессивно снижается¹ (1)

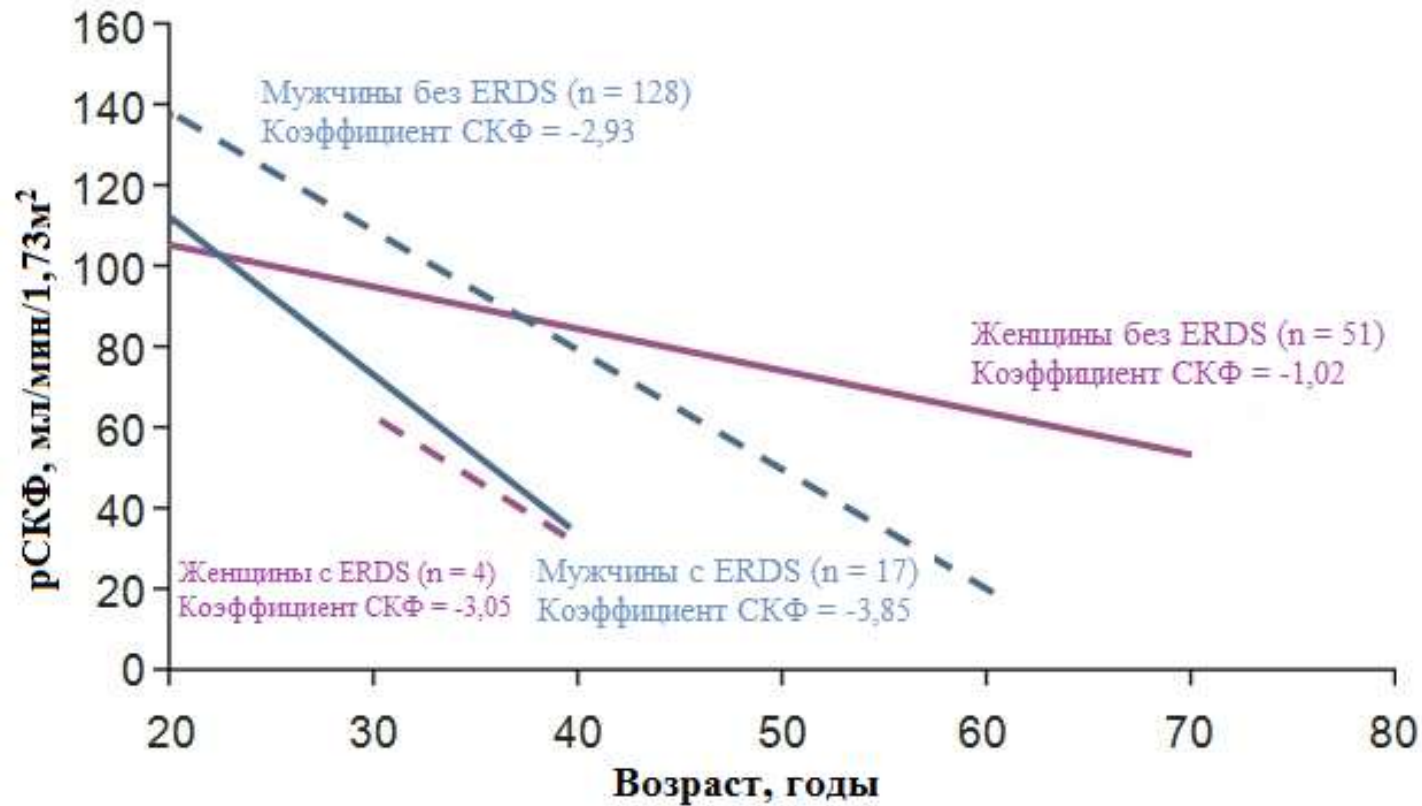
Прогрессивное снижение рСКФ у пациентов с болезнью Фабри в зависимости от суточной экскреции белка ¹



Ретроспективный анализ медицинских записей пациентов, у которых не проводилась ФЗТ, собранных за период с 1944 года по 2002 год¹

Прогрессирующее со временем снижение функции почек у пациентов мужского и женского пола¹ (2)

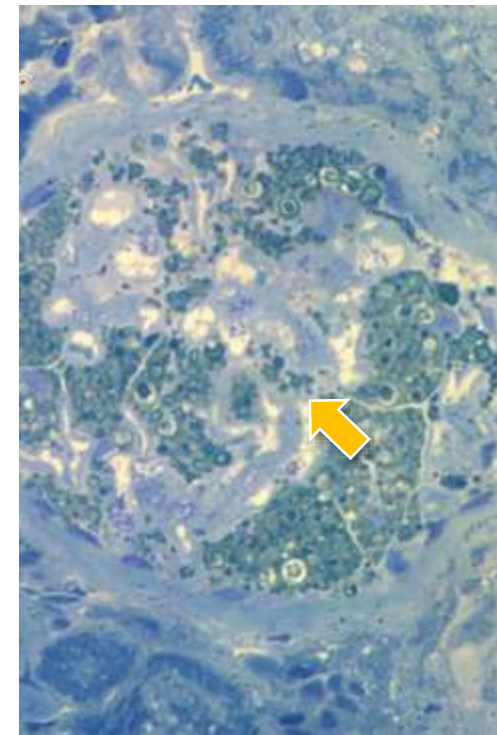
Наклон линии регрессии рСКФ у мужчин с болезнью Фабри в зависимости от состояния функции почек (при наличии ХПН и при ее отсутствии)



Ретроспективный анализ медицинских записей пациентов, у которых не проводилась ФЗТ, собранных за период с 1944 года по 2002 год¹
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) в¹
 - 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.^{2,3}



Накопление Gb_3 в подоцитах
(окрашивание толуидиновым синим)

Рисунок предоставлен профессором S Feriozzi,
Belcolle Hospital

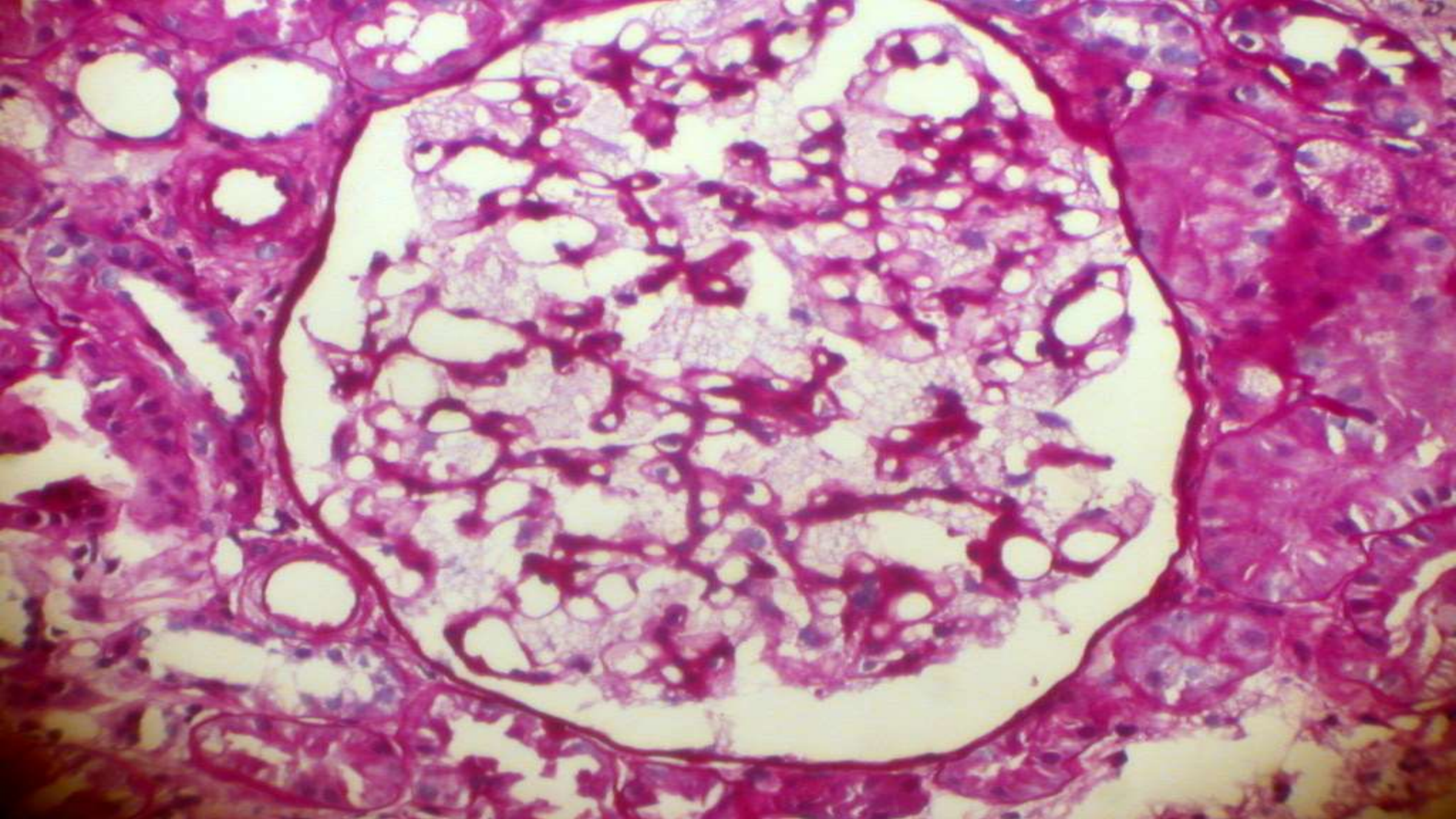
Gb_3 , глоботриаозилцерамид

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.



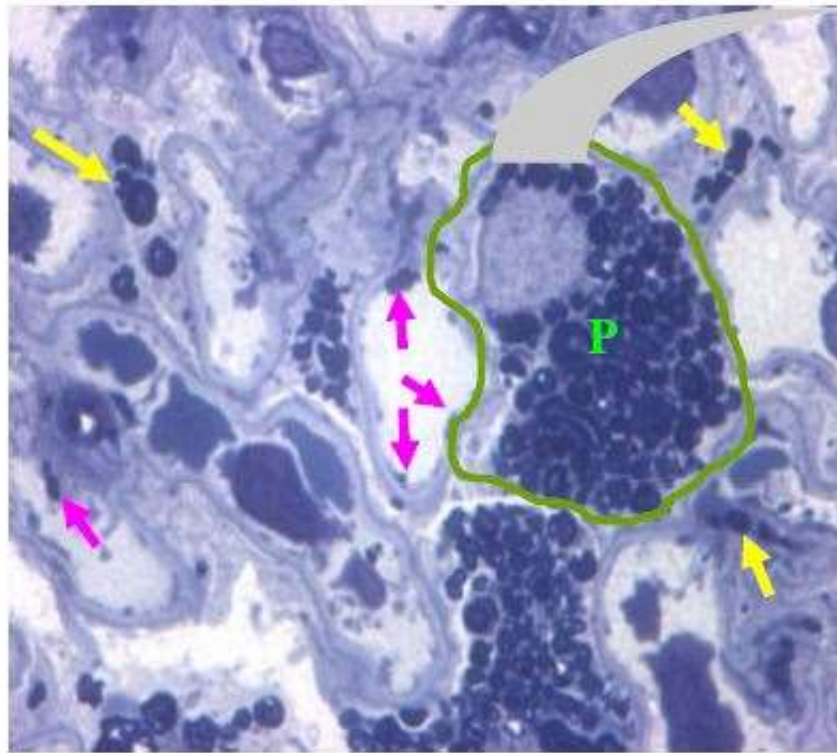
**Биопсия почек: при
трансмиссионной электронной
микроскопии видны крупные
отложения гликосфинголипидов в
лизосомах подоцитов**

Изображение представлено с разрешения
профессора A Onetti Muda, Римский университет

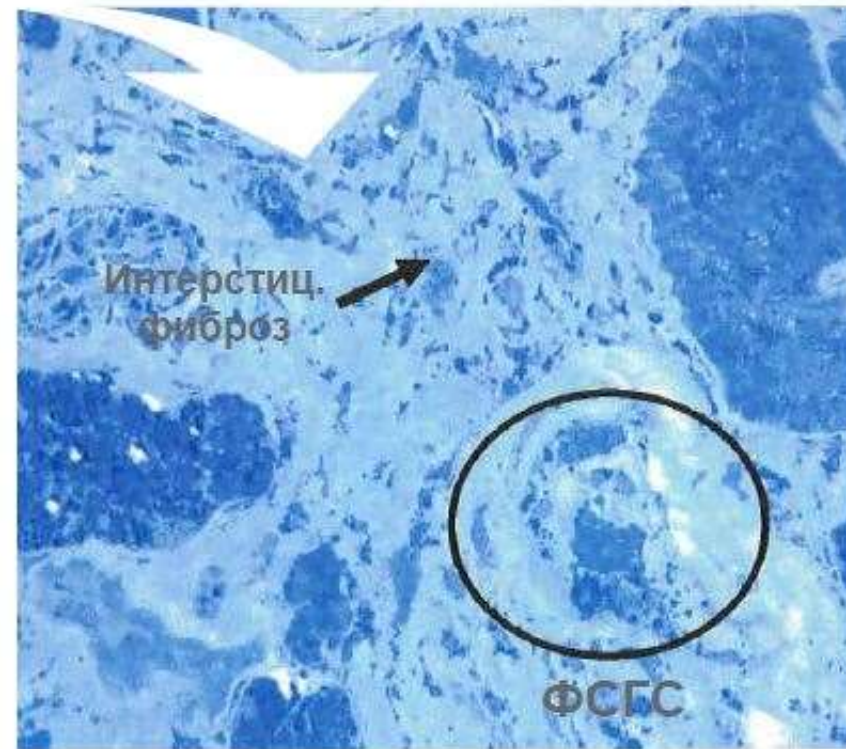


Поражение почек, 19-летний пациент

Накопление GL-3 в почках ведет к необратимым повреждениям



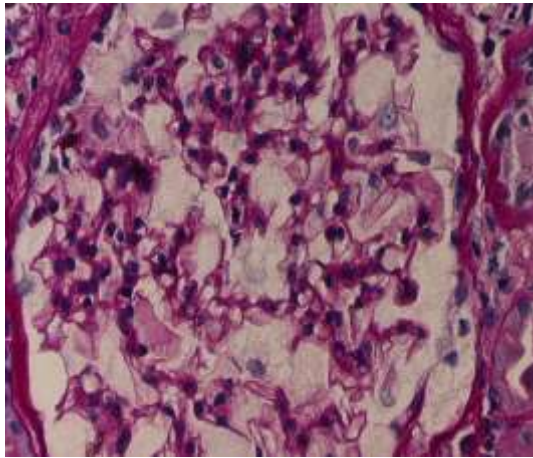
Накопление GL-3 в эндотелии сосудов (→),
подоцитах (P), мезангиальных клетках (→)



Фокальный сегментарный гломерулосклероз

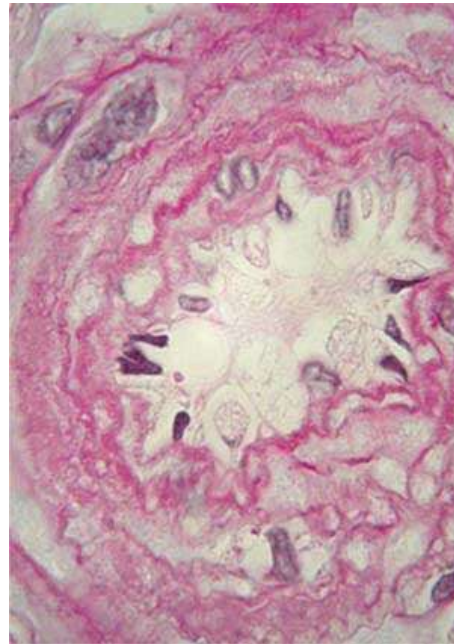
Образование вакуолей в клетках клубочков может служить диагностическим признаком болезни Фабри¹

- 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.¹

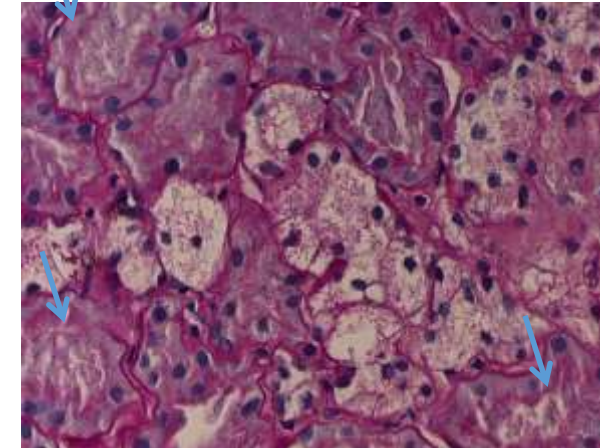


Вакуоли и пенистый вид клеток висцеральных и париетальных эпителиальных клеток почечных клубочков, у пациента с болезнью Фабри (PAS-реакция)

PAS, реактив Шиффа.



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

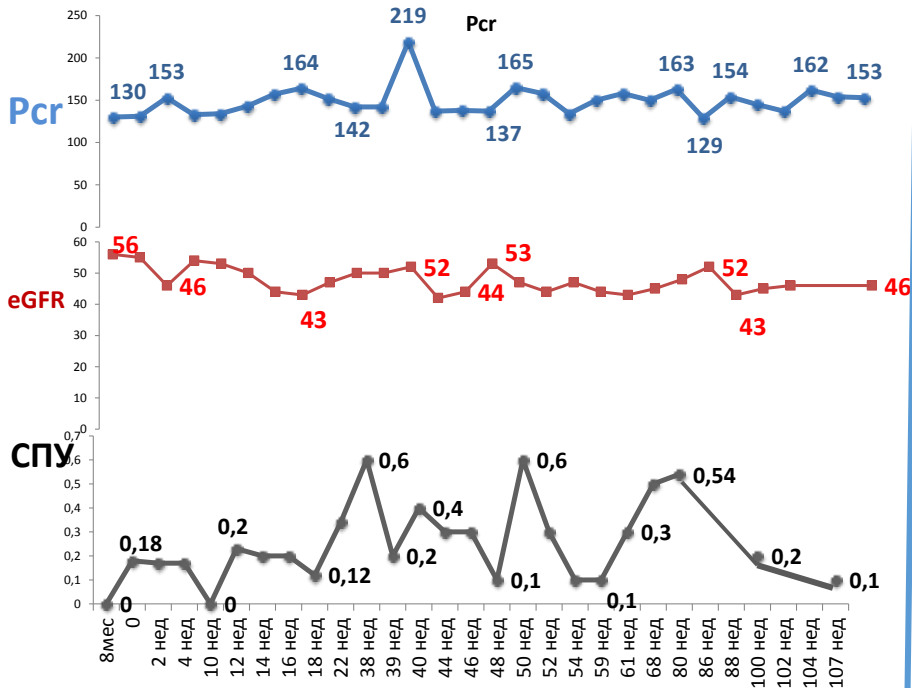


Тот же пациент: вакуолизация эпителиальных клеток дистальных канальцев; клетки проксимальных канальцев (с щеточной каемкой; показано стрелками) сохранены (PAS-реакция)

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



Нед после начала лечения

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

- 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 м²/год¹
- Среднее снижение рСКФ в исторических контрольных группах: 12,2 мл/мин/1,73 м²/год²

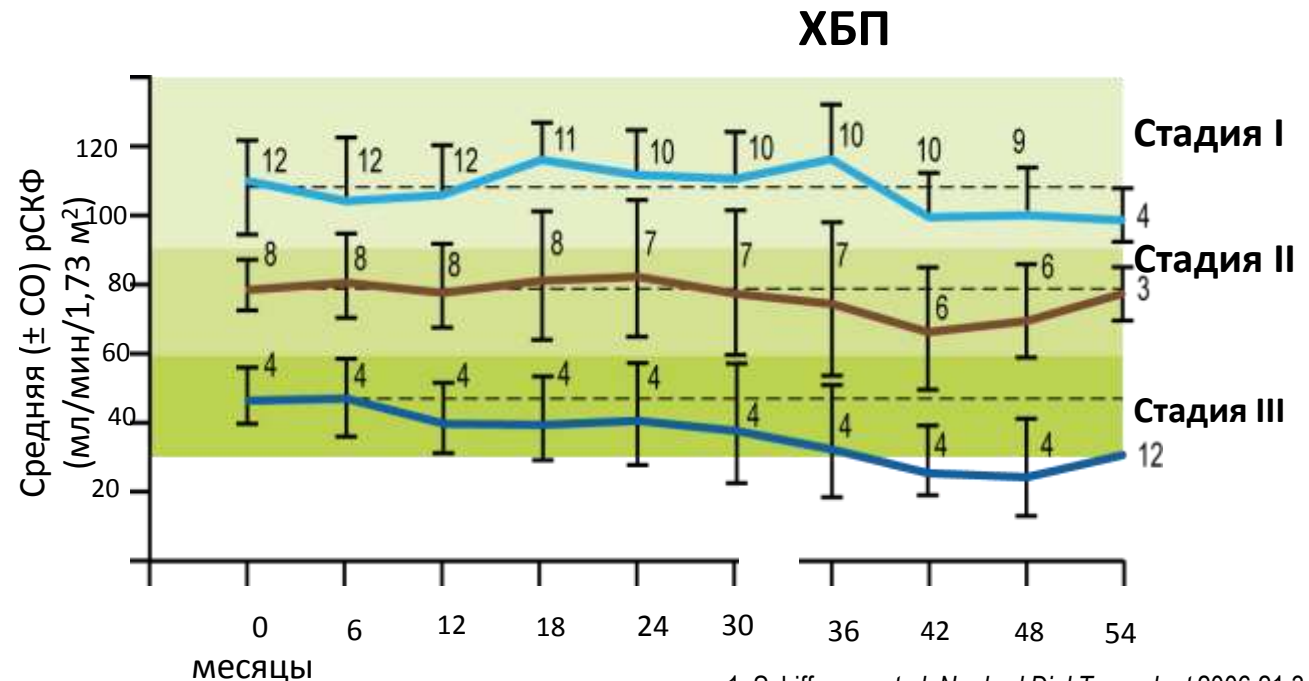


Figure adapted from Schiffmann et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:345–54.²

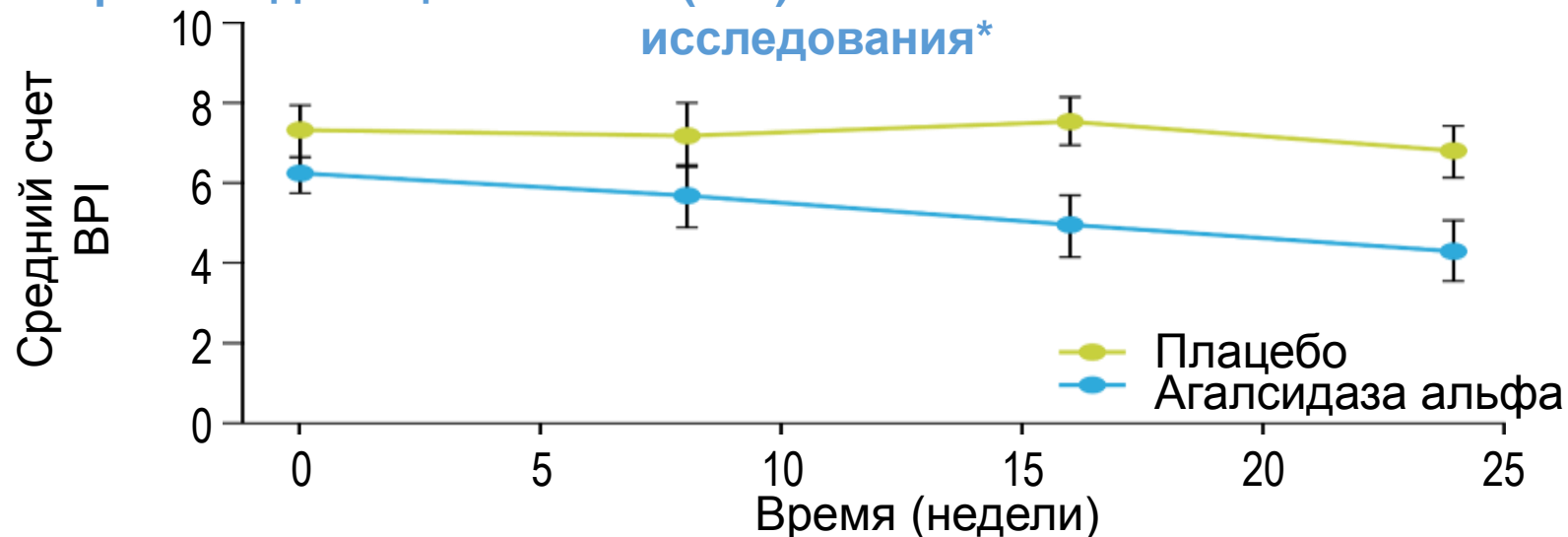
1. Schiffmann et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:345–54.
2. Branton et al. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:122–38.

Влияние агалсидазы альфа на гистологию клубочков почек по сравнению с плацебо

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



- 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:

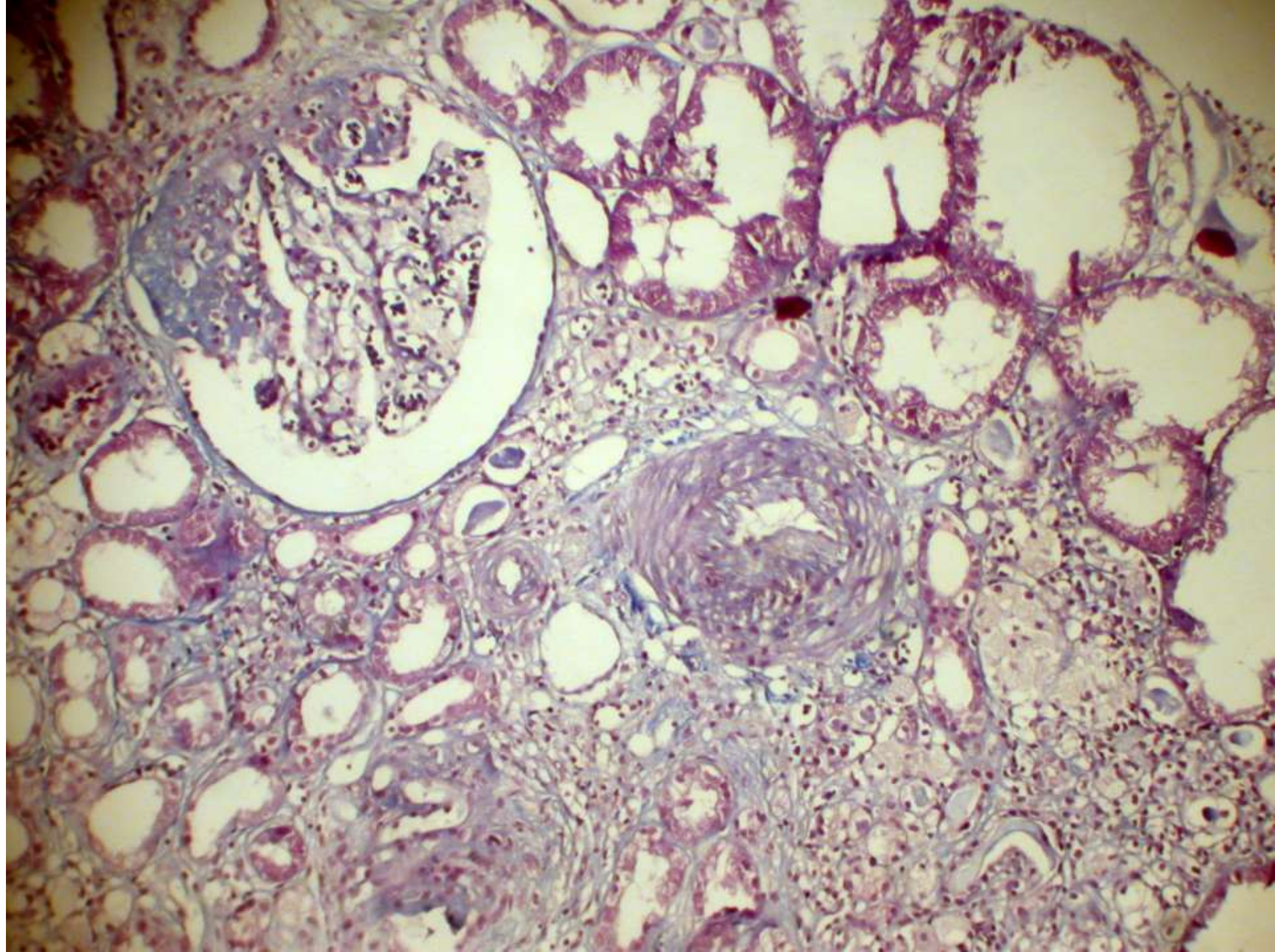
- **ОАК:** Нв 130 г/л, эр-4,18, л-11500, тр-330000, СОЭ 20 мм/ч

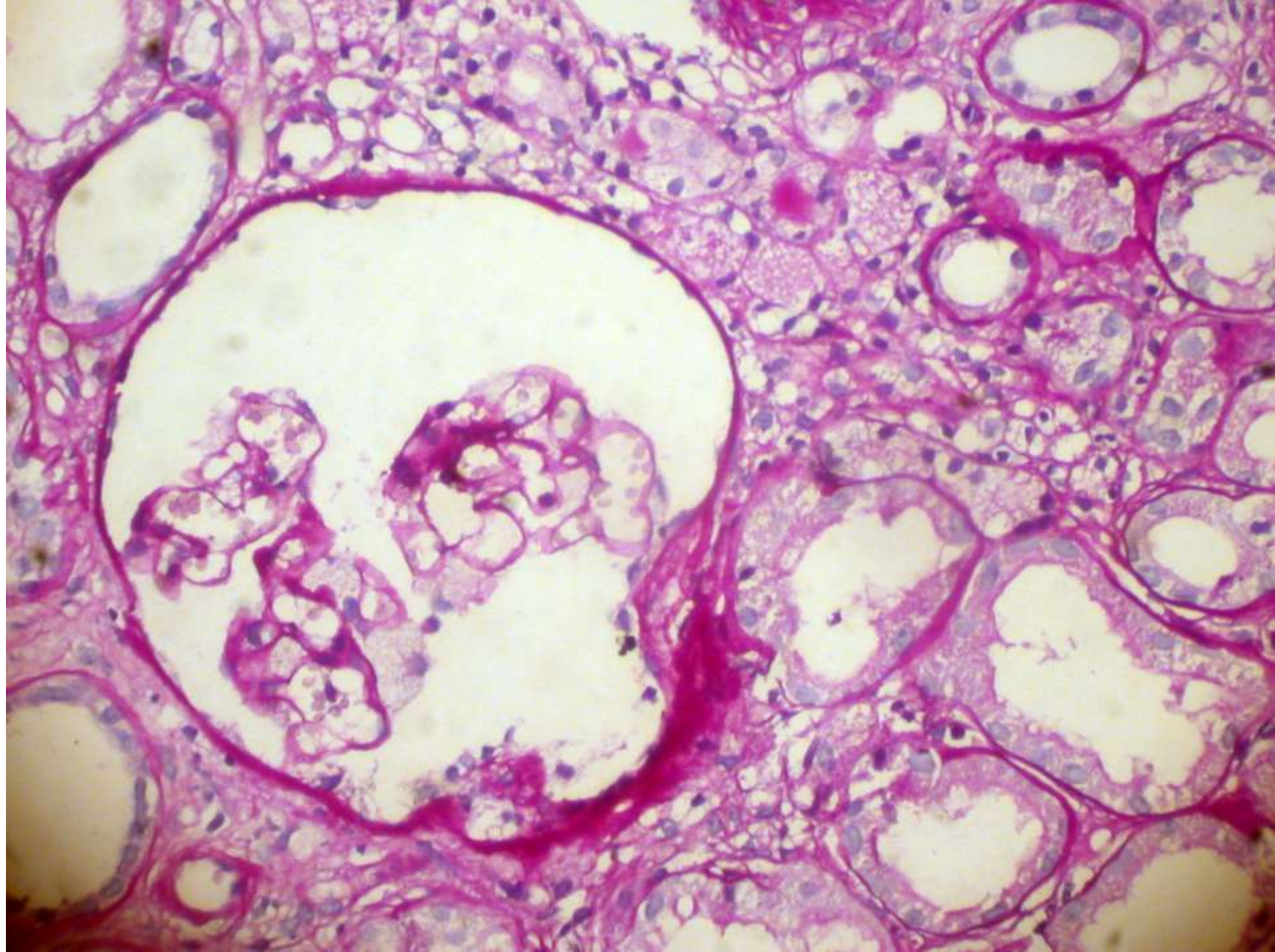
- **ОАМ: белок 1,75 г/л, л-8,7, эр-33 кл/мкл**

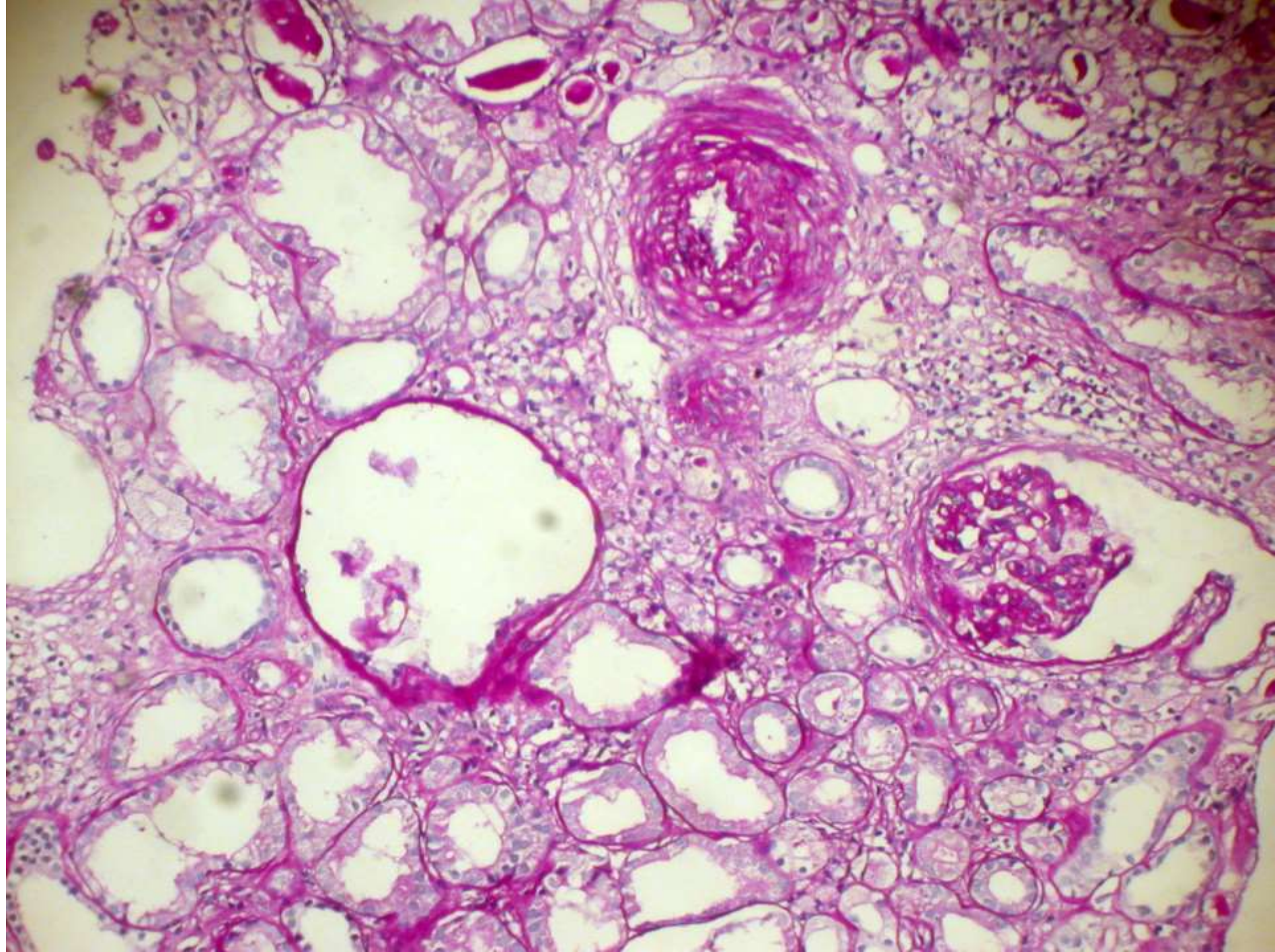
- **Суточная протеинурия: 3,28 г**

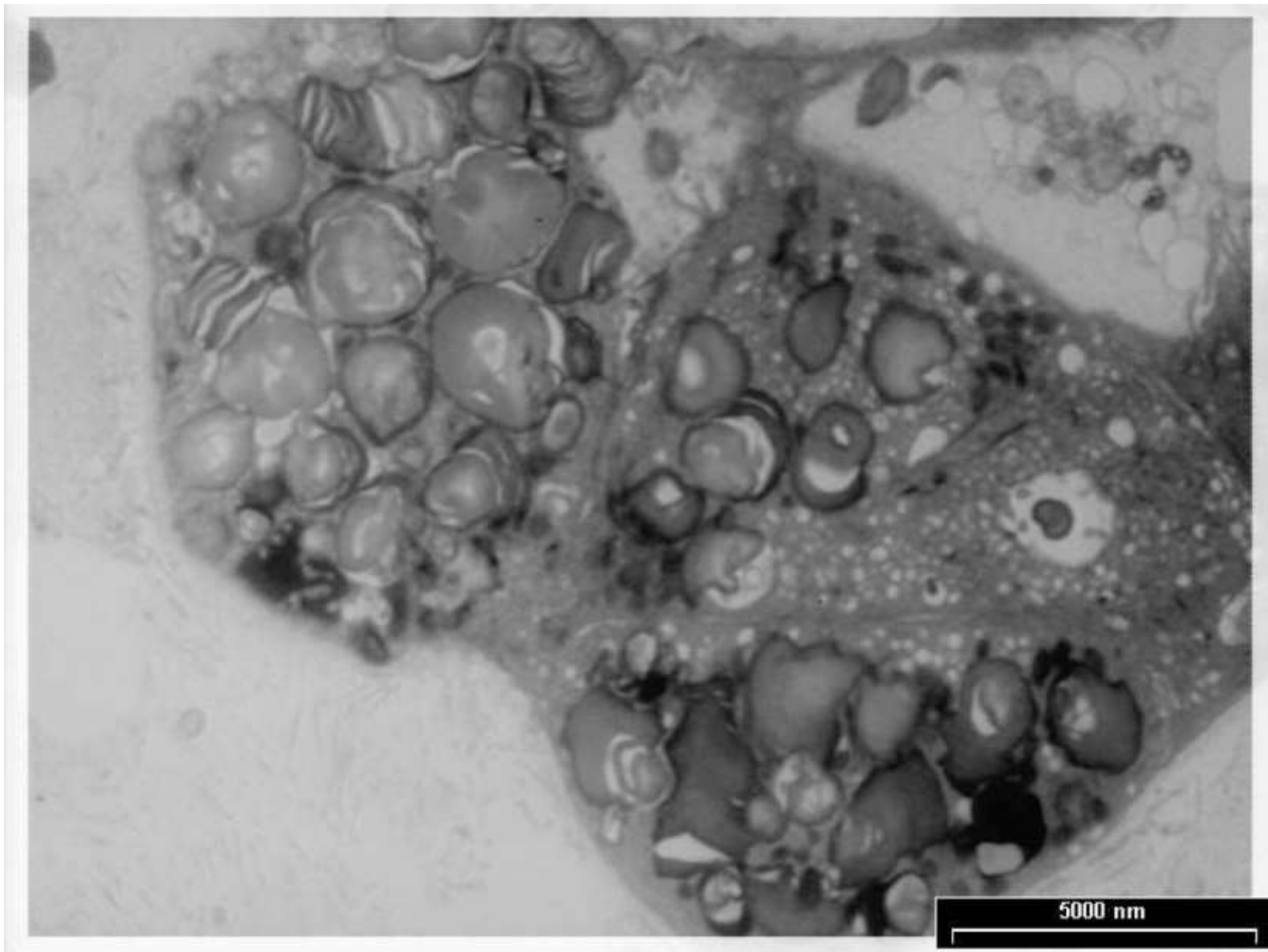
- **Б/Х:** о.белок 58, альбумин 32 г/л, мочевины 5,2 ммоль/л, **креатинин 200 мкмоль/л, СКФ 38 мл/мин.** -

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 Gl_a.

С 09.03.2017 г начата ФЗТ препаратом реплагал (агалсидаза α). Однако спустя 3 мес. – повторные инсульты (лакунарные инфаркты), СКФ снизилась до 23 мл/мин. (-15 мл/мин.)

Инсульт часто развивается раньше, чем диагностируется болезнь Фабри

- Первый инсульт был зарегистрирован до диагностики болезни Фабри у 50% мужчин и ~38% женщин^{1*}



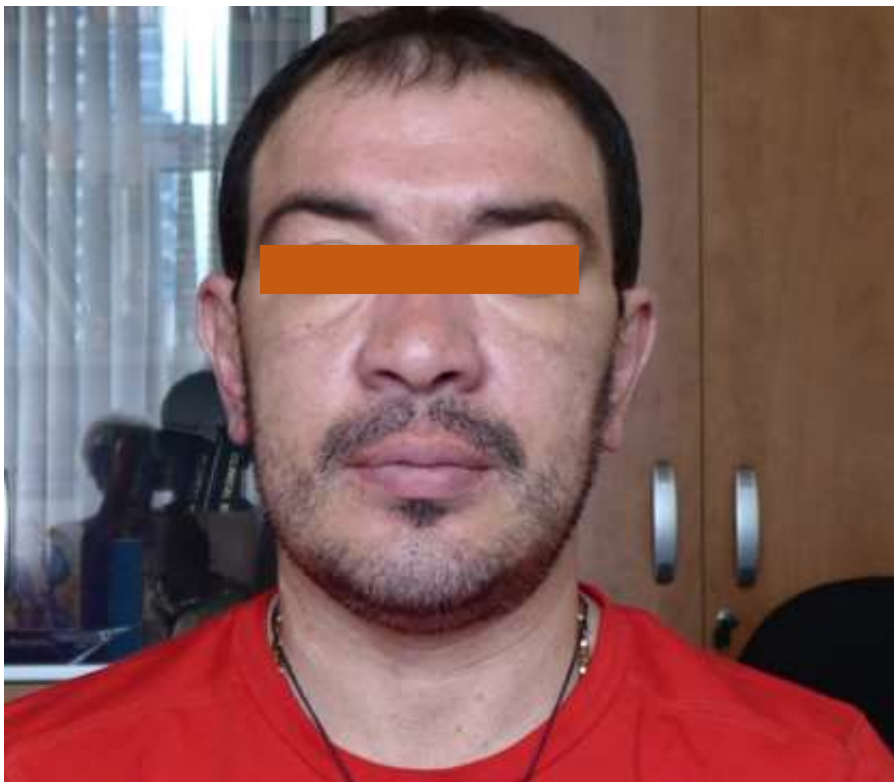
Рисунок адаптирован из: Sims K, et al. *Stroke*. 2009;40:788–794

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, 43 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° тела: сначала низкий субфебрилитет, затем до 38° 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, 43 лет

- Источник лихорадки оставался неясным.
- Ее переносимость была относительно легкой : самочувствие ухудшалось заметно (появлялось чувство жара) только при t° выше 38° .
- При этом Hb 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**

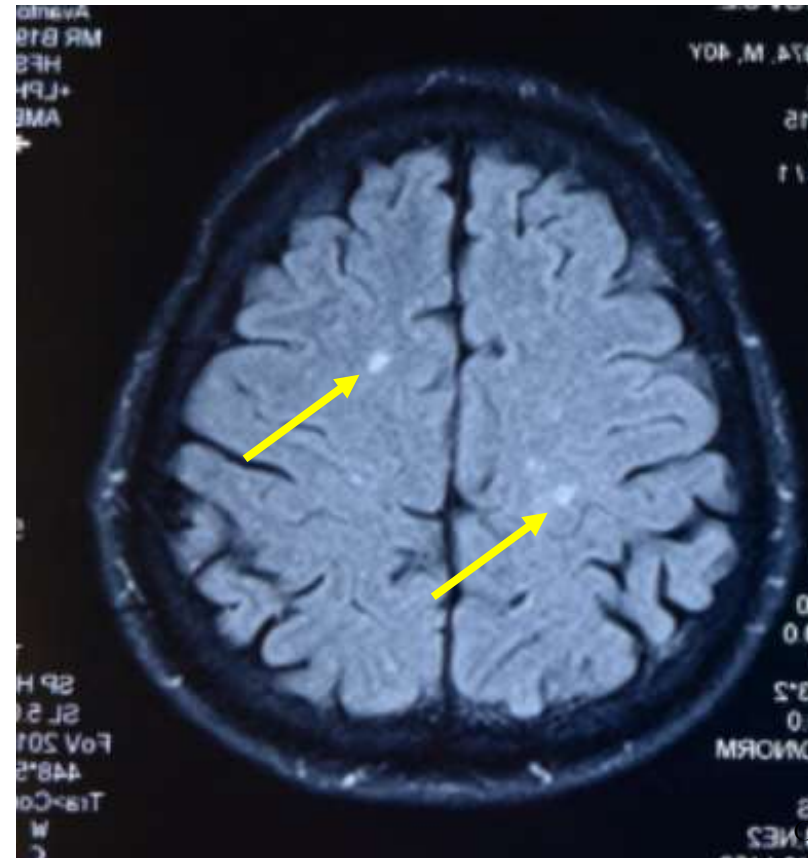
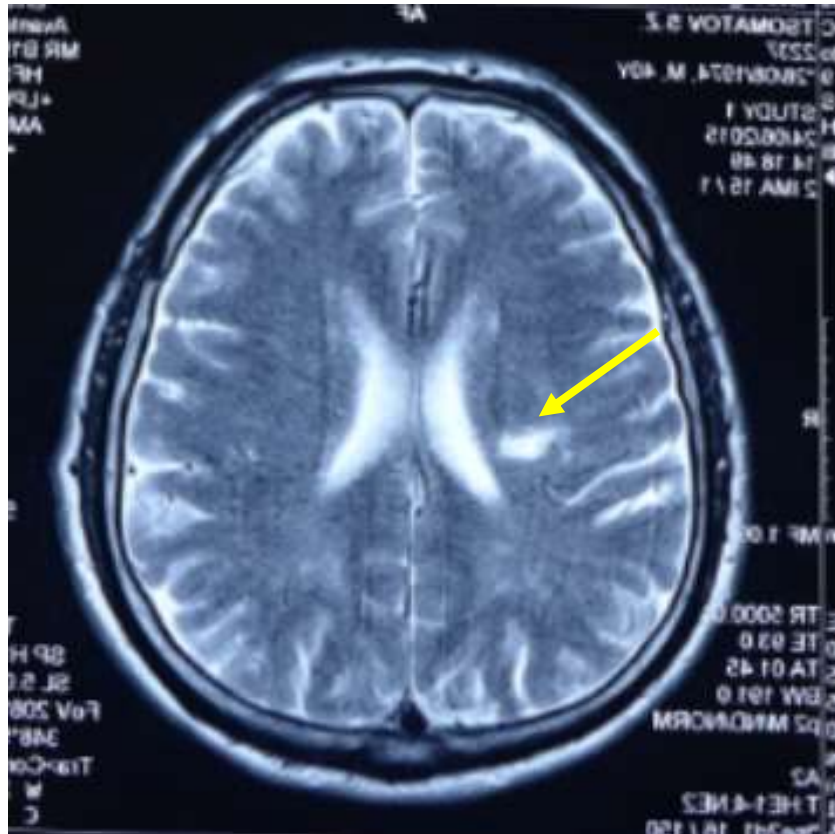
Б-й Ц-ов, 40 лет,

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, 43 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 α -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/м² (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, 43 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 х 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): Нв 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/мм³ (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.**

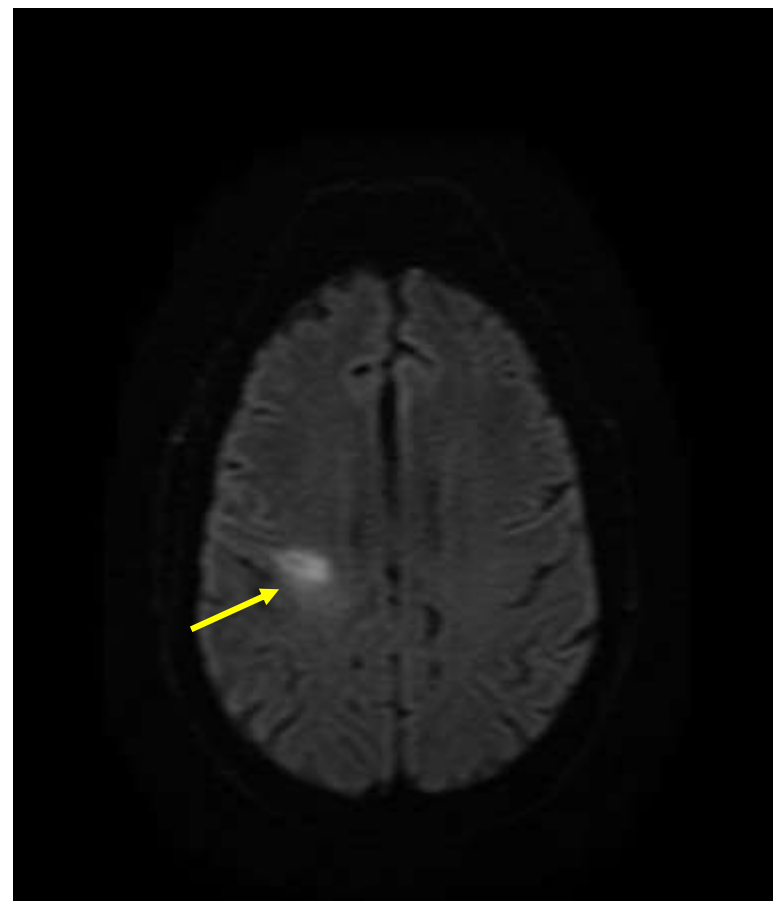
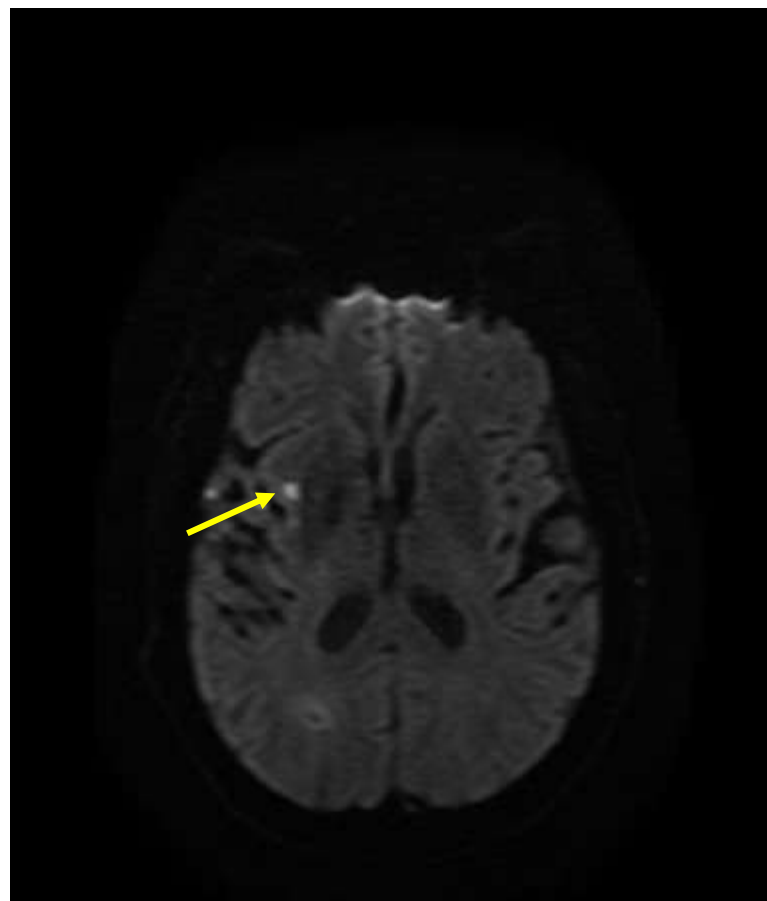
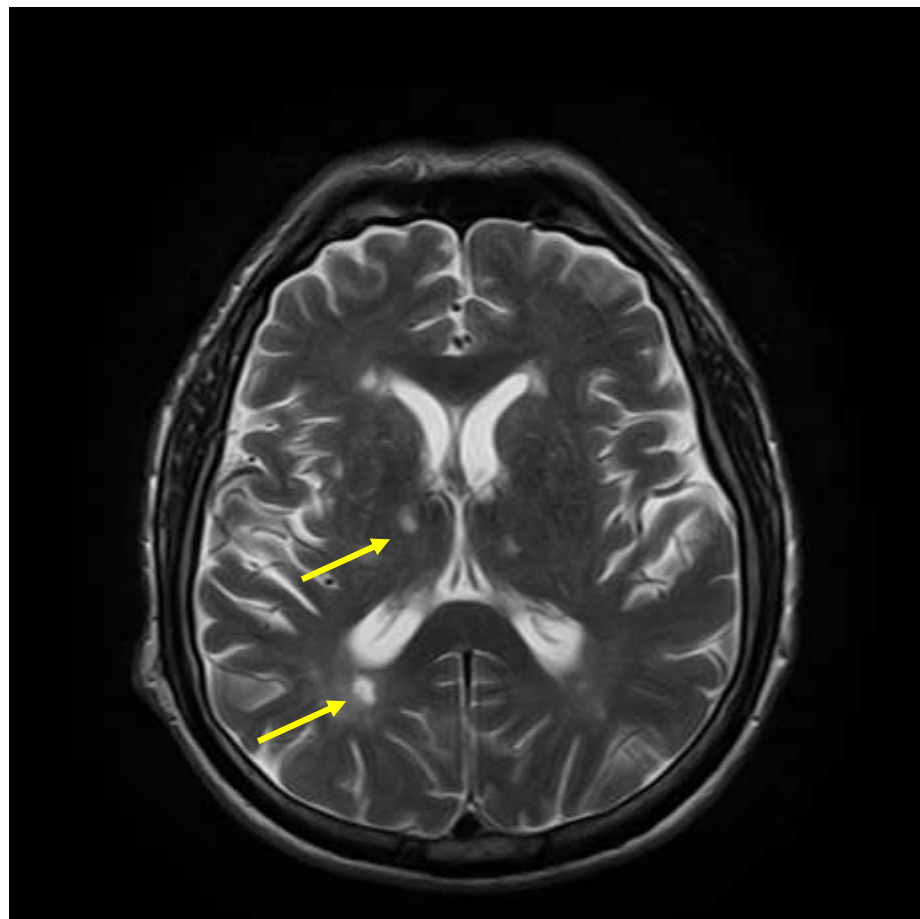
Б-й Ц-в, 40 лет

- **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, 43 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 инсульт¹
- Хронический асептический менингит
- Аномалии МРТ, включая поражения белого вещества¹
- Головная боль²
- Психические расстройства^{1,3,4}
 - 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**¹
- Прогрессивное накопление глоботриазилцерамида и других гликосфинголипидов может привести к клеточной дисфункции и запустить процессы фиброза и / или воспаления²
- Накопление гликосфинголипидов в паутинной и мягкой мозговых оболочках, которые иногда рассматривают как общую структуру, лептоменинкс, **может вызвать асептический менингит и привести к хроническому менингиту**³, 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.**^{4,5}

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, 43 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 на фоне терапии реплагалом: А) креатинина сыворотки; Б) протеинурии

