

Особенности течения болезни Фабри у женщин

С.В. Моисеев

*Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова*

Этиология и патогенез болезни Фабри

Мутации гена на X-хромосоме



Дефицит фермента
лизосомальной альфа-галактозидазы А



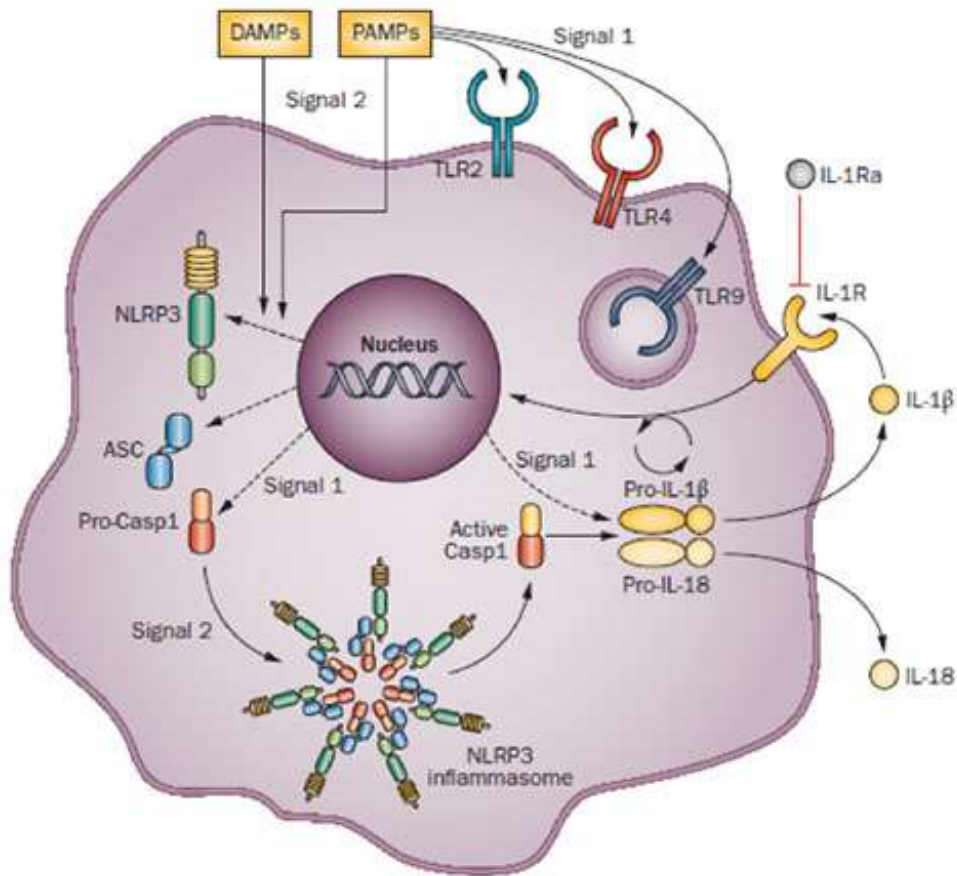
Накопление гликофосфолипидов в лизосомах клеток
сердце, сосудов, почек и нервной системы



Фиброз и нарушение функции
жизненно важных органов

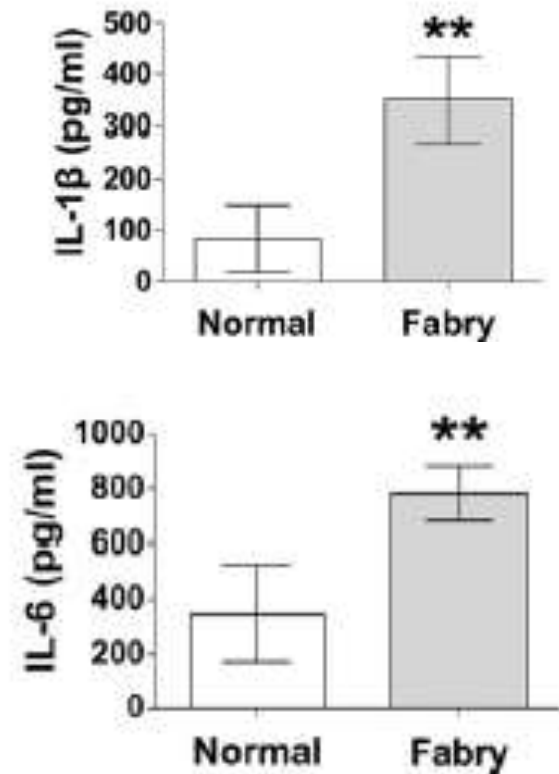


Болезнь Фабри – аутовоспалительное заболевание?



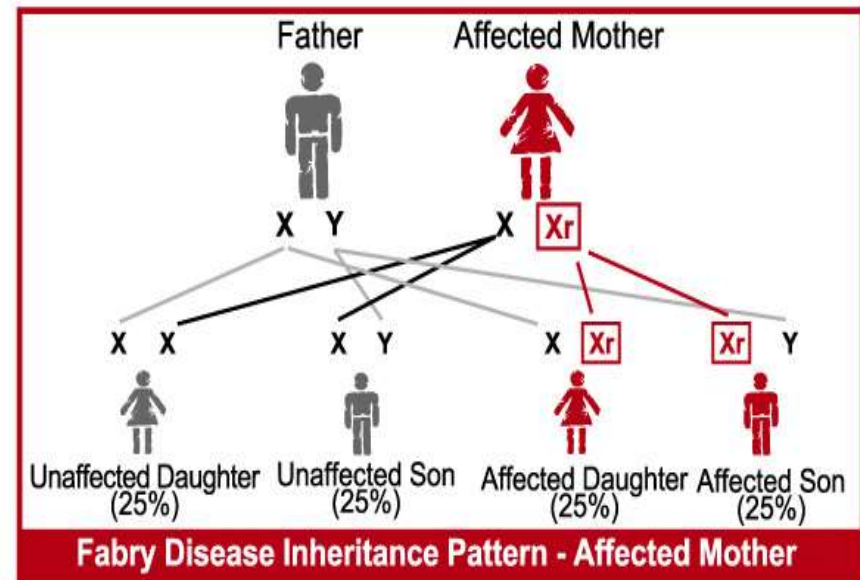
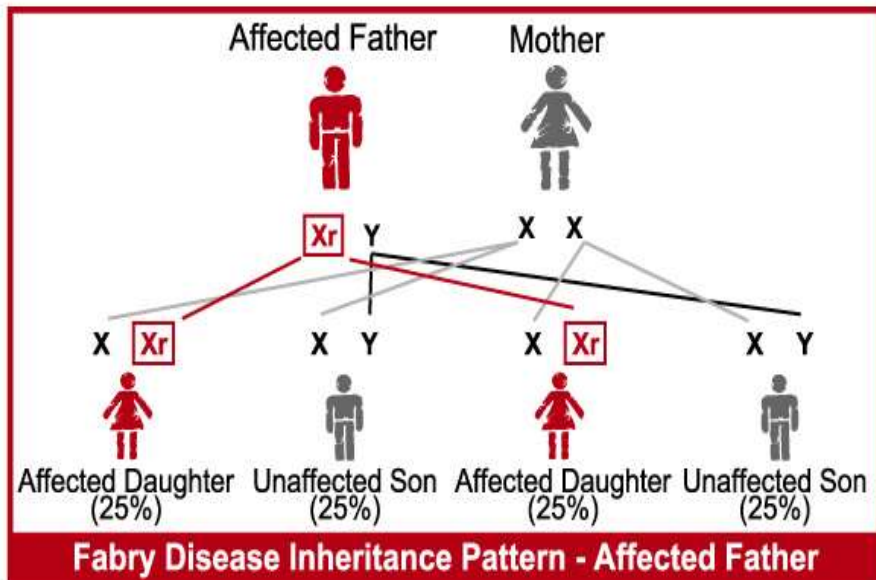
Инфламмасома

Секреция воспалительных цитокинов у пациентов болезнью Фабри



Тип наследования при болезни Фабри

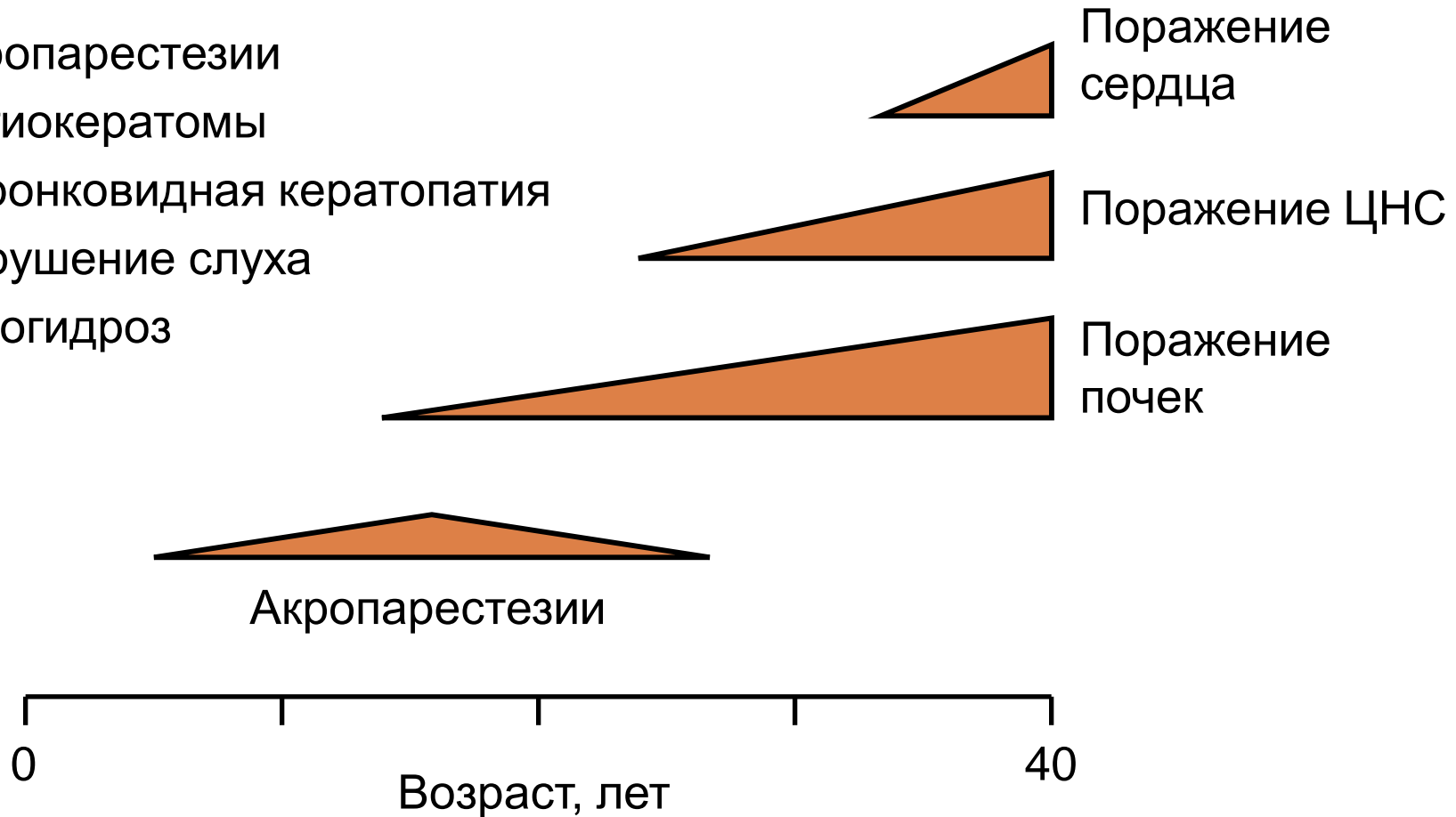
Мутантный ген может быть передан как от матери, так и отца



Течение болезни Фабри

Ранние симптомы:

- акропарестезии
- ангиокератомы
- воронковидная кератопатия
- нарушение слуха
- гипогидроз



Ангиокератомы при болезни Фабри



Акропарестезии при болезни Фабри

- Характерный ранний симптом болезни Фабри
- Эпизоды сильной жгучей боли в конечностях
- Провоцируются физической нагрузкой, стрессом, лихорадкой
- Возможно хроническое течение (жжение и парестезии)
- С возрастом обычно проходят



Варианты поражения почек при болезни Фабри

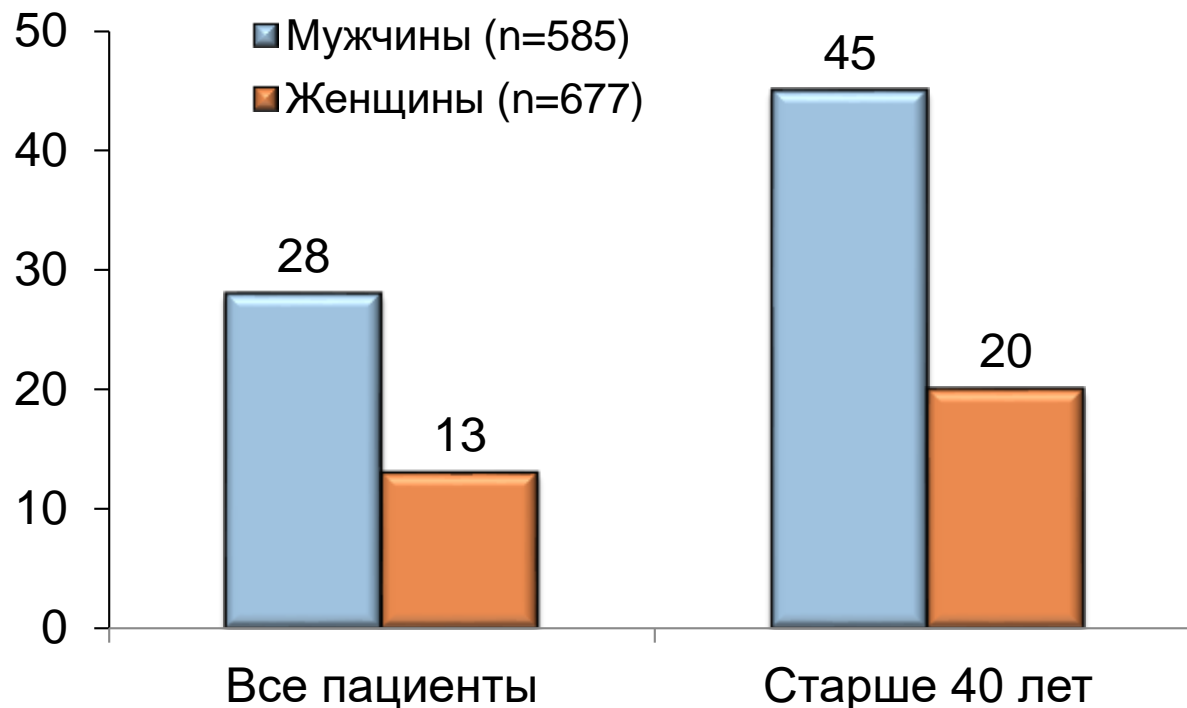
- Микроальбуминурия и протеинурия, в том числе нефротическая
- Снижение скорости клубочковой фильтрации
- Терминальная ХПН (диализ, трансплантация)
- Артериальная гипертензия
- Кисты в почках



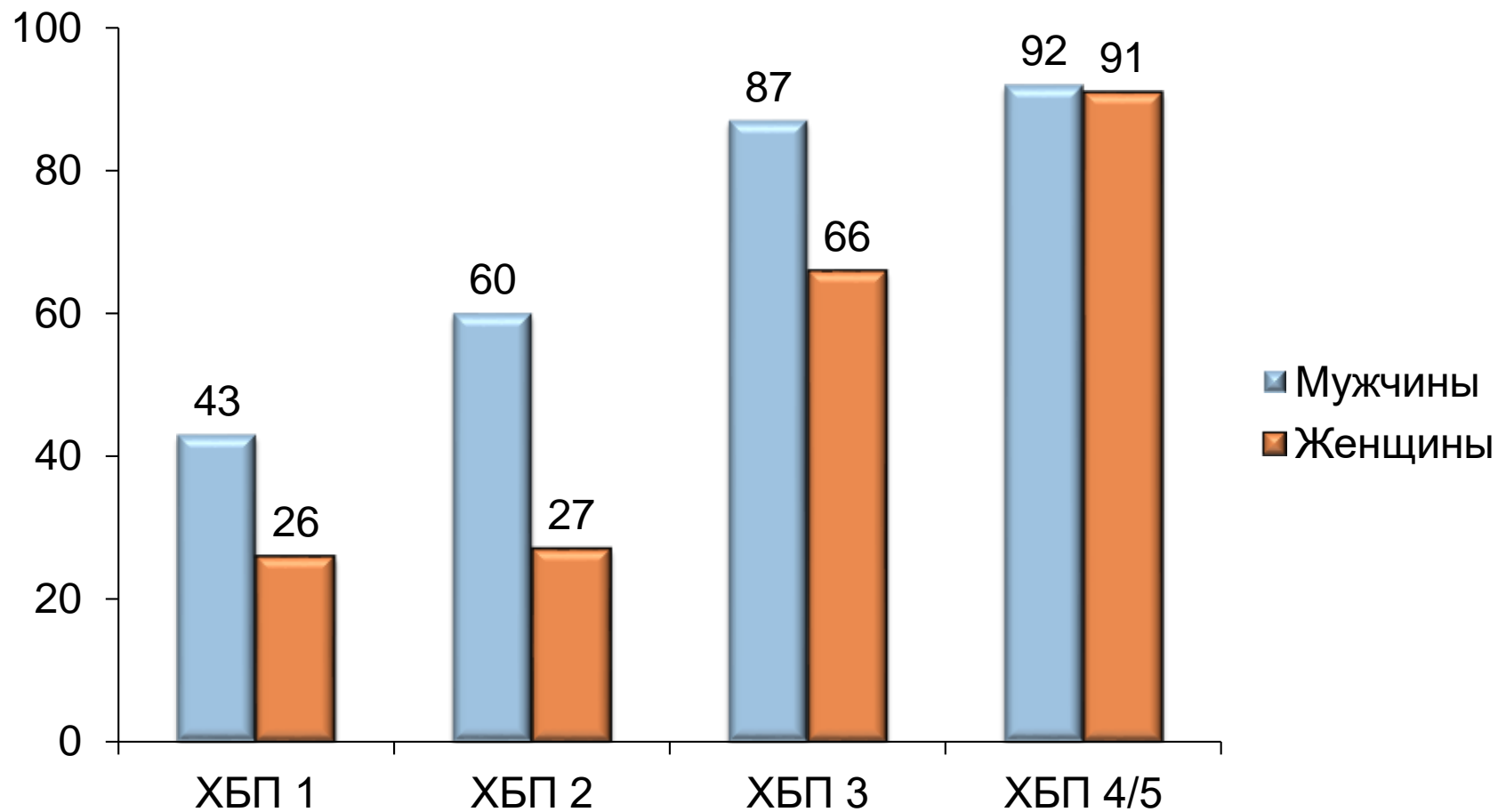
Электронная микроскопия биоптата почки при болезни Фабри

Частота поражения почек у мужчин и женщин с болезнью Фабри

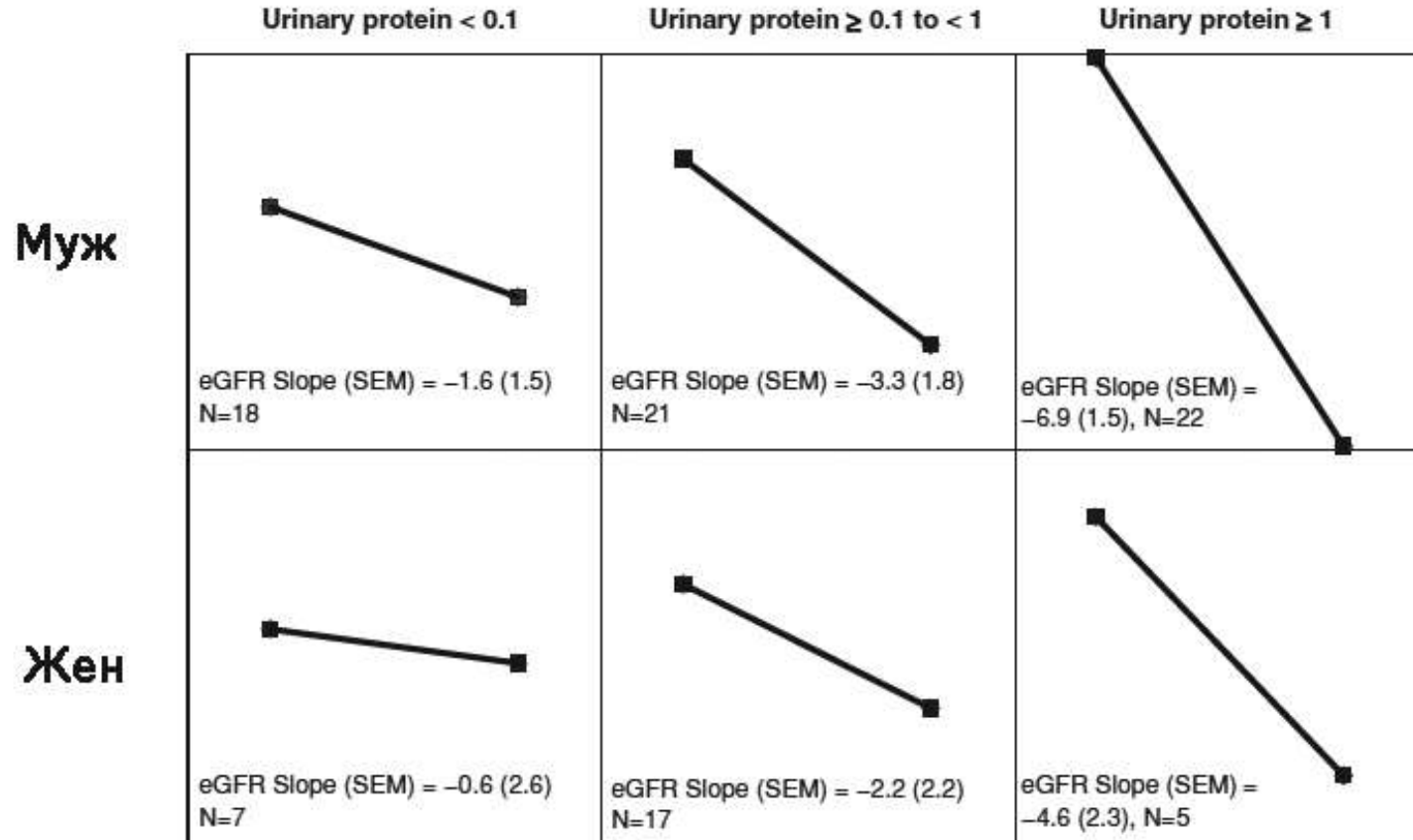
Частота ХБП 3-5 стадии у пациентов с болезнью Фабри (n=1262), включенных в Fabry Registry



Частота протеинурии (%) у пациентов с различной стадией ХБП

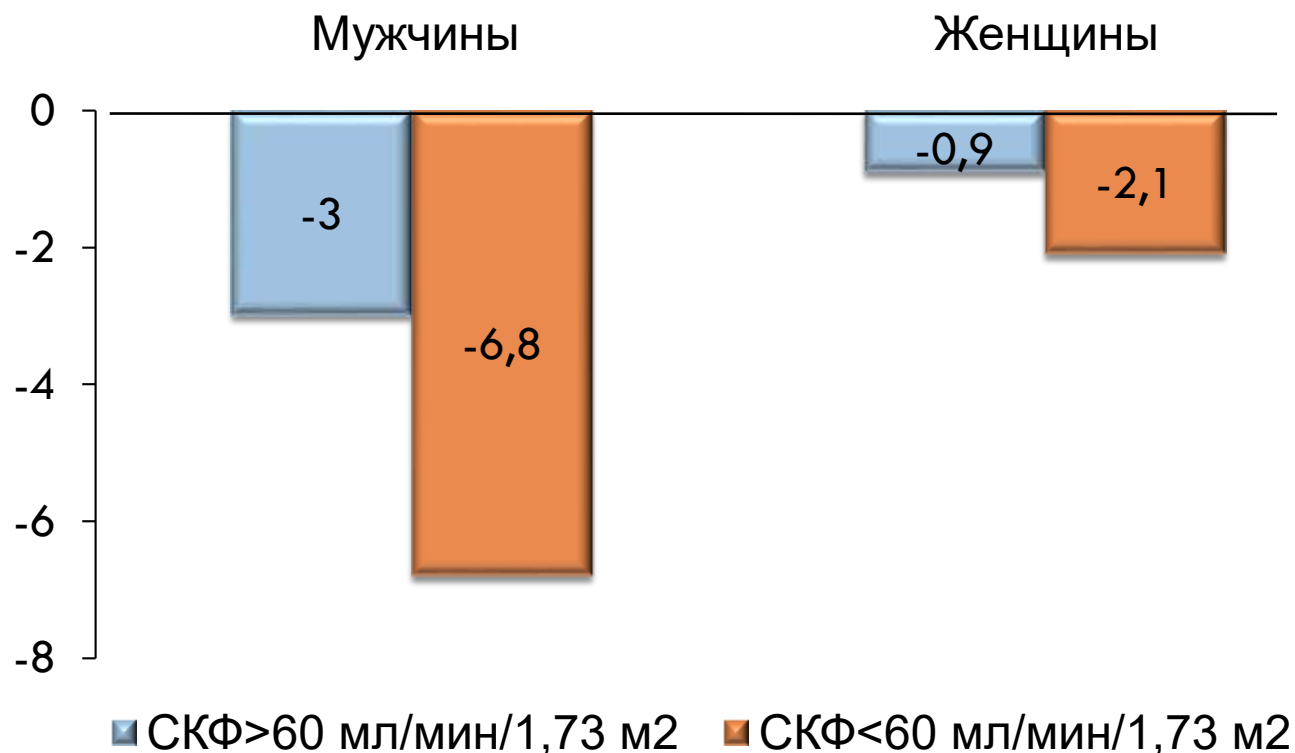


Темпы снижения СКФ в зависимости от протеинурии



Темпы снижения СКФ: 2,93 мл/мин/1,73 м² в год у мужчин; 1,02 мл/мин/1,73 м² у женщин.

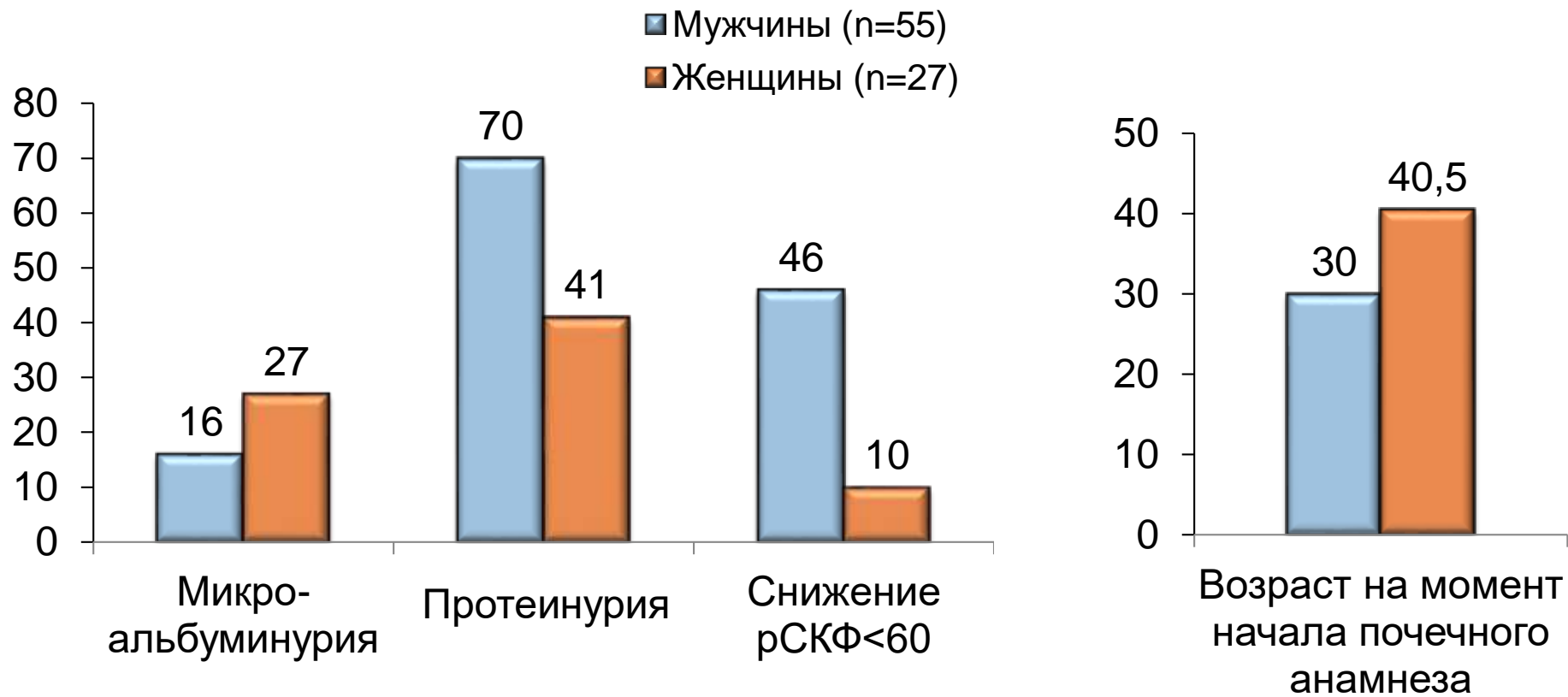
Темпы снижения рСКФ в зависимости от исходного ее значения



Классические проявления болезни Фабри у мужчин и женщин (n=82)

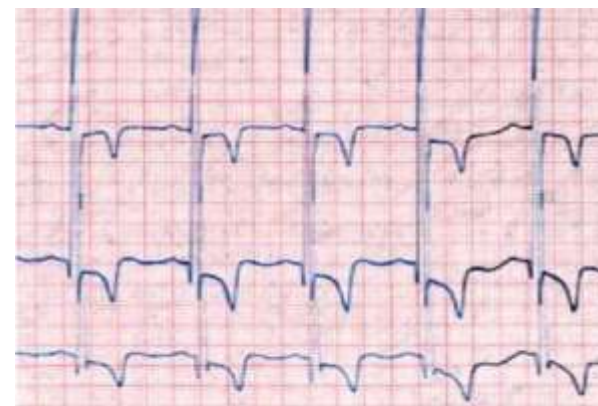
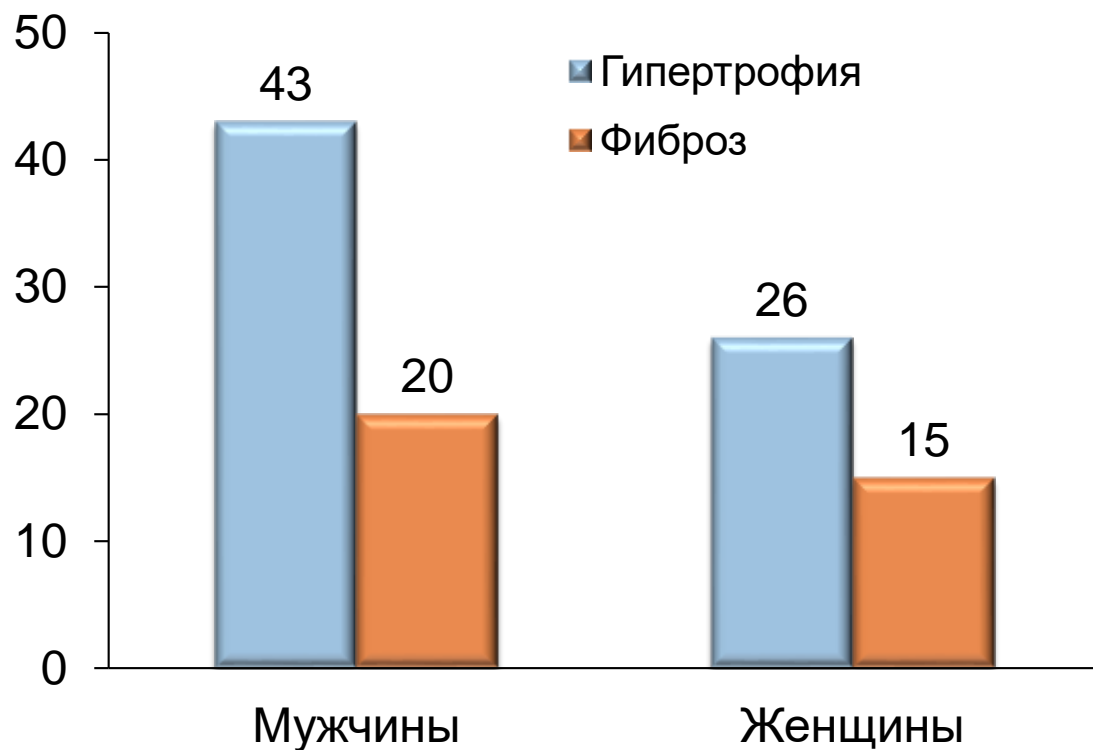
	Мужчины	Женщины
Число	55	27
Возраст, лет	39 (32;47)	39 (29;57)
Возраст в дебюте, лет	11 (7;17)	15 (10;35)
Возраст на момент диагноза, лет	32 (28;43)	36 (28;53)
Классические симптомы, n (%)		
Нейропатическая боль	43 (78)	22 (81)
Ангиокератомы	31 (56)	5 (18)
Вихревидная кератопатия	25/46 (45)	17/25 (63)
Гипогидроз	35 (64)	9 (33)

Поражение почек у пациентов с болезнью Фабри (n=83)



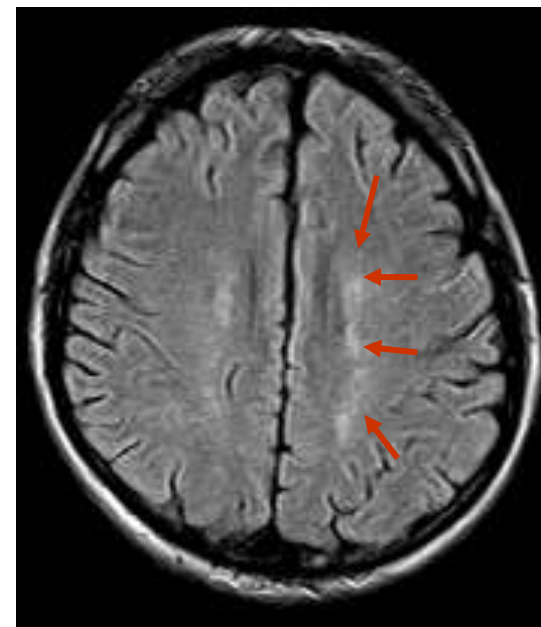
Поражение сердца у мужчин и женщин с болезнью Фабри

Частота гипертрофии и фиброза миокарда по данным МРТ (n=63)



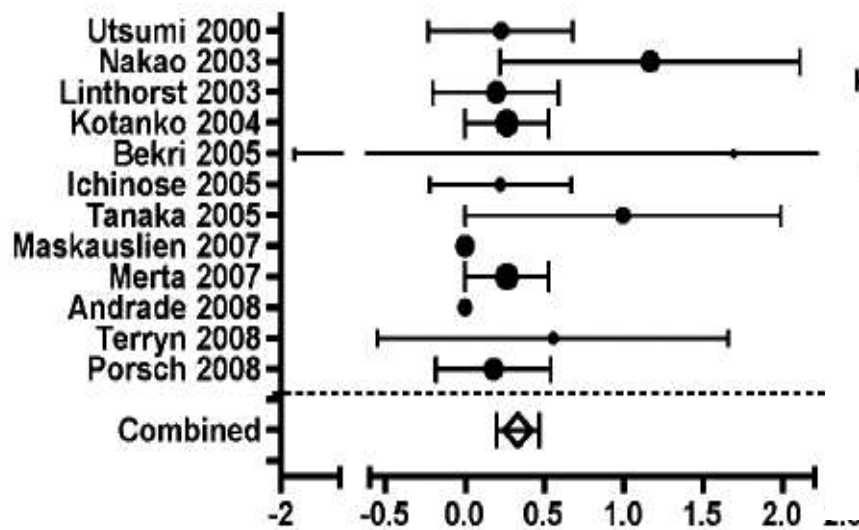
Поражение ЦНС у пациентов с болезнью Фабри

Частота очаговых изменений на МРТ и инсульта (n=83)

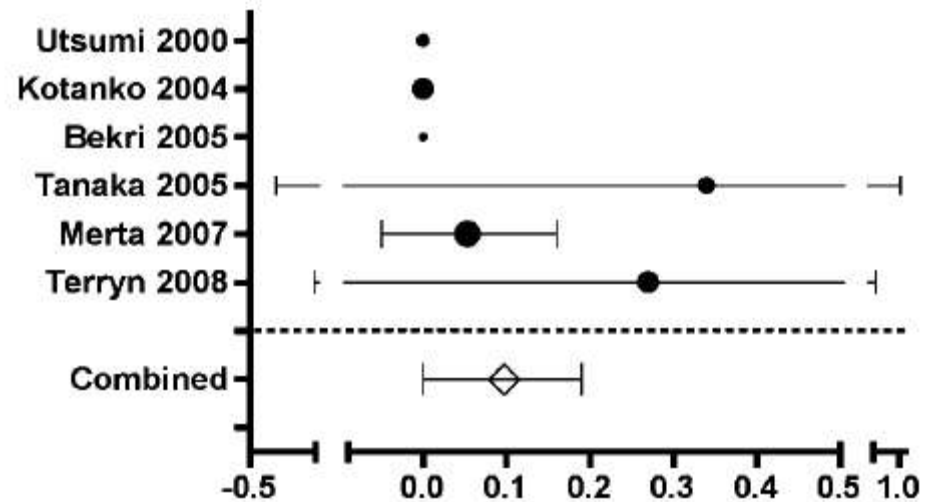


Множественные сливные очаги на МРТ головного мозга пациента с болезнью

Результаты скрининга у диализных пациентов



12 исследований; 7182 мужчин
24 (0,33%) – болезнь Фабри



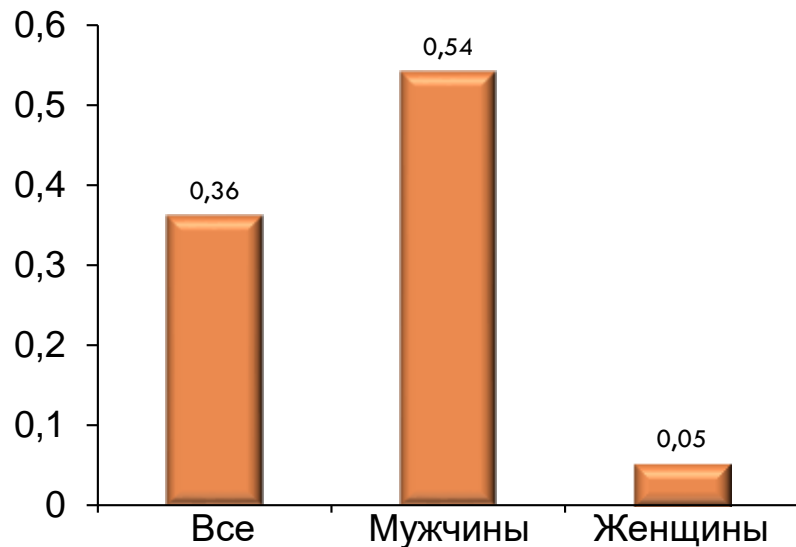
6 исследований; 4179 мужчин
4 (0,10%) – болезнь Фабри

Скрининг у диализных пациентов в Российской Федерации

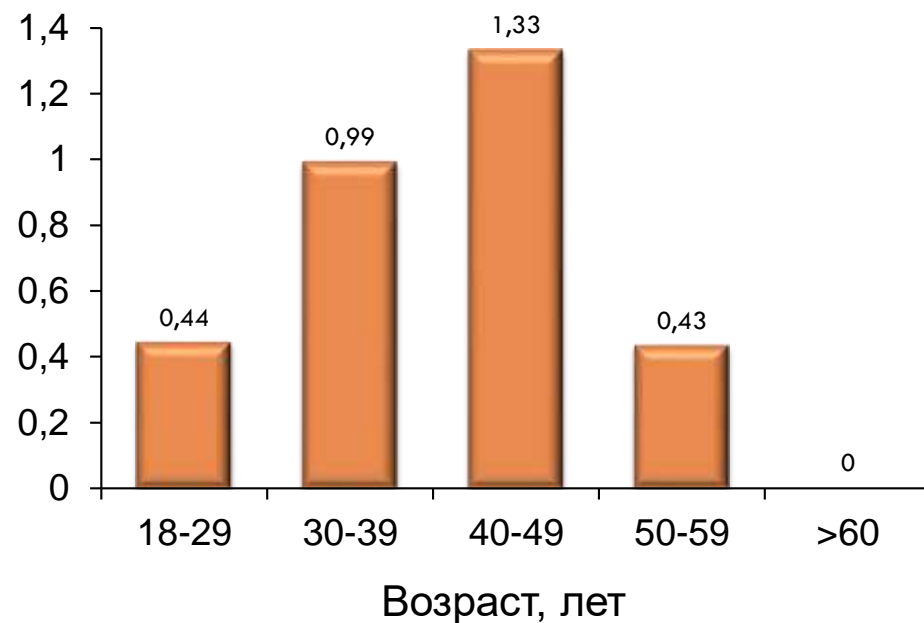
- ◆ 5572 взрослых диализных пациентов (3551 мужчина и 2021 женщина)
- ◆ Определение активности альфа-галактозидазы А в высушенных каплях крови методом tandemной масс-спектрометрии
- ◆ Молекулярно-генетическое исследование (наличие патогенной мутации гена *GLA* для подтверждения диагноза)

Частота болезни Фабри у диализных пациентов

Частота болезни Фабри у мужчин и женщин, %



Частота болезни Фабри у мужчин разного возраста, %



История болезни пациентки Р., 37 лет, получающей лечение гемодиализом

- ◆ С 14 лет нейропатическая боль (неприятные ощущения в руках и стопах после физической нагрузки, сохранявшиеся несколько часов, практически ежедневно)
- ◆ 2 беременности. После второй беременности гипертония. Данных о протеинурии нет.
- ◆ В 32 года выявлена протеинурия 2,7 г/сут. Креатинин 1000 мкмоль/л. Начато лечение гемодиализом.
- ◆ В возрасте 37 лет при скрининге небольшое снижение активности альфа-агалсидазы А, мутация гена GLA (с.658С>Т), повышение lyso-GL3 до 6,0 нг/мл. Диагностирована болезнь Фабри
- ◆ У 28-летней сестры нейропатия, гипогидроз, вихревидная кератопатия, протеинурия до 3,6 г/сут. Диагноз подтвержден при биопсии почек с электронной микроскопией

Диагноз болезни Фабри у женщины

- ◆ Патогенная мутация гена GLA
- ◆ Нормальная или сниженная активность альфа-галактозидазы A
- +
- ◆ Наличие по крайней мере одного классического проявления болезни Фабри (ангиокератомы, нейропатическая боль, вихревидная кератопатия) *или*
- ◆ Повышение уровня Lyso-GL3 *или*
- ◆ Результаты биопсии почки *или*
- ◆ Наличие болезни Фабри у родственников

Поражение почек при болезни Фабри – показание к ФЗТ

- ◆ Микроальбуминурия (класс I у мужчин и класс IIb у женщин);
- ◆ Протеинурия (класс I у мужчин и класс IIb у женщин);
- ◆ СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м² (класс I у мужчин и класс IIa у женщин);
- ◆ СКФ 45-60 мл/мин/1,73 м² (класс IIb у мужчин и женщин);
- ◆ Диализ и трансплантация почки не являются основанием для отказа от ФЗТ, учитывая ее благоприятное влияние на другие проявления болезни Фабри

Когда подозревать болезни Фабри

- ◆ Небольшая протеинурия и нарастающее ухудшение функции почек
- ◆ Начало заболевания в детском возрасте
- ◆ Наличие заболевания у родственников
- ◆ Характерные ранние симптомы (acroparastesii, ангиокератомы и др.)
- ◆ Системность поражения (почки, сердце, нервная система, кожа)
- ◆ Скрининг у диализных пациентов, больных с гипертрофией миокарда неясного происхождения, пациентов с инсультом, развившимся в молодом возрасте