

# Редкие болезни почек с прогрессирующим течением.

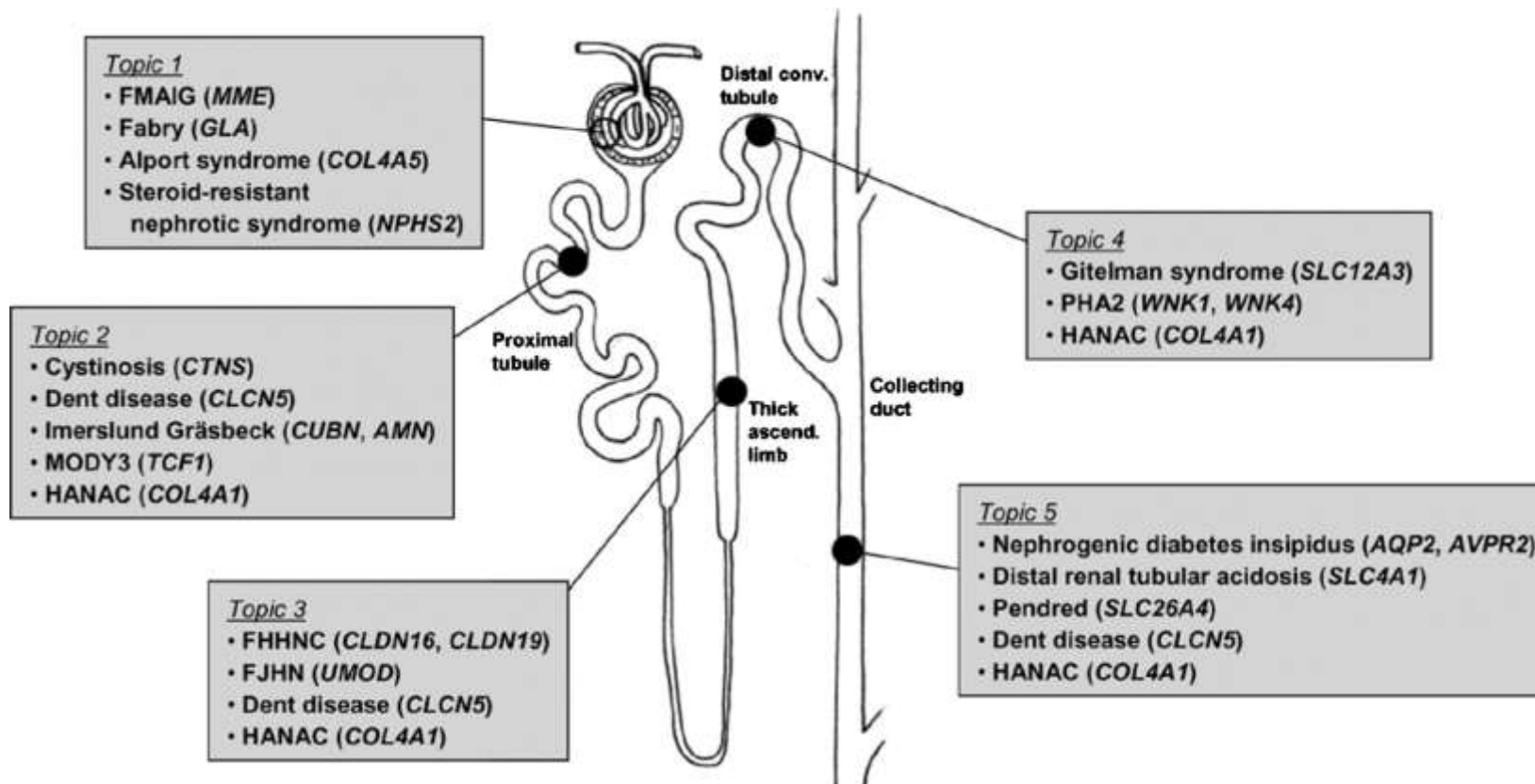
А.Н. Цыгин

НМИЦЗД

Москва



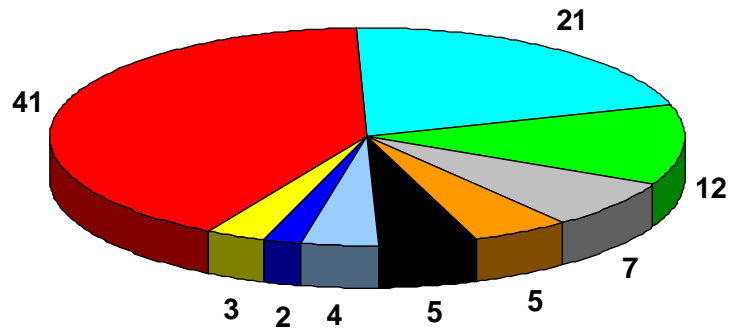
## Детали 16 редких наследственных нефропатий, изучаемых группой EUNEPHRON



Devuyst O et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24:2011-2015

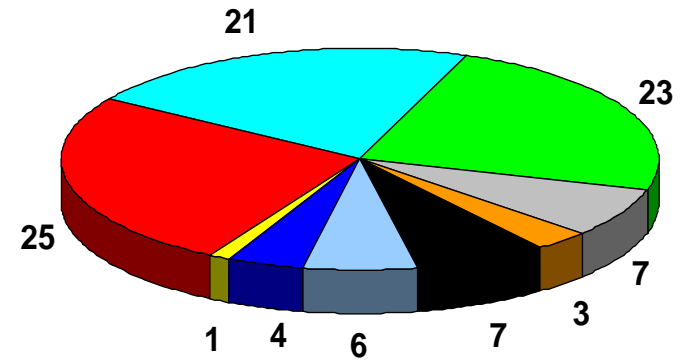
# Причины ХПН у детей в РФ (2006 г.)

Все дети



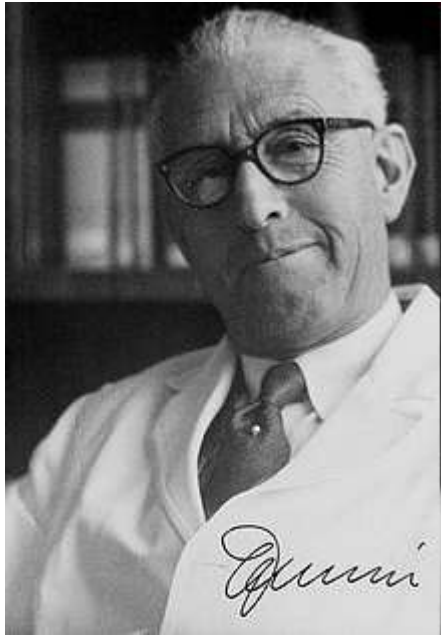
- Обструктивные уропатии
- Гипоплазии/Дисплазии
- Гломерулонефрит
- Поликистоз
- Пиелонефрит/Интерстициальный нефрит
- Наследственный нефрит
- ГУС
- Системные Заболевания
- Другие причины

Дети на ЗПТ

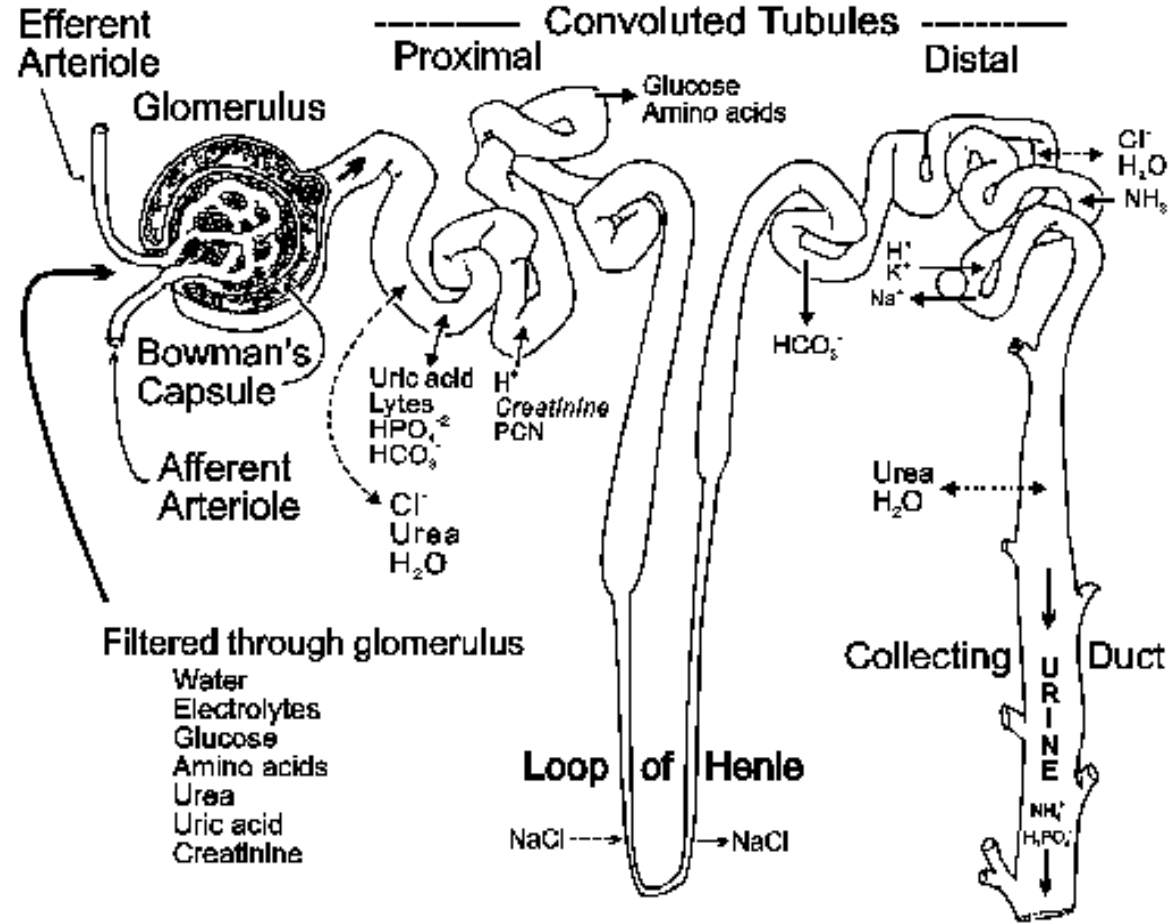


- Обструктивные уропатии
- Гипоплазии/Дисплазии
- Гломерулонефрит
- Поликистоз
- Пиелонефрит/Интерстициальный нефрит
- Наследственный нефрит
- ГУС
- Системные Заболевания
- Другие причины

# Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)



Гвидо Фанconi, 1959



Наиболее частая причина – нефропатический цистиноз !

## Регина Х. 2г.10 мес.

- Рост 80 см, масса тела 10 кг
- **Полидипсия, полиурия**, рвота по утрам с 1 года.
- **Рахит, глюкозурия, гипокалиемия, гипофосфатемия**
- Лечение вит.Д без эффекта
- С 1 г. 3 мес – повышение креатинина, анемия, **метаболический ацидоз**
- УЗИ – почки увеличены, признаков нефрокальциноза нет.
- Предварительное заключение: Синдром Фанкони, почечная недостаточность



# Клинические формы цистиноза

- Инфантильная:
  - Синдром Фанкони ~ 3-6 мес
  - Терминальная ХПН ~ 10 лет
- “Поздняя” (ювенильная):
  - Начало в пубертатном возрасте
  - Умеренная тубулопатия, более выраженная (субнефротическая) протеинурия
  - Поздняя прогрессия до ХПН
- Глазная форма
- Сочетание ювенильной и глазной
- форм (Servais et al. 2008)



# ЦИСТИНОЗ

- Аутосомно-рецессивное наследование (ген *CTNS* на коротком плече 17 хромосомы, наиболее частая мутация – del57 Kb)
- Частота: 1:200000
- Интрацеллюлярное накопление цистина за счет дефекта его лизосомального транспорта.
- Поражаются:

Почки

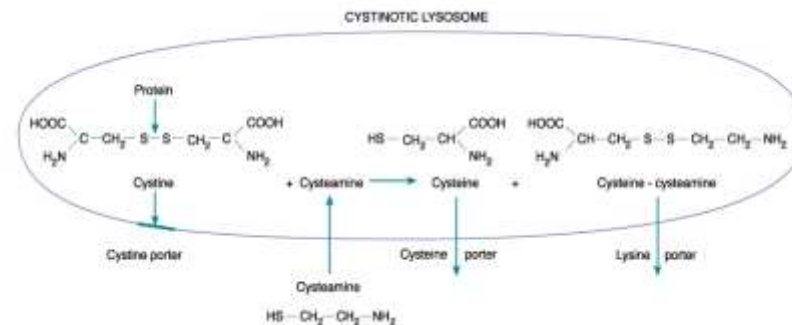
Роговица (фотофобия, кератоконъюнктивит)

Щитовидная железа (гипотиреоз)

Гонады (гипогонадизм)

Поджелудочная железа (сах. диабет)

Мышцы и ЦНС

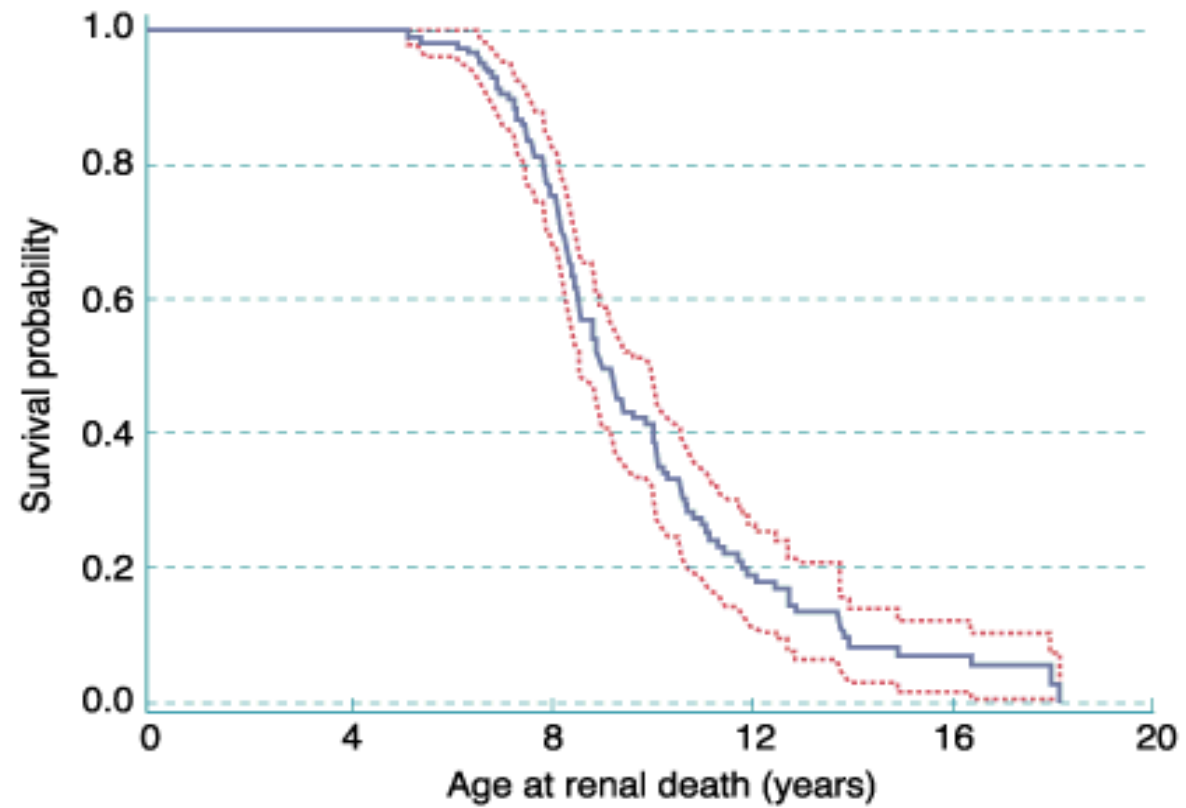


## Диагностика цистиноза

- Выявление синдрома Фанкони
- Определение цистина в костном мозге, роговице, *полиморфонуклеарных лейкоцитах (в норме <0,5 нмоль/мг белка)*
- Морфология почки: признаки тубуло-интерстициального поражения, отложение цистина (биопсия обычно не проводится)
- *Офтальмологическое обследование*
- *Молекулярно-генетическая диагностика*



# Почечная выживаемость у больных цистинозом (Manz & Gretz, 1994)



# Внепочечное поражение

---

## Орган зрения

- |                      |        |           |
|----------------------|--------|-----------|
| • светобоязнь        | 50%    | 8-12 лет  |
| • ретиальная слепота | 10-15% | 13-40 лет |

## Эндокринные органы

- |                         |     |           |
|-------------------------|-----|-----------|
| • гипотиреоз            | 50% | 5-10 лет  |
| • сахарный диабет       | 5%  | 18-40 лет |
| • гипогонадизм у мужчин | 70% | 18-40 лет |

## Нейромышечное заболевание

- |            |     |           |
|------------|-----|-----------|
| • миопатия | 20% | 12-40 лет |
|------------|-----|-----------|

## Неврологические жалобы

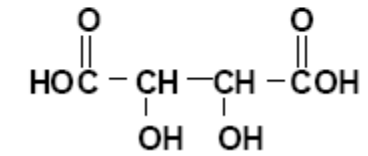
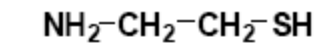
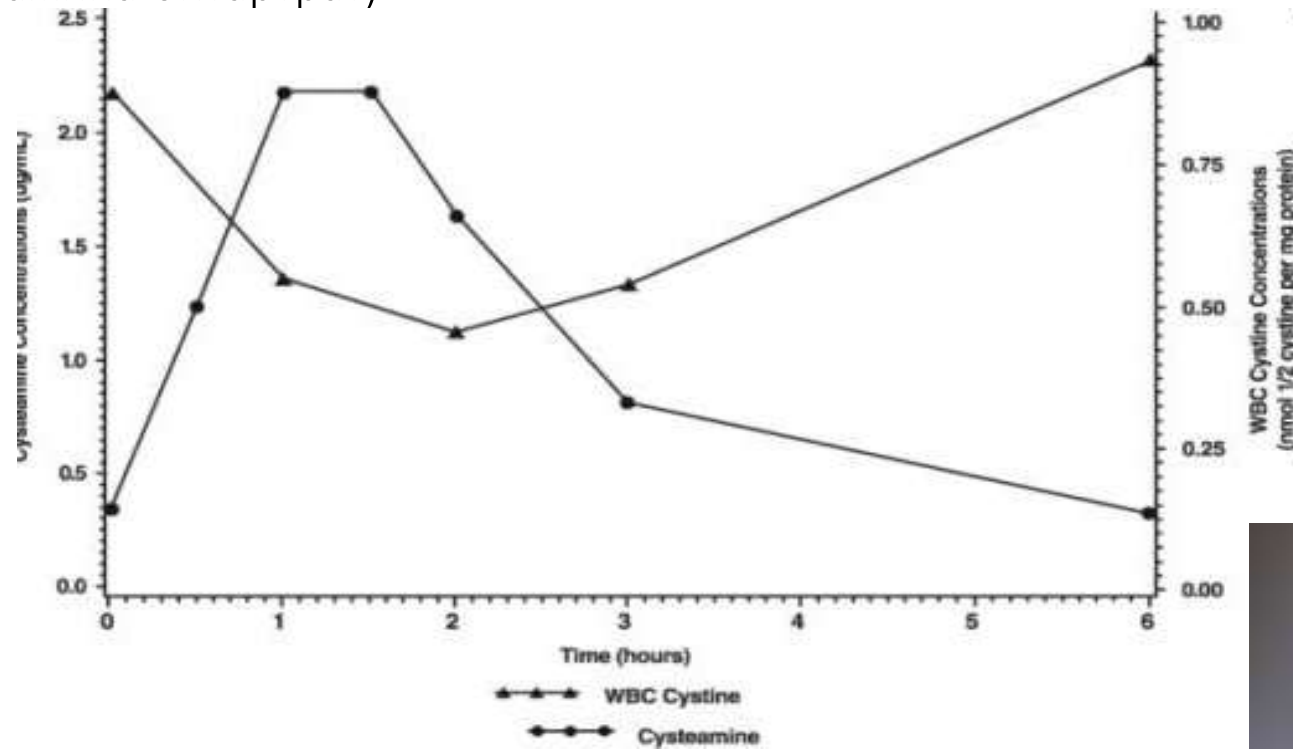
- |                                     |       |           |
|-------------------------------------|-------|-----------|
| • эпилепсия                         | 2-10% | 12-40 лет |
| • психическое нарушение             |       |           |
| • мозжечковые и пирамидные признаки |       |           |
| • инсульто-подобные эпизоды         |       |           |

Gahl et al. 2002

Терапия цистеамином не допускает или отсрочивает внепочечные осложнения (Nesterova et al. 2008)

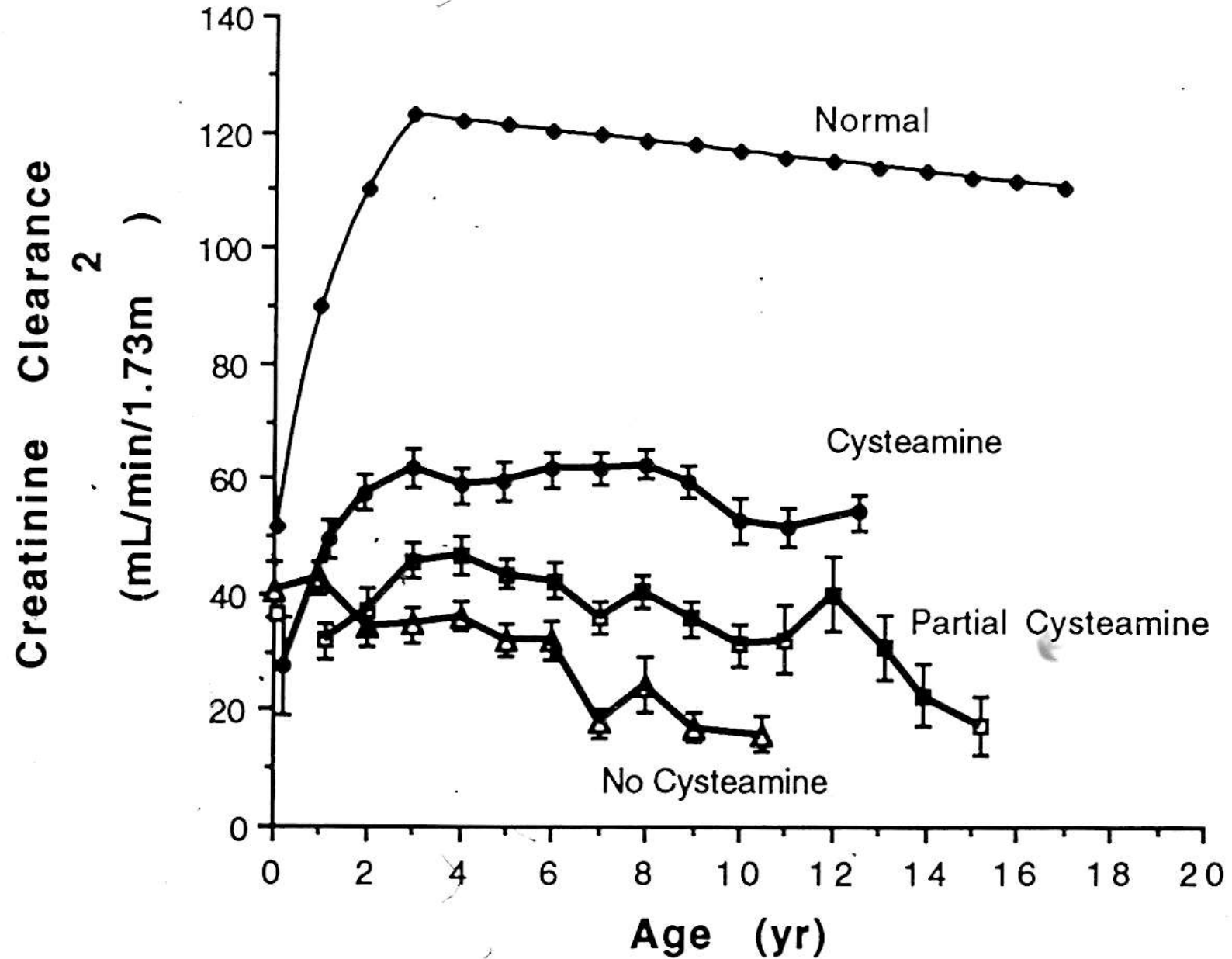
# Цистагон

(Цистеамина битартрат)

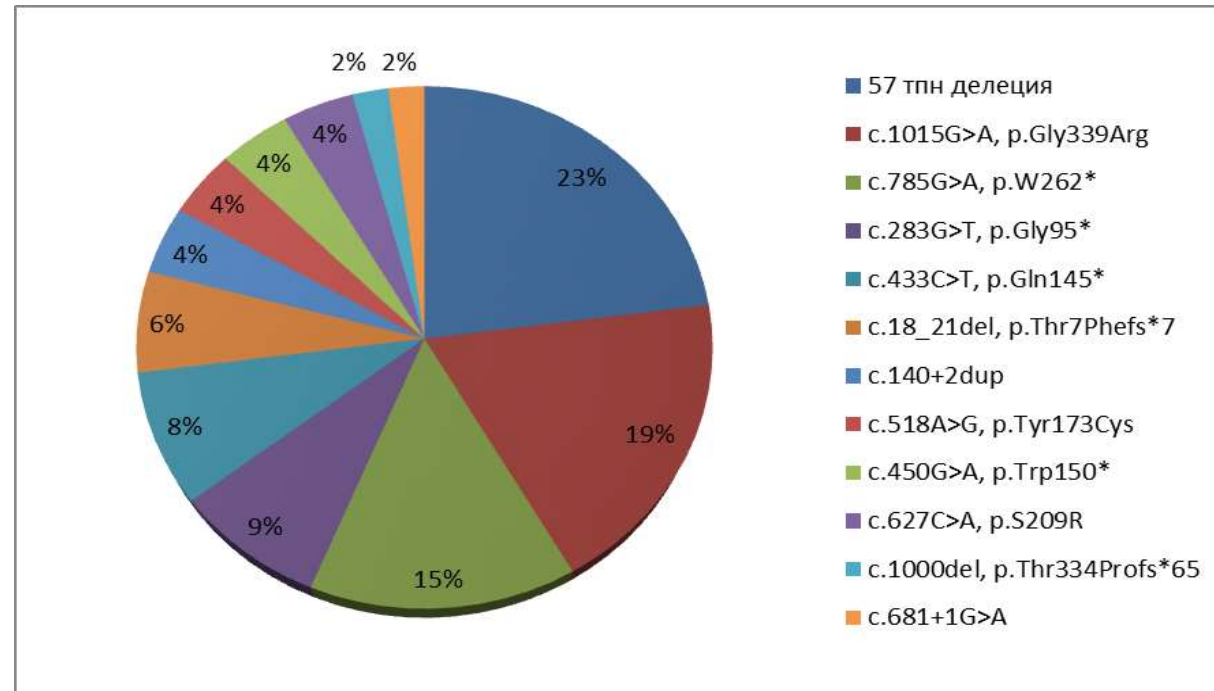


Препарат проходит регистрацию в РФ



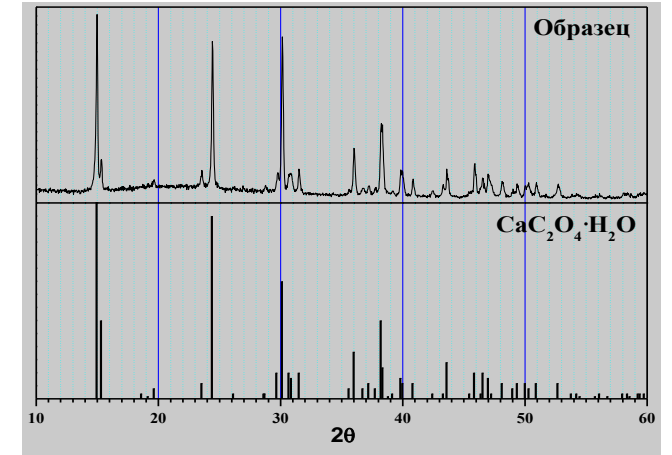


# Мутации гена *CTNS* у 24 Российских детей с цистинозом

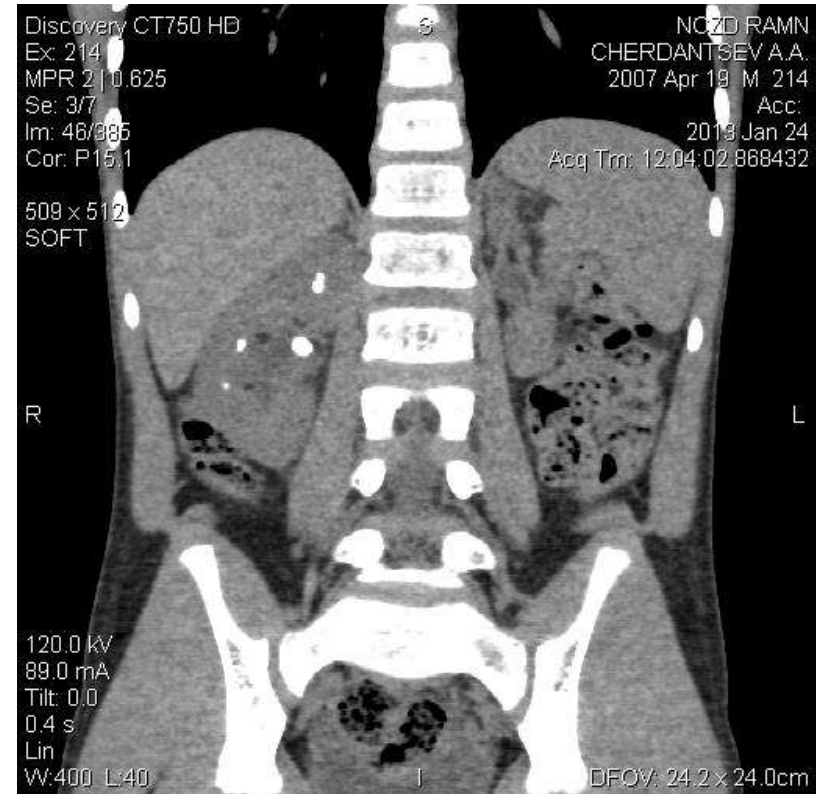


# Мальчик 6 лет

- Здоровые родители, два брата и сестра, старшая сестра с нефрокальцинозом
- Жажда и полиурия с младенчества
- УЗ-признаки нефрокальциноза с 2 лет
- Ан.мочи – лейкоциты – 10-20 в п/з, бактерий нет, pH 5,0-6,0
- Оксалурия >50 mg/24h, нормальные Ca и P
- pH крови 7,427
- Креатинин 80  $\mu\text{mol/l}$  (GFR 67,2 ml/min)
- Почечная колика с отхождением конкремента в 5 лет.
- Состав камня (X-ray diffraction): Calcium oxalate monohydrat (Whevellite)
- AGXT gene sequencing: HI971435(c.33dupC) + deletion c.959\_960delCA).



# Нефролитиаз при ПГО



# Первичная гипероксалурия

- Аутосомно-рецессивное наследование (2q37.3)
- Распространенность: 1:120000 (Франция)
- Диагностика:

Семейный анамнез

УЗИ, рентгенография, КТ (конкременты, нефрокальциноз)

Биохимия крови и мочи

Анализ конкрементов (кристаллы моногидрат-кальция оксалата (вевеллит) (инфракрасная спектрофотометрия, R-диффракция)

Биопсия тканей: кристаллы оксалата кальция

Фундоскопия: пятнистая сетчатка

Анализ AGT в ткани печени

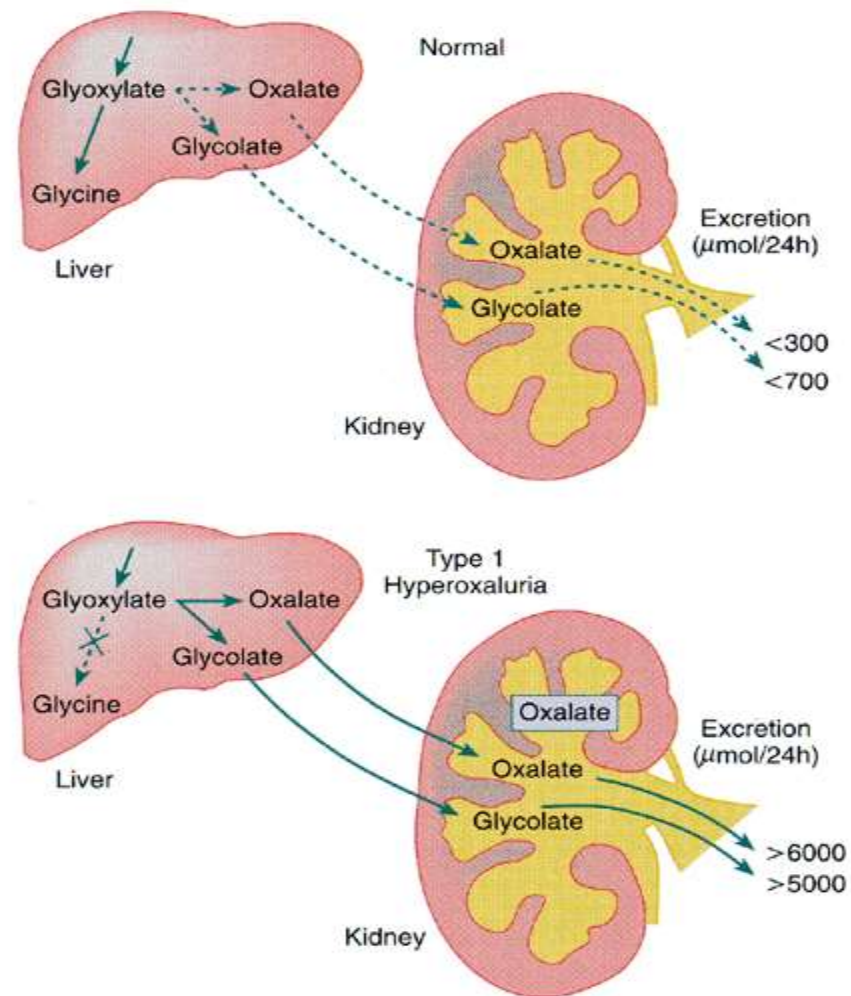
Молекулярно-генетическая диагностика



## Первичная (наследственная) гипероксалурия

- **I тип: Дефицит аланин:глиоксалат аминотрансферазы (AGT:EC.2.6.1.44) в пероксисомах печени (с гипергликолат-ацидурией)**
- **II тип: Дефицит глиоксилат-редуктазы (D-глицерат-дегидрогеназы, EC1.1.1.29) (с L-глицерил-ацидурией) (прогноз лучше чем при I типе)**
- **III тип: Первичная абсорбтивная гипероксалурия**

# Метаболизм гликоксилата в норме и при первичной оксалурии I типа



## Вторичная (приобретенная) гипероксалурия

- Энтеральная (еюноилеальный байпасс, резекция, ВЗК - б-нь Крона, хр.панкреатит и др.)
- Отравление оксалатом, аскорбиновой кислотой, этиленгликолем, глицином
- Побочные реакции: на ингаляции метоксифлуораном, инфузии ксилитола
- Аспергиллез
- Дефицит пиридоксина (вит. В<sub>6</sub>)

Олег К., 9 лет

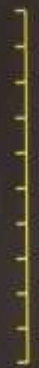
- До 6 мес считался здоровым
- В 6 мес 5-валентная вакцина. Через 3 недели обследован в связи с ухудшением состояния, выявлена гиперазотемия с быстрой прогрессией до тХПН
- Диализ с 11 мес. (2007)
- Родственная трансплантация почки от отца в 3 года (2009)
- Прекращение функции трансплантата через 6 дней
- В биоптате графта признаков острого отторжения нет. Множественные прозрачные кристаллы в канальцах
- Аналогичные кристаллы и нефросклероз в удаленных нативных почках.
- Возобновление диализа. Прогрессирующие костные нарушения и белково-энергетическая недостаточность.



29-Apr-2015 11:05:27

196.2 mA, 1.48 mm, 55 kVp, 8.495  
0.095 mAs, 0.445 40° coll  
UDR: 2.86 mAs, 12.8cm @ 1.25m  
DBI: 0.31, [0.47 - 1.77]

L



194 Patient ID: 0101-0000-0000  
29-Apr-2015 11:05:27  
194 Patient ID: 0101-0000-0000  
29-Apr-2015 11:05:27

WH 2187 WC 0512 25cm=1208

KALASHNIKOV,O.K.  
NEW PATIENTID DOB: 22-Dec-2006M

28-Apr-2015 13:37:29

L

NCZD  
Series #: Image #1  
96.7 mA 1.55 mAs 53 kVp 16 ms  
0.060 mGy 0.113 dGy\*cm2  
UDExp:6.88µGy CDExp:10.50µGy  
DEI: 0.94 [0.41 - 1.24]

KALASHNIKOV,O.K.  
NEW PATIENTID DOB: 22-Dec-2006M  
28-Apr-2015 13:38:33



Hand\_postero-anterior\_Standard\_MEDICAL PEDIATRIC Series1 Processed: 28-Apr-2015 13:37:32

NCZD  
Series #: Image #2  
96.5 mA 1.55 mAs 53 kVp 16 ms  
0.060 mGy 0.113 dGy\*cm2  
UDExp:7.01µGy CDExp:10.72µGy  
DEI: 0.94 [0.41 - 1.24]

R



Hand\_postero-anterior\_Standard\_MEDICAL PEDIATRIC Series1 Processed: 28-Apr-2015 13:38:33  
postero-anterior Right  
FX to Film

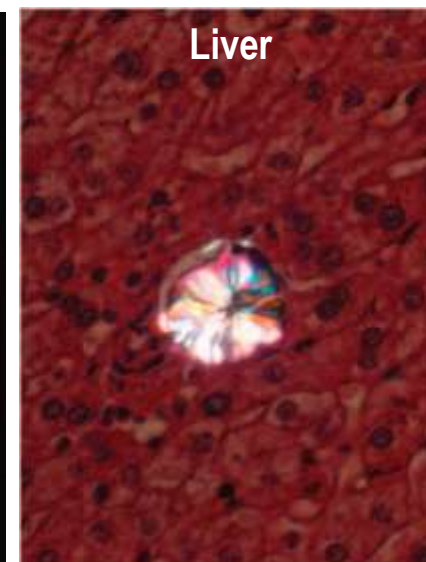
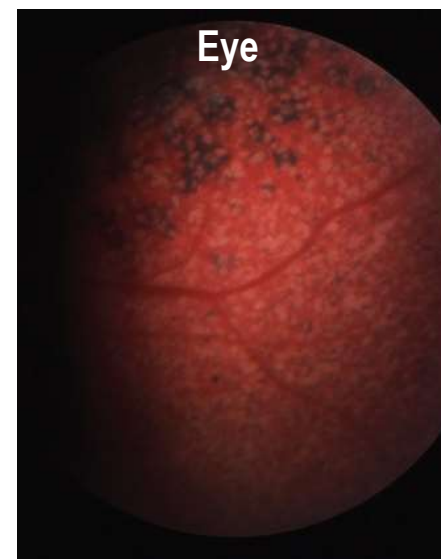
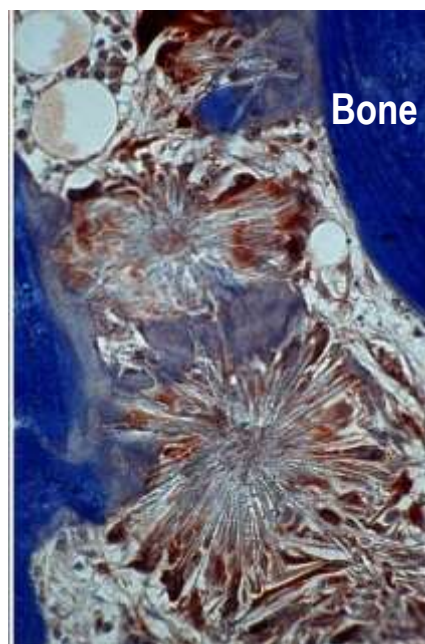
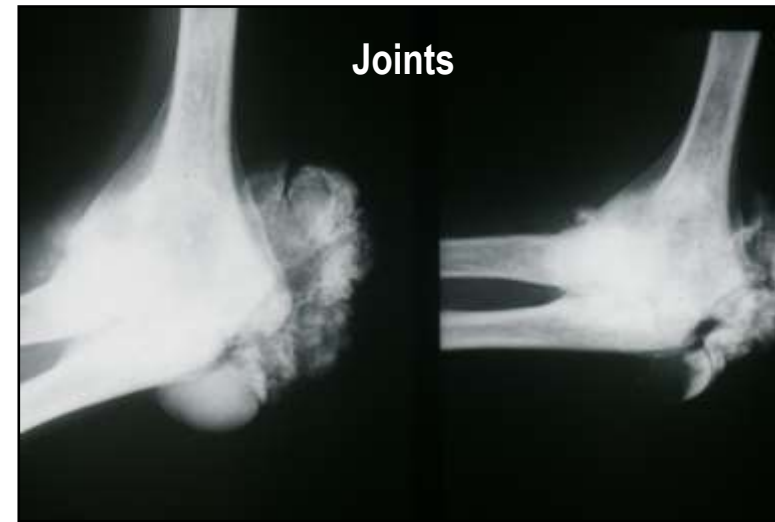
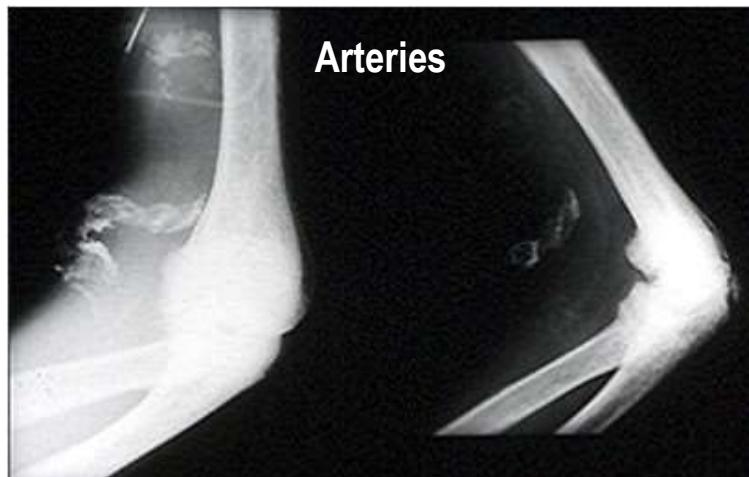
WV 1058 WC 4007 Zoom=124%

Name	kalashnikov oleg	ID	030	Captured Date	28.04.2015 14:21:35
Eye	OS	Comment			





# Системные проявления оксалоза



у пациента выявлены мутации *C.346G>A* и *C.508G>A* гена *AGXT* в гетерозиготном состоянии, которые могут приводить к развитию первичной гипероксалурии, тип 1

# Лечение первичной гипероксалурии

- Повышенный прием жидкости (>2 л/кв.м)
- Цитраты К/Na (100-150 мг/кг в день)
- Гипотиазид (?)
- Пиридоксин (вит В6) 5-10 мг/кг в день
- Экстракорпоральная литотрипсия
- Сочетанная трансплантация печени и почек

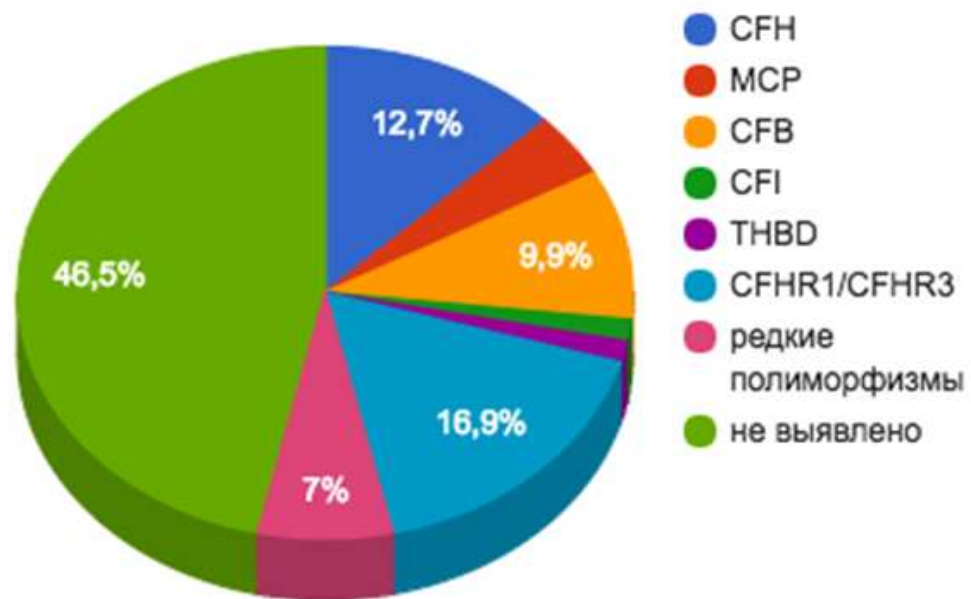
## Стратегия диализа при ПГО

- **Избегать любых видов диализа** и ориентироваться на преимптивную трансплантацию
- **Высокоинтенсивный диализ** при невозможности преимптивной трансплантации
  - Ежедневный ГД
  - Ночной ГД
  - Комбинация ГД и ПД
- **Ограниченные показания**
  - Младенец в ожидании трансплантации
  - До и после изолированной трансплантации почки
  - До и после сочетанной трансплантации печени и почки в соответствии с СКФ

## Стратегия трансплантации при ПГО

- **Планирование преимптивной трансплантации при ХБП III** во избежание осложнений системного оксалоза
- **Избегать изолированной трансплантации** за исключением случаев отсутствия других вариантов
- **Рекомендуется сочетанная трансплантация печени и почки** для большинства пациентов одновременно или последовательно
- **Избегать изолированной преимптивной трансплантации печени** за исключением хорошо подготовленных пациентов

# Результаты российского исследования 71 ребенка с аГУС. Спектр и частота мутаций в генах системы комплемента.



# Клинические характеристики российских детей с аГУС

Основные характеристики	Значения
Пол м/ж	31/40
Семейная форма (n)	5 (7%)
АГ в дебюте (n, %)	30 (42,3%)
ОНМК/судороги в дебюте (n, %)	18 (25,4%)
Полиорганная недостаточность в дебюте (n, %)	8 (11,3%)
Потребность в диализе в дебюте (n, %)	48 (67,6%)
Потребность в плазме в дебюте (n, %)	58 (81,7%)
Исход дебюта в ХПН (рСКФ<30 мл/мин) (n, %)	18 (25,4%)
Рецидивы (n, %)	33 (46,5%)
ОНМК/судороги/атрофия коры головного мозга за все время заболевания (n, %)	25 (35,2%)
АГ за все время заболевания (n, %)	40 (56,3%)
ХБП 2-3 через 12 мес (n, %)	16 (22,5%)
ХБП 4-5 через 12 мес (n, %)	13 (18,3%)
Умерло в течение 12 мес от дебюта (n, %)	2 ( 2,8%)
Трансплантация почки (n, %)	1 (1,4%)

# Генетика СРНС

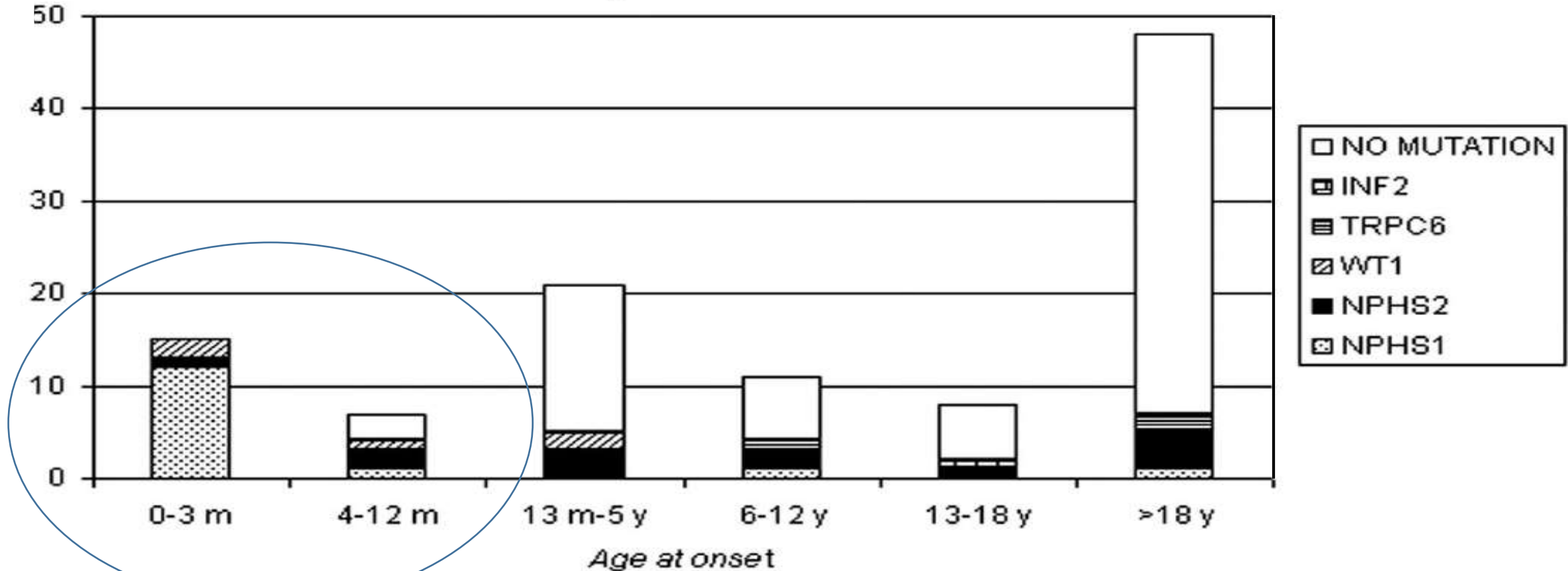
Ген	Хромосома	Белок	ФСГС	Коллабир.ГН	ДМС	Мин	Почка/Синдром	Наследование
<b>Комплекс щелевой диафрагмы</b>								
NPHS1	19q13.1	Nephrin	+		+		Почка	AR
NPHS2	1q25.2	Podocin	+		+	+	Почка	AR
CD2AP	6p12	CD2 ассоц.протеин	+				Почка	AR
<b>Комплекс актин-миозин</b>								
ACTN4	19q13	Alpha-actinin 4	+				Почка	AD
MYH9	22q13.1	Не-мышечный миозин IIA тяж.цепь	+	+			Почка	AD
<b>Клеточный сигналинг</b>								
TRPC6	11q21.22	Transient receptor potential cation channel C6	+				Почка	AD
PLCE1	10q23	Phospholipase epsilon 1			+		Почка	AR
<b>Восстановление и обновление мембраны и функции везикул</b>								
DYSF	2p13.2–13.1	Dysferlin				+	Синдром	AR
GLA	Xq22	Alpha galactosidase	+				Синдром	X linked
SCARB2	4q21.1	Scavenger receptor class B, member 2		+			Синдром	AR
<b>Транскрипционные факторы</b>								
WT1	11p13	Wilms tumor 1	+		+		Оба	Спорадич.
PAX2	10q24	Paired homeobox 2	+				Синдром	AR
LMX1B	9q34	LIM homeobox domain transcription factor 1	+				Синдром	AR
<b>Экстрацеллюлярный матрикс и рецепторы</b>								
LAMB2	3p21	Laminin Beta 2			+		Синдром	AR
ITGB4	17q25	Integrin beta 4	+				Синдром	AR
COL4A3	2q36–37	Collagen 4A3					Оба	AR
COL4A4	2q36–37	Collagen 4A4					Оба	AR
COL4A5	Xq22.3	Collagen4A5					Оба	X-linked
<b>Митохондриальные функции</b>								
mtDNA tRNA <sup>leu</sup>	mtDNA	Not applicable	+				Оба	Maternal
COQ2	4q21.23	Co-enzyme Q enzyme 2	+	+			Оба	AR
COQ6	14q24.3	Co-enzyme Q enzyme 6	+				Оба	AR



# Генные мутации при СРНС

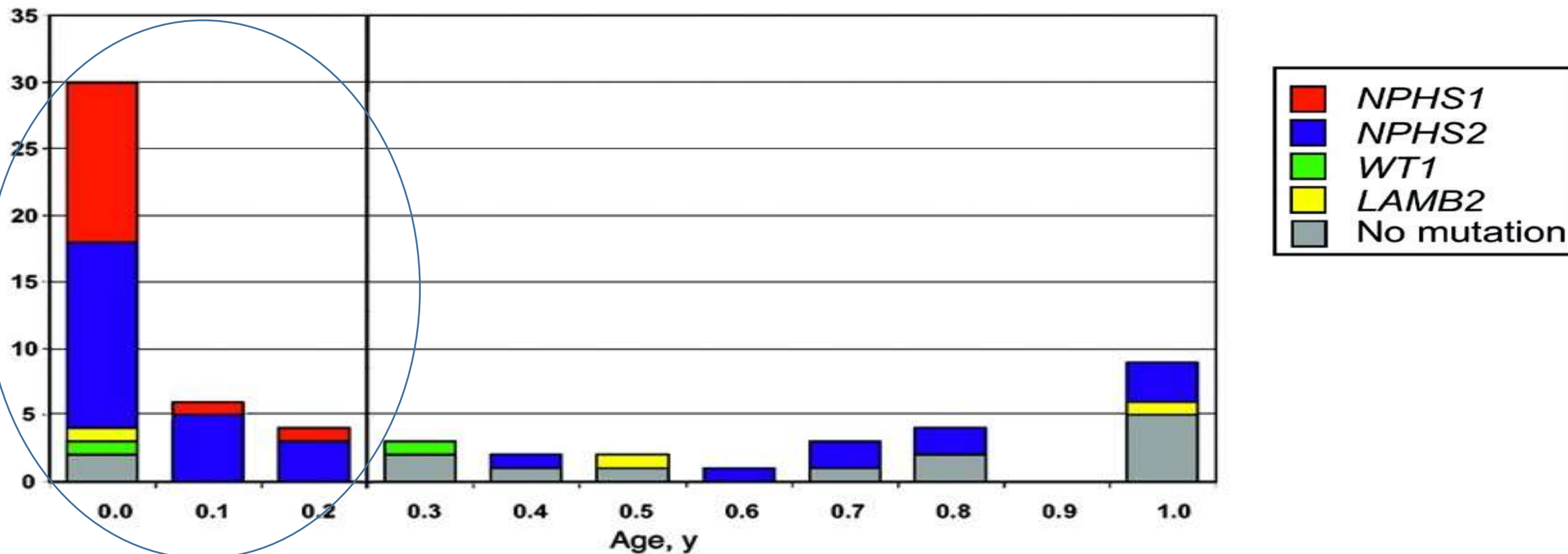
A.

## Familial and Sporadic SRNS



*Большинство случаев СРНС с дебютом до года имеют мутации*

## Генные мутации при НС на 1 году жизни



# Аутосомно-рецессивный нефротический синдром/ФСГС

## - Несиндромальный

Врожденный НС финского типа : *NPHS1* > нефрин

Стероид-резистентный НС: *NPHS 2* > подоцин

Изолированный диффузный мезангиальный склероз:*NPHS3* > *PLCE-1*

## - Синдромальный

Иммуно-костная дисплазия Schimke : *SMARCAL*

Миоклоническая эпилепсия с НС: *SCARB2/LIMP-2*

Синдром Galloway-Mowat : ?

НС с тугоухостью: *CD151* > тетраспанин

НС с тугоухостью: 14q24.2: ?

COQ2 нефропатия (с неврологическими симптомами) *COQ2*

Синдром Pierson : микрокория, микрофтальм, задержка умственного развития, нейромышечные нарушения, врожденный/инфантильный НС : *LAMB2*

# Нефротический синдром Финского типа

**Аутосомно-рецессивная болезнь**

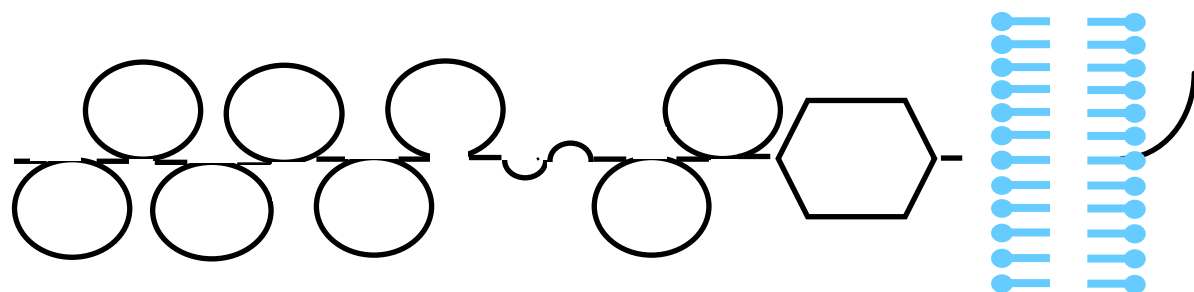
**1/10 000 родов в Финляндии**

**Большая плацента**

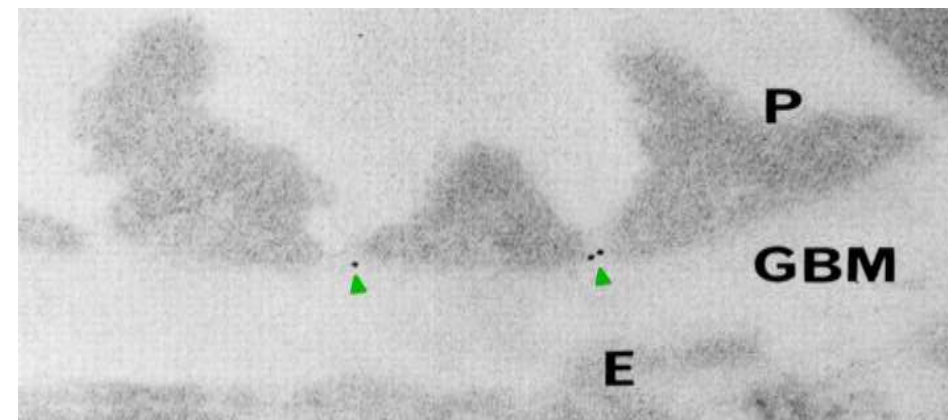
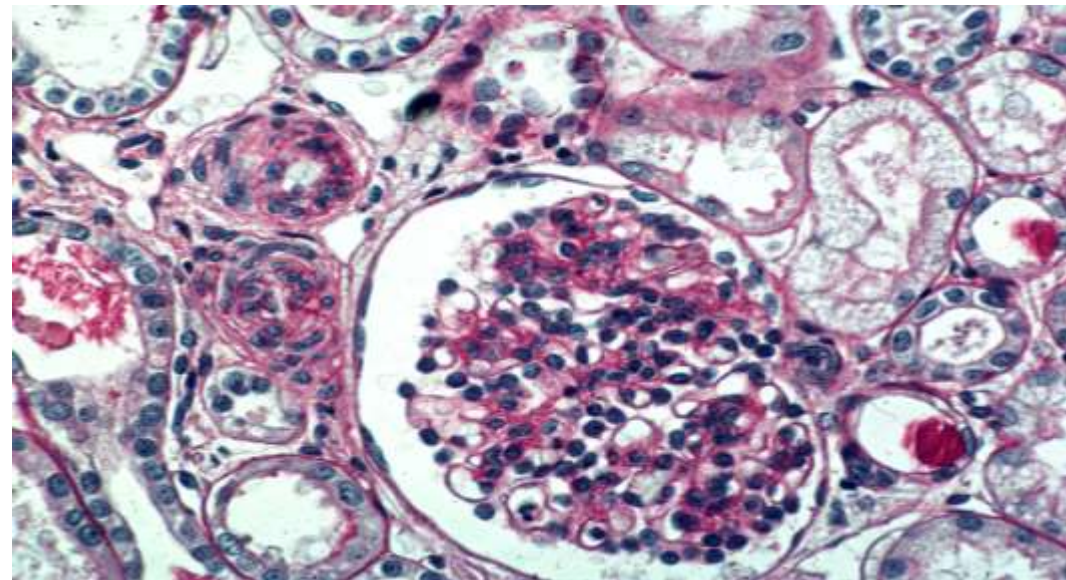
**Массивная протеинурия с рождения**

**Если не погибли от осложнений НС-ТХПН к 2-3 годам.**

**Ген *NPHS1*, кодирующий нефрин идентифицирован Kestilä, 1998.**

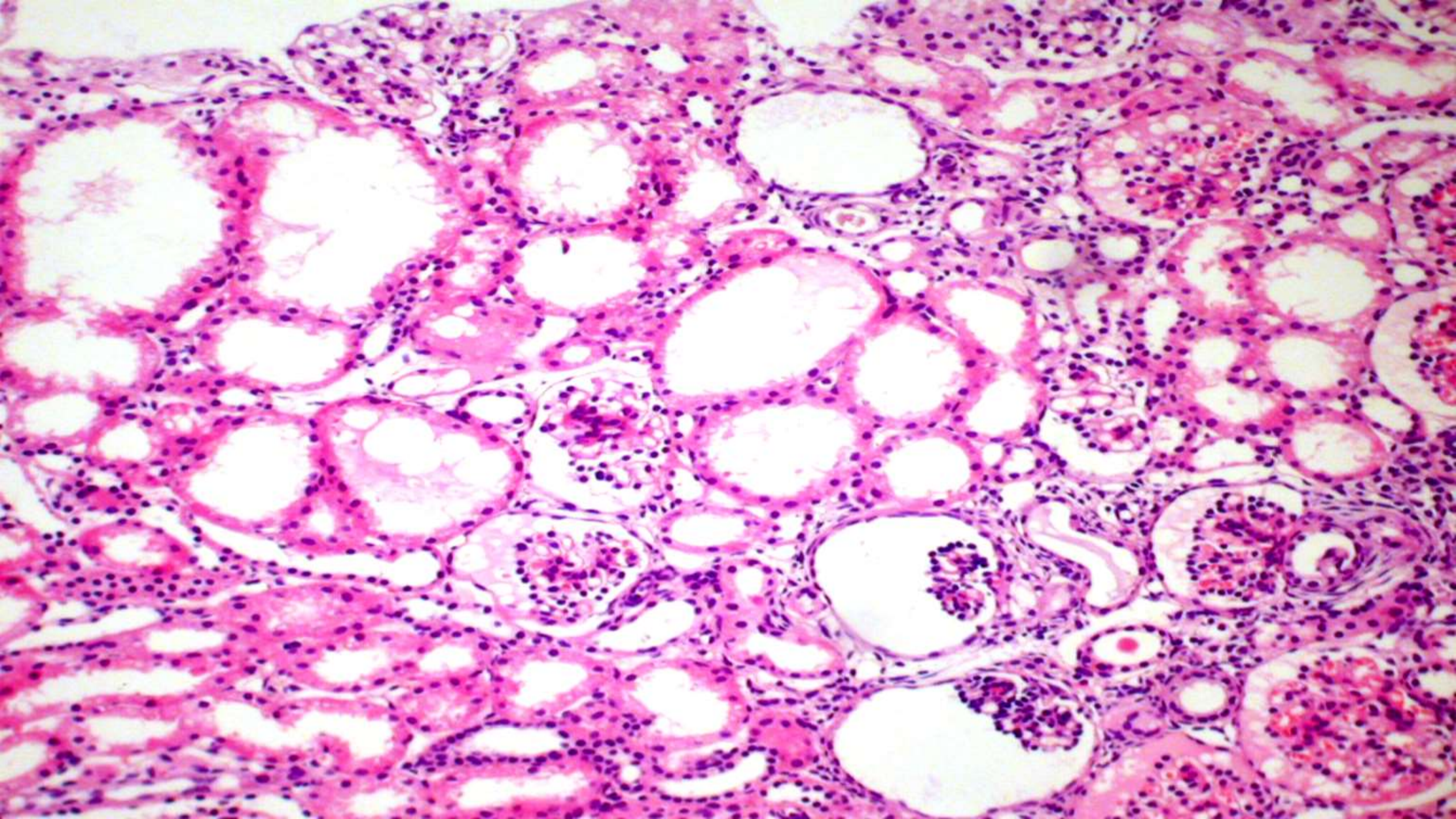


\* extra-cellular domain



Ruotsalainen *et al.*, (1999)





## Лечение больных с НС финского типа

- Восполнение альбумина - в/в 20% р-р 1-2 г/кг, диета с высоким содержанием белка.
- Сочетание ингибиторов АПФ с индометацином - «фармакологическая нефрэктомия»
- Односторонняя или двусторонняя нефрэктомия
- Трансплантация почки (возврата первичного заболевания не происходит)



4 мес

# Глеб



9 мес, ПД

1,5 года, 5 мес. После Тх



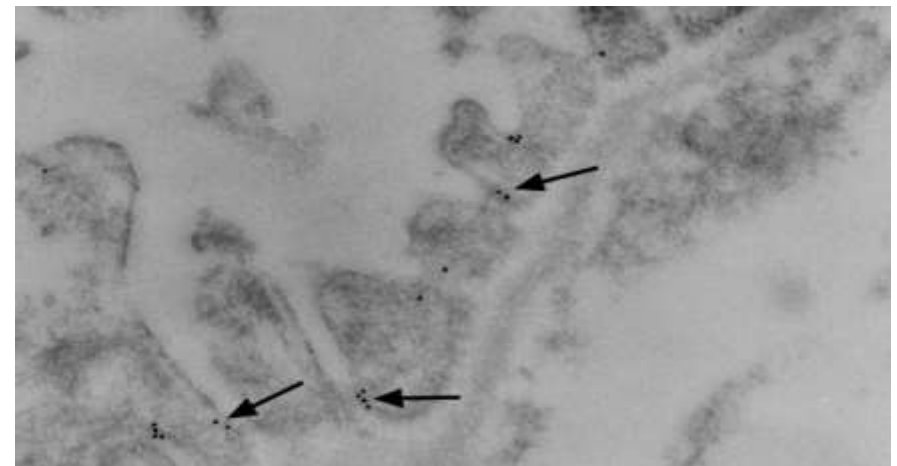
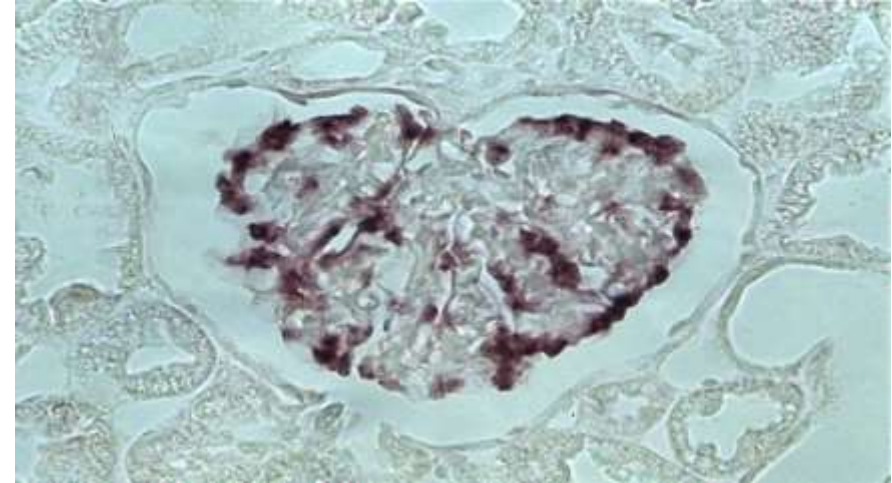


# Семейный стероидрезистентный НС и мутации NPHS2

- Начало в раннем детстве (?)
- Быстрое прогрессирование до ТХТН
- Отсутствие возврата после трансплантации
- Минимальные изменения/ДМП/ФСГС

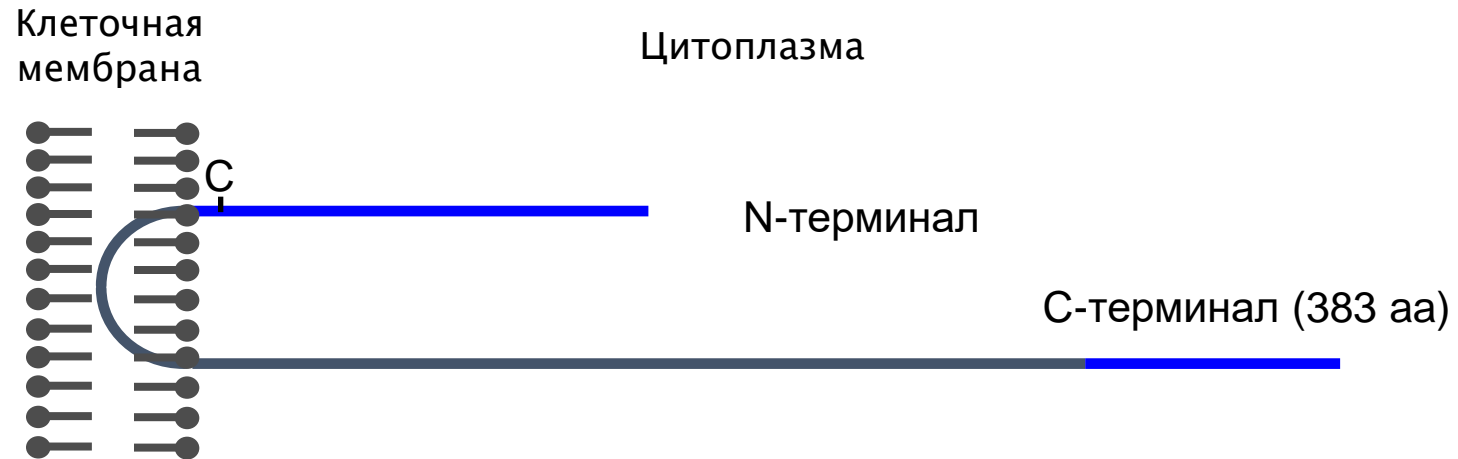
Идентификация гена *NPHS2*  
кодирующего подоцин (2000)

- Подоцитарный протеин, медирующий действие нефрина



Boute *et al.*, (2000); Roselli *et al.*,(2002)

# Мутации *NRH52* у детей с *СРНС*



- Обнаружены в 42% семейных случаев  
в 10% спорадических случаев  
у 37,5% детей с дебютом заболевания в возрасте до 1 года
- Все типы мутаций (2-8 экзоны)
- **Средний возраст начала болезни 4 года (у всех <18 лет)**  
ТХПН – в 8,6 лет
- Самая частая мутация (32% ) при начале в раннем (1,7 года) возрасте - R138Q

## Клинические проявления мутаций NPHS2

- Дебют нефротического синдрома с рождения или на первом году жизни (R138Q) (*Schultheiss et al 2004 Pediatr Nephrol 19:1340-8; Weber et al 2004 KI 66:571-9*)
- Дебют НС в подростковом и взрослом возрасте (R229Q) (*Weber*)
- Среди 124 стероидчувствительных больных мутации NPHS2 не обнаружены (*Ruf et al 2004 JASN 15:722-32*)

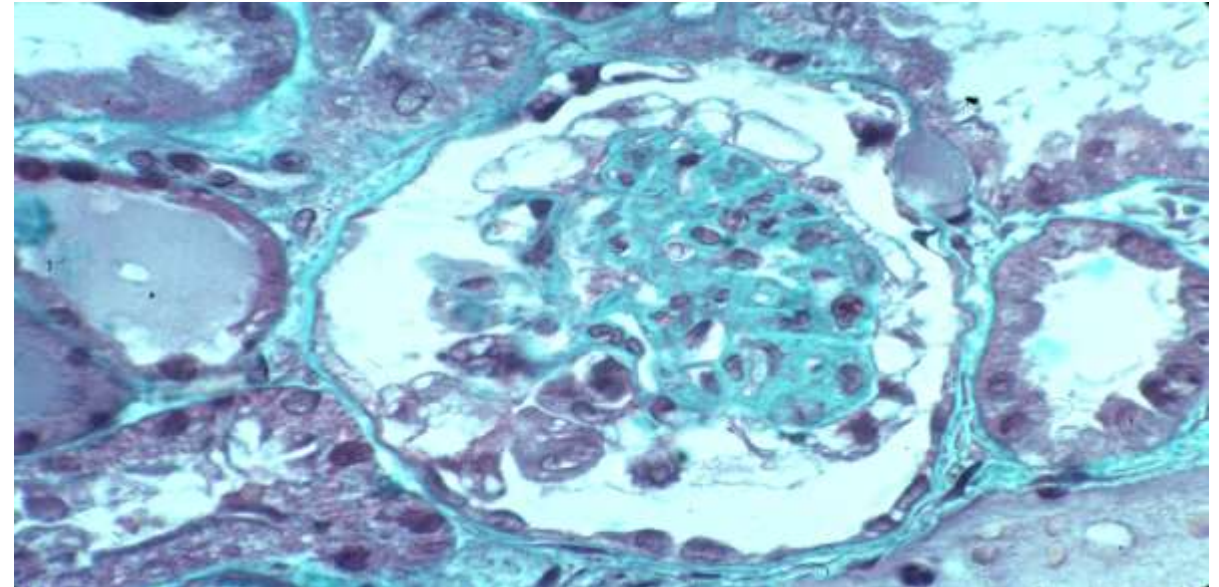
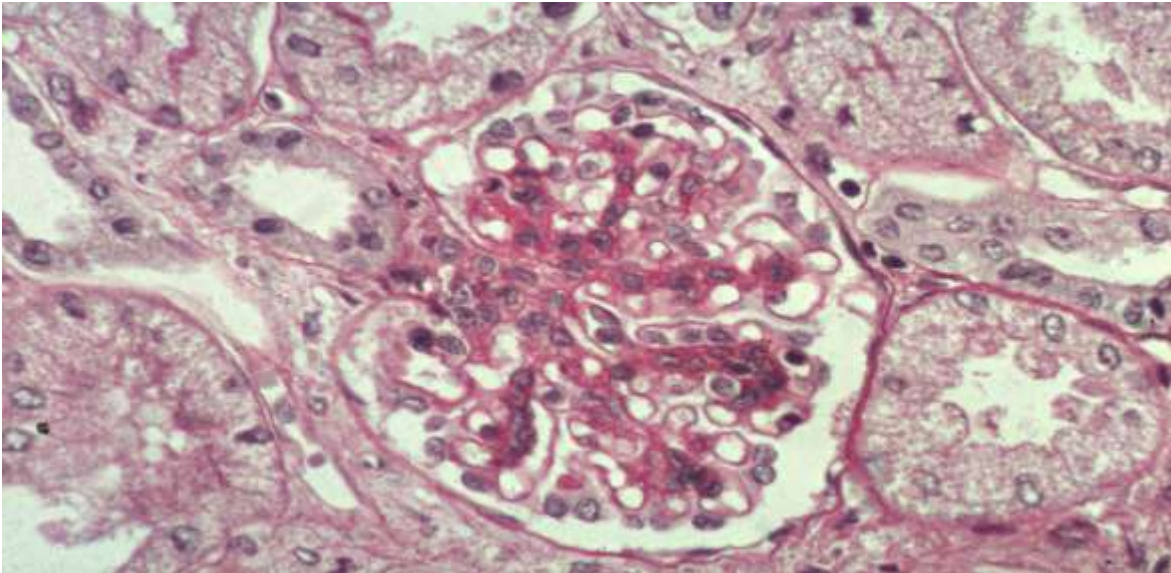
- Фенотипических особенностей НС при мутации NPHS2 не имеет
- Ни у одного больного с мутацией NPHS2 не удалось добиться полной ремиссии НС (*Ruf et al 2004*)
- Частота мутаций NPHS2 у больных со стероидрезистентным спорадическим НС 10-30% (*Niaudet, 2004 Pediatr Nephrol 19:1313-8*)

# Аутосомно-рецессивный нефротический синдром и мутации *NRH3/PLCE-1*

Идентификация (методом позиционного клонирования) мутации гена *PLCE-1* в 7 кровно-родственных семьях с 1 или 2 детьми с НС (Hinkes 2006)

- Раннее развитие НС (<4 мес)
- Стероидрезистентность и быстрое прогрессирование до ТХПН
- Диффузный мезангиальный склероз или ФСГС

Основная причина несиндромального ДМС

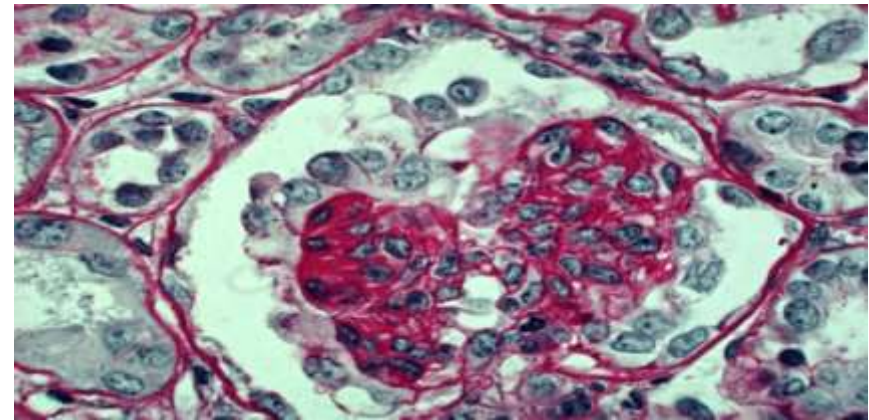
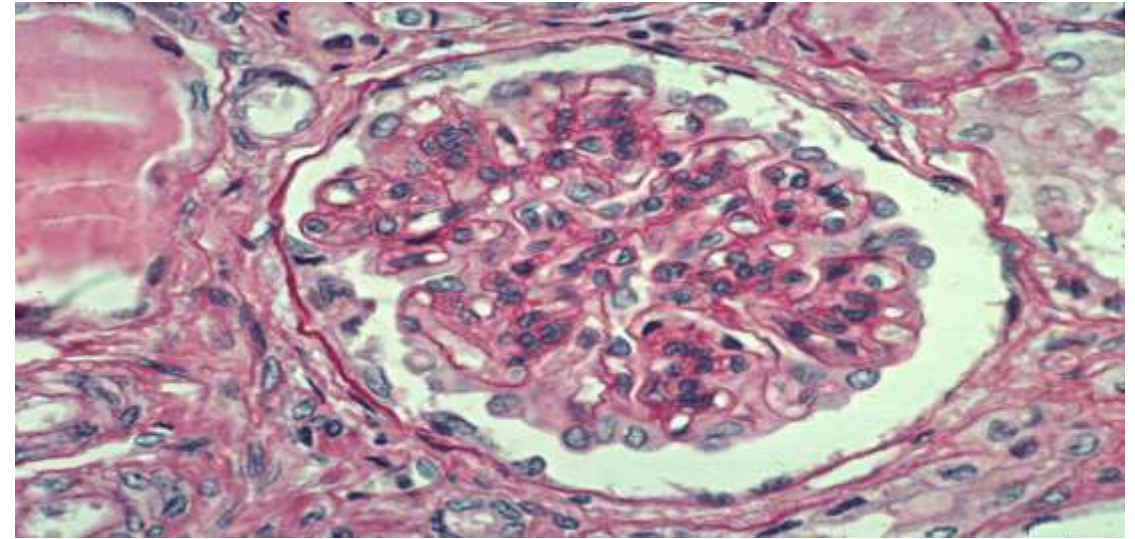
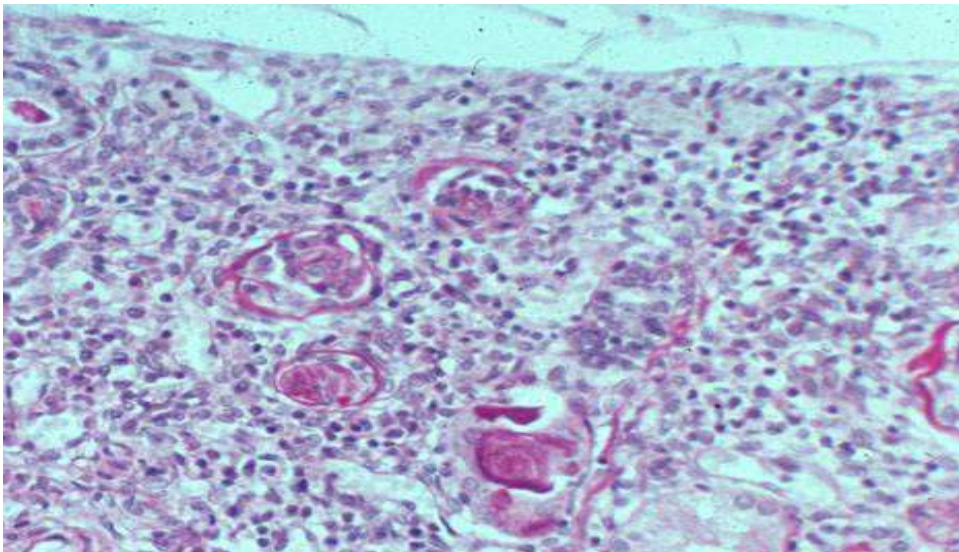


# Мутации WT1

- Большинство мутаций локализованы в 8 и 9 экзоне
- Известно более 60 мутаций, в основном de novo
- Экспрессия WT1 отсутствует, но проявляется экспрессия PAX2, обуславливающая гломерулярные поражения при DDS
- Возможно развитие диффузного мезангиального склероза при CMV-инфекции (дифф.диагноз)

# Синдром Denys-Drash (ген *WT1* кодирующий транскрипционный фактор)

- ▶ Мужской псевдогермафродитизм
- ▶ Нейробластома
- ▶ Ранняя протеинурия
- ▶ Быстрое прогрессирование до ТХПН
- ▶ Диффузный мезангиальный склероз



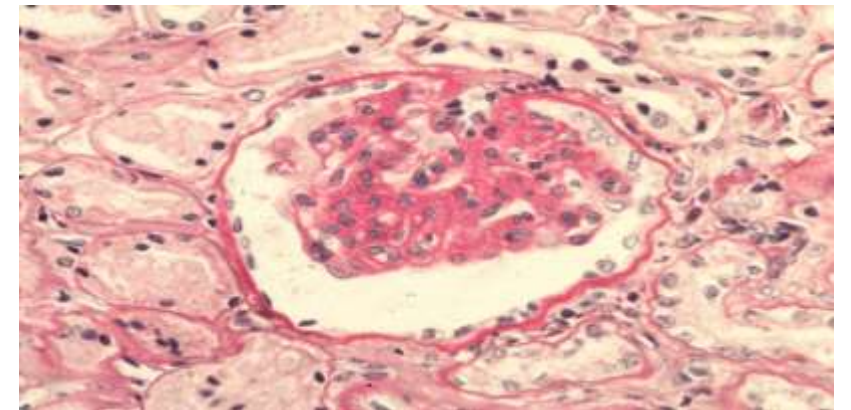
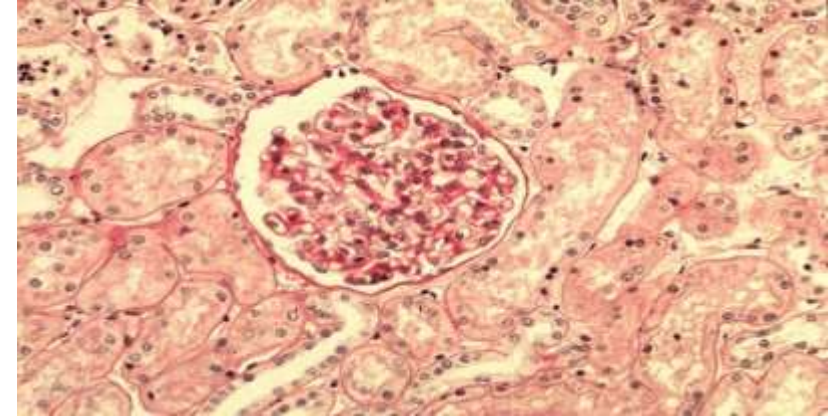


- 15 летняя *девушка* с бессимптомной протеинурией нефротического уровня и повышенным физическим развитием
- СКФ 67 мл/мин/1,73 кв.м
- Salb 28 г/л
- ФСГС
- Кариотип 46XY !!!
- Мутация гена WT-1 в 9 интроне G→A
- Диагноз: синдром Frasier



# Синдром Frasier (WT1)

- Мужской псевдогермафродитизм с женской идентификацией и недоразвитием гонад
- Гонадобластома
- Прогрессирующая гломерулопатия - первый симптом
  - Протеинурия начинается до 6 лет
  - ТХПН между 10 и 35 годами
- Минимальные изменения или ФСГС
- Лечение симптоматическое. Гонадэктомия. ИАПФ



Schimke immuno-osseous dysplasia. (Иммуно-костная дисплазия Schimke)

- Задержка роста
- Спондило-эпифизарная дисплазия
- Иммунные нарушения (лимфопения, снижение CD4)
- Протеинурия/ФСГС
- Сосудистые аномалии
- Мутация гена *SMARCAL1*

Костя Я. 6 лет, рост стоя 96 см, рост сидя 54 см. Масса тела 13,8 кг



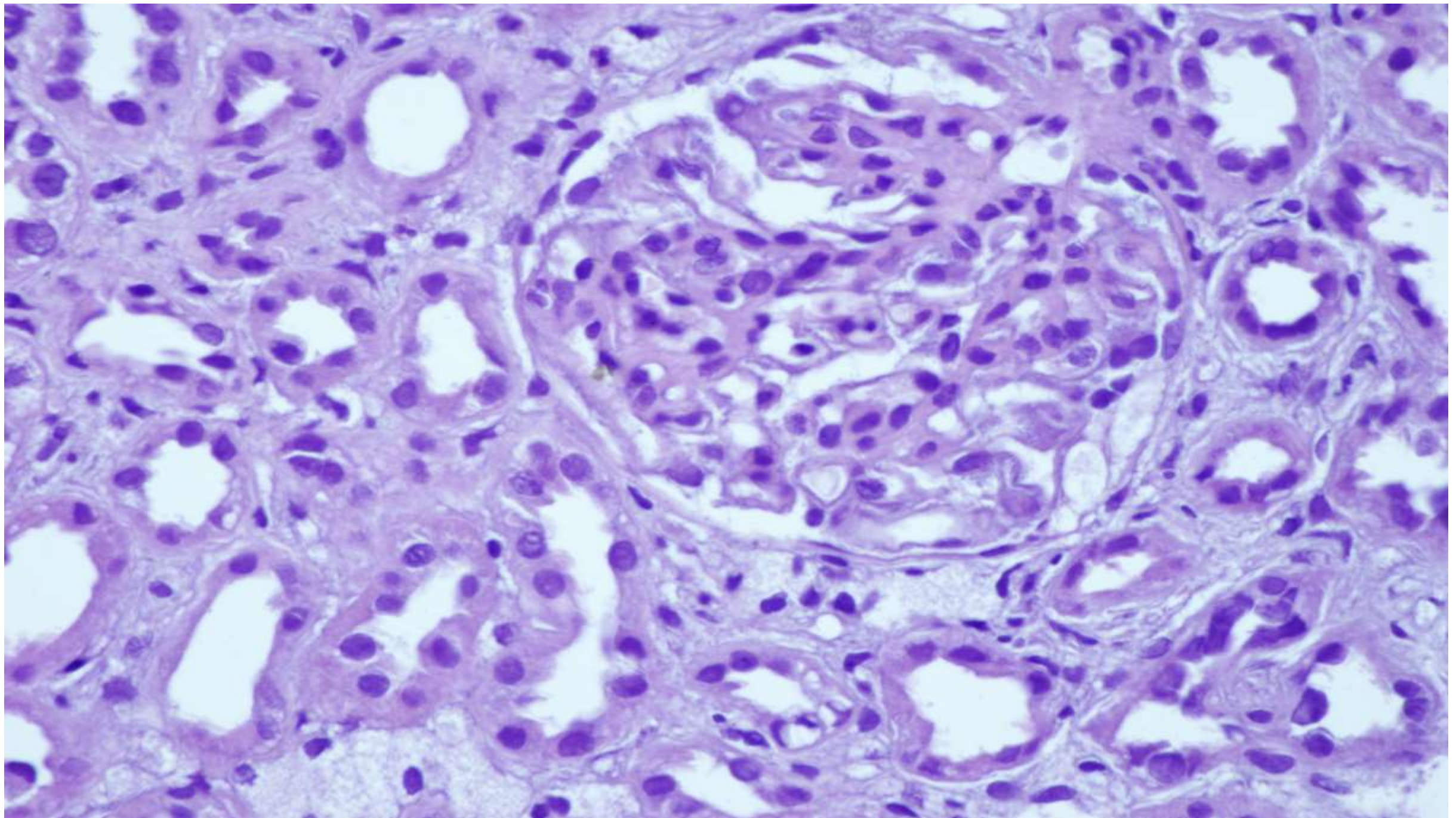
SMARCAL1: 17 экзон с.2542G→T; гомозиготная р.Е848Х (с-м Schimke)



# Синдром Pierson (OMIM 609049)

- Аутосомно рецессивное заболевание, связанное с мутацией гена LAMB2 на 3p21
- Отсутствие синтеза ламинина- $\beta$ 2, входящего в состав гломерулярных базальных мембран.
- Клинические проявления: инфантильный нефротический синдром, аномалии органа зрения (микрокория), отставание в развитии, микроцефалия, ранее развитие ХПН





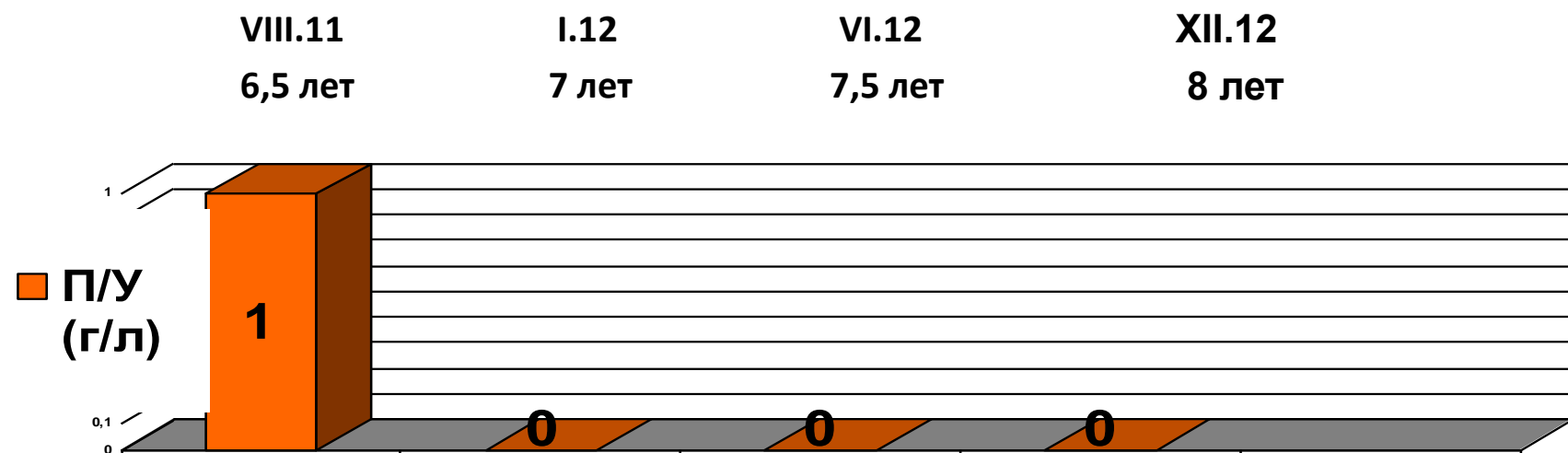
## Результат анализа ДНК (ген LAMB2)

- У ребенка с.3982+1G→T гомозиготная (IVS25+1G→T)
- У родителей – та же мутация в гетерозиготном состоянии



Света Ш., 8 лет

Митохондриальная цитопатия (мутация *COQ6*): инфантильный нефротический синдром, стероидрезистентный вариант; двухсторонняя нейросенсорная тугоухость II-III степень



### Лечение

ЦсА 6,0-3,0 мг/кг/сут отмена >

Коэнзим Q10 30-35 мг/кг/сут

Ренитек 0,4 мг/кг/сут

Лаципил 0,5 мг/сут отмена >



# Болезнь Фабри

**Лизосомальная болезнь накопления с X-сцепленным наследованием**

**Частота встречаемости:**

мужчин - 1:40 000

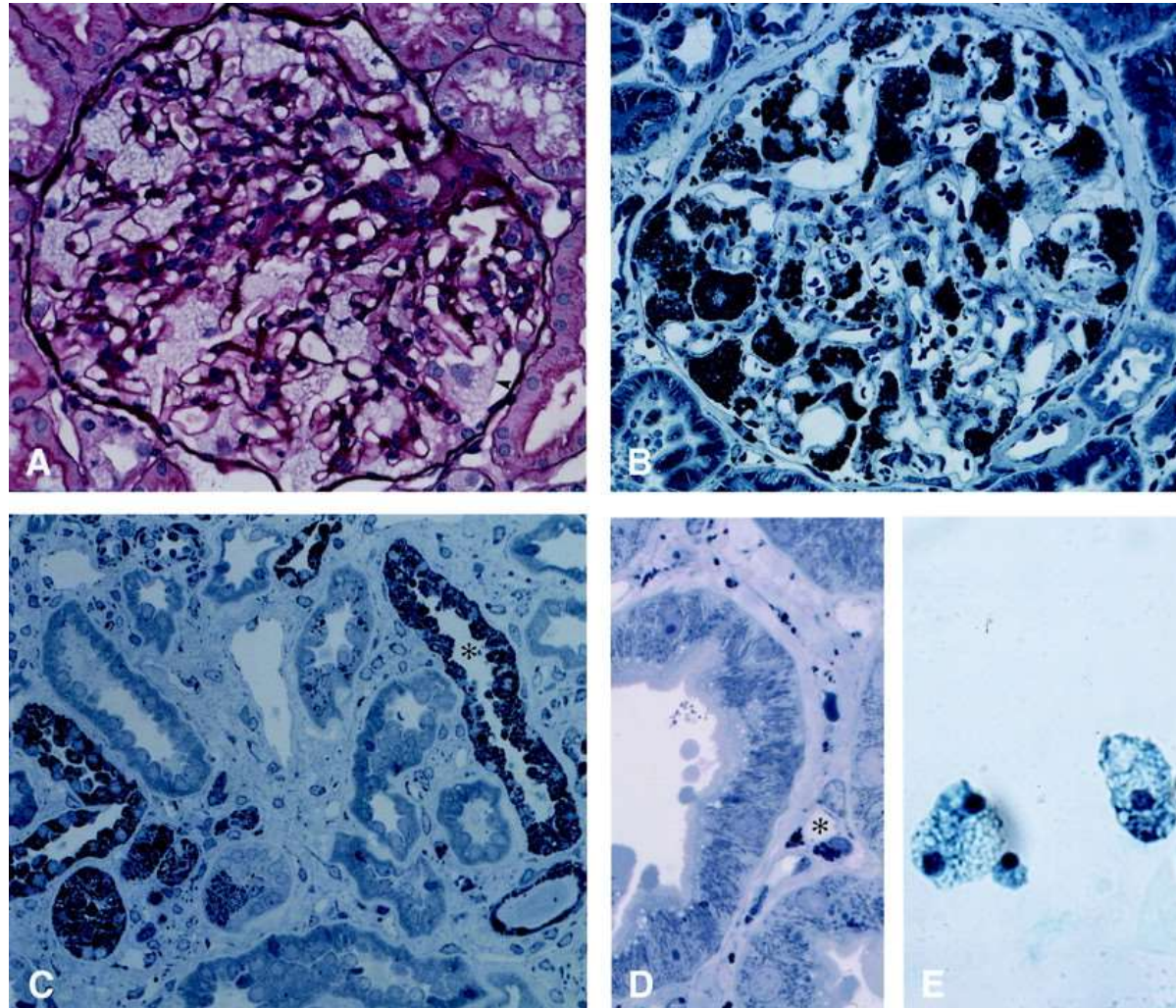
женщин - 1:20 000

**Патогенез:**

- Причина – генная мутация в Xq22.1, приводящая к дефициту фермента  $\alpha$ -галактозидазы
- Накопление глоботриаозилцерамидов (GL-3) в эндотелии сосудов и различных тканях
- Полиорганное поражение и прогрессирующее течение
- Жизнеугрожающие состояния: ишемический инсульт, инфаркт миокарда, ХПН

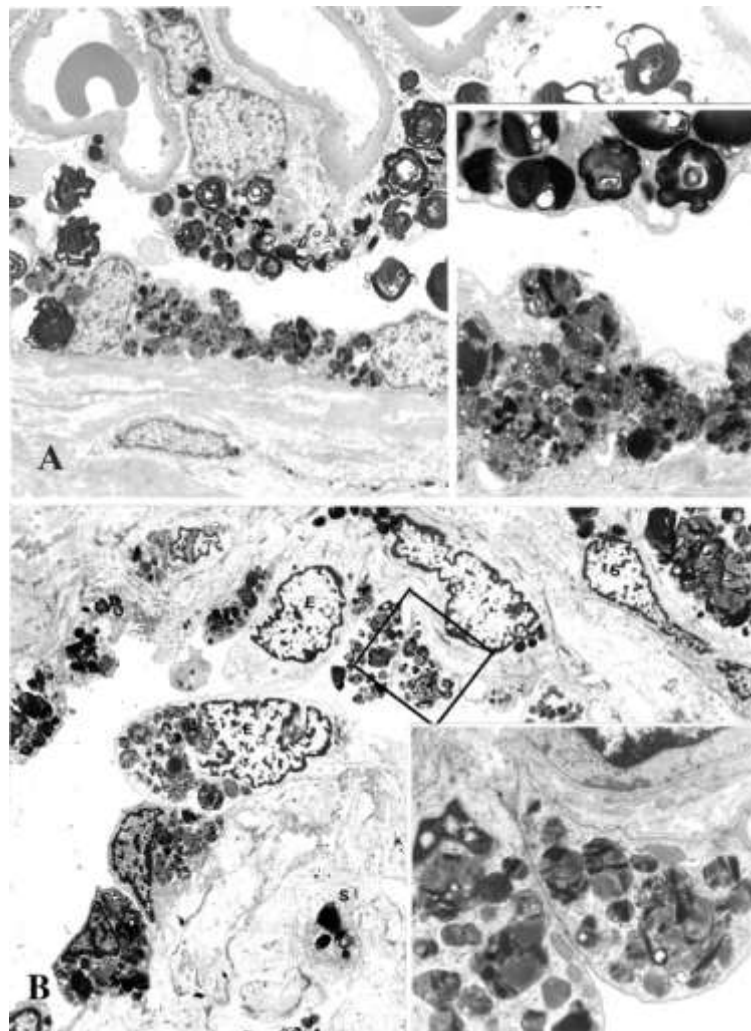


## Биоптат почки при болезни Фабри



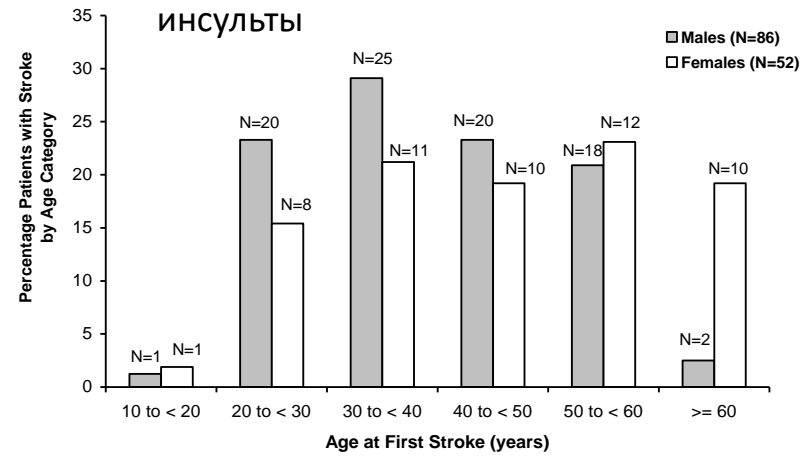
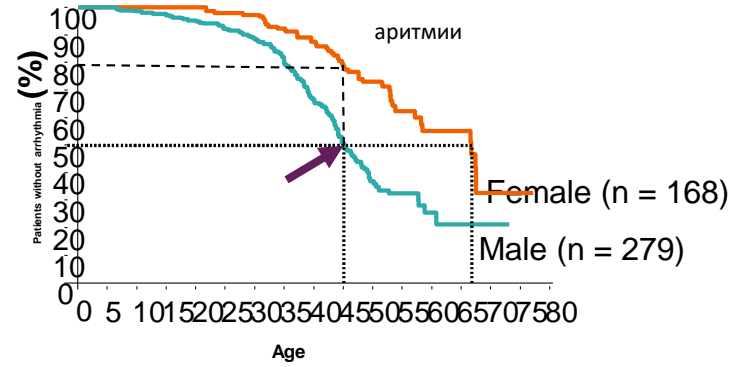
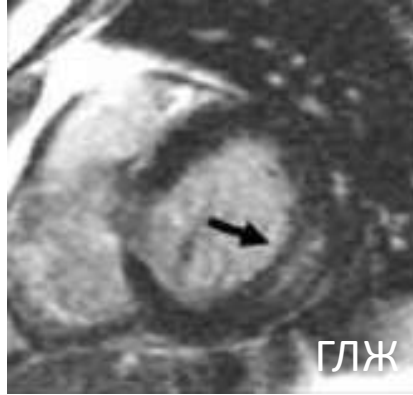
Joseph Alroy et al. JASN 2002;13:S134-S138

## Электронная микроскопия при поражении почек в рамках болезни Фабри.



Joseph Alroy et al. JASN 2002;13:S134-S138

# Спектр клинических проявлений болезни Фабри



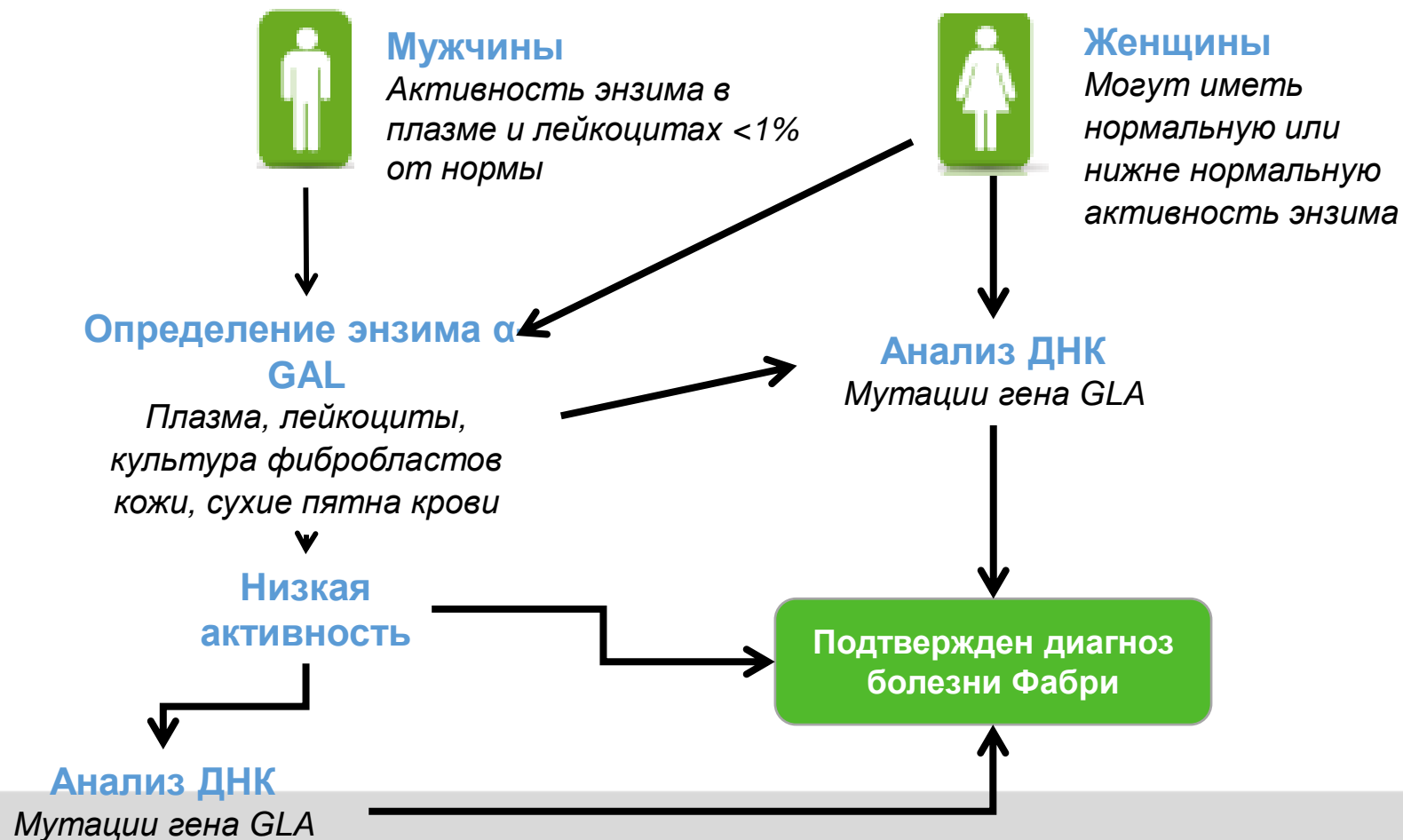
Симптомы и признаки болезни Фабри	Наиболее ранний возраст проявления
Обнаружение накоплений глоботриаозилцерамида на биопсии органов	Пренатально
Cornea verticillata	Пренатально/новорожд
Проблемы ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, Запор, боли в животе	1.0 год
Медленный рост у мальчиков (<50го перцентиля)	2.0 года
Перебежающая акропарестезия/нейропатическая боль спровоцированная стрессом, жарой, слабостью или физ.упражнениями	2.0 года
Гипогидроз или ангидроз	2.5 года
Кризисы Фабри: нейропатическая боль начинающаяся в ладонях и стопах, которая может иррадиировать проксимальнее	2.5 года
Непереносимость жары, холода, и/или физ.упражнений	3.5 года
Извитость сосудов сетчатки	4.0 года
Звон в ушах/головокружение (Tinnitus/vertigo)	4.0 года
Снижение СКФ	4.0 гола
Инверсия Т-зубца на ЭКГ	4.0 года
Поражение клапанов сердца	4.0 года
Ангиокератома	4.4 года

# Неврологические проявления. Типы боли

- Хроническая боль
  - Жжение
  - Ладони и стопы
  - Не зависит от триггеров
- Приступы боли
  - Колющая, напоминающая удар током
  - Могут быть спровоцированы лихорадкой, физическими усилиями
- Болевые кризы
  - Эпизодическая боль крайней интенсивности
  - Может принимать генерализованный характер в всем теле
  - Может длиться от часа до нескольких дней
- Непереносимость жары, холода, физ.нагрузок.



# Лабораторное исследование при болезни Фабри





# Болезнь Фабри. Возраст развития тХПН

## ***Age at End Stage Renal Disease***

<b>References</b>	<b>Patients (n)</b>	<b>Age of ESRD (yrs)</b>
<b>Barnes (1975)</b>	<b>9</b>	<b>41*</b>
<b>Maizel (1981)</b>	<b>7</b>	<b>43.3</b>
<b>Nissenson (1989)</b>	<b>17</b>	<b>Median ~40</b>
<b>Tsakiris (1996)</b>	<b>83</b>	<b>38</b>
<b>Ojo (2000)</b>	<b>93</b>	<b>38±8</b>
<b>MacDermot (2001)</b>	<b>26</b>	<b>36.7</b>
<b>Thadhani (2002)</b>	<b>42</b>	<b>39-42</b>
<b>Branton (2002)</b>	<b>24</b>	<b>39±10</b>
<b>Individual case reports in the literature†</b>	<b>62</b>	<b>36.7±10.1</b>
<b>Summary</b>	<b>363 patients</b>	<b>~38</b>

\* age at kidney transplant

† among the 116 patients identified in the literature search there are 62 individual case reports of patients who progressed to ESRD, and the mean age of these patients is 36.7 ± 10.1 years.

- Из 8 детей с болезнью Фабри, обследованных в НЦЗД протеинурия обнаружена только у одного (мальчик 12 лет)
- Диагноз подтвержден биопсией почки и молек. Генетическим исследованием

# Лечение болезни Фабри

- Сочетание патогенетической и поддерживающей терапии
  - Фермент-замещающая терапия: восполнение дефицита  $\alpha$ -Gal A
  - Поддерживающая терапия:
    - Терапия боли: НСПВП, анти-психотические, анти-эпилептические, опиаты и др.
    - иАПФ/БРА
    - Анти-депрессанты
    - Слуховые аппараты
    - ЗПТ
    - Лечение аритмий: медикаментозное или иск.водители ритма (пейсеры)



## Фермент-замещающая терапия (ФЗТ/ERT)



- Внутривенные инфузии рекомбинантной человеческой  $\alpha$ -галактидазы А современный метод ФЗТ болезни Фабри.
- 
- Способствует снижению уровня Gb3 в плазме и удалению лизосомных включений в эндотелиальных клетках.
- 
- Эффект ФЗТ в отношении других тканей зависит от раннего начала лечения. Некоторые проявления болезни могут быть нечувствительны к терапии из-за неэффективности внутривенного пути доставки.