

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО и  
XIX Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)  
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге  
<http://conf.nephro.ru/05-11-2020/> 5-7 ноября 2020 г.

# Нарушение функции почек при болезни Фабри: от молекулярных механизмов к патогенетической терапии. Как не упустить время

Е.В. Захарова

6 ноября 2020

ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина Москва



Материал подготовлен в рамках осуществления научной деятельности при поддержке компании Санофи.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников



Volume 34, Issue 9  
September 2019

### Article Contents

CONFLICT OF INTEREST  
STATEMENT

REFERENCES

Comments (0)

< Previous   Next >

## Renal involvement in Fabry disease

Ilkka M Kantola ✉

*Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 34, Issue 9, September 2019, Pages 1435–1437, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy412>

**Published:** 24 January 2019   **Article history** ▾

PDF   Split View   Cite   Permissions   Share ▾

**Issue Section:** Editorials

The renal and cardiac complications of the inherited lysosomal storage disease Fabry disease are key contributors to the morbidity and mortality associated with the disorder [1]. It has been shown that chronic kidney disease (CKD) progression is faster in Fabry patients with more advanced kidney disease [2]. Clinical trials and registry data have shown that patients initiating enzyme replacement therapy (ERT) [either agalsidase alpha at 0.2 mg/kg or agalsidase beta at 1.0 mg/kg every other week (EOW)] at a younger age benefit the most from ERT and have more favourable long-term renal outcomes [3–5]. Additional treatment with non-specific therapies such as angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin II receptor blocker (ARB), as needed for the control of proteinuria and high blood pressure, may be beneficial in stabilizing kidney function or slowing its decline [5, 6] in Fabry

# The Changing Landscape of Fabry Disease

Einar Svarstad<sup>1,2</sup> and Hans Peter Marti<sup>1,2</sup>

CJASN 15: 569–576, 2020. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.09480819>

## Introduction

Fabry disease is a rare X-linked lysosomal storage disorder due to mutations in the *GLA* gene causing complete or partial deficiency of the enzyme  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A), and subsequent slow accumulation of mainly globotriaocylceramide (Gb3 or GL3) and its deacylated derivative globotriaosylsphingosine (lyso-GL3, also called Lyso-Gb3) in several cell types and body fluids. Early and often asymptomatic cellular damage typically precedes various degrees of organ affection and late organ failure. Clinical symptoms are highly variable and mostly nonspecific (1). Kidney cells, cardiomyo-

Historically, the disease has been hampered by diagnostic delays and subsequent delays of therapeutic intervention until irreversible organ damage prevails. Hence, the median age at diagnosis was 24 years in males and 31 years in females in a survey of >2200 patients, and the median time between onset of symptoms (usually neurologic pain and gastrointestinal dysfunction) and diagnosis was about 11 years in both sexes (14). The rationale for the increasing focus on early therapy has been clearly demonstrated by several reports highlighting the serious prognostic effect of diagnostic and therapeutic delays (15,16).

<sup>1</sup>Department of Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; and <sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway

**Correspondence:**  
Prof. Einar Svarstad,

□ При болезни Фабри поражение почек, наряду с поражением сердца, вносит основной вклад в заболеваемость и смертность, ассоциированные с этой патологией

Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1600-1607

□ Вследствие сниженной активности агалактозидазы А происходит накопление глоботриазилцерамида (Gb-3) в различных клетках почек – в подоцитах, клетках мезангия, интерстициальных клетках, в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов, а также в клетках проксимальных и дистальных канальцев и петли Генле

Tøndel C, Bostad L, Hirth A et al. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:767–776

Tøndel C, Kanai T, Larsen K et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron* 2015; 129:16–21

Najafian B, Svarstad E, Bostad L et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011; 79:663–670



Доклад Захаровой Е.В.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
05-06 ноября 2020 г. Москва

Доклад Захаровой Е.В.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
05-06 ноября 2020 г. Москва

## Механизмы поражения почек при болезни Фабри

Накопление гликофинголипидов	Локализация депозитов	Следствие	Исход	П Р О Г Р Е С С И Р У Ю Щ А Я  Х Б П
Клубочки	Лизосомы подоцитов, клеток мезангия, эндотелиальных клеток и клеток париетального эпителия	Распластывание малых отростков подоцитов, подоцитурия, прогрессирующая протеинурия	Фокальный и глобальный гломерулосклероз	
Канальцы	Лизосомы клеток эпителия дистальных отделов канальцев	Нарушение концентрационной способности почек, полиурия полидипсия, ренальный тубулярный ацидоз, синдром Фанкони	Атрофия канальцев, фиброз интерстиция	
Артерии, вены, капилляры	Лизосомы эндотелиальных и гладкомышечных клеток	Артериальная гипертензия	Фиброз интерстиция	
Лимфатические сосуды	Лизосомы эндотелиальных клеток	Нарушение лимфооттока	Парапельвикальные кисты	

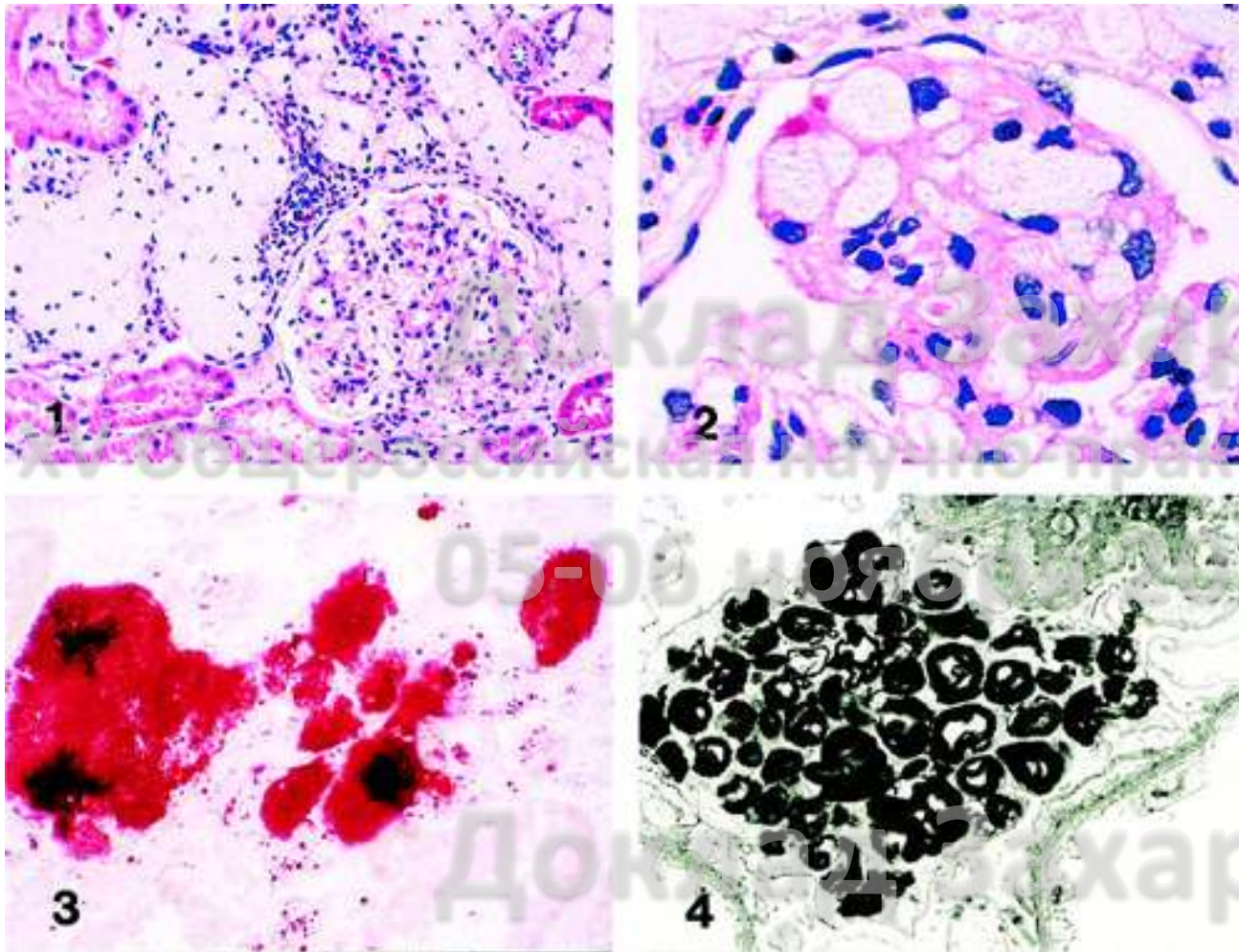
- СКФ и выраженность альбуминурии/протеинурии являются важными, и притом не-инвазивными маркерами тяжести и прогрессирования нефропатии при болезни Фабри (а также и маркерами ответа на терапию)
- Вместе с тем, только биопсия почки дает раннюю информацию о поражении почек, в том числе и у пациентов с нормальной СКФ и отсутствием альбуминурии
- Биопсия почки позволяет оценить степень и паттерн аккумуляции Gb-3 в почках, также как и выраженность неспецифических изменений, и их обратимость или необратимость
- Гистологическое исследование позволяет также определить наиболее важные патологические процессы, такие как распластывание малых отростков подоцитов - ранние признаки нефропатии, возникающее еще до развития клинических проявлений
- Все это необходимо для выбора терапевтической стратегии, дальнейшего наблюдения, особенно у пациентов групп высокого риска
- Биопсия почки рекомендуется не только для подтверждения диагноза при нетипичной симптоматике болезни Фабри, но и пациентам с непредвиденными изменениями в течении заболевания и при подозрении на наличие сопутствующих заболеваний с поражением почек

Tøndel C, Bostad L, Hirth A et al. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. Am J Kidney Dis 2008; 51:767–776

Tøndel C, Kanai T, Larsen K et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. Nephron 2015; 129:16–21

Najafian B, Svarstad E, Bostad L et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. Kidney Int 2011; 79:663–670

Einar Svarstad, and Hans Peter Marti. The Changing Landscape of Fabry Disease CJASN 2020;15:569-576



### Морфологические признаки поражения почек при болезни Фабри

- Вакуоли в клетках висцерального эпителия, париетального эпителия, мезангия, эндотелиальных клетках, клетках гладкой мускулатуры сосудов и в клетках дистальных канальцев
- Сужение и тромбоз артерий и артериол
- Очаговая атрофия канальцев и интерстициальный фиброз
- Развитие фокального сегментарного и глобального гломерулосклероза

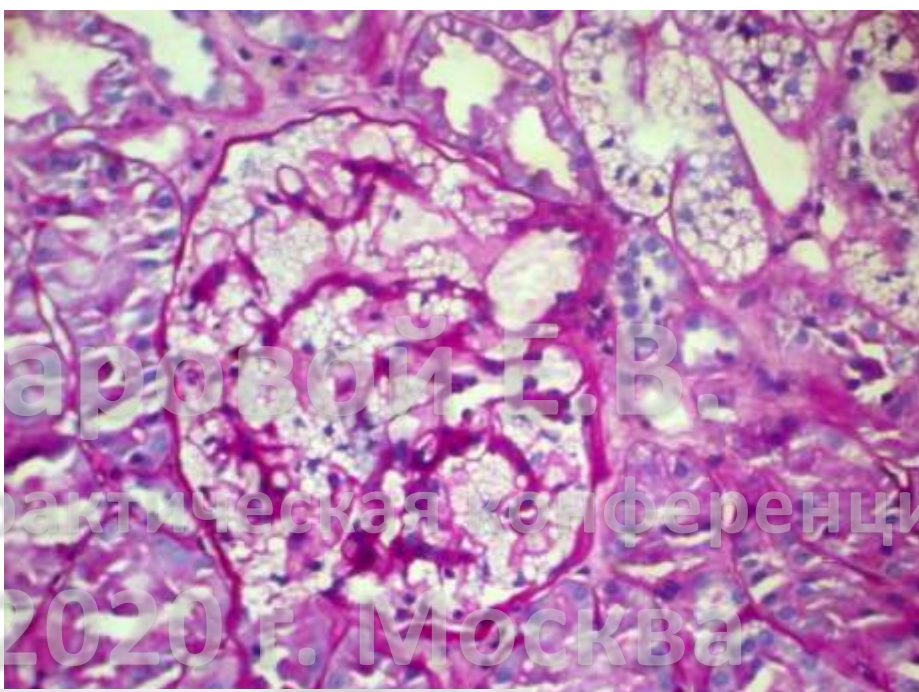
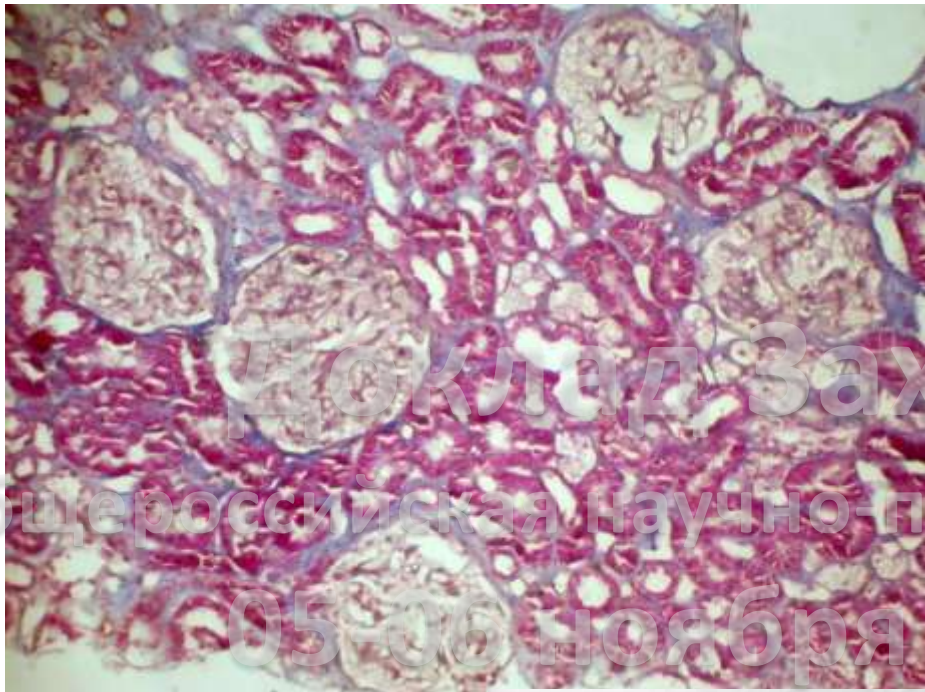
1: вакуолизация клеток канальцев с крупными агрегатами пенистых клеток

2: клубочек, увеличенный в размерах за счет сегментарной вакуолизации клеток висцерального эпителия

3: вакуолизованные клетки, окраска масляным красным

4: пластинчатые электронно-плотные миелино-подобные тельца





Доклад Захаровой Е.В.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

Доклад Захаровой Е.В.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

## ГИПЕРФИЛЬТРАЦИЯ

На ранних стадиях болезни фабри может наблюдаться клубочковая гиперфилтрация, подобная той, что наблюдается при диабетической нефропатии

*A. Sessa, M. Meroni, G. Battini, et al. Renal involvement in Anderson-Fabry disease  
J Nephrol, 16 (2003), pp. 310-313*

рСКФ мл/мин/1.73м <sup>2</sup>	Все	Взрослые	Дети
Норма	9 (25,7%)	6	3
Гиперфилтрация	15 (42,9%)	6	9
< 90	11 (31,4%)	10	1
Всего	35 (100%)	22	13

The Scientific World Journal Volume 2018, <https://doi.org/10.1155/2018/6515613> Major Organic Involvement in Women with Fabry Disease in Argentina

- Негативная корреляция между рСКФ и возрастом, протеинурией, и сердечно-сосудистыми проявлениями болезни Фабри
- Эти данные указывают на то, что гиперфилтрация у пациентов с болезнью Фабри скорее всего ассоциирована с «предстадией» заболевания, и свидетельствуют в возможных перспективах применения нефропротективной терапии у пациентов с ранними стадиями болезни Фабри

[Nephron.](#) 2019;141(1):10-17. doi: 10.1159/000493469. Epub 2018 Nov 22.

Glomerular Hyperfiltration: An Early Marker of Nephropathy in Fabry Disease

# GLOMERULAR HYPERFILTRATION IN FABRY DISEASE

SUN-008

Fernando Ferretta,<sup>1</sup> Norberto Antongiovanni,<sup>2</sup> Sebastián Jauretche,<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Dr. Emilio Conzatti, Provincia de Buenos Aires, Argentina  
<sup>2</sup> Centro de Nefrología y Unidad de Hemodiálisis Comunitaria, Instituto de Nefrología Prof. Dr. Raúl  
A. Álvarez, Córdoba, Argentina  
<sup>3</sup> Centro de Nefrología de Mar del Plata, Grupo Clínico Prof. Dr. Carlos de Ballesteros y Fraga,  
Instituto Hemodialisis de Mar del Plata, Provincia de Santa Fe, Argentina



## INTRODUCTION

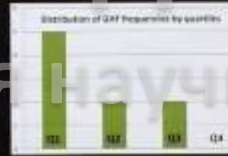
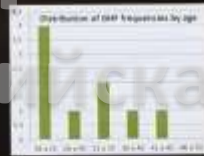
Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder caused by deficiency or absence of the enzyme alpha-galactosidase A (α-galA). This defect leads to the systemic accumulation of complex glycosphingolipids, mainly globotriaosylceramide (Gb3) and its metabolites. Two subtypes have been described; the type I "classic" and the type II "late-onset" phenotypes. Children with classic phenotype manifest neuropathic pain in hands and feet, gastrointestinal disorders, angiokeratomas, dyshydrosis and cornea verticillata. These are followed by progressive renal insufficiency, arrhythmias with progressive hypertrophic cardiomyopathy, and cerebrovascular disease. Late-onset phenotype presents with cardiac and/or renal disease, lacking the classical early-onset manifestations. Specifically, renal involvement manifests with albuminuria, proteinuria and progressive renal failure. The evolution of Fabry nephropathy is similar to idiopathic nephropathy, with glomerular hyperfiltration (GHF) as the first step, and contributes to the presence of proteinuria and progressive renal function loss. Surprisingly, although GHF has been reported in several clinical studies, its prevalence is currently poorly known in FD. The aim of this study was to describe the prevalence of GHF in a population of FD patients and its association with different clinical variables.

## METHOD

A descriptive, cross-sectional, and retrospective study was conducted. Forty-eight adult (211 years) patients were included at the time of FD diagnosis, from 3 reference centers in Argentina. Plasma α-galA activity was performed on filter paper by fluorometric method and the mutational study by Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and sequencing. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by CKD-EPI formula. GHF was defined as an estimated GFR  $\geq 125$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. The variables studied were: central nervous system (CNS) involvement, peripheral nervous system (PNS) involvement, presence of arterial hypertension (AHT), cardiac arrhythmias, left ventricular hypertrophy (LVH), albuminuria/proteinuria, cornea verticillata, gastrointestinal compromise, treatment with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), deafness and presence of angiokeratomas.

## RESULTS

28 female (58.33%) and 20 male (41.66%) patients were included. Fifteen "index case" (31.3%) were found. Activity of the α-galA enzyme was low in 100% of male and in 14.3% of female (4/28) patients. Fourteen pathogenic mutations of the GLA gene were identified. 9/48 patients (18.8%) with GHF were detected; 6 females and 3 males, with a mean age of  $28.8 \pm 7.9$  years. A higher prevalence of GHF was found in the first quartile of age. An association with statistical significance of GHF with CNS involvement ( $p=0.021$ ), PNS involvement ( $p=0.001$ ), cardiac arrhythmias ( $p=0.001$ ), cornea verticillata ( $p=0.009$ ) and gastrointestinal compromise ( $p=0.009$ ) was observed. No statistical significance was observed with proteinuria, LVH, AHT, use of RAAS inhibitors, deafness and the presence of angiokeratomas.



## CONCLUSION

The present study showed a higher prevalence of GHF in the younger population and a significant association with some of the typical manifestations of the classic FD phenotype. No association with proteinuria was found, nor with the use of RAAS inhibitors. Currently, the GHF mechanisms in FD patients are not exactly known. Although more studies are needed, we can conclude that other mechanisms different than GHF, such as damage by glycosphingolipids deposit to the glomerular filtration barrier, could influence in the urinary protein loss in patients with FD nephropathy.

Исследование проводилось в 3 центрах в Аргентине

15 пациентов выявлено при скрининге в диализных центрах

В результате обследования родственников выявлено 48 новых случаев у пациентов старше 18 лет

У 9 (6 женщин и 3 мужчин) из 48 при расчете СКФ по формуле СКД-ЕРІ обнаружено повышение рСКФ > 25 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>

Гиперфилтрация была ассоциирована с поражением ЦНС, периферической НС, нарушениями ритма сердца, поражением роговицы, но не с протеинурией и артериальной гипертензией

## ПРОТЕИНУРИЯ

- ❑ Протеинурия – клубочковая и канальцевая, может появляться уже в подростковом возрасте, но чаще выявляется у молодых взрослых
- ❑ По данным исследования естественного течения болезни Фабри, проведенного NIH протеинурия (суточная экскреция белка >200 мг/сутки) выявлена у 66 из 78 (85%) мужчин с поражением почек, средний возраст выявления составил 34 года (от 14 до 55 лет)

[Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine \(Baltimore\) 2002; 81:122.](#)

- ❑ Протеинурия нефротического уровня наблюдалась редко (у 18%), и только в четверти случаев формировался нефротический синдром
- ❑ Вместе с тем, среди пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью протеинурия нефротического наблюдалась в 80% случаев
- ❑ У взрослых мужчин с болезнью Фабри наиболее высокая протеинурия (отношение белок/креатинин мочи >1.5 г/г) была ассоциирована с более быстрым ухудшением функции почек
- ❑ У мужчин с протеинурией свыше 1 г/сутки СКФ продолжает снижаться несмотря на проведение ФЗТ. Однако у взрослых женщин с болезнью Фабри ассоциация протеинурии с ухудшением функции почек менее отчетливая

[Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:2220.](#)

[Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant 2012; 27:1042.](#)

[Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015; 52:353.](#)

## КАНАЛЬЦЕВЫЕ ДИСФУНКЦИИ

- ❑ Чаще всего поражаются дистальные отделы канальцев, что приводит к нарушению концентрационной способности почек и полиурии
- ❑ Полиурия и полидипсия могут быть наиболее ранними функциональными симптомами поражения почек при болезни Фабри
- ❑ Отложение Gb3 в проксимальных отделах канальцев в редких случаях может приводить к развитию синдрома Фанкони, симптоматика которого включает проксимальный ренальный тубулярный ацидоз

[Meroni M, Sessa A, Battini G, et al. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. Contrib Nephrol 1997; 122:178.](#)

[Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13 Suppl 2:S139.](#)

## ПАРАПЕЛЬВИКАЛЬНЫЕ КИСТЫ



Nefrologia (English Version). 2016;36:310–2

- Наличие парапелльвикальных кист при болезни Фабри многократно описано в литературе, и рассматривается как характерная черта этого заболевания

Ries M, Bettis KE, Choyke P et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66:978–982

Glass RB, Astrin KH, Norton KI et al. Fabry disease: renal sonographic and magnetic resonance imaging findings in affected males and carrier females with the classic and cardiac variant phenotypes. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:158–168

Azancot MA, Vila J, Dominguez C et al. Multiple parapelvic cysts in Fabry disease. *Nefrologia* 2016; 36:310–312 Sayer JA, Haslam P, Brennan P. Parapelvic cysts leading to a diagnosis of Fabry disease. *Kidney Int* 2008; 74:1366 Pisani A, Daniele A, Di Domenico L et al. Late diagnosis of Fabry disease caused by a denovo mutation in a patient with end stage renal disease. *BMC Res Notes* 2015; 8:711

Pisani A, Riccio E, Cianciaruso B et al. Simultaneous multicystic kidney and Anderson–Fabry disease: 2 separate entities or same side of the coin. *J Nephrol* 2011; 24:806–808

- ❑ Кисты почек характерны для ряда приобретенных и наследственных заболеваний почек, и обычно являются паренхиматозными

Amis ES. Cysts of the renal sinus. In: Pollack HM (ed). Clinical Urography: An Atlas and Textbook of Urological Imaging. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1990, 1185–119

- ❑ Парапельвикальные кисты, происходящие из структур почечного синуса, вероятно развиваются при вовлечении лимфатических сосудов расположенных в фиброзной или жировой ткани вместе с нервами и другими сосудистыми структурами

- ❑ Предполагается, что окклюзия этих лимфатических сосудов ведет к их дилатации, что и обуславливает образование кист «in loco», но почему это происходит, пока не ясно

Grantham J. Cystic diseases of the kidney. In: Goldman L, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine (21<sup>st</sup>ed) Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000, 628–630

- ❑ Вероятно, имеется какой-то специфический триггерный механизм, поскольку никакие другие заболевания почек, кроме болезни Фабри, не ассоциированы с наличием синусных кист

- ❑ Было высказано предположение о возможной роли гликофинголдипидов в патогенезе образования кист у людей. Основанием послужили экспериментальные данные на knockout моделях поликистозной болезни почек и нефронофтиза у мышей. Было показано, что содержание двух гликофинголопидов - гликозилцерамида (GlcCer) и ганглиозида в почках экспериментальных животных было значительно повышено

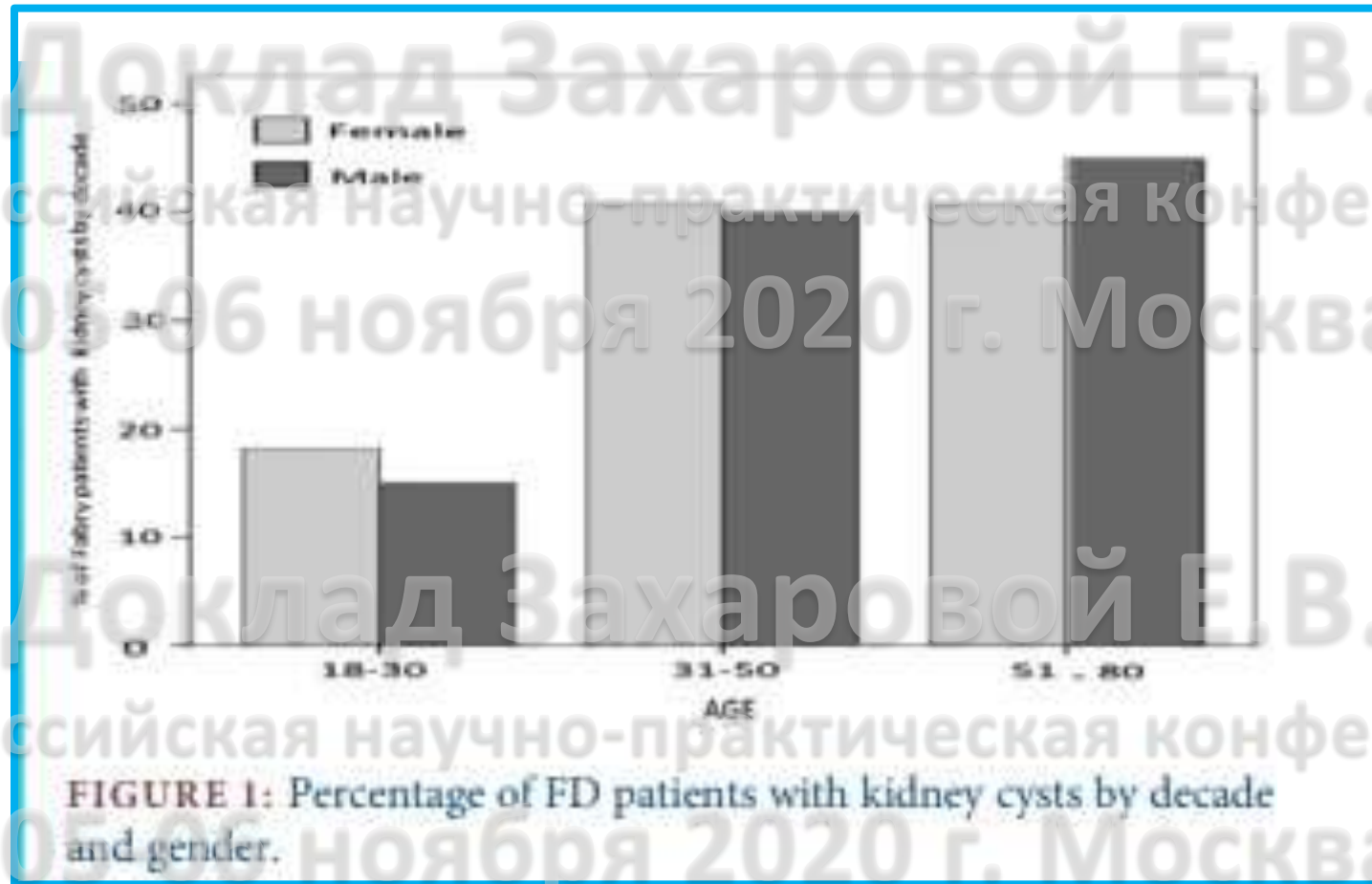
Keyl MJ, Bell RD, Parry WL. Summary of renal lymphatic studies. J Urol 1978;109:325

Chatterjee S, Shi WY, Wilson P et al. Role of lactosylceramide and MAP kinase in the proliferation of proximal tubular cells in human polycystic kidney disease. J Lipid Res 1996; 37:1334–1344

Deshmukh GD, Radin NS, Gattone VH II et al. Abnormalities of glycosphingolipid, 7 sulfatide and ceramide in the polycystic (cpk/cpk) mouse. J Lipid Res 1994; 35:1611–1618

## Парапельвикальные кисты – характерная черта болезни Фабри

Pisoni A et al. NDT 2018 (2): 318-312





- ❑ Многоцентровое исследование показало, что при рутинном УЗИ парапельвикальные кисты выявляются у 29% пациентов с болезнью Фабри, и лишь у 1,1% пациентов с другими заболеваниями почек того же возраста и с такой же функцией почек
- ❑ При выполнении специального УЗ-исследования частота выявления парапельвикальных кист при болезни Фабри достигает 43%
- ❑ Эти результаты дают основания полагать, что при выявлении парапельвикальных кист у пациента с ХБП неуточненной этиологии нефролог должен заподозрить болезнь Фабри, и предпринять целенаправленное клиническое и лабораторное обследование
- ❑ Необходимо отметить, что УЗ-исследование, направленное на выявление парапельвикальных кист требует только экспертного уровня со стороны специалиста УЗИ- диагностики, а вовсе не дорогих и сложных иных методов визуализации
- ❑ Качественное УЗИ почек вполне позволяет дифференцировать парапельвикальные кисты от гидронефроза, поскольку кисты никогда не связаны между собой, что часто наблюдается между группами чашечек при гидронефрозе, а их эхо-прозрачность не прослеживается вниз до мочеточника

# ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХБП

- ❑ Поражение почек при болезни Фабри (вследствие отложения Gb3 в клетках всех типов) характеризуется неуклонным прогрессированием и ведет, в отсутствие лечения, к развитию терминальной стадии поражения почек (тХПН) уже к 3-5 десятилетию жизни

Pisani A, Visciano B, Imbriaco M et al. The kidney's in Fabry disease. Clin Genet 2014; 86:301–309

- ❑ Было показано, что при болезни Фабри у пациентов с далеко зашедшей стадией поражения почек прогрессирование ХБП происходит очень быстро

Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:2102– 2111

- ❑ По данным исследования Национальных Институтов Здоровья США (NIH), включавшего 105 мужчин с «классическим» вариантом болезни Фабри, у всех больных, доживших до 55 лет развилась тХПН

[Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine \(Baltimore\) 2002; 81:122.](#)

- ❑ Исследование Североамериканского регистра (более 2000 пациентов, средний возраст 37-40 лет) - 14% тХПН у мужчин и 2% тХПН у женщин, к 55 годам только 32% не получавших лечение мужчин, и только 19% не получавших лечение женщин, имели впервые выявленную ХБП 2-5 стадии

- ❑ По данным отчета почечного регистра США (USRDS) за 2017 год в США получают диализное лечение 243 пациента с болезнью Фабри. При этом болезнь Фабри является причиной тХПН в 0,03% новых случаев в год

2019 USRDS Annual Data Report. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004; 34(3):236–42.

# Экстраренальные проявления болезни Фабри

Орган/система	Клетки, в которых откладываются депозиты GL-3	Спектр патологических изменений
<b>Сердце</b>	Кардиомиоциты, клетки проводящей системы, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фиброциты клапанов	Гипертрофическая кардиомиопатия, ХСН, стенозы или сужение эпикардальных сосудов, коронарный вазоспазм, стенокардия, нарушения ритма, тромботические и тромбоэмболические осложнения
<b>Нервная система</b>	Нейроваскулярные эндотелиальные клетки, vasa vasorum, нейроны центральной и периферической нервной системы,	Ишемические повреждения и метаболические нарушения, ведущие к функциональному разрыву нейронных связей, потере миелиновых и немиелиновых волокон, ишемической мультифокальной лейкоэнцефалопатии, эктазии крупных сосудов, акропарестезии, боли, инсульты, транзиторные ишемические атаки, гипогидроз, диарея, вазомоторная нестабильность, головокружения
<b>Кожа</b>	Сосудистые эндотелиальные клетки, фибробласты, перинериум, потовые железы, эпителий	Расширение капилляров эпидермиса и дермы, сужение мелких сосудов вокруг потовых желез, ангиокератомы, снижение потоотделения, непереносимость жары/холода
<b>Глаза</b>	Эпителиальные клетки роговицы и хрусталика, сосудистые эндотелиальные клетки	Ангиоидные полосы роговицы, васкулопатия конъюнктивы и ретины, окклюзия центральной артерии сетчатки, уменьшение слезоотделения
<b>Легкие</b>	Эпителиальные клетки дыхательных путей, сосудистые эндотелиальные и гладкомышечные клетки	Сужение дыхательных путей, капиллярный блок
<b>ЖКТ</b>	Сосудистые эндотелиальные и перителиальные клетки, гладкомышечные клетки, нервные ганглии тонкого кишечника, малые нейроны и клетки перинеума	Сужение мелких мезентериальных сосудов, тошнота, рвота
<b>ЛОР-органы</b>	Сосудистые эндотелиальные и гладкомышечные клетки, клетки ганглиев	Сужение или окклюзия кохлеарных сосудов, ишемическая слуховая нейропатия

Natalie Jansen Street, Michael S Yi, Laurie A Bailey, R J Hopkin. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. *Genetics in Medicine* (2006)

Robert J Hopkin, John Bissler and Gregory A Grabowski. Comparative evaluation of  $\alpha$ -galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease. *Genetics in Medicine* (2003)

Christine M Eng, Dominique P Germain et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine* (2006)

**Спектр заболеваний с поражением почек, сердца, кожи, центральной и периферической нервной системы, органов зрения и слуха, ЖКТ, легких, требующих дифференциальной диагностики с болезнью Фабри:**

Антифосфолипидный синдром

- Первичный АФС
- СКВ с АФС

Системный амилоидоз

- AL амилоидоз

Васкулиты

- АНЦА-ассоциированные
- Криоглобулинемический
- Геморрагический

**За диагнозом «хронический гломерулонефрит», установленным без морфологической верификации, может скрываться болезнь Фабри**

Необходимо обследовать пациента на болезнь Фабри, если у него имеет место сочетание следующих факторов и симптомов:

### Со стороны почек

- Члены семьи на диализе в возрасте до 55 лет
- Необъяснимые поражения почек: парапальвикальные кисты, протеинурия, нарушение функции почек

### Прочие

- Нейропатия
- Гипогидроз
- Непереносимость жары/холода
- Необъяснимые желудочно-кишечные расстройства, похожие на синдром раздраженного кишечника
- Необъяснимая кардиомиопатия (особенно гипертрофия левого желудочка), аритмии, клапанные аномалии
- Воронковидная ретинопатия/помутнение роговицы
- Ангиокератомы/телеангиоэктазии

Bekri S, et al. Nephron Clin Pract. 2005;101:c33–c8;  
Desnick RJ, et al. Ann Intern Med. 003;138:338–346;  
Gaspar P, et al. BMC Med Genet. 2010;11:19;  
Germain DP. Orph J Rare Dis. 2010;5:30;  
Ginsberg L. et al. Pract Neurol 2005;5:110–113;  
Nakao S, et al. Kidney Int. 2003;64:801–807;  
Porsch DB, et al. Ren Fail. 2008;30:825–830;  
Terryn W, et al. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:294–300;  
Yousef Z, et al. Eur Heart J. 2013;34:802–808;  
Zarate YA and Hopkin RJ. Lancet. 2008;372:1427–1435

- ❑ Целью лечения при нефропатии при болезни Фабри, в зависимости от состояния отдельных пациентов, является предотвращение развития протеинурии, стабилизация альбуминурии, или предотвращение либо отдаление прогрессирования протеинурии, стабилизация почечной функции и замедление прогрессирования ХБП до терминальной стадии
- ❑ Стабилизация функции почек достигается если у пациента наклон кривой потери СКФ  $\leq 1-3$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup>/год; потеря до 1 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>/год считается нормальной
- ❑ Прогрессирование поражения почек происходит если ежегодная потеря СКФ составляет  $> 3$ мл/мин/1.73м<sup>2</sup>, и прогрессирование считается быстрым если скорость его составляет  $> 5$ мл/мин/1.73м<sup>2</sup>

KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013; Suppl3:1–150

05-06 ноября 2020 г. Москва

❑ Влияние ФЗТ на СКФ весьма вариабельно

❑ У некоторых пациентов терапевтической цели достичь не удастся, поскольку у них к моменту начала ФЗТ имеется далеко зашедшее тканевое повреждение

❑ Например, пациенты с одинаковой исходной стадией ХБП и одинаковым уровнем альбуминурии могут отвечать на оптимальную ФЗТ по разному, в зависимости от степени повреждения почечной ткани до начала лечения

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015; 52:353–358

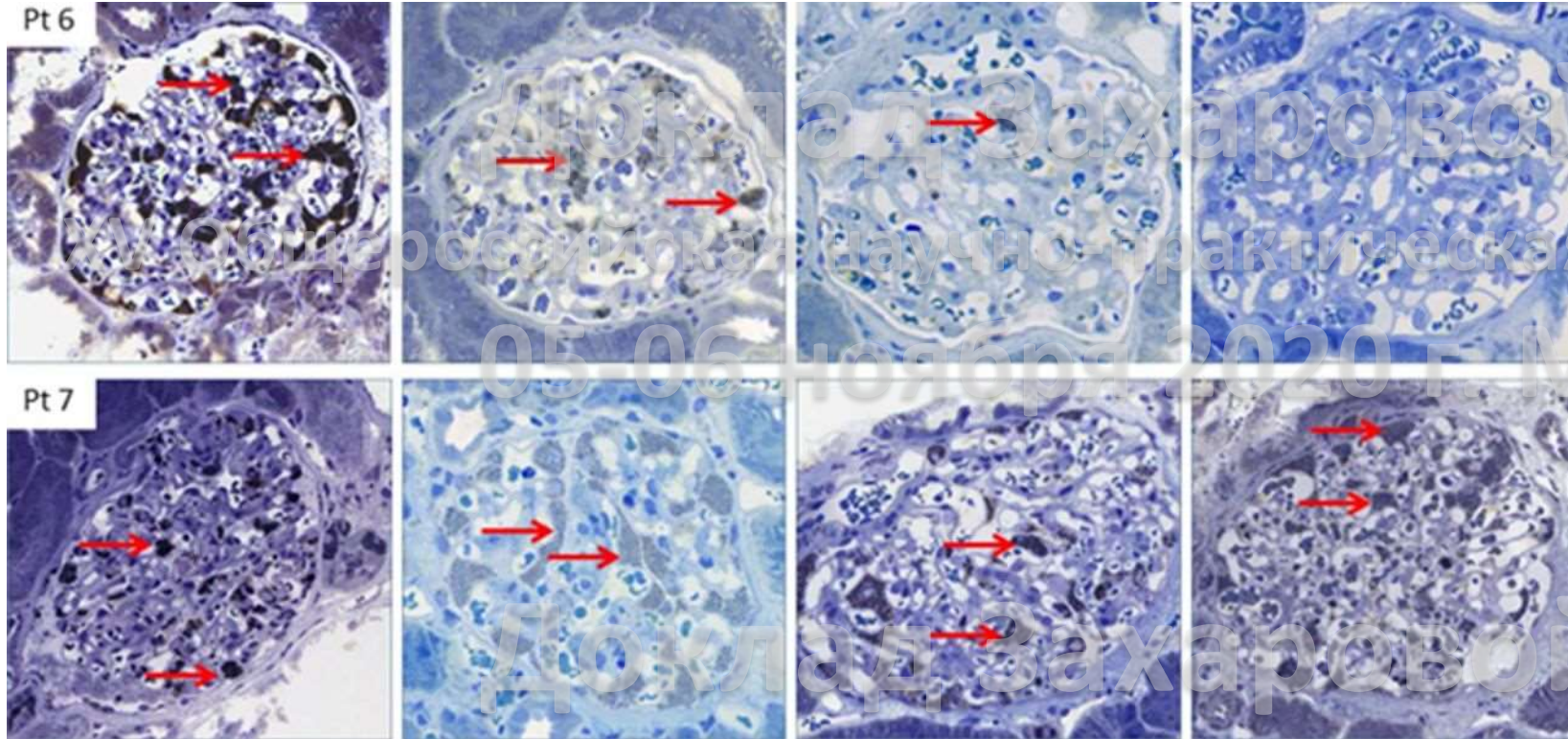
❑ По данным нефробиопсий было показано, что ФЗТ оказывает эффект в элиминации депозитов Gb-3 из различных клеток почек, но в большей степени это касается подоцитов

Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. Kidney Int 2002; 62:1933–1946

❑ В наблюдательном исследовании было показано, что клиренс Gb-3 из подоцитов может быть достигнут у молодых пациентов, но это зависит от кумулятивной дозы ФЗТ

Tøndel C, Bostad L, Larsen KK et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2013; 24:137–148

## Нефропатия Фабри, эффект ФЗТ



- Дозо-зависимый клиренс GL3 из подоцитов (красные стрелки) у двух братьев с классическим вариантом болезни Фабри
- ФЗТ была начата одновременно, в возрасте 13 и 15 лет
- Биопсия почки перед началом ФЗТ (левый столбец, верхняя и нижняя строки – младший и старший братья соответственно)
- Далее – через 3, 7 и 13 лет ФЗТ
- У младшего брата (верхняя строка) получавшего более интенсивный режим ФЗТ, подоциты полностью очистились от GL3
- У старшего брата (нижняя строка), получившего меньшую кумулятивную дозу ФЗТ, накопление GL3 в подоцитах сохранялось почти без изменений [Skrunes *et al.*]



- ❑ Важным дополнением являются данные, показывающие что ФЗТ в сочетании с ингибированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы предотвращает прогрессивное снижение функции почек, по крайней мере у молодых пациентов, у которых нет значимой протеинурии
- ❑ Эти результаты показывают, что раннее начало лечения с применением ФЗТ и блокады РААС при болезни Фабри имеет критически важное значение

Madsen CV, Granqvist H, Petersen JH et al. Age related attrition of renal function in Fabry disease patients on enzyme replacement treatment: Longterm observation in a nationwide, family-screened, cohort based on CrEDTA clearance compared with a renal healthy population. Nephrol Dial Transplant 2019; 34:1525–1533

## Рекомендации по ведению болезни Фабри с поражением почек у взрослых

	Рекомендации
<b>Диагноз и обследование</b>	
Подтверждение диагноза	Подтверждение диагноза болезни Фабри (анализ активности фермента у мужчин и выявление мутации у женщин)
	СКФ <90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (ХБП 1-5 стадии)
	Протеинурия: альбуминурия >30 мг/сут или >30 мг/г альбумин/креатинин; протеинурия >300 мг/сут или >300 мг/г белок/креатинин
	Исключение других заболеваний почек (в том числе и выполнение биопсии почки если это требуется для исключения другой патологии)
Биопсия почки	Гистологические изменения могут предшествовать клиническим проявлениям, а их выявление - служить показанием в начале ФЗТ, особенно у детей и молодых взрослых
	Позволяет исключить другие причины поражения почек (особенно при атипичном течении)
	Подтверждает диагноз и позволяет установить стадию повреждения, может использоваться для оценки эффективности терапии
Первоначальная оценка и наблюдение	Определение сывороточного креатинина и расчет СКФ по формуле CKD-EPI
	Для более точной оценки СКФ (если рСКФ >60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) – использование клиренса йогексола или изотопные методы (в зависимости от доступности)
	Стандартная оценка ХБП
	Количественная оценка альбуминурии и протеинурии
	Построение кривой динамики рСКФ

## Рекомендации по ведению болезни Фабри с поражением почек у взрослых

	Рекомендации
<b>Лечение</b>	
Фермент-заместительная терапия	Агалсидаза альфа или бета в рекомендуемых дозах Начало ФЗТ сразу же после установления диагноза у пациентов с отсутствием резидуальной активности или с минимальной резидуальной активностью фермента Начало ФЗТ сразу же после установления диагноза у пациентов с резидуальной активностью фермента, если у них есть признаки поражения почек ФЗТ не приведет к снижению протеинурии (у взрослых)
Контроль протеинурии	Использование иАПФ и/или БРА в дополнение к ФЗТ Титрование дозы до достижения протеинурии <500 мг/сут, даже если АД <130/180 мм рт.ст. Благоприятное воздействие на прогрессирование возможно только при оптимальной дозе ФЗТ
Другие виды лечения	Все аспекты стандартного ведения больных с ХБП применимы к пациентам с поражением почек при болезни Фабри

## Клинические рекомендации по Болезни Фабри : Показания к назначению ферментозаместительной терапии

- Рекомендовано проведение ФЗТ **ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ МУЖСКОГО ПОЛА** после верификации диагноза
- **Рекомендовано ЖЕНЩИНАМ** начинать ФЗТ при наличии следующих клинических проявлений заболевания, снижающих качество жизни и/или, признаки прогрессирующего поражения органов-мишеней:
- ✓ Кризы Фабри и/или резистентная к стандартной терапии рецидивирующая или хроническая невропатическая боль в кистях и стопах и\или
- ✓ Персистирующая протеинурия и\или снижение скорости клубочковой фильтрации <80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и\или
- ✓ Поражение сердца и\или
- ✓ Нарушения мозгового кровообращения и\или ишемические изменения головного мозга



## Клинические рекомендации по Болезни Фабри : Показания к назначению ферментозаместительной терапии

- В Российской Федерации зарегистрировано 2 препарата для ФЗТ БФ – агалсидаза альфа и агалсидаза бета
- В настоящее время исследований, в которых были бы получены убедительные доказательства преимущества (или отсутствия таковых) применения одного из ферментов, нет. Агалсидазу альфа вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели, агалсидазу бета – внутривенно в дозе 1,0 мг/кг один раз в две недели.



Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

Чтобы ФЗТ была эффективна и повлияла на качество и продолжительность жизни, она должна быть начата своевременно, а значит – диагноз должен быть поставлен как можно раньше

При наличии протеинурии (даже умеренной) не стоит ограничиваться формальным диагнозом «хронический гломерулонефрит»

# ДИАГНОСТИКА МЕТОДОМ DBS



ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА БОЛЕЗНЬ ФАБРИ  
ПРОВОДИТСЯ ДИАГНОСТИКА  
МЕТОДОМ СУХОГО ПЯТНА КРОВИ –  
**БЕСПЛАТНО!**

A detailed view of the 'Whisper 300™ Specimen Collection Paper' form. It includes fields for Patient Surname, Patient Forename, Date of Birth, Sex (M/F), Date of Collection, Patient Identification Number, Requesting Physician, Hospital Name, Address, Country, Telephone, and E-mail. At the bottom, there are checkboxes for 'Test Requested' for Fabry Disease, Pompe Disease, Gaucher Disease, and MPS I. The form also features a biohazard symbol, CE mark, and the number 10299818.

**Активность кислой  $\alpha$ -галактозидазы А  
или измерение уровня Lyso-GL3 в сухих  
пятнах крови (тест DBS)**

- DBS – высокочувствительный и высокоселективный тест
- DBS прост в исполнении

При снижении активности фермента или повышении Lyso-GL3 диагноз подтверждается **молекулярно-генетическим методом:**  
определение мутации гена GLA

# КАК ОТПРАВИТЬ ОБРАЗЕЦ НА ДИАГНОСТИКУ БОЛЕЗНИ ФАБРИ?

**01.** Получить DBS-бланки для взятия сухих пятен крови и бланки информированных согласий от сотрудника компании, позвонив на горячую линию

**02.** Взять образцы крови методом DBS и информированное согласие у пациента

**03.** Передайте DBS-бланк и информированное согласие курьеру, предварительно позвонив на горячую линию для подтверждения адреса



Телефон горячей линии

**8-800-100-24-94**

Результаты исследований будут высланы удобным Вам способом