

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО и XIX
Международная школ-семинар по нефрологии (СМЕ)
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге 5-7 ноября 2020 г.

<https://conf.nephron.ru>

«СОМАТИЧЕСКИЕ МАСКИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ. ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ФАБРИ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ»

ЖУРАВЛЁВА ЛЮДМИЛА ЮРЬЕВНА

ЗАВ. ОТДЕЛЕНИЕМ НЕФРОЛОГИИ ГБУЗ «ЧОКБ»,

ГЛАВНЫЙ ВНЕШТАТНЫЙ НЕФРОЛОГ

ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

6 ноября 2020 г.

Материал подготовлен в рамках осуществления научной деятельности при поддержке компании Санофи.
Информация предназначена исключительно для медицинских работников

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

E75.2 – Другие сфинголипидозы (болезнь Фабри)

- БОЛЕЗНЬ ФАБРИ ИЛИ БОЛЕЗНЬ АНДЕРСОНА - ФАБРИ – НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, ОТНОСЯЩЕЕСЯ К ГРУППЕ ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЗНАЧИТЕЛЬНЫМ СНИЖЕНИЕМ АКТИВНОСТИ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ ФЕРМЕНТА А-ГАЛАКТОЗИДАЗЫ А.
- ДЕФИЦИТ ФЕРМЕНТА ПРИВОДИТ К НАКОПЛЕНИЮ ГЛОБОТРИАОЗИЛЦЕРАМИДА И РОДСТВЕННЫХ ГЛИКОФОСФОЛИПИДОВ В ЛИЗОСОМАХ КЛЕТОК РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ, ВКЛЮЧАЯ СЕРДЦЕ, ПОЧКИ, НЕРВНУЮ СИСТЕМУ И ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ.
- БЕЗ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ СМЕРТЕЛЬНЫЙ ИСХОД, КАК ПРАВИЛО, НАСТУПАЕТ НА 4-5М ДЕСЯТИЛЕТИИ ЖИЗНИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ, ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- БФ ОТНОСИТСЯ К ЛБН, ПОДГРУППЕ СФИНГОЛИПИДОЗОВ. С КЛИНИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВЫДЕЛЯЮТ ДВЕ ФОРМЫ БФ – КЛАССИЧЕСКУЮ (ДЕБЮТ В ЛЮБОМ ВОЗРАСТЕ, МУЛЬТИСИСТЕМНОЕ ПОРАЖЕНИЕ) И НЕКЛАССИЧЕСКУЮ (ПОЗДНЕЕ НАЧАЛО, ИЗОЛИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ОДНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ: ГОЛОВНОГО МОЗГА, СЕРДЦА ИЛИ ПОЧЕК)

ОТКРЫТИЕ БОЛЕЗНИ АНДЕРСОНА - ФАБРИ



1898 г. – описание классического фенотипа в журналах по дерматологии

Болезнь Фабри независимо друг от друга описали

- Йоханнес Фабри в Германии
- Уильям Андерсон в Англии

- Фабри описал 13-летнего мальчика с нодулярной пурпурой, у которого впоследствии развилась альбуминурия.

- Андерсон описал 39-летнего мужчину с ангиокератомой, протеинурией, деформациями пальцев рук, варикозным расширением вен и лимфоотеклом

-Также известна, как диффузная универсальная ангиокератома туловища (*angiokeratoma corporis diffusum universale*), болезнь Фабри, болезнь Андерсона-Фабри

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БОЛЕЗНИ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ МИРА ВАРЬИРУЕТ В ШИРОКИХ ПРЕДЕЛАХ ОТ 1 НА 117000 ДО 1 НА 476000 НАСЕЛЕНИЯ
- ЧАСТОТА НОВЫХ СЛУЧАЕВ БОЛЕЗНИ ФАБРИ, ОЦЕНЕННАЯ НА ВЫБОРКАХ НОВОРОЖДЕННЫХ МАЛЬЧИКОВ, ПО СНИЖЕНИЮ АКТИВНОСТИ А-ГАЛАКТОЗИДАЗЫ А СОСТАВИЛА:
 - - В ИТАЛИИ - 1:3100
 - - В ТАЙВАНЕ - 1:2400
- В РОССИИ ДОЛЖНО ПРОЖИВАТЬ БОЛЕЕ 5000 ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ФАБРИ



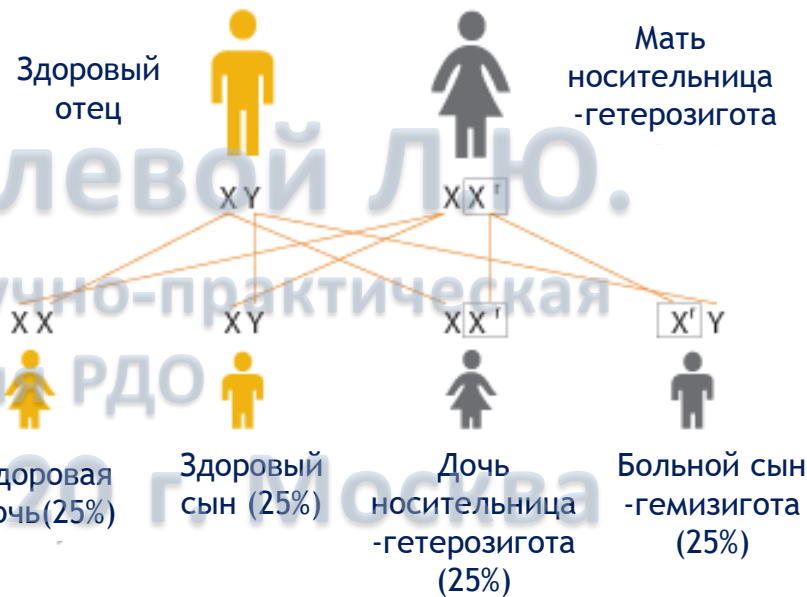
Локус: Xq22.1

Ген: α-галактозидазы А (*GLA*)

Около 600 мутаций.

Большинство из них уникальны для каждой семьи.

Тип мутации	Количество мутаций
Миссенс/нонсенс	416
Нарушение сплайсинга	32
Нарушение регуляции	1
Маленькие делеции	83
Маленькие инсерции	31
Маленькие индел	8
Крупные делеции	19



Инактивация X-хромосомы и болезнь Фабри

Доклад Журавлевой Л.Ю.

Из-за **X-сцепленного наследования** болезни Фабри, исторически, гетерозиготные женщины описывались как бессимптомные носители.

Однако реальные фенотипические проявления показали, что у женщин проявляется гетерогенный клинический спектр симптомов, **варьирующийся** от бессимптомного проявления до степени тяжести сопоставимой таковой у мужчин.

29 %

пациенток - носителей **мутации в гене GLA**
имеют симптомы болезни
Фабри

Инактивация X-хромосомы и болезнь Фабри

Доклад Журавлевой Л.Ю.

XV Общероссийская научно-практическая

Гетерогенность спектра клинических проявлений у пациенток с болезнью Фабри связана со случайным характером инактивации X-хромосом, одна из которых несет мутацию, а другая нет

05-06 ноября 2020 г. Москва

Мозаичность инактивации X-хромосомы у пациенток с болезнью Фабри приводит к снижению активности α -галактозидазы в разных тканях:

16/53 (**30.2%**) кровь, 10/52 (**19.2%**) эпителий щек, 14/49 (**28.6%**) в моче, и 12/52 (**23.1%**) клетки кожи

Этиопатогенез болезни Фабри

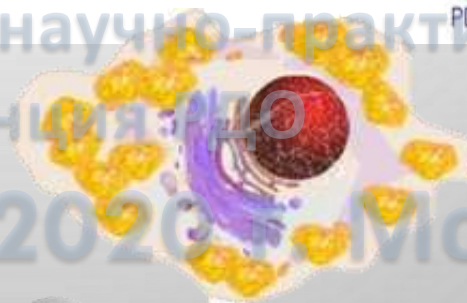
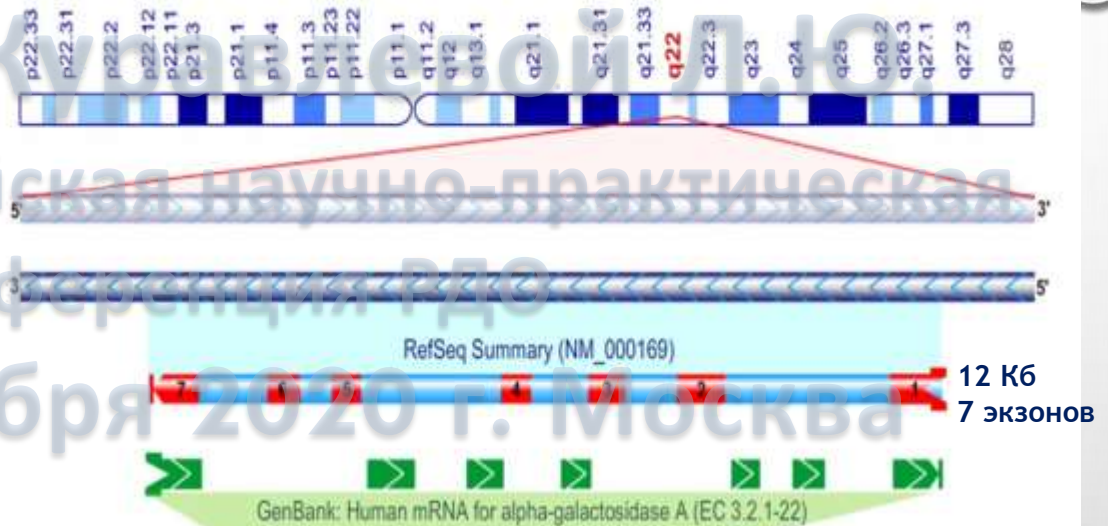
Наследственное заболевание из группы лизосомных болезней

Мутации в гене
 α -галактозидазы А (*GLA*)

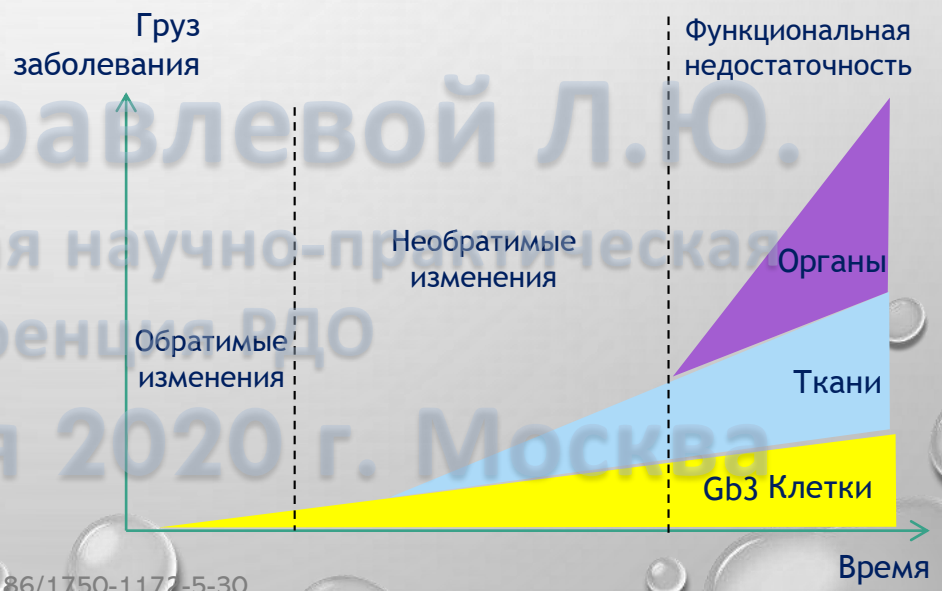
Нарушение структуры,
функции фермента

Отсутствие или
недостаточность фермента

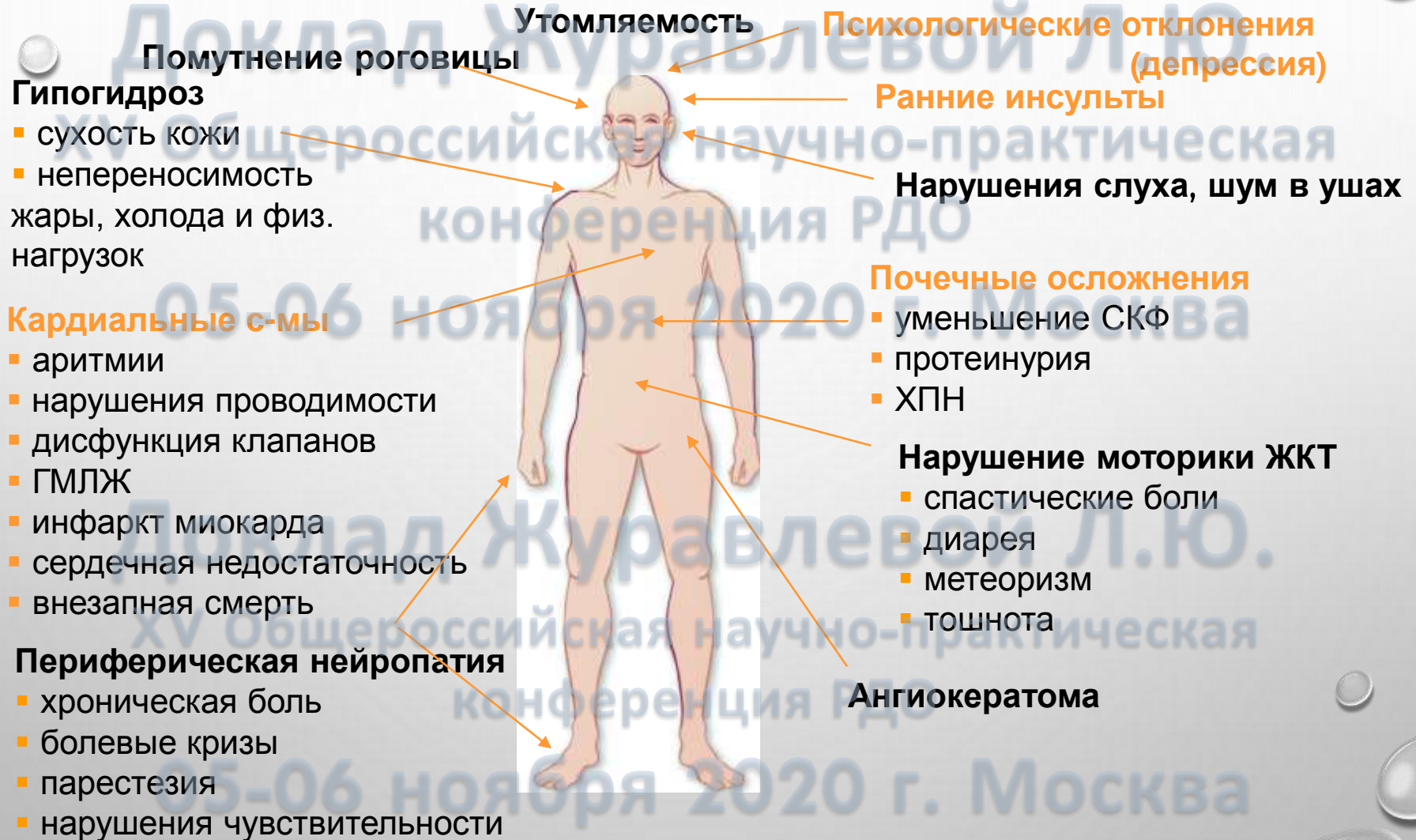
Накопление
гликосфинголипидов
(глоботриаозилцерамид Gb3) в
лизосомах клеток органов-
мишеней (сосуды, нервные
узлы, сердце, почки,
роговица...) и нарушение их
функции



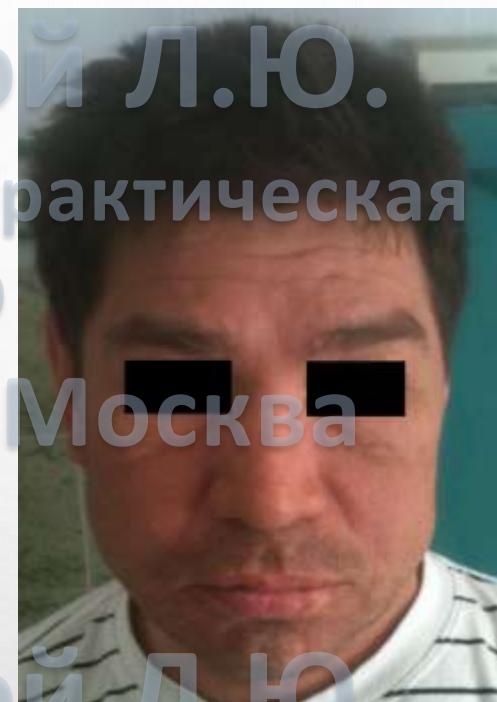
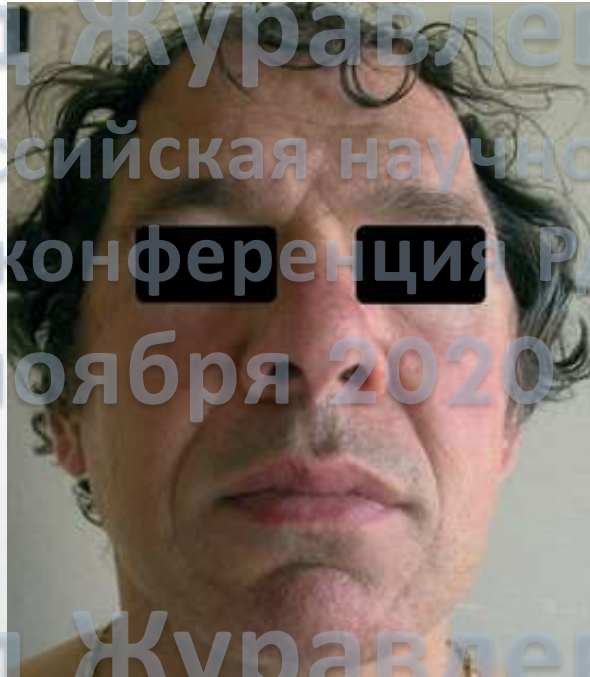
- тяжелое мультисистемное заболевание;
- клиническое течение гетерогенно и вариабельно, особенно у женщин;
- манифестация в возрасте 3-10 лет, у девочек позже, чем у мальчиков;
- прогрессирующее хроническое течение;
- средняя продолжительность жизни больных мужчин – 40-50 лет



Клинические проявления болезни Фабри у взрослых



ЛИЦЕВОЙ ДИЗМОРФИЗМ



- Утопленный лоб, густые брови, выступающие надбровные дуги
- Широкая переносица, грушевидный нос
- Грубые черты лица, полные губы
- Ротированные назад уши, прогнатизм

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

• АНГИОКЕРАТОМЫ

- ВСТРЕЧАЮТСЯ У 66% БОЛЬНЫХ МУЖЧИН И У 36% ЖЕНЩИН С БОЛЕЗНЬЮ ФАБРИ
- ПРЕДСТАВЛЕНЫ ЧЕТКО ОГРАНИЧЕННЫМИ ПАПУЛАМИ КРАСНОГО, ТЕМНО-КРАСНОГО, БОРДОВОГО, ЛИЛОВОГО ИЛИ СИНЕ-ЧЕРНОГО ЦВЕТА РАЗМЕРОМ 0,2 – 1,0 СМ.
- НЕ БЛЕДНЕЮТ ПРИ НАДАВЛИВАНИИ
- ОБЫЧНО РАСПОЛОЖЕНЫ СИММЕТРИЧНО В ПАХОВОЙ ОБЛАСТИ, НА ЯГОДИЦАХ, БЕДРАХ И В ОБЛАСТИ ПУПКА, НА ЛАДОНЯХ
- МОГУТ ВОЗНИКНУТЬ АНГИОЭКТАЗИИ В СЛИЗИСТОЙ РТА И КОНЬЮНКТИВЕ
- АНГИОКЕРАТОМЫ ПРОЯВЛЯЮТСЯ В ДЕТСТВЕ И ПОСТЕПЕННО С ГОДАМИ УВЕЛИЧИВАЮТСЯ В КОЛИЧЕСТВЕ И РАЗМЕРАХ
- ЕДИНИЧНЫЕ АНГИОКЕРАТОМЫ МОГУТ ПРИОБРЕТАТЬ ВИД ЕДИНИЧНОЙ АНГИОКЕРАТОМЫ, САРКОМЫ КАПОШИ, ПИОГЕННОЙ ГРАНУЛЕМЫ, ПИГМЕНТИРОВАННОГО БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА, В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ МЕЛАНОМУ.



Доклад Журавлевой Л.Ю.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

Доклад Журавлевой Л.Ю.

XV Общероссийская научно-практическая

АНГИОКЕРАТОМЫ

05-06 ноября 2020 г. Москва

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Доклад Журавлевой Л.Ю.

XV Общероссийский конгресс офтальмологов
05-06 ноября 2020 г. Москва

Специфическое «мутовчатое» помутнение роговицы (так называемая «воронкообразная» кератопатия или *cornea verticillata*) – частый симптом в детской и подростковой популяции пациентов с БФ. Его можно обнаружить в возрасте 4-5 лет. Такая специфичность делает возможным предположить наличие БФ на ранней стадии.

Такие изменения, как помутнение хрусталика в виде радиальной задней субкапсулярной катаракты - «катаракты Фабри» и двусторонней передней капсулярной и подкапсулярной катаракты редко встречаются у детей и являются патогномоничными симптомами у взрослых больных.

Доклад Журавлевой Л.Ю.

XV Общероссийский конгресс офтальмологов
05-06 ноября 2020 г. Москва

05-06 ноября 2020 г. Москва

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

ВЫДЕЛЯЮТ 2 ОСНОВНЫХ ТИПА БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ:

• ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

– ЛОКАЛИЗОВАНА В ЛАДОННЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ КИСТЕЙ И ПОДОШВЕННЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ СТОП

- АКРОПАРЕСТЕЗИИ ОЩУЩАЮТСЯ КАК ЖЖЕНИЕ, ПОКАЛЫВАНИЕ, БОЛЬ И НЕПРИЯТНЫЕ ОЩУЩЕНИЯ

• КРИЗЫ ФАБРИ

- ВОЗНИКАЮТ ЭПИЗОДИЧЕСКИ, МОГУТ ДЛИТЬСЯ ОТ НЕСКОЛЬКИХ МИНУТ ДО НЕСКОЛЬКИХ НЕДЕЛЬ
- БОЛИ ЛОКАЛИЗУЮТСЯ В КИСТЯХ И СТОПАХ И ИРРАДИИРУЮТ ПРОКСИМАЛЬНО
- ТРИГГЕРАМИ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗМЕНЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА, ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ, УСТАЛОСТЬ, СТРЕСС, ИЗМЕНЕНИЯ ПОГОДЫ
- МОГУТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ ЛИХОРАДКОЙ НЕОБЪЯСНИМОГО ХАРАКТЕРА
- ОПИСЫВАЮТСЯ КАК ИНТЕНСИВНАЯ, МУЧИТЕЛЬНАЯ, ИСТОЩАЮЩАЯ БОЛЬ
- НЕ КУПИРУЕТСЯ ВВЕДЕНИЕМ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ



05-06 ноября 2020 г. Москва

¹Schiffmann et al 2002, Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*;91:48-52

²Torvin Moller et al 2007, Neurological manifestations in Fabry's disease *Nat Clin Pract Neuro*;3:95-106

ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОПАТИИ ТОНКИХ ВОЛОКОН

Дисфункция вегетативной нервной системы

- Нарушения моторики ЖКТ
 - постпрандиальные спастические боли и вздутие живота
 - периодически возникающая диарея
 - чувство быстрого насыщения
 - тошнота и рвота
 - потеря в весе
- Гипогидроз
- Нарушение продукции слюны и слезной жидкости
- Нарушения цереброваскулярного кровотока
- Снижение ортостатического сердечно-сосудистого контроля

ПОЗДНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Доклад Журавлевой Л.Ю.

- Транзиторные ишемические атаки
- Ранний инсульт
- Гемипарез
- Гемиплегия
- Полинейропатия
- Диплопия
- Нистагм
- Дизартрия
- Тошнота/рвота
- Головокружение
- Головная боль
- Гемиатаксия
- Нарушение походки

Доклад Журавлевой Л.Ю.

XV Общероссийская научно-практическая
конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

¹Schiffmann et al 2002, Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*;91:48-52

²Torvin Moller et al 2007, Neurological manifestations in Fabry's disease *Nat Clin Pract Neuro*;3:95-106

Сосудистая недостаточность головного мозга

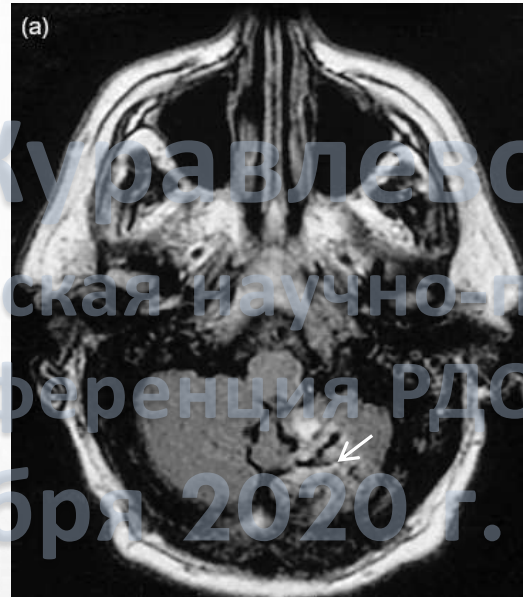
Транзиторные ишемические атаки, ишемические или геморрагические инсульты

- возраст 20-50 лет;
- гемипарезы;
- дизартрия;
- нистагм;
- диплопия;
- нарушения концентрации внимания

Болезнь малых сосудов

- патологические процессы, которые возникают при поражении малых мозговых артерий и артериол:

- лакунарный инсульт
- поражение белого вещества
- микрокровоизлияния
- большие геморрагии



Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Nov 22;5:30.

Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангиография головного мозга:

Ишемический инсульт, микрокровоизлияния и внутримозговые гематомы, изменения белого вещества (лейкоареоз) и серого вещества (кальцификация заднего таламуса), а также сосудистые мальформации (долихоэктазии в области задних отделов таламуса)

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

- ПЕРВЫЕ СИМПТОМЫ – МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ И ПРОТЕИНУРИЯ ЧАЩЕ ПОЯВЛЯЮТСЯ В ПОДРОСТКОВОМ И ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ, НО МОГУТ ПОЯВИТЬСЯ И НА ПЕРВОМ ДЕСЯТИЛЕТИИ ЖИЗНИ.
- С ВОЗРАСТОМ ПРОТЕИНУРИЯ ПОСТЕПЕННО НАРАСТАЕТ И МОЖЕТ ДОСТИГАТЬ НЕФРОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ, ХОТЯ РАЗВЕРНУТЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ОБЫЧНО НЕ РАЗВИВАЕТСЯ.
- НЕ РЕДКО ОТМЕЧАЮТСЯ КАНАЛЬЦЕВЫЕ НАРУШЕНИЯ.
- ПРОТЕИНУРИЯ НЕ СОПРОВОЖДАЕТСЯ ИЗМЕНЕНИЯМИ МОЧЕВОГО ОСАДКА.
- ПОЗДНЕЕ НАЧИНАЕТСЯ ПОСТЕПЕННОЕ СНИЖЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, КОТОРОЕ ПРИВОДИТ К РАЗВИТИЮ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ХПН).
- ПРОТЕИНУРИЯ – РАННИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СИМПТОМ, ОДНАКО ЕГО ОТСУТСТВИЕ НЕ ИСКЛЮЧАЕТ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

¹Desnick et al 2003, Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Intern Med*;138:338-46

²Ortiz et al Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. 2008; *Nephrol Dial Transplant*;23:1600-7

³Schiffmann et al Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy 2009, *Nephrol Dial Transplant*; 24:2102-11

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

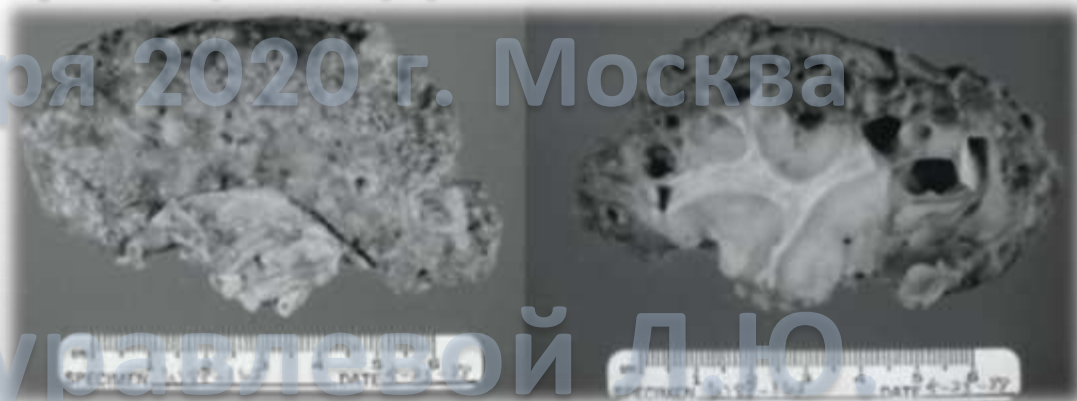
Хроническая болезнь почек

Первичное поражение

- * Накопление GL-3 в нескольких типах клеток почек

Вторичное поражение

- * Протеинурия
- * Гипертрофия подоцитов
- * Гломерулосклероз



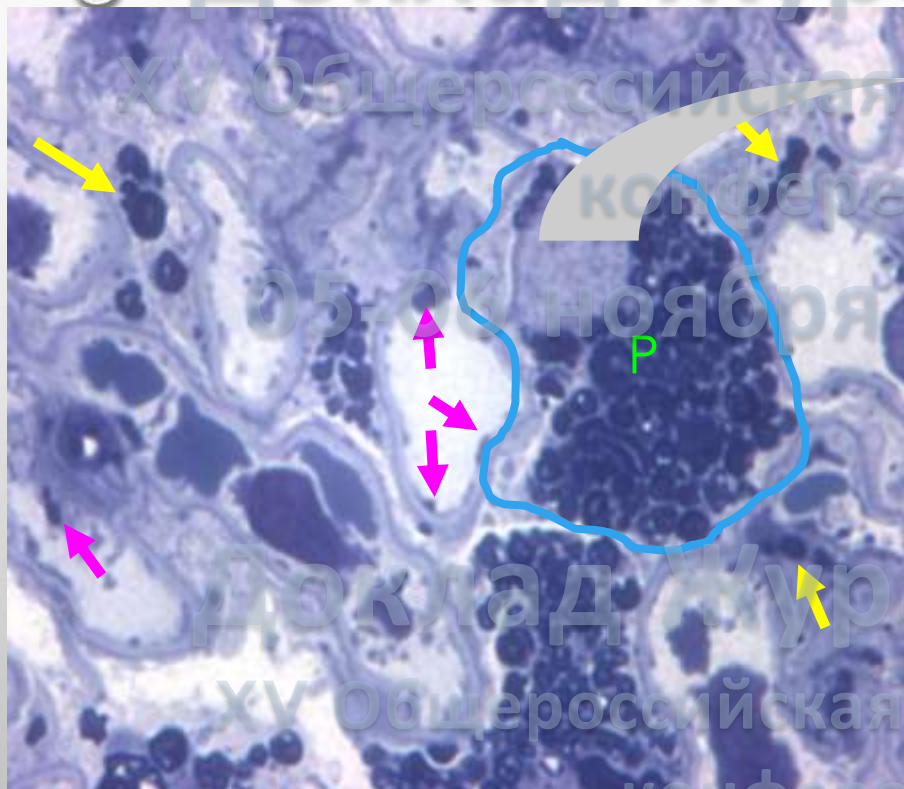
Третичное поражение

- * Хроническая болезнь почек (стадии 3, 4 и 5 ХБП)
- * Воздействие на другие органы в связи с терминальной стадией почечной недостаточности

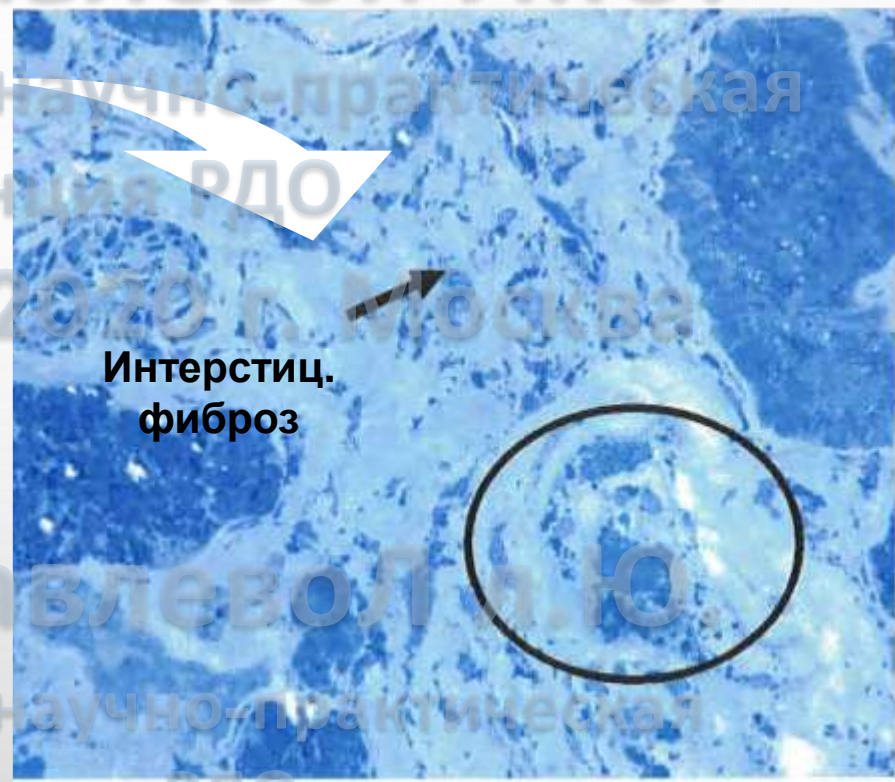
ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Накопление GL-3 в почках ведет к необратимым повреждениям

Доклад Журавлевой Л.Ю.



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



Интерстиц. фиброз

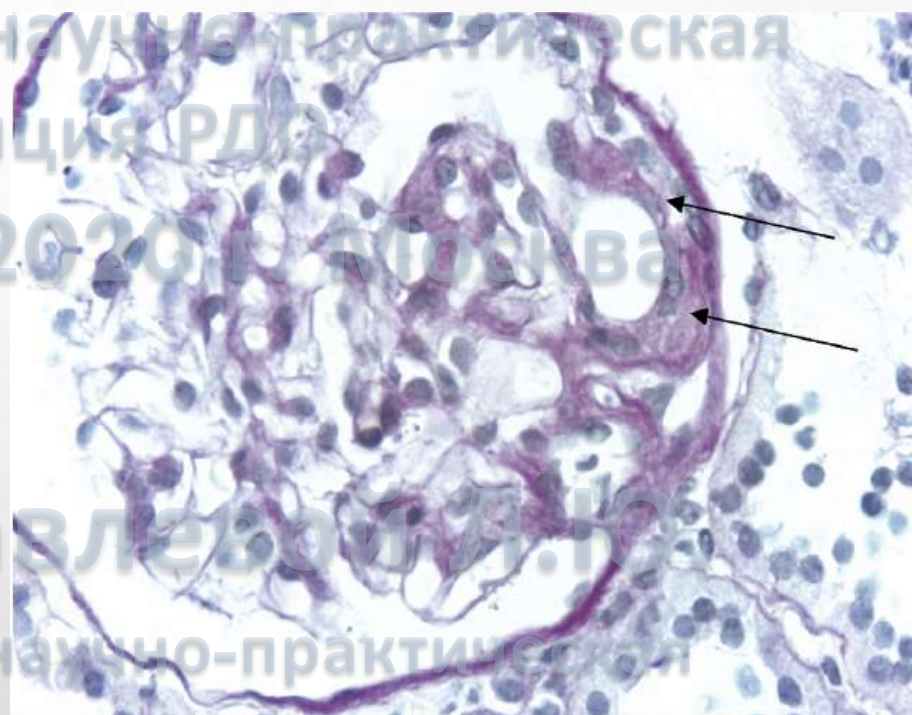
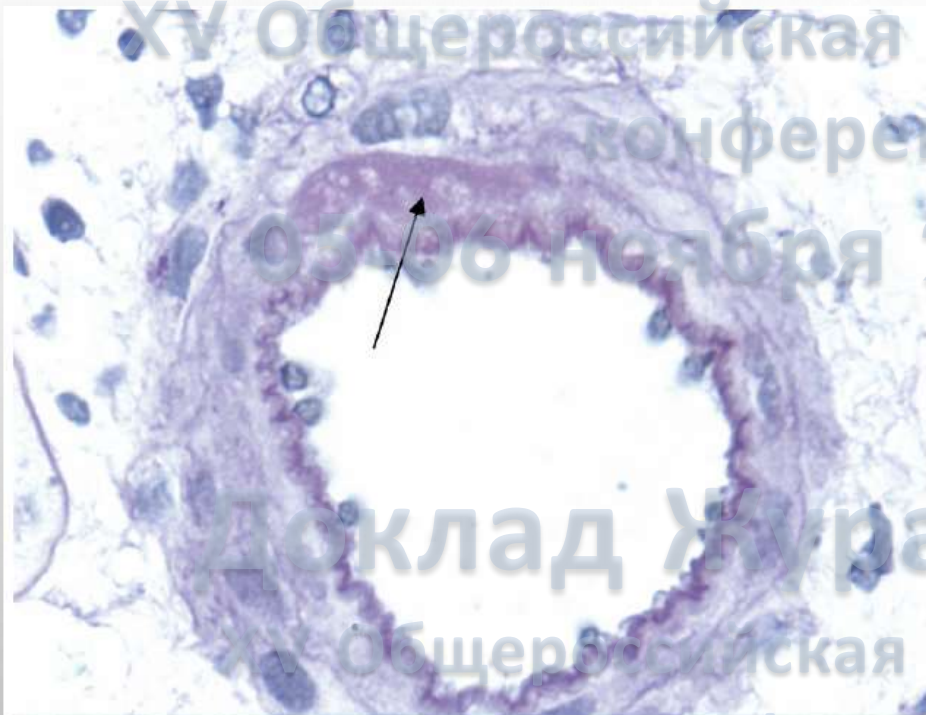
ФСГС

Фокальный сегментарный гломерулосклероз

ВТОРИЧНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Девочка 11 лет

Девочка 14 лет



Утолщение стенки артерии за счет гиалиноподобной массы

Фокальный сегментарный гломерулосклероз

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА

- **НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ЛЕТАЛЬНЫЕ АРИТМИИ**
 - УКОРОЧЕНИЕ ИНТЕРВАЛА PR
 - AV-БЛОКАДЫ
 - НАРУШЕНИЯ РИТМА
 - ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ
- **ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ЛЖ**
 - ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ
 - РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- **СНИЖЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗ.НАГРУЗКЕ**
- **СТЕНОКАРДИЯ, ИНФАРКТ МИОКАРДА**
- **ПОРАЖЕНИЕ КЛАПАНОВ**



Schiffmann et al., 2005

³Schiffmann et al Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy 2009, *Nephrol Dial Transplant*;24:2102-11

Kampmann et al The heart in Anderson–Fabry disease.2002, *Z Kardiol*;91:786-95

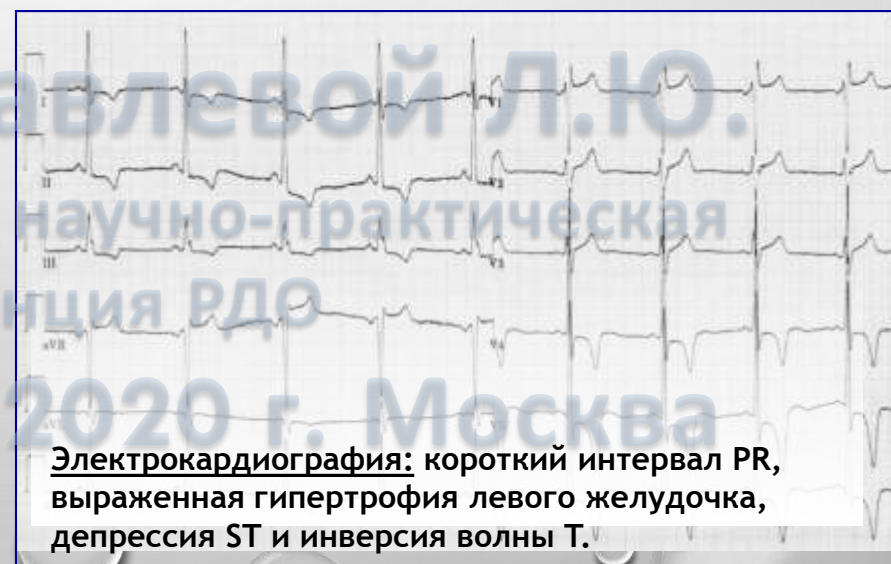
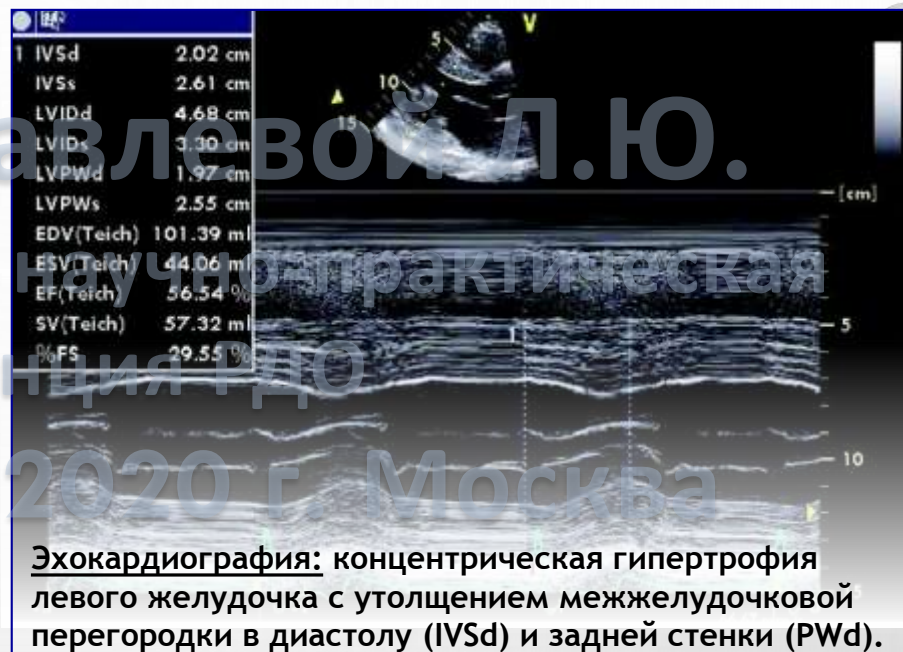
Linhart et al Cardiac involvement in Fabry disease. 2002, *Acta Paediatr Suppl*;91:15-20

Гипертрофия левого желудочка

- у женщин по сравнению с мужчинами симптомы мягче, позже по времени манифестации, темп прогрессии более медленный
- на ранних стадиях -
концентрическое ремоделирование
- чаще гипертрофия симметричная

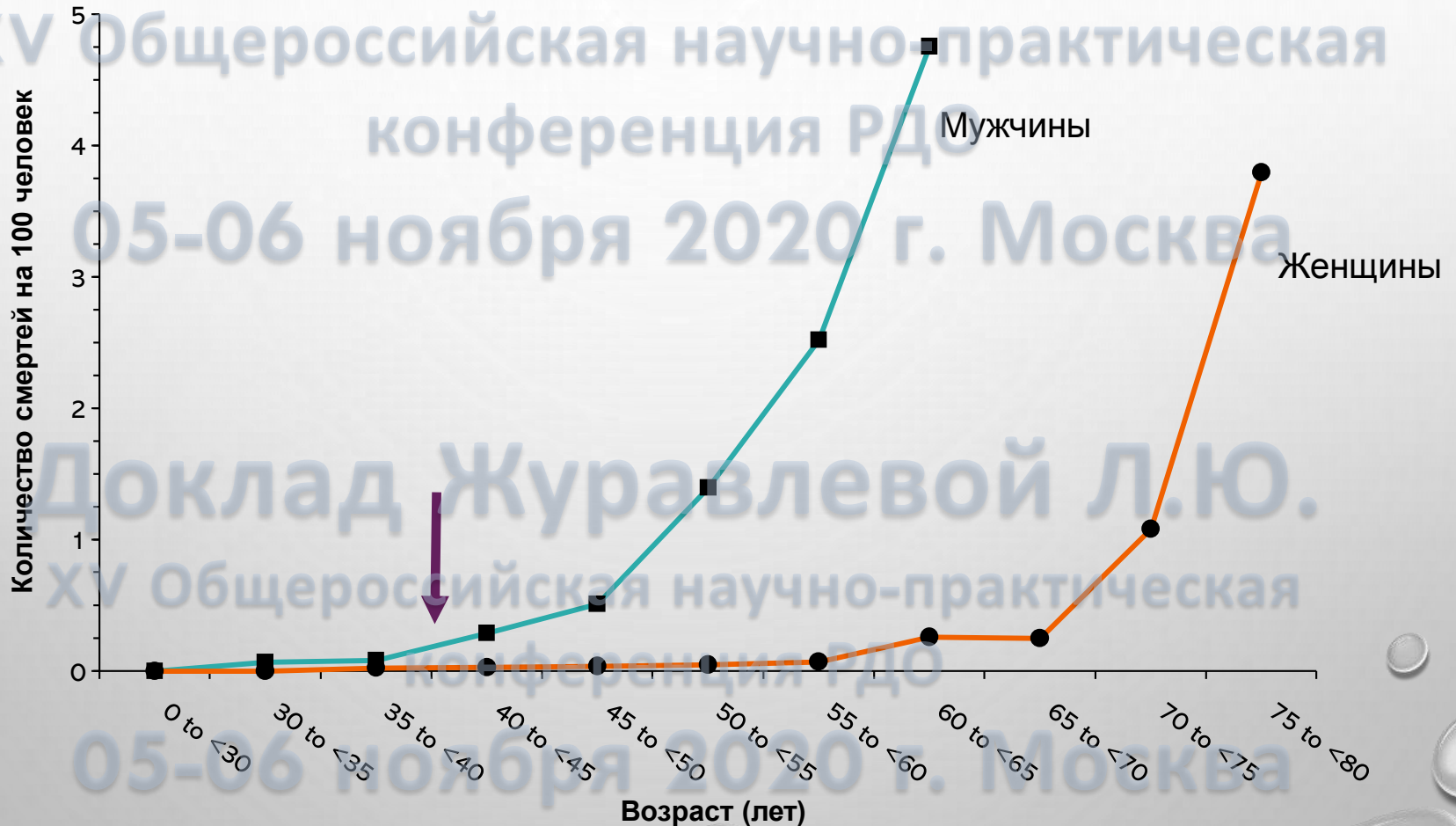


Магнитно-резонансная томография сердца: выраженная диффузная гипертрофия левого желудочка (LV).



ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

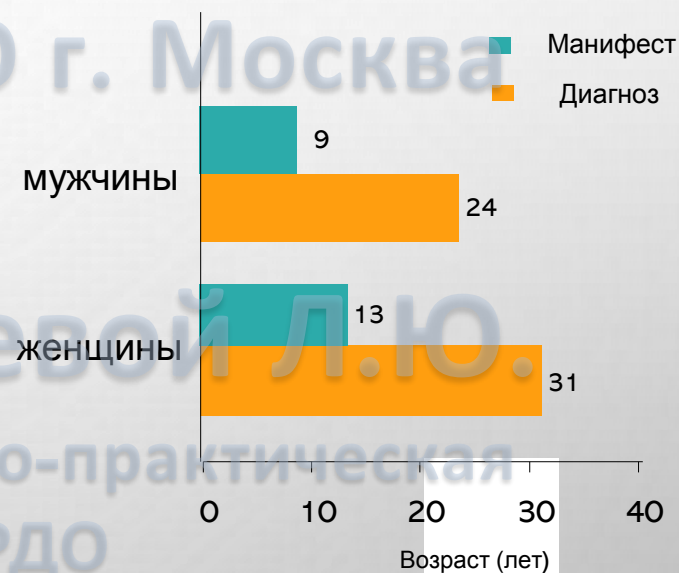
Продолжительность жизни, данные регистра



ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ

- ДЛЯ ПОСТАНОВКИ ПРАВИЛЬНОГО ДИАГНОЗА НЕОБХОДИМО УЧАСТИЕ НЕСКОЛЬКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ
- ОШИБОЧНЫЕ ДИАГНОЗЫ И НЕСВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИВОДЯТ К ПРОГРЕССИРОВАНИЮ НЕОБРАТИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ
- ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА БОЛЕЗНЬ ФАБРИ НЕОБХОДИМЫ:
 - ОПРЕДЕЛЕНИЕ А-GAL А ФЕРМЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ В ЛЕЙКОЦИТАХ, ПЛАЗМЕ, СУХИХ ПЯТНАХ КРОВИ
 - МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Промежуток между манифестом симптомов и постановкой диагноза, Fabry Registry



1Desnick et al 2003, Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Intern Med;138:338-46

2Oqvist et al 2009; NDT; 24:1736-43

3Wilcox et al Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. 2008; Mol Genet Metab; 93:112-28

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА A-GAL A ФЕРМЕНТНЫЙ ТЕСТ, ГЕНОТИПИРОВАНИЕ

Доклад Журавлевой Л.Ю.

- ИЗМЕРЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ A-GAL A-ЭНЗИМА В ЛЕЙКОЦИТАХ ЯВЛЯЕТСЯ ЗОЛОТЫМ СТАНДАРТОМ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ У МУЖЧИН
- У ЖЕНЩИН АКТИВНОСТЬ A-ГАЛАКТОЗИДАЗЫ А МОЖЕТ ОСТАВАТЬСЯ В ПРЕДЕЛАХ НОРМЫ. ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА БОЛЕЗНЬ ФАБРИ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА НЕОБХОДИМО ПРОВЕДЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
- ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА У **ОДНОГО** НОВОГО ПАЦИЕНТА ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВИТЬ, В СРЕДНЕМ, **ПЯТЬ** ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ФАБРИ В ЭТОЙ ЖЕ СЕМЬЕ. СУЩЕСТВЕННУЮ РОЛЬ ИГРАЕТ ТЩАТЕЛЬНЫЙ СБОР СЕМЕЙНОГО АНАМНЕЗА И СОСТАВЛЕНИЕ РОДОСЛОВНОЙ.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Симптоматическое

(обезболивающие препараты, гипотензивная терапия, диализ, трансплантация почек, искусственный водитель ритма, антидепрессанты)

Патогенетическое

Фермент-заместительная терапия

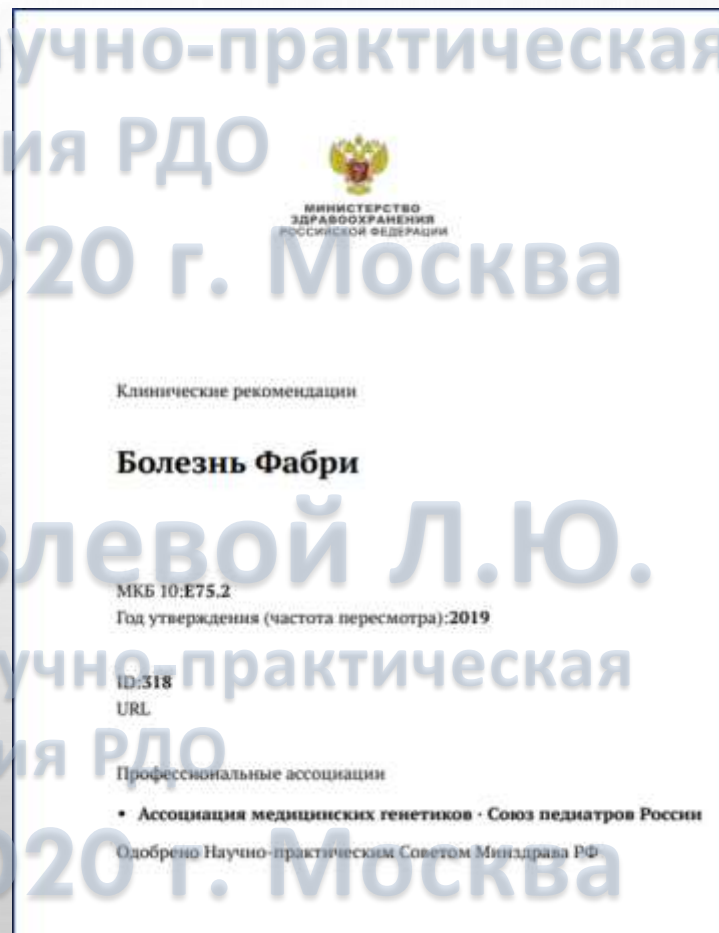
Оптимальное лечение включает в себя как специфическую патогенетическую терапию так и симптоматические методы и лекарственные средства, а также регулярное обследование пациентов врачами нескольких специальностей

Eng et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006;8:539-48

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.

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 м² и/или
 - ✓ Поражение сердца и/или
 - ✓ Нарушения мозгового кровообращения и/или ишемические изменения головного мозга



Клинический случай 1

Пациент З., 1973 года рождения (47 лет)

- Находится на лечении гемодиализом по программе 3 раза в неделю по 4 часа (всего на сегодняшний день проведено сеанса-1853)
- Диагноз при первичном обращении к нефрологу: Хронический пиелонефрит
- Сопутствующие диагнозы: ХБП 5 Д 2005. Вторичная анемия легкой степени. Симптоматическая артериальная гипертензия II ст. Хроническая сердечная недостаточность I, ф.кл. 2. Вторичный гиперпаратиреоз. Системный остеопороз. Хрониодиализ сеансов. Дисметаболическая энцефалопатия 1 степени. Синдром рассеянной неврологической симптоматики.
- Диагноз Болезни Фабри подтвержден в 2014 году в ходе селективного скрининга в отделении нефрологии и гемодиализа ГБУЗ ЧОКБ

ДАННЫЕ АНАМНЕЗА

7 лет: появились парестезии в конечностях, частые подъемы температуры до субфебрильных значений, при обследовании DS: вегетососудистая дистония, пролапс митрального клапана.

•14 лет: выраженное прогрессирование симптомов, боли в кистях и стопах беспокоили регулярно, положительный эффект на фоне приема НПВС и прикладывания кистей и стоп к холодной поверхности.

•18 лет: парестезии стали менее выраженными, присоединился гастроинтестинальный синдром с болями в животе, сопровождающимися срывами стула, субфебрилитет неясной этиологии, плохая переносимость жары, гипогидроз

•Семейный анамнез: мать пациента перенесла 2 инсульта.

ОБЩИЙ СТАТУС

- ГИПЕРСТЕНИЧЕСКИЙ ТИП ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ, НИЗКОРОСЛЫЙ - 160 СМ;
- НИЗКИЙ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ; ВНИМАНИЕ РАССЕЯНО, МЫШЛЕНИЕ ПРИМИТИВНОЕ;
- КОЖА СУХАЯ (АНГИДРОЗ), АНГИОКЕРАТОМЫ НА ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ БЕДЕР, МНОЖЕСТВО КЕЛЛОИДНЫХ РУБЦОВ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И СЕАНСОВ ГЕМОДИАЛИЗА;
- БОЧКООБРАЗНАЯ ГРУДНАЯ КЛЕТКА СУСТАВЫ КИСТЕЙ, СТОП ДЕФОРМИРОВАНЫ;
- НЕ ДОВОДИТ ГЛАЗНЫЕ ЯБЛОКИ НА 2 ММ ВО ВСЕ СТОРОНЫ;
- ДЫХАНИЕ ЖЕСТКОЕ ВО ВСЕХ ОТДЕЛАХ, ХРИПОВ НЕТ;
- ТОНЫ СЕРДЦА ПРИГЛУШЕНЫ, ШУМА НЕТ. АД 140/90 ММ.РТ.СТ;
- ЖИВОТ МЯГКИЙ, БЕЗБОЛЕЗНЕННЫЙ, ГЕПАТОМЕГАЛИЯ 156X140X120 ММ. ПАЛЬПИРУЮТСЯ БУГРИСТЫЕ ПОЧКИ, СИМПТОМ ПОКОЛАЧИВАНИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ С ОБЕИХ СТОРОН; АНУРИЯ (В ТЕЧЕНИИ 7 ЛЕТ).

Результаты обследования

В лаборатории наследственных болезней обмена веществ в Медико-генетическом научном центре г. Москвы в пятнах высушенной крови определено резкое снижение активности альфа- галактозидазы А. Уровень альфа - галактозидазы **0,03** (норма **0,15 – 1,5** нмоль\пятно 45 часов).

МРТ головного мозга: МР - картина множественных очагов демиелинизации в полушариях мозга, единичных мелких участков с кистозной перестройкой вещества мозга в лобных и теменных долях, наружная нормотензивная гидроцефалия.

ЭХОКГ: Выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Сократительная способность миокарда сохранена, ФВ – 56%. Миокард ЛЖ с участками повышенной эхоплотности. Митрально-папиллярная дисфункция с регургитацией 1 степени. Дилатация левых отделов сердца, правого предсердия. Уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана.

Результаты обследования

УЗИ почек:

Правая почка расположена обычно, размерами 125 x 50 мм. Контуры нечеткие, неровные. Паренхима и ЧЛС плохо дифференцируются; структура представлена множественными округлыми анэхогенными образованиями диаметром до 18 мм и множественными мелкими гиперэхогенными включениями (участки фиброза). Верхняя треть мочеточника не визуализируется. Надпочечник не визуализируется. Паранефральная клетчатка не изменена.

Левая почка расположена обычно, размерами 117 x 49 мм. Контуры нечеткие, неровные. Паренхима и ЧЛС плохо дифференцируются; структура представлена множественными округлыми анэхогенными образованиями диаметром до 19 мм и множественными мелкими гиперэхогенными включениями (участки фиброза). Верхняя треть мочеточника не визуализируется. Надпочечник не визуализируется. Паранефральная клетчатка не изменена. В режиме ЦДК сосудистый рисунок почек обеднен, представлен хаотичными эхосигналами. Подвижность почек сохранена.

Генетический анализ: методом автоматического секвенирования гена GLA. В 6 экзоне гена обнаружена мутация с 996_999delACG в гомозиготном состоянии, что может быть характерно для болезни Фабри.

Учитывая анамнез, данные генетического тестирования больному выставлен диагноз:

Основной диагноз:

Болезнь Фабри с исходом в нефросклероз.

Осложнения основного диагноза: ХБП 5 Д 2005. Вторичная анемия легкой степени. Симптоматическая артериальная гипертензия II ст. Хроническая сердечная недостаточность I, ф.кл. 2.

Вторичный гиперпаратиреоз. Системный остеопороз. Хронический диализ сеансов. Дисметаболическая энцефалопатия 1 степени. Синдром рассеянной неврологической симптоматики.

Сопутствующий диагноз: Хронический пиелонефрит, ремиссия.

Хронический гастродуоденит, ремиссия. Хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности. Закрытый перелом шейки правого бедра. Начато и продолжается лечение Агальсидаза Бета 1 флакон в 2 недели.

Клинический случай 2

Пациентка С., 2002 г.р. (18 лет)

1-11 лет – частые подъемы температуры до субфебрильных значений без катаральных явлений, на Д учете с диагнозом Хр. пиелонефрит

12 лет – госпитализация в детское нефрологическое отделение, выписана с диагнозом «Хр. пиелонефрит. Поликистоз почек. ХПН 4»

13-14 лет – перитонеальный диализ

14 лет – трансплантация почки г. Москва

18 лет – диагноз Болезни Фабри подтвержден в рамках селективного скрининга пациентов группы риска в ГБУЗ ЧОКБ

Общий статус

- нормостенический тип телосложения
- кожа сухая (гипогидроз), единичные ангиокератомы на передней поверхности брюшной стенки
- дыхание везикулярное во всех отделах, хрипов нет
- тоны сердца приглушены, шума нет. АД 140/90 мм.рт.ст
- живот мягкий, безболезненный, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон
- диурез адекватный, отеков нет

Результаты обследования

Доклад Журавлевой Л.Ю.

XV Общероссийская научно-практическая

конференция РДО

В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ» г. Москвы в пятнах высушенной крови определено резкое повышение активности лизоглоботриазилсфингозина (Lyzo-GB3) 6,95 нг/мл (0,05 – 3,0 нг/мл)

05-06 ноября 2020 г. Москва

Генетический анализ: методом автоматического секвенирования проведен полный анализ гена GLA. была обнаружена мутация с.1025G>A, приводящая к замене р.Arg342Gln в гетерозиготном состоянии, описанное в международной базе данных по мутациям HGMD

конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

- ЭКГ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: СИНУСОВЫЙ РИТМ С ЧСС 73-78 уд./МИН.

ВЫСОКОАМПЛИТУДНЫЙ ВАРИАНТ ЭКГ, НЕ ИСКЛЮЧАЕТСЯ ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ОСЬ СЕРДЦА РАСПОЛОЖЕНА ВЕРТИКАЛЬНО.

ПОВОРОТ СЕРДЦА ОТНОСИТЕЛЬНО ПРОДОЛЬНОЙ ОСИ ПРОТИВ ЧАСОВОЙ СРЕЛКИ.

ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ.

ИЗМЕНЕНИЯ ПО ТИПУ ИШЕМИИ МИОКАРДА НИЖНЕЙ, БОКОВОЙ СТЕНКИ, ВЕРХУШКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.

- ЭХО КГ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: КОНЦЕНТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ СПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА СОХРАНЕНА.

ПРОЛАПС ПЕРЕДНЕЙ СТВОРКИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА 1 СТЕПЕНИ С РЕГУРГИТАЦИЕЙ 1 СТЕПЕНИ.

- **УЗИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ - ПАТОЛОГИИ НЕ ВЫЯВЛЕНО**

- **УЗИ ПОЧЕК - СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПО ТИПУ НЕФРОСКЛЕРОЗА.**

ВЫВОДЫ

- БОЛЕЗНЬ ФАБРИ – ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ, ПОЛИСИСТЕМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ
- БОЛЕЗНЬ С ДВУМЯ РАЗНЫМИ «МАСКАМИ» В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА – РАННИЕ СИМПТОМЫ И ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
- ОКОЛО 30% ПАЦИЕНТОК – НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ GLA ИМЕЮТ ЯРКУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ
- ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ БФ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРАКТИЧЕСКИ У ВСЕХ МУЖЧИН И У МНОГИХ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ 40 ЛЕТ, ЧТО ПРИВОДИТ К ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗА.
- ЕЖЕДНЕВНАЯ НАСТОРОЖЕННОСТЬ В ОТНОШЕНИИ РЕДКОГО ДИАГНОЗА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО СКРИНИНГА В ГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА, В ТОМ ЧИСЛЕ ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ, ВКЛЮЧЕННЫМ В РЕГИСТР НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПОЧКИ
- ФЗТ ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЯВЛЕНИЙ, СТАБИЛИЗИРУЕТ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК, УМЕНЬШАЕТ ГЛЖ, УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ВЫВОДЯ СУБСТРАТ ИЗ МЕСТ ЕГО НАКОПЛЕНИЯ.

Редкие болезни

В данном разделе представлена актуальная информация, необходимая для лечения пациентов с редкими болезнями, а также другие полезные научные и методические обучающие материалы



Информация о редких болезнях

- Болезнь Помпе
- Болезнь Фабри
- Мукополисахаридоз I типа



Материалы на любой вкус

- Мнения специалистов
- Вебинары
- Интерактивные клинические случаи
- Видео-осмотры и истории пациентов



Актуальные тематики

- Диагностика
- Клинические рекомендации
- Анонсы мероприятий
- Алгоритмы ведения пациентов



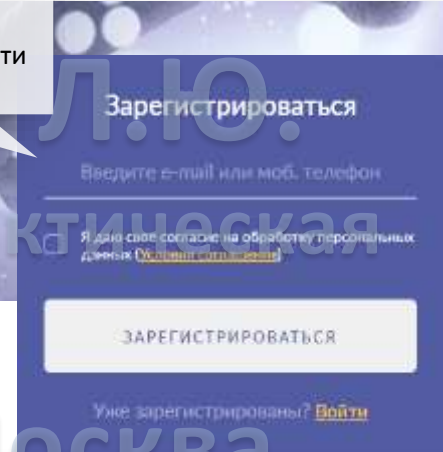
У вас есть возможность подписаться на **рассылки Доксферы** с интересными и полезными материалами

Редкие болезни

В данном разделе представлена актуальная информация, необходимая для лечения пациентов с редкими болезнями, а также другие полезные научные и методические обучающие материалы

Посмотрите краткое видео о том, как выглядит портал

Для регистрации на портале необходимо указать ваши данные и при необходимости ожидать обратного звонка



конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва



Для быстрого перехода на портал со своего смартфона воспользуйтесь QR-кодом или перейдите по ссылке

<https://docsfera.ru/direction/redkie-bolezni/>

конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!!!

