

Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
г. Москва, ул. Русаковская, 24, Холидей ИНН Скольники  
<http://conf.nephro.ru/19-20-11-2021/>

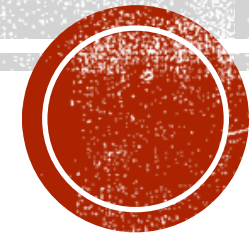


**20.11.2021**

# ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Вишневский Константин Александрович**

заведующий отделением хронического гемодиализа,  
ГБУЗ «Городская Больница №15»  
г.Санкт-Петербург



НЕ СУЩЕСТВУЕТ НАСТОЛЬКО  
РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЧТОБЫ ОНИ  
НЕ ЗАСЛУЖИВАЛИ ВНИМАНИЯ

- Критерий отнесения заболевания к редким (орфанным):
  - 1 пациент на 1250 человек (США)
  - 1 пациент на 2000 человек (Европейский союз)
  - 1 пациент на 10 000 человек (Российская Федерация)
- Согласно ВОЗ – более 5000 нозологий
- **RARE List** (<https://globalgenes.org>) – 7000 заболеваний
- Согласно Министерству здравоохранения РФ – 214 групп и нозологий



# БОЛЕЗНЬ ФАБРИ: ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

- Редкое (орфанное) заболевание.
- Наследственная (X-сцепленная) лизосомальная болезнь накопления, связанное с дефицитом фермента альфа-галактозидазы А ( $\alpha$ -Gal A)
- Накопление глоботриаозилцерамида (**Gb3**) в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов и других тканей
- Жизнеугрожающее, прогрессирующее заболевание
- Конечная стадия обусловлена сосудистыми осложнениями (инсульт, инфаркт миокарда, почечная недостаточность)

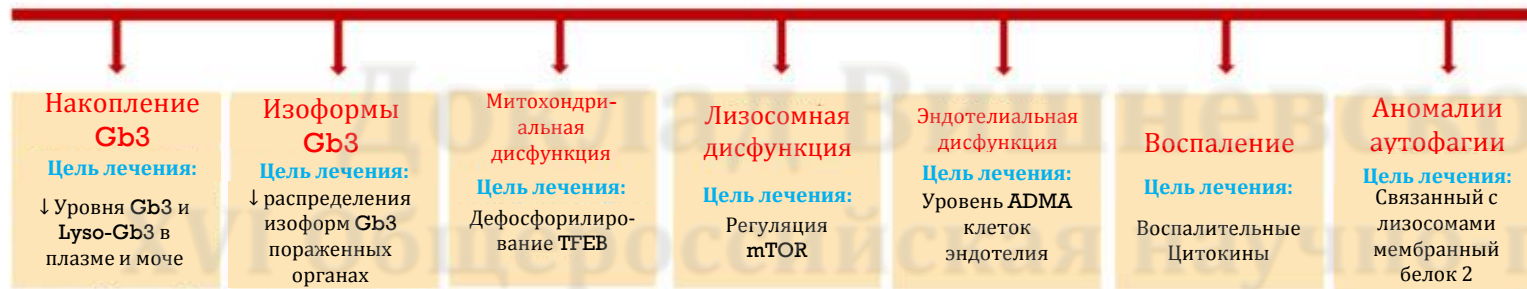
1. Fuller. In: Mehta *et al.* (eds). Fabri disease: perspectives from 5 years of FOS, 2006.
2. Barbey *et al.* *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2:277–86.
3. Bishop *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3903–7.
4. Mehta *et al.* *Eur J Clin Invest* 2004;34:236–42.
5. Castelli V *et al.* *Clin Genet.* 2021;100(3):239-247



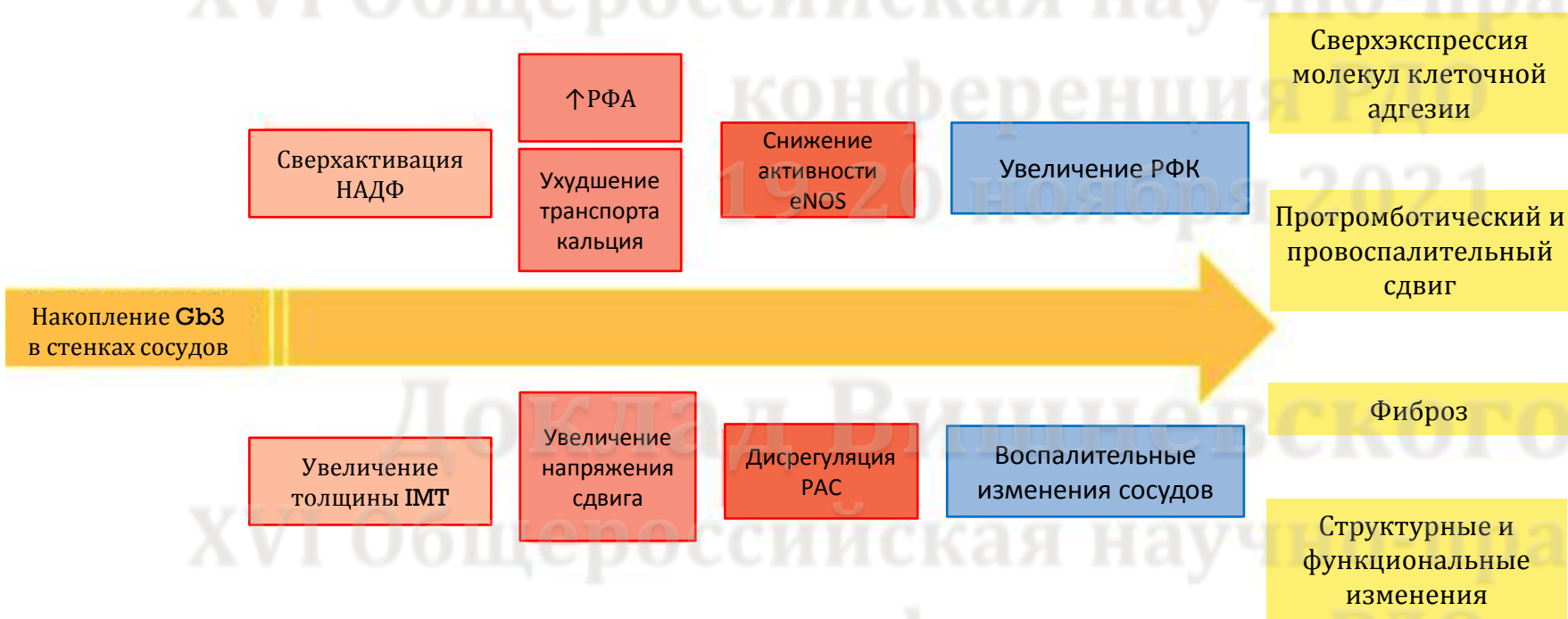
# МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ПАТОГЕНЕЗ БФ



- Митохондриальная дисфункция
- Лизосомная дисфункция
- Накопление глоботриаозилцерамида (Gb3) и его производного глоботриаозилсфингозина (lyso-Gb3)
- Потенцирование воспаления
- Аномалии аутофагии
- Эндотелиальная дисфункция



# МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БФ

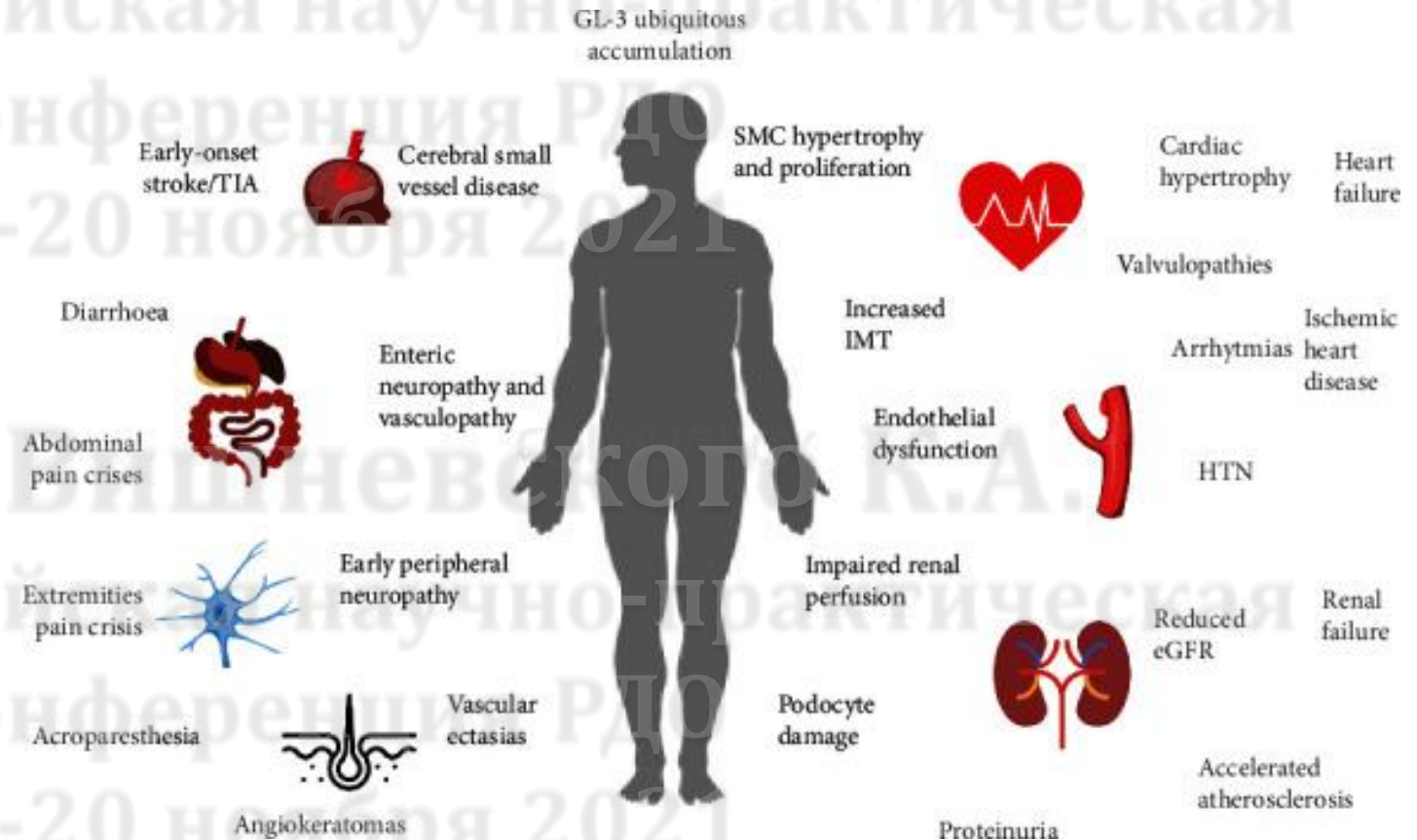


- Сверхактивация НАДФ
- Проплиферация гладкомышечных клеток
- Увеличение толщины интима-медиа
- Гиперэкспрессия маркеров активации эндотелия
- Фенотипический переход к протромботическому фенотипу
- Снижение биодоступности оксида азота (NO)

ИМТ: толщина интима-медиа; НАДФ: никотинамидадениндинуклеотидфосфат; eNOS: эндотелиальная синтаза оксида азота; РАС: ренин-ангиотензиновая система; РФА: активные формы азота; АФК: активные формы кислорода.

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БФ: ПОЛИОРГАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ

- Поражение центральной и периферической нервной системы (гипогидроз, акропарестезии, болевые кризы), расстройства ЖКТ, значимо ухудшают качество жизни больных
- Цереброваскулярные осложнения (транзиторные ишемические атаки и ранние инсульты) основная причина ранней смертности у пациентов с БФ
- Гипертензия, ГЛЖ, вальвулопатии и нарушения сердечной проводимости, развитие ХБП и ХСН, ИБС и потенциально смертельные аритмии представляют собой дополнительные опасные для жизни осложнения заболевания



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА (1)

- Детство, юность ( $\leq 16$  лет):
  - Периферическая/автономная нервная система:
    - Акропарестезия и нейропатическая жгучая боль в руках и ногах, «болевые кризисы», вызванные холодом, жарой, физическим или эмоциональным стрессом, интеркуррентными заболеваниями или употреблением алкоголя
    - Гипогидроз, снижение выработки слюны и слез, нарушение перистальтики кишечника, ортостатическая дисрегуляция, головокружение
  - Кожа: ангиокератомы, в основном в виде групп на ягодицах, около пупка, на мошонке, на бедрах, иногда на губах, кончиках пальцев, слизистых оболочках (слизистая оболочка полости рта и конъюнктивы).
  - Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе после приема пищи, метеоризм, диарея, желудочный рефлюкс
  - Легкие: обструктивные (и рестриктивные) респираторные заболевания.
  - Глаза: *Cornea verticillata*, *Tortuositas vasorum* (заметная извилистость сосудов конъюнктивы и сетчатки), катаракта Фабри.

Раньше диагноз = раньше начало терапии = снижение  
вероятности развития фатальных осложнений

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА (2)

- Детство, юность ( $\leq 16$  лет):
  - Слух: прогрессирующая нейросенсорная тугоухость (особенно высокие частоты), шум в ушах.
  - Костно-мышечная система:
    - Характерная деформация межфаланговых суставов пальцев рук, в некоторых случаях пальцы в виде барабанных палочек
    - Оссифицируемые прикрепления сухожилий, дегенеративные изменения суставов, асептический некроз костей
  - Выносливость: физическое истощение, утомляемость.
  - Дополнительные проявления: замедление роста тела, задержка полового созревания, нарушение фертильности, импотенция, характерные черты лица, аномалии в области ротовой полости и зубов, такие как кисты и псевдокисты верхнечелюстной пазухи.
  - Первые почечные и сердечные аномалии (включая микроальбуминурию, протеинурию, аномальную вариабельность сердечного ритма)

Раньше диагноз = раньше начало терапии = снижение  
вероятности развития фатальных осложнений



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА (3)

- Ранняя зрелость (17-30 лет). Помимо вышеперечисленных проявлений:
  - Нефропатия Фабри: протеинурия и прогрессирующая почечная недостаточность; часто кисты почек (причина неясна), почечная гипертензия
  - Кардиомиопатия Фабри: гипертрофия левого желудочка (в основном концентрическая), нарушения проводимости (фибрилляция предсердий, наджелудочковая и желудочковая тахикардия), дисфункция клапана (митральный клапан, аортальный клапан), стенокардия, интрамиокардиальный
  - Церебральные проявления: ТИА, ишемический инсульт, геморрагический инсульт
  - Лимфостаз нижних конечностей
  - Депрессия, психозы, ограниченное качество жизни
- Поздняя зрелость (> 30 лет). Развитие вышеперечисленных проявлений:
  - Почечная недостаточность (диализ, трансплантация почки), сердечная недостаточность, злокачественные аритмии, повторяющиеся ТИА и инсульты, сосудистая деменция

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БФ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

Страна	Распространенность
Португалия	1 на 833,000
Нидерланды	1 на 468,000
Австралия	1 на 117,000
Вашингтон, США	1 на 7800
Италия	1 на 3100
Австрия	1 на 3000
Миссури, США	1 на 1500
Тайвань	1 на 1300

«Случайные» находки

Скрининг  
новорожденных

Точная распространенность неизвестна



# ПОДХОДЫ К СКРИНИНГУ БФ

- Скрининг новорожденных
- Скрининг в группах высокого риска

Группа	Распространенность, %
ОНМК, молодые пациенты	0,5
Гипертензия, ГЛЖ	0,9
Идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия	0,5 – 1,0 (мужчины – 4%)
ХБП С5д	до 1,1

- Семейный скрининг



# ОБЩИЕ ДАННЫЕ ПО СКРИНИНГ-ИССЛЕДОВАНИЯМ БФ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ХБП

Критерии [Скринированные пациенты (М Ж), n]	Возраст, лет	Основной вид теста	Выявленные больные (М Ж), n [Встречаемость(М Ж), %]	Автор, год, страна
Диализные пациенты [722 (440   282)]	неизвестно	Plasma $\alpha$ -Gal A	2 (2 0) [0.3 (0.5 0)]	Utsumi [46], 2000, Япония
Диализные пациенты [514 (514   -)]	20–90	Plasma $\alpha$ -Gal A	5 (5 -) [1.0 (1.0 -)]	Nakao [47], 2003, Япония
Диализные пациенты [2480 (1516   964)]	61.8 (среднее)	DBS $\alpha$ -Gal A	4 (4 0) [0.2 (0.3 0)]	Kotanko [50], 2004, Австрия
Диализные пациенты [450 (450   -)]	26–89	Plasma $\alpha$ -Gal A	1 (1 -) [0.2 (0.2 -)]	Ichinose [60], 2005, Япония
Диализные пациенты [3370 (1521   1849)]	неизвестно	DBS $\alpha$ -Gal A	4 (3 1) [0.1 (0.2 0.1)]	Merta [61], 2007, Чехия
Диализные пациенты [922 (180   742)]	18–80 (м), >16 (ж)	DBS $\alpha$ -Gal A	1 (1 0) [0.1 (0.6 0)]	Terryn [62], 2007, Бельгия
Диализ и ТП [499 (499   -)]	63 (среднее)	Plasma $\alpha$ -Gal A	0 (0 -) [0 (0 -)]	Andrade [74], 2008, Канада
Диализные пациенты [480 (311   169)]	>40 (м), >50 (ж)	Serum Gb3	0 (0 0) [0 (0 0)]	Kim [63], 2010, Корея
Диализные пациенты [911 (543   368)]	20–91	DBS $\alpha$ -Gal A	2 (1 1) [0.2 (0.2 0.3)]	Gaspar [64], 2010, Испания
Диализные пациенты [933 (557   376)]	неизвестно	DBS $\alpha$ -Gal A	1 (0 1) [0.1 (0 0.3)]	Nishino, et al. [65], 2012, Япония
Диализные пациенты [1080 (1080   -)]	63.4 (среднее)	Plasma $\alpha$ -Gal A	2 (2 -) [0.2 (0.2 -)]	Doi [66], 2012, Япония



# ОБЩИЕ ДАННЫЕ ПО СКРИНИНГ-ИССЛЕДОВАНИЯМ БФ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ХБП

Критерии [Скринированные пациенты (М Ж), n]	Возраст, лет	Основной вид теста	Выявленные больные (М Ж), n [Встречаемость(М Ж), %]	Автор, год, страна
Диализные пациенты [1136 (615   521)]	18–90	DBS α-Gal A	2 (2 0) [0.2 (0.3 0)]	Okur [58], 2013, Турция
Диализные пациенты [1453 (1453  -)]	25–95	Plasma α-Gal A, Plasma Lyso-Gb3	1 (1 -) [0.1 (0.1 -)]	Maruyama [67], 2013, Япония
Диализные пациенты [1401 (1401  -)]	неизвестно	DBS α-Gal A	2 (2 -) [0.1 (0.1 -)]	Rozenfeld [68], 2015, Аргентина
ХБП C1-5 [313 (167   146)]	18–70	DBS α-Gal A	3 (3 0) [1.0 (1.8 0)]	Turkmen [75], 2016, Турция
Диализные пациенты [8547 (5408   3139)]	5–98	Plasma α-Gal A	2 (2 0) [0.02 (0.04 0)]	Saito [69], 2016, Япония
Диализные пациенты [1527 (847   680)]	60.2 (среднее)	DBS α-Gal A	4 (4 0) [0.3 (0.5 0)]	Sayilar [70], 2016, Турция
Диализные пациенты [2.583 (2583  -)]	18–91	DBS α-Gal A	3 (3 -) [0.1 (0.1 -)]	Silva [71], 2016, Бразилия
Диализные пациенты [142 (81   61)]	20–60	DBS α-Gal A	0 (0 0) [0 (0 0)]	Trachoo [72], 2017, Тайланд
ХБП не на диализе [1453 (783   656)]	59.3 (среднее)	DBS α-Gal A	0 (0 0) [0 (0 0)]	Yeniçerioglu [76], 2017, Турция
Реципиенты ПТ [1095 (648   447)]	неизвестно	DBS α-Gal A (м), генетика GLA (ж)	1 (1 0) [0.1 (0.2 0)]	Yilmaz [73], 2017, Турция
Диализные пациенты [108 (108  -)]	неизвестно	DBS α-Gal A	1 (1 -) [0.9 (0.9 -)]	Veloso [48], 2018, Бразилия

# ОБЩИЕ ДАННЫЕ ПО СКРИНИНГ-ИССЛЕДОВАНИЯМ БФ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ХБП

Критерии [Скринированные пациенты (М Ж), n]	Возраст, лет	Основной вид теста	Выявленные больные (М Ж), n [Встречаемость(М Ж), %]	Автор, год, страна
Диализные пациенты [227 (148   79)]	65 (среднее)	Генетика GLA	1 (1 0) [0.4 (0.7 0)]	Zizzo [49], 2018, Италия
Предиализные пациенты [1012 (1012   -)]	20–85	DBS α-Gal A	6 (6 -) [0.6 (0.6 -)]	Lin [77], 2018, Тайвань
Диализные пациенты [9604 (9604   -)]				Frabasil [51], 2019, Аргентина
Диализные пациенты [5572 (3551   2021)]				Moiseev [52], 2019, Россия
Диализ и ТП [5657 (3442   2215)]				Yalin [53], 2019, Турция
Диализные пациенты [526 (325   201)]				Jahan [54], 2020, Австралия
ТП [265 (175   90)]	53.6 (среднее)	Генетика GLA, DBS α-Gal A, DBS Lyso- Gb3	5 (1 2) [1.1 (0.6 2.2)]	Veroux [55], 2020, Италия
ТП [301 (180   120)]	43 (среднее)	Генетика GLA	1 (1 0) [0.3 (0.6 0)]	Erdogmus [56], 2020, Турция
ХБП С3-5 [397 (279   118)]	32–75	Сухие пятна мочи Gb3	0 (0 0) [0 (0 0)]	Auray-Blais [78], 2020, Канада
Диализные пациенты [619 (unknown)]	>18	DBS α-Gal A	3 (0 3) [0.5 (неизвестно)]	Alhemyadi [57], 2020, Саудовская Аравия

Распространенность до 1.1% (0–1.8% мужчин и 0–2.2% у женщин)



# ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ СКРИНИНГА БФ

- Клиническая картина
- Мужчины: определение активности альфа-галактозидазы А в лейкоцитах (ниже 30% от среднего в контрольной группе). У женщин и при некоторых мутациях может быть в норме
- Количественное определение глоботриазилсфингозина (Lyso-Gb3, Lyso-GI3)
- Прямое секвенирование гена GLA
- Биопсия (обнаружение повышенного уровня Gb3 в тканях)

19-20 ноября 2021



# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГ- ДИАГНОСТИКЕ БФ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ХБП

- *...В нефрологических клиниках рекомендуется скрининг-диагностика болезни Фабри у пациентов, причина развития хронической болезни почек которых неизвестна: у мужчин моложе 50 лет и женщин любого возраста. У мужчин скрининг может быть выполнен путем измерения активности  $\alpha$ -галактозидазы А в плазме, лейкоцитах или по методу сухого пятна крови. У женщин необходимо проводить генетический анализ мутаций, так как исключительно измерение активности фермента может давать ложноотрицательный результат у более чем одной трети общего числа пациенток с болезнью Фабри.*





# РОССИЯ, СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ РЕГИОН – ЧАСТЬ МАСШТАБНОГО СКРИНИНГА

- Республика Коми
- Мурманск
- Вологда
- Череповец
- Архангельск
- Псков
- Санкт-Петербург

**1835** пациентов с ХБП  
(♂ - 74%)  
Возраст  $55 \pm 12$  лет



# НЕ ТОЛЬКО ДИАЛИЗ

- Из 1835 больных 269 (15%) – пациенты Городского Нефрологического Центра

Стадия ХБП	% пациентов
ХБП С1	1,7
ХБП С2	2,8
ХБП С3	5,8
ХБП С4	3,1
ХБП С5	1,6
ХБП С5д	85

} ГНЦ

- диализные центры

Данные предоставлены нефрологом Городского Нефрологического Центра СПб  
Прошиной Татьяной Викторовной



# МЕТОДИКА СКРИНИНГА

Определение активности  
альфа-галактозидазы А в  
лейкоцитах

Количественное определение  
глоботриазилсфингозина  
(Lyso-Gb3)

сыворотка крови или метод «сухого пятна»

Снижена  
( $<1,89$   
мкмоль/л/ч)

Повышен ( $>5,0$   
нг/мл)

Метод прямого автоматического секвенирования, экзоны 1-7  
гена *GLA*, а также прилегающие интронные области



# РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА - A-GAL A

- Средний уровень  $\alpha$ -Gal A  $5,39 \pm 2,69$  мкмоль/л/ч

	ХБП С1-5 (без диализа)	ХБП С5д	p
$\alpha$ -Gal A, мкмоль/л/ч	$7,5 \pm 3$	$4,3 \pm 2,3$	$p < 0,001$

	Мужчины	Женщины	p
$\alpha$ -Gal A, мкмоль/л/ч	$5,9 \pm 3,4$	$3,4 \pm 2,3$	$p < 0,001$

- Снижение активности  $\alpha$ -Gal A выявлено у 6 пациентов



# РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА - ГЕНЕТИКА

- 1 больной – полиморфизм (с.-10С>Т-с.640-16А>G-с.1000-22С>Т (гемизигота, гаплотип, описанный у пациентов с фенотипическими проявлениями болезни Фабри [Vono et al., 2011])
- У 2 пациентов генетических изменений не выявлено
- У 3 пациентов выявлена ранее не диагностированная БФ (с.427G>A, с.818Т>С, с.895G>С) + 1 выявленный ранее
- **Распространенность БФ среди пациентов с ХБП С5д 1:392 (0,25%)**
- В результате обследования родственников БФ выявлена еще в одном случае (с.427G>A)



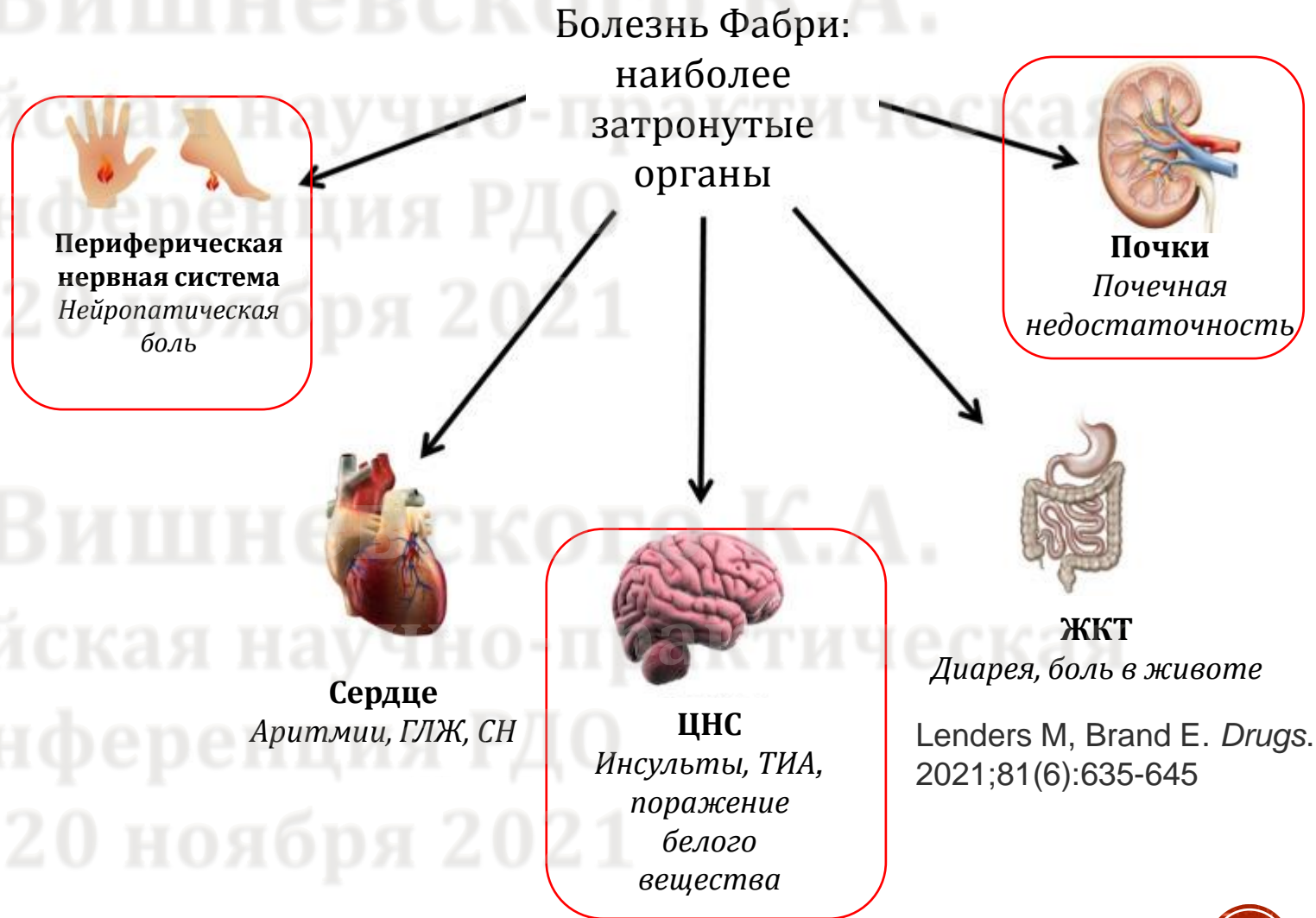
# КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ - *DÉJÀ VU*

1. Пациент Е., 1987 г.р. (Санкт-Петербург)
  - Диагноз:
    - Осн.: Врожденная дисплазия почек
    - Осл.: ХБП 5 ст., гемодиализ с 02.08.2003. Вторичная АГ. Вторичный гиперпаратиреоз, состояние после паратиреоидэктомии от 2011 г. Вторичная анемия. Азотемия.
    - Эпилептический синдром. AV-фистула левого предплечья.
2. Пациент П., 1980 г.р. (Мурманск)
  - Диагноз:
    - Осн.: Хронический нефритический синдром - неуточненное изменение
    - Осл.: ХБП 5 ст., гемодиализ с 30.01.2009. Вторичная АГ. Вторичный гиперпаратиреоз. Вторичная анемия. Азотемия.
    - Эпилептический синдром. AV-фистула левого предплечья.



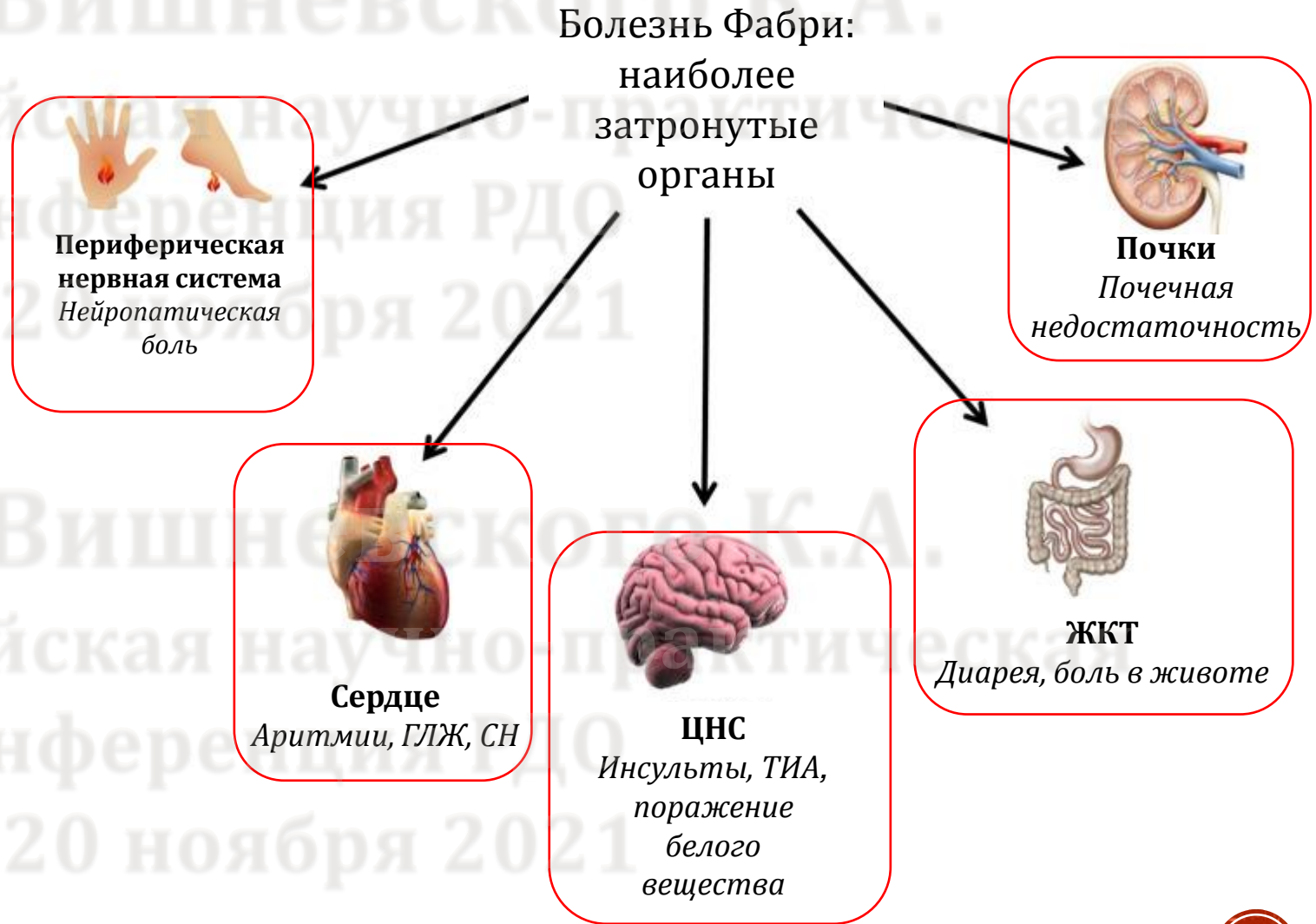
# БОЛЬНОЙ Е., КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- С 10 лет (1997 г) – задержка роста, боли в дистальных отделах конечностей, нарушение потоотделения и термочувствительности, изменения в анализах мочи (протеинурия)
- С 14 лет (2001 г)– снижение функции почек, артериальная гипертензия, анемия.
- С 16 лет (2003 г)– начата постоянная заместительная почечная терапия гемодиализом
- С 25 лет (2012 г) – судорожные приступы - Арахноидальная киста правых отделов цистерны продолговатого мозга с левосторонней пирамидальной недостаточностью. Эпилептический синдром. На фоне противосудорожной терапии приступы не беспокоят



# БОЛЬНОЙ Е., КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- В анамнезе – частые эпизоды диареи
- ЭКГ – признаки выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка
- ЭХО – утолщение миокарда задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки до 14-15 мм



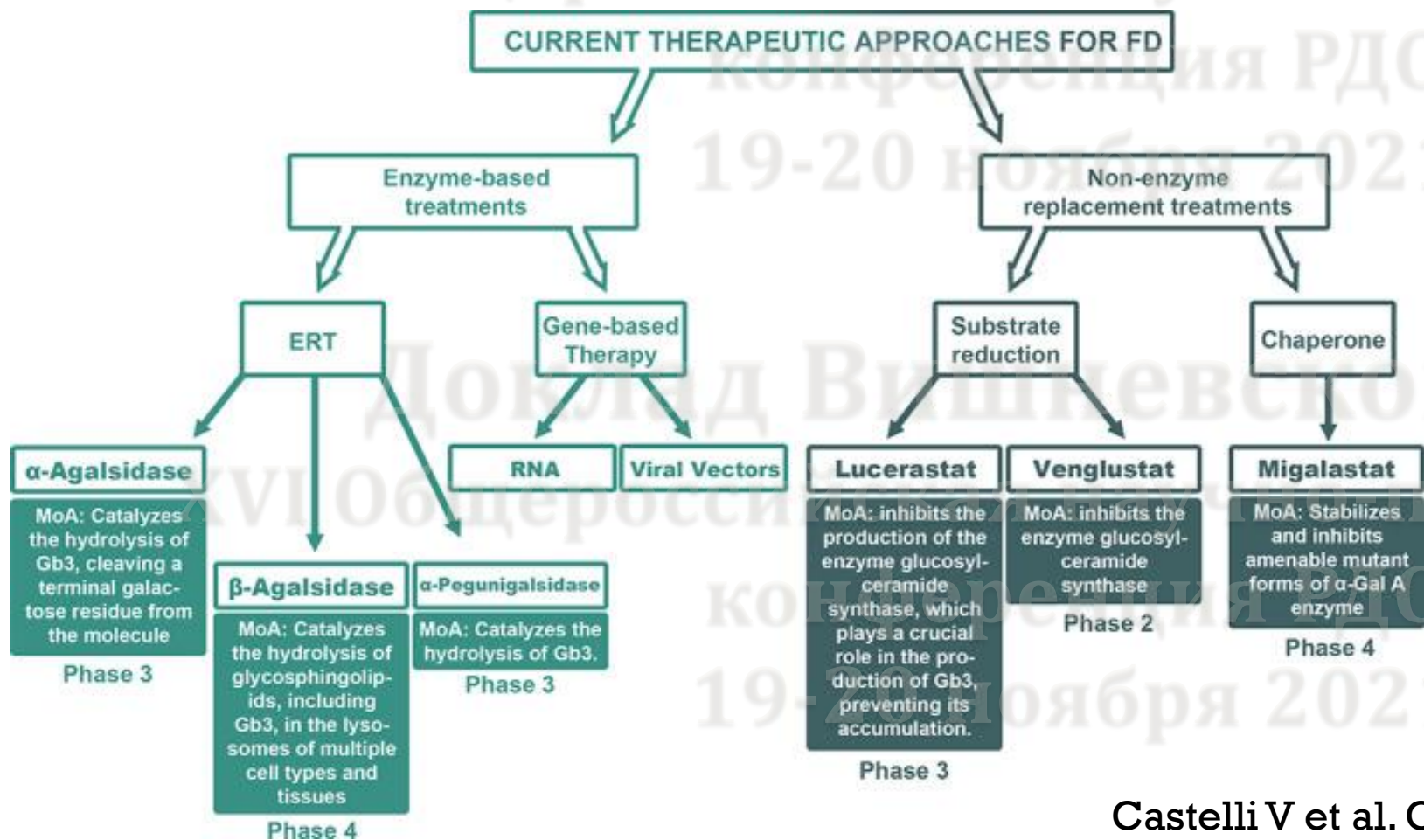


# ТЕРАПИЯ

- $\beta$ -железа (III) оксигидроксид 1,5 г в сут., альфакальцидол 0,25 мкг в сут
- Сахарат железа 50 мг в нед., эпоэтин альфа 3000 МЕ в нед.
- Окскарбазепин 900 мг в сут.
- **Ферментная заместительная терапия альфа-галактозидазой 1 раз в 2 недели после сеанса гемодиализа**
  - Потенциально – модификация режима диализа:
    - Увеличение продолжительности процедуры
    - Учащение процедур (4 раза в неделю – сокращение длинного междиализного интервала)
    - **Использование конвекционных методик**

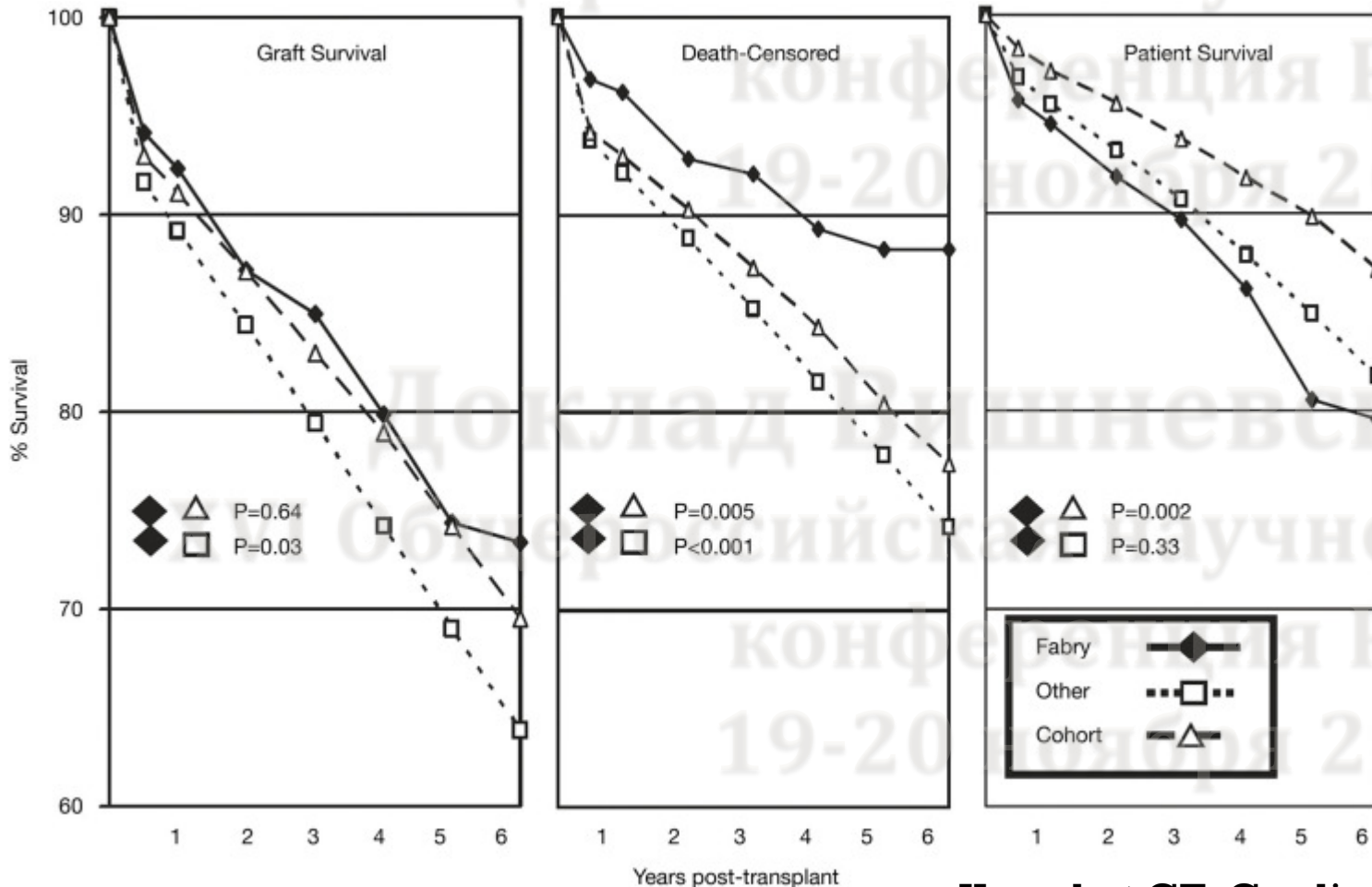


# ДОСТУПНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БФ



- Агалсидаза альфа и бета – доступны
- Шаперонная терапия – доступна
- Пегунигалсидаза фльфа – исследуется
- Генная терапия – исследуется
- Селективный ингибитор глюкозилцерамидсинтазы – исследуется

# ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ: МЕТОД ВЫБОРА



- ТП является методом выбора у пациентов с БФ и ХБП С5
- ТП увеличивает продолжительность жизни пациентов с БФ по сравнению с пациентами на диализе
- Однако по сравнению с пациентами с другими причинами ХБП продолжительность жизни у больных с БФ-реципиентов ПТ меньше по несвязанным с ХБП причинам

# ВЫВОДЫ

- Болезнь Фабри (БФ) является жизнеугрожающим, прогрессирующим заболеванием, конечная стадия которого часто обусловлена фатальными сосудистыми осложнениями (инсульт, инфаркт миокарда, почечная недостаточность)
- Ввиду неспецифичности отдельных клинических признаков БФ часто диагностируется на поздних стадиях, что приводит к тяжелым органным поражениям и отсрочке начала фермент-замещающей терапии
- Определение активности  $\alpha$ -Gal A и Lyso-Gb3 в формате скрининга в группах высокого риска является эффективным способом выявления БФ
- Раннее выявление болезни означает раннее начало специфической терапии

