



Роль болезни Фабри в этиологии ХБП.



II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе».

Артёмов Дмитрий Владимирович

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

г. Москва

Лекция при поддержке компании Такеда
Информация предназначена для специалистов здравоохранения
Мнение докладчика может не совпадать с мнением компании Такеда

Артёмов Дмитрий Владимирович



- К.м.н., доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, врач-нефролог консультативно-диагностического центра МОНИКИ.
- Участвую в научных, исследовательских и образовательных проектах, поддерживаемых компанией «Такеда».



Болезнь Фабри — это генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется снижением фермента альфа-галактозидазы А (α -Gal A), который отвечает за разрушение сфинголипида глоботриаозилцерамида (Gb_3), накопление которого в организме приводит к изменению функционирования клеток, прогрессирующему повреждению организма, что сопровождается разнообразными клиническими симптомами. Входит в группу лизосомальных болезней накопления, сфинголипидозов.

α -Gal A, α -галактозидаза А; Gb_3 , глоботриаозилцерамид; GLA, ген α -галактозидазы А.

Доклад Артемова Д.В.



II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и

медикаментозные средства в

THE BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY.

APRIL, 1908.

A CASE OF "ANGEIO-KERATOMA."

BY WILLIAM ANDERSON, F.R.C.S.

It is twenty years ago since the disease now known as Angio-keratoma was first described by Cottle in the *St. George's Hospital Reports* (1870), but the record long unappreciated. A case seen by Crocker in 1875 is mentioned in his work on "Diseases of the Skin." In 1886 and 1890 a number of cases were published independently by Colcott Fox. In 1890 the anatomical seat of the condition was recognized by Hibel, and further careful and minute observations were added by Pringle in 1891. Since this time many cases have been reported by Dubouché, Tommasoli, Thibierge, Andry, Joseph, Fordyce, and others.

The disease may be described as a multiple capillary angiectasia, tending to the formation of small tumour-like prominences under the epidermis. It is almost invariably localized to the hands or feet, or both, but occasionally invading other parts of the body. In the hands and feet it is nearly always associated with a tendency to chilblains, and sometimes with more or less local atrophy, and the subjacent epidermis undergoes a verrucous thickening (whence the name "keratoma"), but the cuticular hypertrophy is absent when the growths affect other parts of the body, and is, therefore, not an essential part of the complaint. It appears to be equally common in

* The case was shown at the Dermatological Society of London in December 1907, but the notes were held over until they could be published in full.
† *Journal of Cutaneous and Genito-Urinary Diseases*, N.Y., March, 1900.
Full bibliographical references will be found in this article.



**William Anderson
(1842—1900)**

Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papu- losa haemorrhagica Hebra).

Von
Dr. med. Joh. Fabry in Düsseldorf.

(Eingel. 24. 11. 01.)

Die im Folgenden angeführte Krankengeschichte, welche wir zu keinem Zeit zu bestimmten Gelegenheiten haben, bildet, wie wir glauben, ein nicht geringes Interesse dar, weil der Fall nach genauer Beobachtung der letzteren Ähnlich mit dem von Hebra beschrieben wurde und dessen pathologisch-anatomisch. Dagegen aber lagten wir uns überlegt auf die Beobachtung der Dermatosen, welche nach der Beschreibung der verschiedenen von Hebra angegebenen Krankheitsfälle, auch die pathologischen anatomischen und endlich nach der Artigkeit die seltene mit bekannten, aber bisher ungeklärten Fällen verglichen.

Es zeigt sich, das letztere schon darin, dass selbst die Leberthätigkeit über die normale hinaus, nach dem einen oder anderen bestimmten Stadium vorüber.

Wenn wir uns diese weiter ansehen, so werden wir hinsichtlich der Purpura-Veränderungen am liebsten die Beschreibung Schwimmer's in Ziemann's Handbuch folgen, das 1. Purpura simplex haem., 2. Purpura rheumatis haem., 3. Purpura nodularis haem. und 4. Purpura nodularis simplex sind, welche letztere mit dem ersten die meisten Ähnlichkeit zeigen.

Überhaupt sind diese drei Purpura-Formen in der Pathologie, die Hebra'sche Charakteristika, welche die Hebra'sche bei besonderer Pleth, die auf Fingerringe ohne Wirkung, aber nicht unbedeutend. Fieberhaft, Typhus, Erysipelas und Erysipeloid, sind unter dieser als Besch-

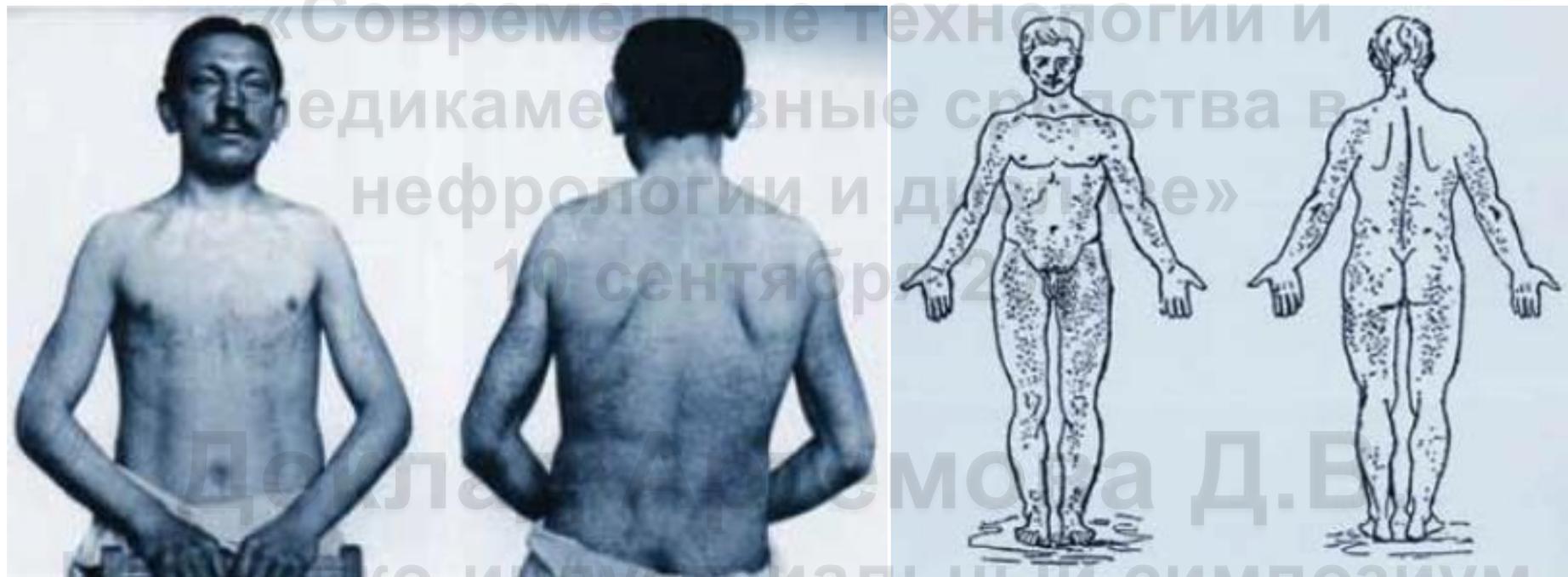


**Johannes
Fabry
(1860 - 1930)**

Первые описанные проявления болезни Фабри



II Клинико-индустриальный симпозиум



Диффузная ангиокератома туловища
(angiokeratoma corporis diffusum), (Fabry, 1916)
Прогрессирование кожных изменений с 1898 г.

Диффузная ангиокератома туловища
(angiokeratoma corporis diffusum). Рисунок
из работы Андерсона (1898)

10 сентября 2021

Подготовлено и финансировано компанией Takeda

Болезнь Фабри – прогрессирующее жизнеугрожающее наследственное заболевание



- Болезнь Фабри обусловлена мутацией гена *GLA*, расположенного в X-хромосоме.¹
- В мире описано более 600 различных мутаций гена *GLA*, преимущественно в небольших семьях.²
- Одноточечной мутации гена *GLA* достаточно для развития болезни Фабри.³
- Недостаточность фермента α -Gal A приводит к прогрессирующему накоплению гликолипидов Gb₃, обуславливающих значимое повреждение органов и систем.^{4,5}

α -Gal A, α -галактозидаза A; Gb₃, глоботриаозилцерамид; *GLA*, ген α -галактозидазы A.

1. Schäfer E, et al. *Hum Mutat.* 2005;25:412; 2. Barba-Romero MA, et al. *Int J Clin Pract.* 2011;65:903–910; 3. Garman SC & Garboczi DN. *J Mol Biol.* 2004;337:319–335; 4. Barbey F, et al. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2004;2:277–286; 5. Mehta A, et al. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236–242.

В основе болезни Фабри лежит недостаточность фермента лизосомальной α -Gal A



Недостаточность α -Gal A при болезни Фабри приводит к нарушению расщепления сфинголипида Gb_3 и постоянному накоплению Gb_3 в тканях, лизосомах клеток сосудистой стенке, почках, миокарде и др. органов. Постоянное накопление Gb_3 в последующем вызывает процессы фиброгенеза, итогом которых является органная недостаточность.¹

Gal, галактоза; α -Gal A, α -галактозидаза A; Gb_3 , глоботриаозилцерамид; Glc, глюкоза.

1. Kolter T & Sandhoff K. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758:2057–2079.

Доклад Артемова Д.В. Болезнь Фабри – полиорганная патология



Полиорганные симптомы болезни Фабри⁴

- Болезнь Фабри является редким заболеванием, распространенность которого составляет примерно 1:40,000 среди мужчин,¹ а рассчитанная распространенность среди женщин составляет 1:20,000.²
- Заболевание проявляется различными неспецифическими симптомами со стороны нескольких систем органов, которые часто перекрываются с симптомами других заболеваний (например, с острой ревматической лихорадкой).³

Сердце

Нарушение проводимости, аритмии, ишемия, гипертрофия левого желудочка

Почки

Кисты, альбуминурия, прогрессирующая почечная недостаточность

Желудочно-кишечный тракт

Боли в животе, тошнота, рвота, запор, диарея

Кожа

Ангиокератомы



Центральная нервная система

Транзиторные ишемические атаки, ОНМК, нейропсихиатрические нарушения, летаргия

Периферическая нервная система

Акропарестезии, гипогидроз/ангидроз, нарушение температурной чувствительности

Глаза

Воронковидная кератопатия, извитость сосудов сетчатки и склер

Орган слуха

Нарушение слуха, звон в ушах

Рисунок создан компанией Shire

1. Spada M, et al. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31–40; 2. Laney DA, Fernhoff PM. *J Genet Couns.* 2008;17:79–83; 3. Marchesoni CL, et al. *J Pediatr.* 2010;156:828–831; 4. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.



Болезнь Фабри поражает различные органы¹



Эти данные получены из Исследования исходов болезни Фабри (Fabry Outcome Survey; FOS). Включенные в исследование пациенты были кандидатами для проведения заместительной ферментной терапии или получали ее (N=1453).¹

1. Mehta et al. *J Med Genet* 2009;46:548–552.

Доклад Артемова Д.В.

Нефрологические проявления и симптомы



- Частое развитие кист в почках
- Протеинурия¹
- Возрастание экскреции GB₃ с мочой¹
- Нарушение концентрационной функции¹
- Прогрессирующее нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации¹
- Терминальная почечная недостаточность – диализ¹



Рисунок адаптирован на основании публикации Van der Tol L, et al. *Mol Genet Metab.* 2014;Epub ahead of print

1. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30; 2. Ries M, et al. *Kidney Int.* 2004;66:978–982; 3. Van der Tol L, et al. *Mol Genet Metab.* 2014;Epub ahead of print.

Доклад Артемова Д.В.

Неврологические проявления и симптомы



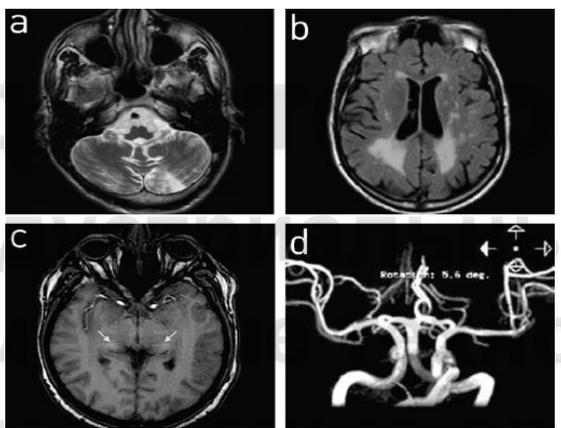
- ### Со стороны ЦНС¹
- Ишемический инсульт
 - Геморрагический инсульт
 - Эпилепсия
 - Снижение когнитивных способностей
 - Изменения поведения

- ### Другие¹
- Периферическая невропатия
 - Автономная невропатия
 - Нарушения слуха
 - Нарушения зрения

Изображения МРТ головного мозга пациентов с болезнью Фабри²

Инфаркт мозжечка

Симметричный **высокий сигнал** в области заднего бугорка таламуса



Множественные повреждения белого вещества в полушариях головного мозга

Расширенные и извитые кровеносные сосуды

Изображения взяты из публикации Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30

ЦНС, центральная нервная система; МРТ, магнитно-резонансная томография.

1. Ginsberg L, et al. *Pract Neurol.* 2005;5:110–113; 2. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.



Проявления со стороны сердца

- Нарушения variability ритма сердца¹
- Нарушения проводимости (аритмии)¹
- Гипертрофия левого желудочка (преимущественно концентрическая), кардиомиопатия¹
- Дисфункция левого желудочка (диастолическая)¹
- Миокардиальный фиброз¹
- Поражение коронарных артерий (ишемия миокарда)¹
- Сердечная недостаточность¹



Типичная ЭКГ пациента с болезнью Фабри²

Укорочение интервала PR

Инверсия зубца Т

Изображение адаптировано на основании публикации Linhart A. In: Mehta A, et al. (eds). Oxford PharmaGenesis Ltd; 2006;Chapter 20

ЭКГ, электрокардиограмма.

1. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30; 2. Linhart A. In: Mehta A, et al. (eds). Oxford PharmaGenesis Ltd; 2006;Chapter 20.



Дерматологические симптомы

- **Ангиокератома** – небольшие красноватые папулы, наиболее часто встречающиеся в области плавков, но также часто распределенные по всему телу.¹



- **Отек и нарушение потоотделения**¹



Изображения предоставлены Dr T Jansen, University Clinic Essen

1. Mehta A & Widmer U. (eds). Oxford PharmaGenesis Ltd; 2006;Chapter 19.



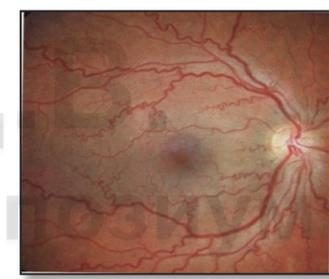
• Нарушения со стороны органа зрения:

- Полосовидные помутнения роговицы (**воронковидная кератопатия**): практически патогномонична; дифференциальный диагноз с кератопатией, индуцированной кордароном или хлорохином;¹
- Двустороннее помутнение задней капсулы хрусталика (**катаракта Фабри**);¹
- **Отек век.**¹



• Изменения сосудов конъюнктивы:

- Повышенная извитость сосудов;¹
- Аневризматические расширения вен;¹
- Сладж* в мелких кровеносных сосудах.¹



Изображения предоставлены профессором R. Guthoff, Rostock

* Внутрисосудистая агглютинация эритроцитов

1. Sodi A, et al. In: Mehta A, et al. (eds). Oxford PharmaGenesis Ltd; 2006;Chapter 26.

Доклад Артемова Д.В.

Влияние болезни Фабри на качество жизни



- У мужчин влияние болезни Фабри на QoL было более выраженным в случаях наличия тяжелой гемофилии,¹ а влияние заболевания на эмоциональную сферу, функциональный статус и интенсивность боли было сходно с таковым, наблюдаемым в популяции пациентов мужского пола, страдающих СПИДом.²
- У женщин влияние болезни Фабри на QoL было сходно с таковым, наблюдаемым при рассеянном склерозе и ревматоидном артрите.³

Индекс QoL у женщин с тяжелой формой болезни Фабри и у женщин в общей популяции⁴

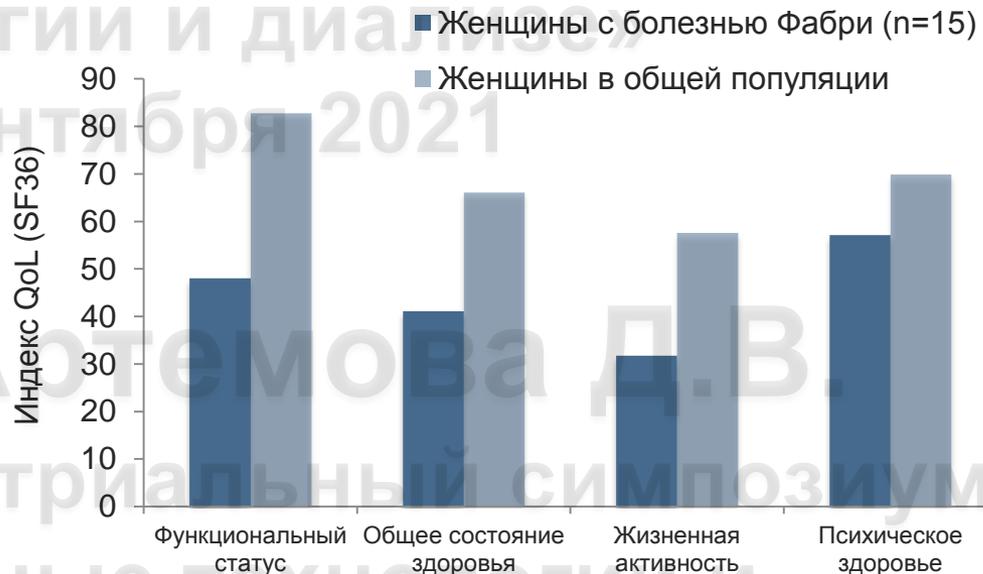


Рисунок адаптирован на основании публикации Baehner F, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:617–627

СПИД, синдром приобретенного иммунодефицита; QoL, качество жизни.

1. Miners AH, et al. *Qual Life Res.* 2002;11:127–133; 2. Gold KF, et al. *Qual Life Res.* 2002;11:317–327; 3. Street NJ, et al. *Genet Med.* 2006;8:346-353 4. Baehner F, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:617–627.

Проявление заболевания патологией почек является частым при болезни Фабри¹



Распространенность поражения почек у пациентов* с болезнью Фабри в FOS (N=1453)¹



- Распространенность клинических проявлений / симптомов со стороны почек среди пациентов с болезнью Фабри в FOS составила 59% у мужчин и 38% у женщин.¹
- С течением времени функция почек часто прогрессивно ухудшается,² при этом в итоге тХПН развивается практически у всех пациентов мужского пола, а также у некоторых пациентов женского пола.^{3,4}
- Почечные проявления болезни Фабри вносят основной вклад в заболеваемость и смертность, при этом основной причиной смерти пациентов является уремия.^{**5}

* Включенные в FOS пациенты были кандидатами для проведения заместительной ферментной терапии или получали ее;

**В случаях, когда пациентам не проводился хронического диализ или трансплантация почки.

1. Mehta A, et al. *J Med Genet.* 2009;46:548–552; 2. Rombach SM, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:341–352; 3. Branton MH, et al. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:122–138; 4. Sunder-Plassmann G. In: Mehta A & Widmer U (eds). Oxford PharmaGenesis Ltd; 2006;Chapter 19; 5. Germain GP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.

Практически у всех пациентов мужского пола развилась почечная недостаточность¹



Кумулятивный процент пациентов мужского пола, у которых развились протеинурия, хроническая почечная недостаточность, а также умерших пациентов, в зависимости от возраста¹



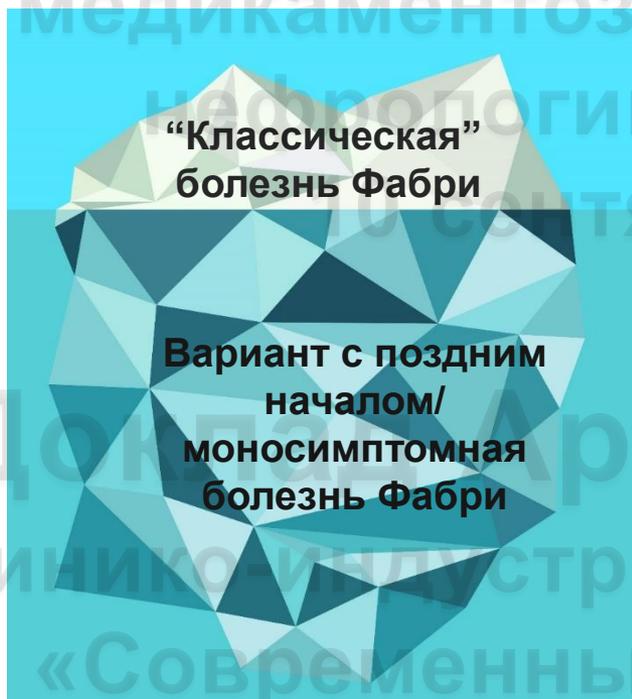
Рисунок адаптирован на основании публикации Branton MH, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:122–138

Ретроспективный анализ медицинских записей пациентов, у которых не проводилась ФЗТ, собранных за период с 1944 года по 2002 год¹

1.Branton MH, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:122–138.



“Классическая” болезнь Фабри – лишь верхушка айсберга



- В соответствии с последними скринингами новорожденных, “классическая” болезнь Фабри встречается только примерно у 2–14%* всех пациентов с Фабри^{1,2}
- В этих эпидемиологических исследованиях было выявлено, что большая часть пациентов с Фабри – это случаи с мутациями, соответствующими позднему началу заболевания^{1,2}
- Эти случаи с поздним началом или олигосимптомным клиническим течением описаны в форме кардиального,^{3,4,5,6} церебрального,^{7,8} неврологического,⁹ а также почечного вариантов,^{10,11,12} и, похоже, более типичны, чем ожидалось даже несколько лет назад

1. Spada M, et al. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31–40; 2. Atherton AM, et al. *WORLD Symposium 2015; February 9–13, 2015*; 3. Lin HY, et al. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:619–624; 4. Chimenti C, et al. *Circulation.* 2004;110:1047–1053; 5. Nakao S, et al. *NEJM.* 1995;333:288–293; 6. Yoshitama T, et al. *Am J Cardiol.* 2001;87:71–75; 7. Viana-Baptista M, et al. *J Neurol.* 2012;259:1019–1028; 8. Brouns R, et al. *Stroke.* 2010;41:863–868; 9. Schelleckes M, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:178; 10. Ichinose M, et al. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9:228–232; 11. Nakao S, et al. *Kidney Int.* 2003;64:801–807; 12. Terry W, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:294–300.

*Отношение классический/ поздний вариант: 1) Spada et al. 1:7 = 14%; 2) Atherton et al. 1:43 = 2%

Выделяют «классический» вариант поражения почек при болезни Фабри и вариант «с поздним дебютом»^{1,2}



Проявления и признаки «классического» варианта поражения почек и варианта «с поздним дебютом»

«Классический» вариант

- Повреждение клубочков и гломерулосклероз²
- Прогрессирующая протеинурия, микроальбуминурия и гематурия^{2,3}
- Кисты, расположенные рядом с почечной лоханкой⁴
- Прогрессирующее ухудшение функции почек³

«Поздний дебют»

- Позднее начало протеинурии и тХПН, как правило, в возрасте старше 50 лет¹
- Выявляется у 0,24–1,00% пациентов мужского пола, проходящих гемодиализ¹
- Мутации гена α -Gal A E66Q, A97V, M296I и G373D, в числе прочих, были ассоциированы с поздним началом^{5,6}

α -Gal A, α -галактозидаза A; тХПН, терминальная стадия почечной недостаточности.

1. Mehta A, et al. *Int J Clin Pharm Ther.* 2009;47:S66–S74; 2. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30; 3. Golfomitsos C, et al. *Br J Cardiol.* 2012;19:41–45; 4. Ries M, et al. *Kidney Int.* 2004;66:978–982; 5. Nakao S, et al. *Kidney Int.* 2003;64:801–807; 6. Niemann M, et al. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7:8–16.

При “Классическом” варианте, поражения почек проявляется в середине 4-ой декады жизни и может прогрессировать с развитием тХПН¹



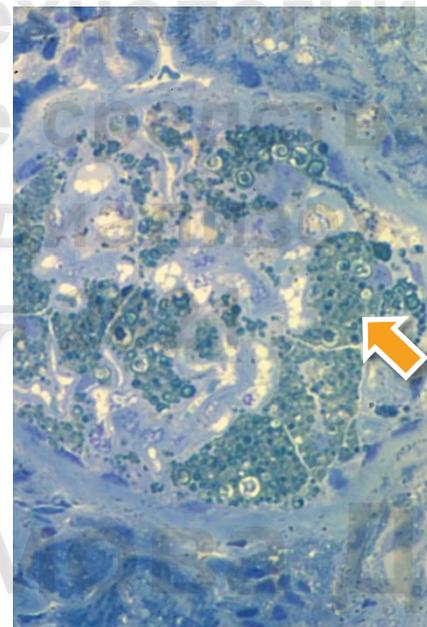
тХПН, терминальная стадия почечной недостаточности.

1. Germain GP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30; 2. Ries M, et al. *Kidney Int.* 2004;66:978–982.

Повреждение почек при болезни Фабри, как правило, является результатом отложения Gb_3^1



- При классическом течении болезни Фабри повреждение почек является результатом отложения Gb_3^1 в
 - Эндотелиальных, мезангиальных и интерстициальных клетках клубочков;
 - Подоцитах;
 - Эпителии петли Генле и дистальных канальцев;
 - Эндотелии и гладкомышечных клетках артериол почек.
- Однако связь между содержанием Gb_3 в плазме крови или моче и появлением симптомов со стороны почек не была установлена.^{2,3}



Накопление Gb_3 в подоцитах (окрашивание толуидиновым синим)

Рисунок предоставлен профессором S Feriozzi, Belcolle Hospital

Gb_3 , глоботриаозилцерамид.

1. Germain GP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30; 2. Vedder AC, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:68–78; 3. Whitfield PD, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:21–33.

При варианте «с поздним дебютом» функция почек не нарушена, но в возрасте старше 50 лет развивается тХПН¹

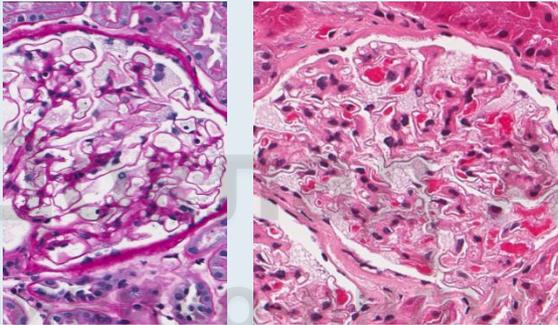


На протяжении жизни пациента...

Отсутствуют признаки классического фенотипа пациента с болезнью Фабри, например^{1,2}

- Ангиокератома,
- Парестезии конечностей,
- Гипогидроз,
- Помутнение роговицы и хрусталика.

Возможно наличие хронического гломерулонефрита (уремия, протеинурия).²



При биопсии почек в случае «позднего дебюта» эпителиальные клетки клубочков (подоциты) имеют вид медовых сот: пациент мужского пола, 55 лет (PAS-реакция и окрашивание Г/Э).

Изображение предоставлено профессором S Feriozzi, Belcolle Hospital

5-ая декада жизни и далее¹

тХПН

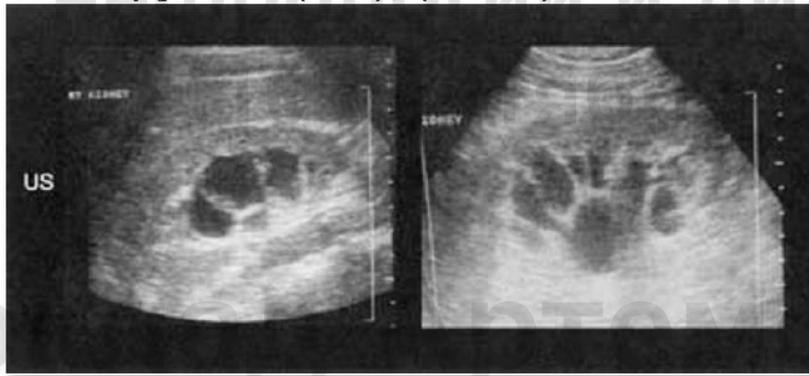
тХПН, терминальная стадия почечной недостаточности; Г/Э, гематоксилин и эозин; PAS, реактив Шиффа.

1. Mehta A, et al. *Int J Clin Pharm Ther.* 2009;47(suppl1):S66–S74; 2. Nakao S, et al. *Kidney Int.* 2003;64:801–807.

Кисты почечных синусов и в окололоханочной области также являются распространенным признаком поражения почек у пациентов с болезнью Фабри¹



- Среди пациентов с классическим течением болезни Фабри была отмечена высокая распространенность (50%) кист почечных синусов и в окололоханочной области, имеющих четкие контуры, по сравнению с контрольной группой (7%), (N=24).¹



Множественные гипозоногенные кисты в окололоханочной области у пациента с болезнью Фабри при УЗИ в сагиттальной проекции.

Изображение взято из публикации Ries M, et al. *Kidney Int.* 2004;66:978–982

- Наличие кист в почках, в особенности в окололоханочной области, может позволить заподозрить болезнь Фабри.¹
- Этиология и механизм появления кист в почечных синусах при болезни Фабри не известны.¹

1. Ries M, et al. *Kidney Int.* 2004;66:978–982.

Ранняя диагностика болезни Фабри крайне важна^{1,2}



- Помимо осложнений со стороны почек при болезни Фабри возможны **сердечные и цереброваскулярные проявления**, которые могут быть жизнеугрожающими.^{1,2}
- Для своевременного назначения адекватного лечения болезнь Фабри необходимо диагностировать в как можно более краткие сроки.^{1,2}
- Диагностика заболевания может быть также полезна для родственников пациента, тоже страдающих этим заболеванием, у которых оно еще не выявлено.
 - При отслеживании генетической линии в одной семье можно выявить до **пяти дополнительных случаев заболевания**.³

Поздняя диагностика и отсроченное начало лечения могут привести к необратимым клиническим последствиям¹



- Болезнь Фабри является прогрессирующим и жизнеугрожающим заболеванием.²
- Поздняя диагностика и отсроченное начало лечения могут иметь существенные клинические последствия:¹
 - Необратимое повреждение органов;
 - Нарушения функции жизненноважных органов;
 - Ранняя смертность как среди пациентов мужского пола, так и среди пациентов женского пола.
- В отсутствие лечения болезнь Фабри приводит к снижению продолжительности жизни примерно на 15-25 лет у мужчин и на 15 лет у женщин.³⁻⁷

Схематическая модель прогрессирования болезни Фабри²

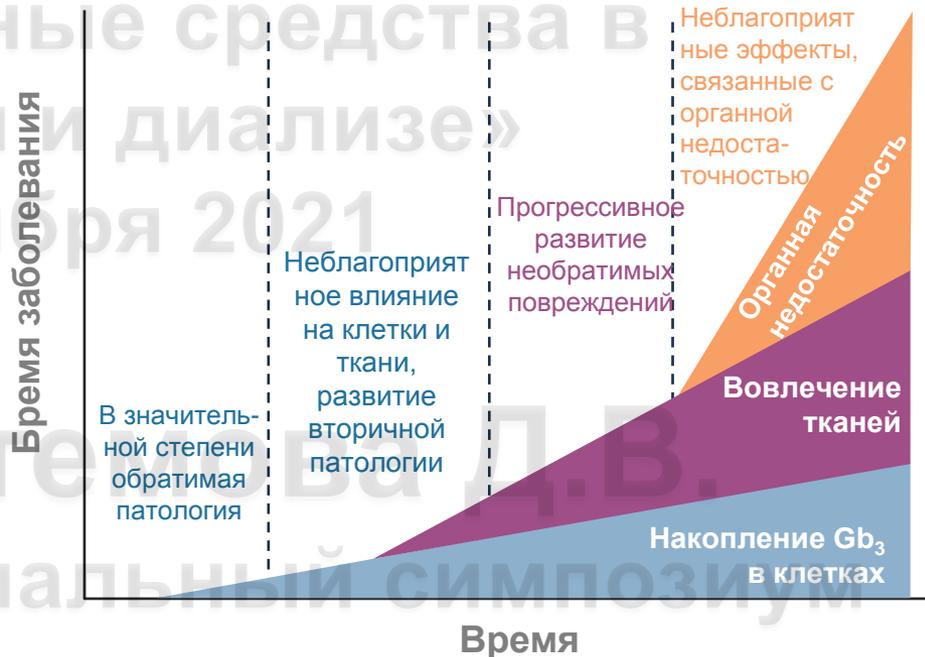


Рисунок адаптирован на основании публикации Eng CM, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:184–192

Gb₃, глоботриаозилцерамид.

1. Mehta A, et al. *QJM.* 2010;103:641–659; 2. Eng CM, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:184–192; 3. Macdermot KD, et al. *J Med Genet.* 2001;38:750–760; 4. Macdermot KD, et al. *J Med Genet.* 2001;38:769–775; 5. Schiffmann R, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2102–2111. 6. National Center for Health Statistics Data Analyses. <http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus07.pdf#027>. 2007. Accessed 23 September 2014; 7. Golfomitsos C, et al. *Br J Cardiol.* 2012;19:41–45.

Доклад Артемова Д.В. Дифференциальная диагностика болезни Фабри¹



- Клиническое течение болезни Фабри в значительной степени варьибельно, при этом спектр возможных дифференциальных диагнозов очень широк.¹
- Анализ данных, полученных у пациентов с болезнью Фабри, показал, что более чем в 25% случаев исходно диагноз был поставлен неверно.²
- Болезнь Фабри должна быть включена в список дифференциальных диагнозов при неясной патологии, а также в случаях с атипичным течением заболевания.¹



Рисунок адаптирован на основании публикации Mehta A, et al. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236–242

* В категорию «другие» отнесен широкий спектр заболеваний и симптомов, включая заболевания почек, синдром раздраженного кишечника, синдром Рейно, ишемическую болезнь сердца и «боли, связанные с ростом».

1. Hoffmann B & Mayatepek E. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:440–447; 2. Mehta A, et al. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236–242.

Доклад Артемова Д.В.

Доступные методы лечения



Симптоматическая терапия

- Сопутствующая терапия может помочь в борьбе с симптомами болезни Фабри.¹
- Ингибиторы АПФ и БРА могут быть полезны (в случаях, когда их назначение возможно) в качестве средств борьбы с протеинурией и/или для лечения гипертонии у пациентов с протеинурией.¹

ФЗТ

- Показана для длительного лечения пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри.^{2,3}

АПФ, ангиотензинпревращающий фермент; БРА, блокаторы рецепторов ангиотензина; ФЗТ, заместительная ферментная терапия.

1. Mehta A, et al. *QJM*. 2010;103:641–659; 2. Shire Human Genetic Therapies. Replagal® Summary of Product Characteristics. 2014; 3. Genzyme Therapeutics. Fabrazyme® Summary of Product Characteristics. 2013.

10 сентября 2021

Подготовлено и финансировано компанией Takeda

Доклад Артемова Д.В.

Критерии отбора пациента



для скрининга на болезнь Фабри.

1. **Возраст (обратить внимание на возраст 30 и менее и 50-60 лет);**
2. **Умеренная протеинурия - до 0,5 г/сутки появившиеся в раннем возрасте или изолированная протеинурия**
3. **ОИМ и ОНМК в анамнезе у пациентов до 40 лет**
4. **Злокачественная АГ, характерные изменения на ЭКГ у пациентом младше 30-40 лет**
5. **Жгучие боли ладоней и стоп, сыпь в анамнезе**
6. **Нарушение потоотделения**
7. **Специфические офтальмологические изменения**

Доклад Артемова Д.В.

Критерии отбора пациента



II Клинико-индустриальный симпозиум «Современные технологии и фармакоэкономика в нефрологии и диализе» 10 сентября 2021

для скрининга на болезнь Фабри.

8. Семейный анамнез заболевания почек – хронический гломерулонефрит, протеинурия неясной этиологии

9. Выявленные случаи болезни Фабри у родственников

10. ХБП I-III ст. неясной этиологии

11. Протеинурия неясной этиологии

12. Скрининг пациентов после трансплантации почки и сердца.

13. Скрининг пациентов в «листе ожидания» трансплантации почки и сердца

Лабораторная диагностика болезни Фабри



При сочетании ранее упомянутых симптомов –
исключите Болезнь Фабри

Примите участие в диагностической программе!

1. Возьмите капиллярную или венозную кровь
2. Нанесите внутрь каждого кольца тест-бланка 1-2 капли крови, высушите
3. Бланк подпишите и заполните направление
4. Вызовите курьера или задайте вопросы по телефону **горячей линии 8 800 100 28 55** (с 04.00 до 19.00 по времени г.Москва)
5. Получите заключение **через 14 рабочих дней!**



Схема действий

1. У пациента необъяснимые проблемы со стороны почек

2. Оцените критерии скрининга болезни Фабри

3. Отправьте образец крови или препарат сухой капли крови в лабораторию для анализа

4. Обратитесь к специалисту по лечению болезни Фабри

5. Предложите пациенту пройти генетическое консультирование и генеалогический анализ



*Продолжайте
лечение
проявлений со
стороны
почек*

Путь пациента с болезнью Фабри

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и
медикаментозные средства в

нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Доклад Артемова Д.В.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и
медикаментозные средства в

нефрологии и диализе»

10 сентября 2021



Резюме



- Болезнь Фабри представляет собой прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание с поражением нескольких систем органов, обусловленное мутацией гена *GLA*.^{1,2}
- Почечные проявления распространены среди пациентов с болезнью Фабри. Выделяют два варианта течения патологии: «классический» и «с поздним дебютом».^{3,4}
- В случаях развития тХПН неясного генеза или у пациентов, проходящих диализ / трансплантацию почки и не имеющих специфического диагноза, следует заподозрить наличие болезни Фабри.^{5,6}
- Для диагностики болезни Фабри может использоваться простой анализ крови. Проведение этого исследования позволит назначить надлежащее лечение.
- Существуют методики лечения болезни Фабри и ее симптомов.⁷

ФЗТ, заместительная ферментная терапия; тХПН, терминальная стадия почечной недостаточности; *GLA*, ген α -галактозидазы А.

1. Laney DA & Fernhoff PM. *J Genet Couns.* 2008;17:79–83; 2. Mehta et al. *J Med Genet.* 2009;46:548–552; 3. Golfomitsos C, et al. *Br J Cardiol.* 2012;19:41–45; 4. Mehta A, et al. *Int J Clin Pharm Ther.* 2009;47(suppl1):S66–S74; 5. Nakao S, et al. *Kidney Int.* 2003;64:801–807; 6. KleinФЗТ J, et al. *Transpl Int.* 2009;22:287–292; 7. Mehta A, et al. *QJM.* 2010;103:641–659.



Спасибо за
внимание.