

Вологодское областное общество неврологов

Болезнь Фабри.

Нюансы диагностики у взрослых.

Серышева Елена Андреевна
врач-невролог клиники «Говорово»

Вологда, 24.02.2022г

Почему неврологам важно знать болезнь Фабри?

- Это прогрессирующее мультисистемное заболевание, которое существенно снижает качество и продолжительность жизни
- Часто именно неврологи впервые могут заподозрить болезнь Фабри
- Инсульт может быть первым проявлением болезни Фабри
- Средний возраст первого инсульта у пациентов с болезнью Фабри - 39 лет у мужчин и 46 лет у женщин
- Зарегистрированная частота болезни Фабри у молодых пациентов с инсультом - 0,5 - 1,2%*
- Болезнь Фабри следует подозревать во всех случаях инсульта у молодых пациентов
- Для диагностики болезни Фабри может применяться анализ крови

Болезнь Фабри



Клинические рекомендации РФ, 2019г.

Категории МКБ-10: Другие сфинголипидозы (E75.2)

Ассоциация медицинских генетиков

Союз педиатров России

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Возрастная группа: дети/взрослые

Болезнь Фабри

- ▶ Болезнь впервые описана в 1898 г. английским дерматологом Вильямом Андерсоном и немецким дерматологом Йоханесом Фабри независимо друг от друга.
- ▶ (Распространённость данного заболевания составляет от 1 на 40 000 до 1 на 120 000 живых новорождённых. Таким образом, является одной из наиболее распространённых (после болезни Гоше) лизосомных болезней накопления, встречается среди всех рас.)
- ▶ Болезнь Фабри - наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, обусловленное снижением или отсутствием активности фермента α -галактозидазы А (АГАЛ).
- ▶ Дефицит фермента приводит к накоплению гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, почки, нервную систему и эндотелий сосудов.
- ▶ Заболевание носит прогрессирующий мультисистемный характер, характеризуется снижением качества и продолжительности жизни. Без соответствующего лечения смертельный исход, как правило, наступает на 4-5-м десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности.

Этиология и патогенез

Причиной возникновения БФ являются мутации гена GLA, кодирующего фермент α -галактозидазу А (GLA, АГАЛ). Ген GLA картирован на длинном плече хромосомы X q22.1.

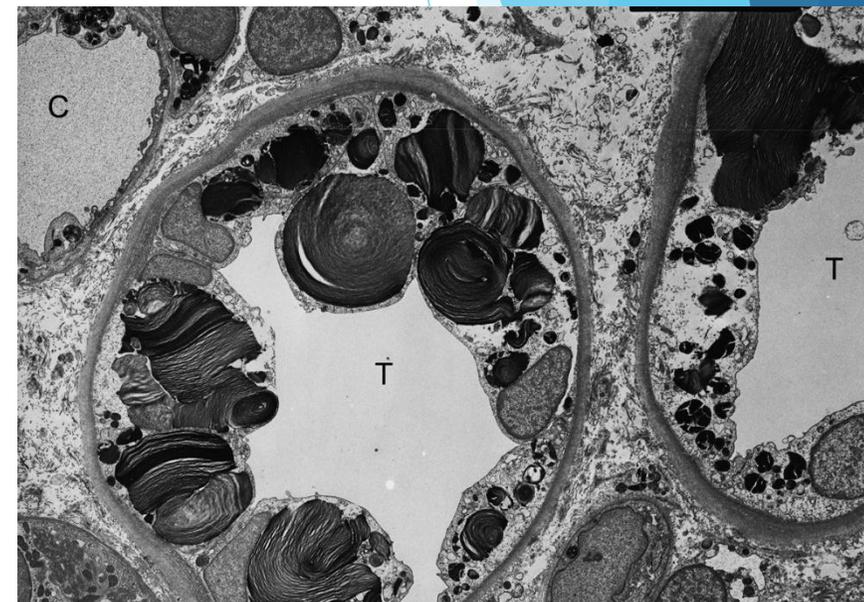
(К настоящему времени идентифицировано около 500 патогенных мутаций в гене GLA. Большинство мутаций являются уникальными для каждой семьи.

Около 5% случаев связаны с так называемыми мутациями de novo. Таким образом, отсутствие семейной истории заболевания не исключает наличия болезни Фабри.)

БФ наследуется по X-сцепленному типу.

(Ранее считалось, что тип наследования болезни Фабри — X-сцепленный рецессивный, однако на современном этапе накоплено достаточно данных, чтобы считать тип наследования болезни Фабри X-сцепленным доминантным с неполной пенетрантностью у женщин.)

Первичным биохимическим дефектом при БФ является недостаточность фермента АГАЛ, что приводит к накоплению в лизосомах разных клеток гликофинголипидов (это и эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, эпителиальные клетки большинства органов, центральной нервной системы, сердца).



Классификация

С клинической точки зрения выделяют две формы болезни Фабри:

- ▶ - классическую
(дебют в любом возрасте, мультисистемное поражение) и
- ▶ - неклассическую
(позднее начало, изолированное поражение одной системы органов:
головного мозга, сердца или почек)

Клиническая картина

- ▶ Клинические проявления БФ могут быть чрезвычайно разнообразными как у лиц мужского, так и женского пола даже у членов одной семьи. Они зависят также от возраста.
- ▶ у женщин с БФ симптомы проявляются позже и выраженность их различна.
- ▶ Внешние особенности.
- ▶ Мужчины с БФ могут иметь характерный внешний вид, напоминающий больных с акромегалией - выступающие бровные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, запавшая переносица.

Клинические проявления болезни Фабри

у взрослых



Кожные проявления.

- ▶ Ангиокератомы - встречаются у 66% больных мужчин и у 36% женщин с болезнью Фабри.

Представлены безболезненными четко ограниченными папулами красного, бордового или лилового цвета размером 0,2 - 1,0 см.

Ангиокератомы образуются из скоплений отдельных кровеносных сосудов в верхних слоях дермы и утолщения эпидермиса в виде поверхностного гиперкератоза.

Очаги на начальной стадии плоские, более светлого цвета и легче поддаются сжатию. С течением времени они темнеют, становятся тверже и слегка приподняты над поверхностью кожи. Обычно они расположены симметрично в паховой области, на ягодицах, бедрах и в области пупка, на ладонях.

Ангиокератомы проявляются в детстве и постепенно с годами увеличиваются в количестве и в размерах. Могут возникнуть также ангиоэктазии в слизистой рта и конъюнктиве.

Известны случаи болезни Фабри без ангиокератом.

Важно помнить, что наличие ангиокератом - не патогномоничный признак болезни Фабри, а также наблюдается при некоторых других наследственных заболеваниях.

Дерматологические симптомы

- Ангиокератомы – мелкие красноватые папулы, чаще всего в области паха, поясицы и ягодиц, также нередко распространяющиеся по всему телу¹
- Отек и нарушение потоотделения¹



Владельцы изображений: Д-р Т Jansen, Университетская клиника Эссена, и проф. А Rolfs, Университет Ростока



Периферическая нервная система.

- ▶ В 60-80% случаев при БФ наблюдается хроническая, изнуряющая невропатическая боль в конечностях.

Кроме того, характерны

- ▶ акропарестезии - спонтанные неприятные неболевые ощущения по типу покалывания, ползания мурашек в кистях и стопах,
- ▶ аллодиния - боль в ответ на неболевой стимул,
- ▶ гиперпатия - чрезмерная болевая реакция на болевой стимул, она может быть как механической, так и температурной - при термическом воздействии, при повышении температуры окружающей среды.
- ▶ Кроме постоянной невропатической боли и акропарестезий, для болезни Фабри типичны болевы́е кризы, которые часто возникают при перемене погоды, лихорадке, физической нагрузке, стрессе и после приема алкоголя.

Боль при кризе Фабри

имеет мучительный характер,

Часто иррадирует из дистальных отделов конечностей в проксимальные, длится от нескольких секунд до нескольких недель и не снимается наркотическими анальгетиками.

- Иногда необходима диф. диагностика с ревматическими болями.

(Болевой синдром при БФ часто сопровождается субфебрильной лихорадкой и повышенной СОЭ, что часто приводит к установлению «ложных» ревматологических диагнозов)

- В ряде случаев боли могут иррадиировать в мышцы или в область живота, иметь острый, колющий характер, имитируя картину острого аппендицита или почечной колики.
- Иногда боли столь изнуряющие и мучительные, что приводят к суицидальным попыткам.

У невропатической боли при БФ сложный механизм развития.

Она является результатом структурных повреждений тонких нервных волокон в результате накопления глоботриаозилцерамида в аксонах нервов, ганглиях задних корешков и в *vasa nervorum*. (Это периферическая невропатическая боль).

Также известно о кальцификации таламуса при болезни Фабри (центральная невропатическая боль при повреждении таламуса).

Дисфункция вегетативной нервной системы

Желудочно-кишечные расстройства встречаются в 50-70% случаях, но не являются специфичными для данной болезни.

Желудочно-кишечные симптомы при БФ имеют сходство с синдромом раздражённого кишечника, болезнью Крона.

- спастические боли и вздутие живота
- периодически возникающая диарея
- тошнота и рвота
- потеря в весе
- Снижение ортостатического сердечно-сосудистого контроля
- Гипогидроз

Значительная часть больных потеет меньше нормы. Это может приводить к перегреву тела и непереносимости жары.

Часто такие больные не переносят физических нагрузок, быстро устают, испытывают перегрев даже при умеренных нагрузках. К тому же, физические нагрузки могут провоцировать приступы боли.

Центральная нервная система.

- ▶ Болезнь Фабри можно отнести к болезни малых сосудов.
- ▶ У пациентов с БФ высок риск развития транзиторных ишемических атак и инсультов уже в молодом возрасте. Частота инсульта составляет 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин.
- ▶ У большинства больных инсульт развивается в возрасте от 20 до 50 лет, в том числе у каждого пятого из этих больных - в возрасте до 30 лет.
- ▶ Геморрагический инсульт у мужчин встречается чаще, чем у женщин.
- ▶ В 50% БФ дебютирует с мозгового инсульта. Вследствие этого БФ следует подозревать у всех больных с ранним развитием инсульта даже при отсутствии очевидных причин и факторов риска.
- ▶ Инсульт при болезни Фабри протекает в соответствии со всеми известными типами патогенеза)
- ▶ Кроме того, вследствие хронической ишемии головного мозга может развиваться сосудистая деменция, для которой характерно снижение памяти и поведенческие нарушения.
- ▶ Психоэмоциональные нарушения.
- ▶ Жизнь с тяжелым болевым синдромом зачастую негативно сказывается на душевном состоянии больных. Нередки депрессии, тревожные расстройства, суицидальные попытки.

Поражение почек.

- ▶ Нарушение функции почек наблюдается у значительной части детей, многих женщин и большинства мужчин с болезнью Фабри.
- ▶ Начальные стадии почечной недостаточности остаются практически незамеченными (больной не предъявляет жалоб). В отличие от "классических" нефрологических больных, у больных Фабри обычно нормальное артериальное давление, нормальный или около нормального уровень сывороточного креатинина, "минимальная" протеинурия, что затрудняет оценку степени почечной патологии.
- ▶ Первые симптомы - микроальбуминурия 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. Нередко отмечаются канальцевые нарушения. Протеинурия не сопровождается изменениями мочевого осадка. Позднее начинается постепенное снижение функции почек, которое приводит к развитию терминальной ХПН. Последняя остается одной из основных причин смерти пациентов с болезнью Фабри, хотя заместительная почечная терапия или трансплантация почек позволяют продлить жизнь таким больным.
- ▶ При изолированном поражении почек мочевого синдром может ошибочно интерпретироваться как хронический латентный гломерулонефрит или интерстициальный нефрит. В таких случаях диагноз может быть установлен на основании исследования почечного биоптата.

Кардиальные проявления.

- ▶ Поражение сердца относят к числу распространенных и прогностически неблагоприятных проявлений болезни Фабри. Именно заболевания сердца стоят на первом месте среди причин смерти у пациентов с БФ (34% среди мужчин и 57% среди женщин).
- ▶ **Гипертрофия левого желудочка** является характерным признаком поражения сердца при БФ, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, эхокардиографии и МРТ.
- ▶ Утолщение стенок сердца развивается в результате гипертрофии миоцитов и фиброза, в гораздо меньшей степени обусловлено отложением гликофинголипидов в миоцитах и проводящей ткани. Гипертрофия и фиброз миокарда часто сопровождаются диастолической дисфункцией левого желудочка.
- ▶ Для оценки функции сердца применяют доплер-ЭхоКГ, результаты которой могут иметь важное значение в диагностике бессимптомного поражения сердца. Нарушения диастолической функции могут привести к развитию сердечной недостаточности. Признаки застойной сердечной недостаточности выявляются у 11% мужчин и 6% женщин с БФ.
- ▶ **Аритмии.** Часто развиваются предсердные и желудочковые аритмии и нарушения проводимости. Другие кардиальные поражения. Инфаркт миокарда был диагностирован только у 2% пациентов. Тем не менее, стенокардия наблюдалась у 13-20% пациентов с БФ и чаще при наличии гипертрофии левого желудочка.
- ▶ Изменения клапанов сердца при БФ встречаются часто, но обычно не имеют клинического значения.
- ▶ Возможно моносимптомное течение заболевания с поражением только сердца (неклассическая БФ).

Поражение лимфатической системы.

Развитие лимфедемы связано с накоплением гликолипидов в стенках лимфатических сосудов. У больных БФ лимфедема проявляется в подростковом или взрослом возрасте и при отсутствии необходимого лечения может приводить к выраженным трофическим изменениям с изъязвлениями кожного покрова нижних конечностей и осложняться рожистым воспалением и сепсисом.

Симптомы поражения глаз

Типичным симптомом болезни Фабри является помутнение роговицы в виде завитков (70-90% больных).

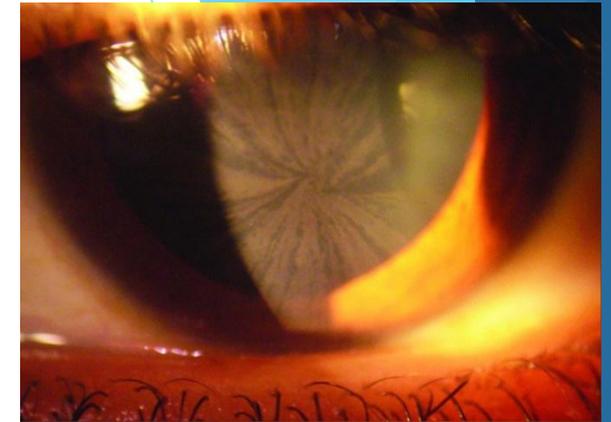
При офтальмологическом осмотре с применением щелевой лампы у больных Фабри нередко выявляются тусклые золотистые вихреобразные отложения субстрата в роговице глаза. На остроту зрения эти отложения, как правило, не влияют.

Нужно учитывать, что длительное применение амиодарона и лекарств из группы хлорохинов вызывает такие же изменения в роговице, исчезающие с прекращением приема препарата.

Редко встречаются задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки, что может приводить к тяжелым нарушениям зрения.

Изменения со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.

У пациентов с БФ может отмечаться снижение слуха, шум в ушах, головокружение.



Особенности клинической картины БФ у детей.

- ▶ Первые клинические проявления БФ у детей чаще всего возникают в подростковом и юношеском возрасте, хотя иногда признаки заболевания могут дебютировать и в 2-4 года [1,4,5]. Сначала симптомы заболевания имеют неспецифический характер, что значительно затрудняет и замедляет постановку диагноза. Это может быть боль, дискомфорт в животе, неоформленный стул, сухость кожных покровов, плохая переносимость жары, иногда приводящая к развитию липотимических, обморочных состояний, эпизодические боли в стопах или кистях. Если боли в руках дебютируют в возрасте менее 3 лет, то верифицировать их бывает крайне сложно, т.к. внешне эпизод боли выглядит как истерика, психомоторное возбуждение. Косвенным признаком является то, что ребенок успокаивается в прохладной воде (бассейн), испытывает облегчение, когда ложится на холодную поверхность (например, кафельный пол). В дальнейшем жалобы на боли в конечностях становятся более частыми и постепенно приобретают типичные для БФ проявления.

- ▶ Гастроэнтерологические проявления болезни могут быть одним из первых симптомов заболевания в детском и юношеском возрасте и возникать на первом десятилетии жизни, однако, в силу своей малой специфичности являются косвенными маркерами БФ в сочетании с другими более типичными симптомами. Наиболее часто наблюдаются схваткообразные боли в животе, вздутие живота, неустойчивый стул, тошнота, рвота, снижение аппетита и дефицит веса.
- ▶ 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.

- ▶ Типичные кожные проявления БФ - ангиокератомы, также могут наблюдаться у пациентов уже в детском возрасте. Первые элементы часто появляются в подростковом возрасте, как правило, бывают единичными и могут иметь нетипичную локализацию (уши, грудная клетка), на слизистых полости рта, поэтому их обнаружение часто весьма затруднительно и возможно после тщательного осмотра.
- ▶ Поражение почек также часто дебютирует в детском возрасте (в 3-5 лет), однако, клинически оно никак не проявляется. Выявить его возможно только лабораторными методами (суточная экскреция белка/альбумина с мочой). Первым признаком дисфункции почек, часто имеющем место у детей и подростков, страдающих БФ, является эпизодическая микропротеинурия и микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/24 ч). В дальнейшем альбуминурия становится постоянной, ее уровень увеличивается. Как правило, более тяжелое поражение почек для детей и подростков не характерно, а клинические признаки появляются на третьем десятилетии жизни.

- ▶ Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы при БФ в подростковом возрасте весьма сложны для диагностики. Так у подростков бывают периодические подъемы или падения артериального давления, или, как правило, бессимптомные варианты аритмий, зарегистрированные на электрокардиограмме. Однако, четко дифференцировать ранние проявления БФ от возрастных вегетативных нарушений в большинстве случаев невозможно.
- ▶ Другими крайне редкими неврологическими проявлениями БФ у детей, являются цереброваскулярные нарушения, сопровождающиеся повышенным риском инсульта. Имеются литературные данные о пациентах, имеющих преходящие нарушения мозгового кровообращения с 12 лет [5].
- ▶ Нарушения слуха относятся к типичным проявлениям БФ. К более ранним симптомам, возникающим в детском и подростковом возрасте, относятся шум (звон) в ушах (одно- или двухсторонний) и головокружение к которым с возрастом присоединяется нейросенсорная тугоухость
- ▶ К менее специфичным симптомам заболевания, редко встречающимся у детей и подростков, также относятся особенности внешности (изменения по типу акромегалии), нарушения дыхания, анемия, скелетные аномалии (деформация дистальных отделов межфаланговых суставов пальцев рук с нарушением их подвижности, утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»), остеопения, остеопороз, трещины и эритематозные изменения грибовидных сосочков на дорзальной поверхности языка; глоссит, гранулематозный хейлит, гипотиреоз, задержка полового развития, приапизм, и др.

Выраженность клинических проявлений БФ в разном возрасте

Дети	Подростки	Взрослые
Акропарестезии	Акропарестезии	Акропарестезии
Боль в конечностях	Боль в конечностях	Боль в конечностях
Поражения хрусталика и роговицы	Поражения хрусталика и роговицы	Поражения хрусталика и роговицы
Лихорадка	Лихорадка	Лихорадка
Тепловая и холодовая непереносимость	Тепловая и холодовая непереносимость	Тепловая и холодовая непереносимость
Психосоциальные изменения	Психосоциальные изменения	Психосоциальные изменения
Снижение слуха	Протеинурия	Протеинурия
	Желудочно-кишечные симптомы	Желудочно-кишечные симптомы
	Ангиокератомы	Ангиокератомы
	Утомляемость	Утомляемость
	Снижение слуха	Почечная недостаточность
		Сердечная недостаточность
		Инсульт
		Снижение слуха и шум в ушах
		Лимфедема

Диагностика

- ▶ Диагноз БФ устанавливается на основании совокупности анамнестических и клинических данных, результатов лабораторного исследования (ферментная активность у мужчин и молекулярно-генетическое исследование у женщин).
- ▶ Также проводится семейный скрининг после подтверждения диагноза. 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.
- ▶ Ранняя диагностика и раннее начало терапии критично для достижения терапевтических целей и замедления прогрессирования.
- ▶ Заподозрить БФ проще при наличии классического варианта - системного заболевания с поражением почек, сердца, кожи, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, органов зрения. Однако, поражение сердца или почек может быть единственным проявлением БФ. У таких пациентов отсутствуют какие-либо симптомы заболевания в детском возрасте. Диагностировать атипичные варианты БФ можно только путем скрининга групп риска.

▶ Болезнь Фабри должна исключаться в случаях:

- ▶ 1) почечной недостаточности, протеинурии и альбуминурии;
 - ▶ 2) гипертрофии левого желудочка неизвестной этиологии;
 - ▶ 3) криптогенном инсульте в молодом возрасте (до 40 лет);
 - ▶ 4) нейропатических болях;
 - ▶ 5) желудочно-кишечных нарушениях;
 - ▶ 6) непереносимости жары и холода
- ▶ Более специфические симптомы - ангиокератома и помутнение роговицы.
- ▶ Но ангиокератомы также встречаются и при других лизосомных болезнях накопления: болезни Шиндлера, фукозидозе, ганглиозидозе, аспартатглюкозаминурии и сиалидозе.

Лабораторные исследования

- ▶ **Определение активности фермента АГАЛ** в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге или в лейкоцитах крови - рекомендовано всем пациентам мужского пола (в том числе и на доклинической стадии) для подтверждения диагноза.
- ▶ **Молекулярно-генетического исследование** (выявление мутаций в гене GLA, кодирующем АГАЛ) рекомендовано:
 - для всех пациентов со сниженной активностью фермента АГАЛ,
 - для лиц женского пола при клиническом подозрении на болезнь Фабри,
 - при наличии родственников с БФ в родословной:

При получении положительного или сомнительного результата ферментного теста у мужчин и у женщин проводится подтверждающий молекулярно-генетический анализ гена GLA.

Это наиболее точный метод диагностики болезни Фабри,

(но он не применим для широкомасштабного скрининга, не может быть использован в качестве первичного теста ввиду высокой стоимости (примерно в 5 раз дороже энзимодиагностики)).

- ▶ **Определение концентрации глоботриаозилсфингозина (Lyso-GB3)** в пятнах высушенной крови или плазме крови для биохимического подтверждения диагноза - рекомендовано:
 - всем пациентам с клинической картиной болезни Фабри,
 - всем пациентам с установленным диагнозом БФ перед началом терапии и на фоне ферментной заместительной терапии (ФЗТ) для биохимического контроля лечения.

Где проводят анализы на болезнь Фабри:

1. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей

(Федеральное государственное автономное учреждение Министерства здравоохранения Российской Федерации),

Лаборатория медицинской геномики

genelab@nczd.ru

8(499)134-09-19; 8(499)134-02-18,

«Горячая линия» лабораторной диагностики

8-800-100-24-94 (звонок бесплатный)

2. Лаборатория Наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова». Программа действует по 30.06.2022г.

Отправить образцы по данной программе можно обратившись по телефону горячей линии телефон: 8(800)100-28-55

ежедневно с понедельника по пятницу с 04.00 до 19.00 по Московскому времени (звонок бесплатный).

Электронная почта labnbo@med-gen.ru

На сайте лаборатории есть ссылки для скачивания бланков направления, информированного согласия и инструкции по забору крови.

Забор биоматериала для проведения диагностики в пятнах высушенной крови.

Кровь собирается на стандартную карточку-фильтр (№903), которая применяется для скрининга новорожденных в Российской Федерации или аналогичную для получения сухого пятна крови. Кровь может быть, как капиллярная (из пальца, пятки), так и венозная. Венозная кровь собирается в пробирку, аккуратно перемешивается и затем быстро с помощью пипетки наносится на фильтр по 25-50 мкл

крови на каждую выделенную область. Необходимо хорошо пропитать выделенную область на фильтре (рис. 1). Предпочтительно собирать образцы после еды через 40 минут - 1 час. Возможно также осуществить забор крови и натощак.

На карточке-фильтре обязательно должны быть четко указаны ФИО, кем и откуда направлен пациент, дата рождения и телефон лечащего врача (рисунок 2).

Образец сухого пятна крови вкладывается в чистый конверт, либо в чистый файл. Карточка-фильтр не должна соприкасаться с грязной поверхностью и с образцами других пациентов. Необходимо приложить к образцам информированные согласия пациента или его законных представителей на проведение лабораторных исследований



Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр

Рисунок 2. Образец карточки-фильтра

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови

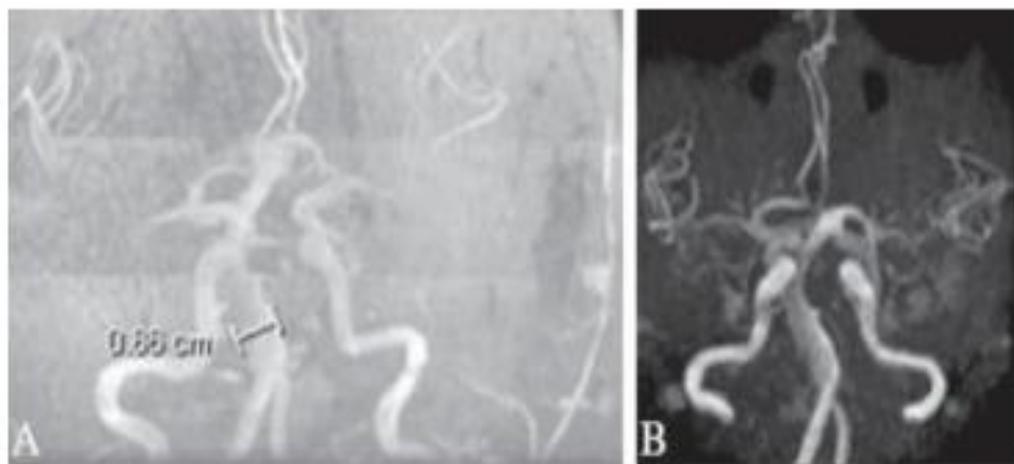
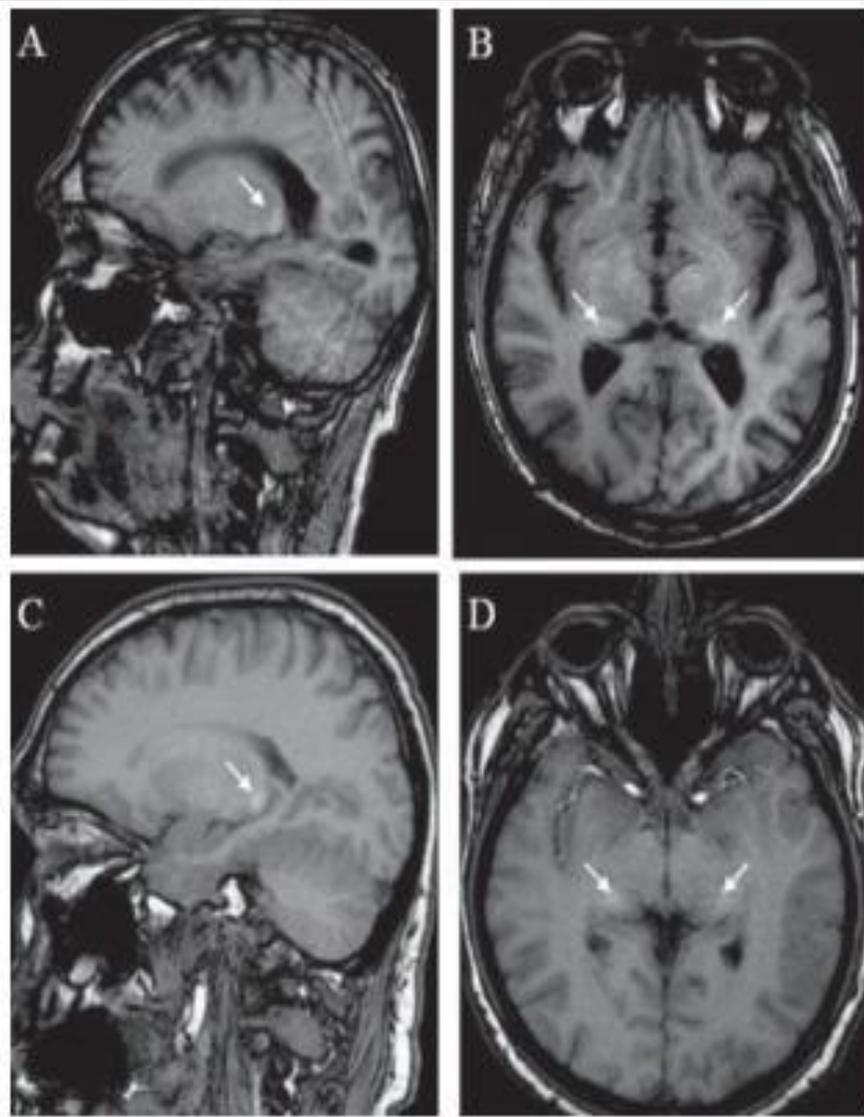
- ▶ • вымыть руки (гигиенический уровень), надеть перчатки;
- ▶ • вымыть руки пациента (пятку ребенка, в случае, если кровь берется из пятки);
- ▶ • протереть область прокалывания стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, промокнуть сухой стерильной салфеткой; - проколоть стерильным одноразовым скарификатором;
- ▶ • снять первую каплю крови стерильным сухим тампоном;
- ▶ • мягко надавить для получения второй капли крови;
- ▶ • приложить перпендикулярно тест-бланк к капле крови и пропитать его кровью насквозь;
- ▶ • аналогичным образом нанести на тест-бланк 6-8 капель, вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон.
- ▶ • высушить тест-бланк в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 4 ч без применения тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей;
- ▶ • упаковать тест-бланки в чистый конверт таким образом, чтобы пятна крови не соприкасались.
- ▶ Образцы высушенных пятен крови можно хранить в обычной камере холодильника или до +40С до отправки. Срок хранения до момента отправки не должен превышать 7 дней. При более высоких температурах хранения могут быть ложно+ результаты.

Дополнительные методы исследования.

- ▶ (Не рекомендуется проведение биопсии и патолого-анатомического исследования тканей почки и сердца для пациентов с клиническим подозрением на БФ для подтверждения диагноза)
- ▶ Несмотря на то, что данные методы исследования могут быть использованы для дифференциальной диагностики БФ, предпочтение должно отдаваться менее инвазивным методам исследования, таким как ферментная диагностика или молекулярно-генетическое обследование.)
- ▶ На ЭКГ наблюдается гипертрофия левого желудочка, укорочение P-R интервала (на ранних стадиях болезни) и предсердножелудочковая блокада (на более поздних стадиях).
- ▶ На Эхо-КГ: преимущественно концентрическая гипертрофия левого желудочка, а в некоторых случаях - гипертрофия правого желудочка и папиллярной мышцы.
- ▶ На МРТ сердца наблюдается позднее поступление контраста (гадолиний) во внутреннюю стенку левого желудочка
- ▶ При МРТ головного мозга у пациентов могут обнаруживаться ишемический инсульт, микрокровоизлияния и внутримозговые гематомы, изменения белого вещества (лейкоареоз) и серого вещества (кальцификация заднего таламуса), а также сосудистые мальформации, преимущественно представленные долинхоэктазиями вертебробазиллярной артерии. Эти изменения не являются высокоспецифичными для болезни Фабри, могут встречаться у пациентов с другой патологией.
- ▶ С помощью щелевой лампы выявляют помутнение роговицы в виде завитков. Сходные изменения роговицы наблюдаются при употреблении лекарств из группы хлорохинов или амиодарона. При обследовании глазного дна зачастую наблюдается задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки.

МРТ при болезни Фабри

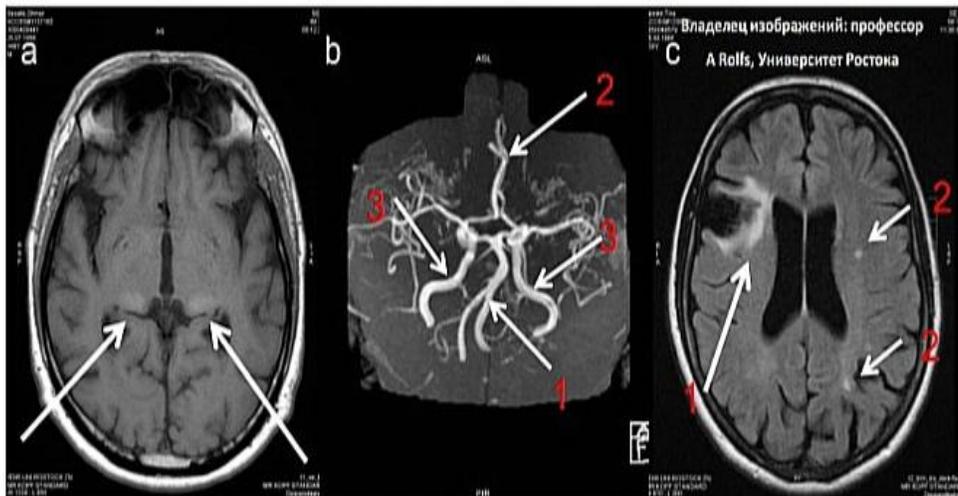
Симптом заднего бугорка таламуса. У пациентки, 66 лет, на T1-взвешенных сагиттальных (A) и аксиальных (B) МРТ-срезах выявлен симптом заднего бугорка таламуса. У пациента, 42 лет, на T1-взвешенных сагиттальных (C) и аксиальных (D) МРТ-срезах выявлено симметричное повышение сигнала в области заднего бугорка таламуса. С разрешения Dr. Robert Carlier и Dr. Frederic Colas, CHU Raymond Poincare, Garches, France.



Долichoэктазия вертебробазиллярной циркуляции. Магнитно-резонансная ангиография у пациентов с болезнью Фабри: видна эктазия сосудов.

Характерные изменения на МРТ при болезни Фабри:

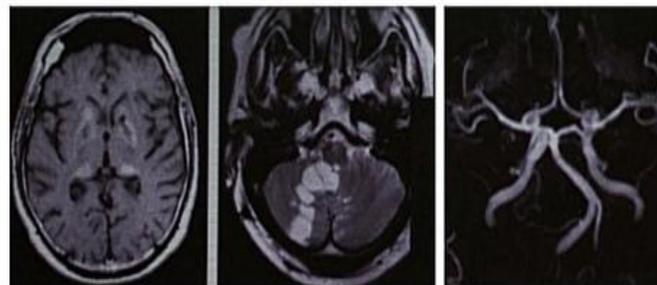
МРТ головного мозга пациентов с болезнью Фабри



T1-взвешенная МРТ:
Усиление сигнала в задних областях таламуса - «пульвинарный признак»

TOF МРТ: сосудистые изменения
1. удлинненная базилярная артерия
2. передняя мозговая артерия
3. внутренняя сонная артерия

FLAIR-взвешенная МРТ:
1. Правосторонний инфаркт в бассейне средней мозговой артерии
2. С левой стороны – «поражения белого вещества»



- T1-гиперинтенсивные изменения в задних отделах таламуса,
- Инсульты в ВББ.
- Деформация сосудов – извитость и расширение (особенно основной артерии),
- Поражение белого вещества

Заключение: есть характерные изменения, однако они не являются специфичными.

Лечение.

Ферментозаместительная терапия.

Рекомендовано проведение ФЗТ всем пациентам мужского пола после верификации диагноза лабораторными методами.

ФЗТ способствует снижению массы сердца и уменьшению накопления патологического продукта обмена в почках, тогда как влияние на поражение нервной системы установлено в меньшей степени.

В Российской Федерации зарегистрировано 2 препарата для ФЗТ болезни Фабри: агалсидаза альфа (Реплагал®, Шайер) и агалсидаза бета (Фабразим®, Джензайм).

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.

Подробно приготовление растворов для введения описано в инструкции к препаратам. Первые введения препаратов должны быть сделаны в условиях стационара. Оба препарата не содержат консервантов и подлежат немедленному введению после приготовления раствора для инфузии.

(Введение в случае осложненного течения болезни - в условиях круглосуточного стационара, в стабильном состоянии - в стационаре дневного пребывания или амбулаторно 1 раз в 2 недели.)

Необходимо соблюдать интервалы между инфузиями и не допускать перерывы в терапии, из-за риска ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов болезни.

Все пациенты с БФ должны проходить контрольные обследования (мониторинг) с целью оценки эффективности лечения.



Побочные эффекты.

Переносимость ФЗТ обычно хорошая. Основными нежелательными эффектами могут быть реакции на введение препарата (озноб, лихорадка, тошнота, тахикардия, зуд, миалгия, боли в конечностях, головная боль, боль в груди), в основном легкие или умеренно выраженные.

- ▶ (В случае развития тяжелых реакций повышенной чувствительности или анафилактических реакций необходимо немедленно прекратить инфузию и начать терапию с соблюдением современных стандартов оказания неотложной медицинской помощи.)

Показания к ФЗТ:

- у лиц мужского пола с классической формой болезни Фабри ФЗТ начинать с момента установления диагноза.
- у женщин с БФ начинать ФЗТ при наличии следующих клинических проявлений заболевания, снижающих качество жизни, признаков прогрессирующего поражения органов-мишеней:
 - кризы Фабри
 - резистентная к стандартной терапии рецидивирующая или хроническая невропатическая боль в кистях и стопах
 - персистирующая протеинурия
 - снижение скорости клубочковой фильтрации <80 мл/мин
 - поражение сердца
 - нарушения мозгового кровообращения
 - ишемические изменения головного мозга, выявленные при МРТ.

Не рекомендовано пациентам с БФ проведение ФЗТ в следующих случаях:

- беременность и лактация;
- присутствие другого опасного для жизни заболевания, при котором прогноз вряд ли будет улучшен с помощью ФЗТ
- очень серьезные осложнения заболевания (например, тяжелый инсульт, реанимационные пациенты)
- ▶ Эксперты считают, что отменять лечение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <45 мл/мин/) не следует.
- ▶ Аналогично, не следует отменять лечение у пациентов на диализе, даже если они не подходят для трансплантации почки, и у пациентов со снижением когнитивных функций любой этиологии. Начало и продолжение ФЗТ у таких пациентов должно рассматриваться в индивидуальном порядке.

Критерии отмены ФЗТ

Критерии отмены	Уровень убедительности и достоверности рекомендации
Пропуск пациентом > 50% инфузий	1
Постоянные жизнеугрожающие или тяжелые связанные с инфузией реакции, не реагирующие на профилактику, например анафилаксия	1
Желание пациента	1
Терминальная стадия болезни почек, без возможности пересадки почки, в сочетании с тяжелой сердечной недостаточностью (IV класс по NYHA)	2A
Терминальная БФ или иные сопутствующие заболевания при ожидаемой продолжительности жизни менее 1 года	2B
Тяжелый когнитивный дефицит любой этиологии	2B
Отсутствие ответа в течение 1 года, если единственным показанием к ФЗТ является нейропатическая боль, при условии максимального объема поддерживающей терапии*	2B
Критерии противопоказаний к началу ФЗТ	Уровень убедительности и достоверности рекомендации
Тяжелое заболевание сердца с распространенным фиброзом, если поражение сердца является единственным показанием к ФЗТ	1
Терминальная стадия болезни почек, без возможности пересадки почки, в сочетании с тяжелой сердечной недостаточностью (IV класс по NYHA)	2A
Терминальная БФ или иные сопутствующие заболевания при ожидаемой продолжительности жизни менее 1 года	2B
Тяжелый когнитивный дефицит любой этиологии	2B

Симптоматическая терапия

- ▶ (По симптоматической терапии БФ нет рандомизированных контролируемых исследований. В публикациях приведены рекомендации, которые отражают экспертное мнение специалистов из разных стран и опыт лечения проявлений болезни в разных клиниках.)
- ▶ У пациентов с хронической невропатической болью и акропарестезиями следует по возможности устранить факторы, провоцирующие появление боли, например, большие физические нагрузки, эмоциональный стресс, изменение температуры.
- ▶ - Для купирования болей могут применяться анальгетики, антиконвульсанты, НПВС.
- ▶ Рекомендуется пациентам с болезнью Фабри:
 - ▶ - с выраженным болевым синдромом и склонности к психоэмоциональным расстройствам оказание регулярной психологической помощи
 - ▶ - с диспепсией назначение препаратов группы блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонного насоса.
 - ▶ - для уменьшения протеинурии и лечения артериальной гипертензии применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, обладающими нефропротективными свойствами.
 - ▶ - при фибрилляции предсердий проводить антикоагулянтную терапию Варфарином.
 - ▶ - в случае развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с БФ лечение гемодиализом и/или трансплантацию почки.
 - ▶ - с атрио-вентрикулярной блокадой имплантация водителя ритма, а при наличии угрожающих жизни аритмий - кардиовертера-дефибриллятора в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями для лечения данной патологии.
- ▶ (- по желанию пациента с БФ удаление ангиокератом с помощью аргонного лазера.)

Мониторирование пациентов с болезнью Фабри.

Исследуемый показатель	Исходно (и до начала ФЗТ)	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Каждые 36 мес
Анамнез, клинический статус	+	+**		
Оценка боли (визуально-аналоговая шкала оценки боли)	+		+	
Определение активности фермента и ДНК-диагностика	+			
Микроальбуминурия/ протеинурия	+	+		
Расчетная СКФ	+	+		
ЭКГ	+	+*		
Эхокардиография	+		+*	
Холтеровское мониторирование	+		+*	
МР-томография головного мозга	+			+*
МРТ сердца	+		+	
Электронеуромиография	+			
Осмотр окулиста	+			+*
Аудиограмма	+			+*
Общий и б/х анализ крови	+	+		

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Проведено определение активности АГАЛ в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге или в лейкоцитах крови всем пациентам мужского пола (в том числе и на доклинической стадии) для подтверждения диагноза	Да/нет
2	Проведено всем пациентам с клинической картиной БФ - определение концентрации глутотриозилсфингозина (Lyso-GB3) в пятнах высушенной крови или плазме крови для биохимического подтверждения диагноза и перед назначением ферментной заместительной терапии	Да/нет
3	Проведено молекулярно-генетического исследования для всех пациентов со сниженной активностью фермента АГАЛ и для лиц женского пола при клиническом подозрении на БФ и при наличии родственников с БФ в родословной: выявление мутаций в гене GLA, кодирующем АГАЛ для подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне у мужчин со сниженной активностью фермента и для женщин с клиническими признаками БФ или родственников пробанда по материнской линии	Да/нет
4	Назначена ферментная заместительная терапия с применением агалсидазы бета в дозе 1 мг/кг или агалсидазы альфа в дозе 0,2 мг/кг пациентам с установленным диагнозом БФ в виде в/в инфузии 1 раз в 2 недели (при наличии показаний)	Да/нет
5	Проведена консультация врача-генетика для семьи пациента с установленным диагнозом БФ	Да/нет
6	Проведена консультация-врача-педиатра с установленным диагнозом БФ если они не проводилось в предшествующие 6 месяцев	Да/нет
7	Проведена консультация врача-терапевта для пациента старше 18 лет с установленным диагнозом БФ если они не проводилось в предшествующие 6 месяцев	Да/нет
8	Проведена консультация-врача-кардиолога для пациента с установленным диагнозом БФ если они не проводилось в предшествующие 6 месяцев	Да/нет
9	Проведено эхокардиография при первичном обследовании и далее не реже 1 раза в 12 месяцев	Да/нет
10	Проведено ЭКГ (12-канальная) при первичном обследовании и далее не реже 1 раза в 12 месяцев	Да/нет
11	Проведено холтеровское мониторирование при первичном обследовании и далее не реже 1 раза в 12 месяцев	Да/нет
12	Проведено МРТ сердца (при первичном обследовании и далее не реже 1 раза в 12 месяцев) для своевременного выявления и/или мониторинга кардиологических изменений	Да/нет
13	Проведено МРТ головного мозга при первичном обследовании и не реже 1 раза в год в случае, если изменения были выявлены до начала ФЗТ или не реже 1 раза в 36 месяцев, если изменения были выявлены после начала ФЗТ	Да/нет
14	Проведено исследования уровня белка в моче и измерение расчетной формулы СКФ при первичном обследовании и далее не реже 1 раза в 6 месяцев	Да/нет

Прогноз

- ▶ При своевременном доступе к ФЗТ, надлежащем мониторинге болезни и соблюдении врачебных рекомендаций прогноз благоприятный.
- ▶ Женщины с болезнью Фабри могут иметь детей.
- ▶ Недавнее исследование показало, что некоторые симптомы болезни Фабри могут осложнить течение беременности и послеродовой период (болезненные симптомы со стороны ЖКТ, акропарестезии, протеинурия, головные боли и послеродовая депрессия).
- ▶ Хотя жизнеугрожающих осложнений беременности и родов не было выявлено, было показано статистически значимое увеличение частоты развития гипертензии среди беременных женщин с болезнью Фабри.

Литература

1. Болезнь Фабри. Клинические рекомендации РФ 2018-2020 (Россия)
2. Болевой синдром при болезни Фабри: семиотика, диагностика и лечение. Войтенков В. Б., Екушева Е.В. РМЖ (Русский медицинский журнал) №9 от 17.12.2019 стр. 50-54
3. Болезнь Фабри в практике ревматолога. С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, А.С. Моисеев, Е.А. Каровайкина, В.В. Фомин. Журнал «Клиническая фармакология и терапия» 2018.1.
4. Фирсов К. В., Котов А. С., Неврологические проявления при болезни Фабри. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(9):98-105.
5. Неврологические симптомы болезни Фабри у детей и подростков. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН Л.М. Кузенкова, В.М. Студеникин, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова, Н. Д. Вашакмадзе, К.В. Савостьянов "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Педиатрия" №3 (30) uMEDr Медицинский портал для врачей.
6. К вопросу о значимости дозировки препаратов в ферментозаместительной терапии при болезни Фабри D.G. Warnock¹, M. Mauer² 1 Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama; 2 Departments of Pediatrics and Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota Реферативный перевод: С.С. Никитин Нервно-мышечные болезни №3.2015.
7. Д.П. Гермэйн^{1,2} БОЛЕЗНЬ ФАБРИ Нефрология. 2012. Том 16. №3 (выпуск 1) Перевод с английского К.А.Смирнов
8. БОЛЕЗНЬ ФАБРИ Врач генетик МГК Е. В. Попова 04.05.2016 г. г. Сургут (презентация)
9. Болезнь Фабри: что нужно знать неврологу, терапевту и реабилитологу. к.м.н., врач-невролог, реабилитолог, доцент Шмонин Алексей Андреевич. Архангельск. 13 апреля 2018 (презентация)