



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.1.046>



Рушкевич Ю.Н., Труханова И.С.✉, Лихачев С.А., Павловская Т.С., Мальгина Е.В.,
Гусина Н.Б., Колыбенко М.И., Тищенко Г.В., Гвиц Т.Г., Антоненко Д.А., Ключник С.Г.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Болезнь Фабри: обзор литературы, собственное клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Рушкевич Ю.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и обработка данных, редактирование; Труханова И.С. – написание текста статьи, редактирование, оформление, сбор материалов, обзор литературы; Мальгина Е.В. – участие в осмотре, разработка схемы родословной пациента; Гусина Н.Б. – определение активности лизосомных ферментов, установление генетического диагноза, редактирование; Колыбенко М.И. – участие в осмотре, составление родословной пациента; Тищенко Г.В. – описание гистологических препаратов, выставление предположительного диагноза; Павловская Т.С., Лихачев С.А – редактирование; Антоненко Д.А. – интерпретация, обработка данных МРТ; Гвиц Т.Г., Ключник С.Г. – участие в лечении пациента.

Информированное согласие: авторы получили подписанное информированное согласие пациента на опубликование его данных в медицинском издании.

Подана: 11.02.2024

Принята: 15.03.2024

Контакты: irinka623218@gmail.com

Резюме

Болезнь Фабри относится к редким X-сцепленным рецессивным лизосомальным болезням накопления. Для данного заболевания характерна мутация в гене GLA (галактозидаза альфа), что приводит к уменьшению или отсутствию фермента альфа-галактозидазы и накоплению гликофинголипидов в различных тканях и органах, включая почки, сердце, центральную и периферическую нервные системы. Болезнь Фабри относится к протромботическим состояниям с поражением мелких сосудов неатеросклеротического генеза и является одной из причин развития инсульта. Выделяют 2 фенотипа болезни Фабри: классический и с поздним началом. Чаще встречаются классические формы болезни Фабри. Как правило, диагностируют болезнь Фабри на стадии поражения значимых органов, таких как сердце, почки, нервная система. Лечение болезни Фабри включает в себя ферментозаместительную терапию (агальсидаза альфа и агальсидаза бета) и шаперонную терапию (мегаластат). На стадии клинических испытаний находятся другие методы лечения, такие как субстратная терапия, другие ферментозаместительные средства, генная терапия.

Ключевые слова: болезнь Фабри, лизосомальная болезнь накопления, альфа-галактозидаза, гликофинголипиды, ферментозаместительная терапия, шаперонная терапия

Rushkevich Yu., Trukhanova I.✉, Likhachev S., Pavlovskaya T., Malgina E., Gusina N., Kolybenko M., Tishchenko G., Hvishch T., Antonenko D., Kliunchyk S.
Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Belarus

Fabry Disease: A Literature Review, Own Clinical Observation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Rushkevich Yu. – study concept and design, data analysis and processing, editing; Trukhanova I. – text writing, editing, design, collecting materials, literature review; Malgina E. – participation in the examination, the patient's family history charting; Gusina N. – lysosomal enzyme activity determination, genetic diagnosis, editing; Kolybenko M. – participation in the examination, the patient's family history charting; Tishchenko G. – histologic preparations describing, provisional diagnosis; Pavlovskaya T., Likhachev S. – editing; Antonenko D. – MRI data interpreting and processing; Hvishch T., Kliunchyk S. – participation in the patient's treatment.

Informed consent: the authors obtained the patient's signed informed consent for publishing his data in a medical publication.

Submitted: 11.02.2024

Accepted: 15.03.2024

Contacts: irinka623218@gmail.com

Abstract

Fabry disease is a rare X-linked recessive lysosomal storage disease. This disease is characterized by a mutation in the GLA (galactosidase alpha) gene, which leads to a decrease or absence of the alpha-galactosidase enzyme and accumulation of glycosphingolipids in various tissues and organs, including the kidneys, heart, central and peripheral nervous system. Fabry disease refers to prothrombotic conditions of non-atherosclerotic origin damaging small vessels, being one of the causes of stroke. There are 2 phenotypes of Fabry disease: classic and late-onset. The classic forms of Fabry disease are more common. As a rule, Fabry disease is diagnosed at the stage of damage to significant organs, such as the heart, kidneys, and nervous system. Treatment of Fabry disease includes enzyme replacement therapy (agalsidase alfa and agalsidase beta) and chaperone therapy (megalastat). Other treatment methods, such as substrate therapy, other enzyme replacement agents, and gene therapy, are in clinical trials.

Keywords: Fabry disease, lysosomal storage disease, alpha-galactosidase, glycosphingolipids, enzyme replacement therapy, chaperone therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фабри относится к редким X-сцепленным рецессивным лизосомальным заболеваниям. Для данной болезни характерно наличие мутации в гене GLA, который кодирует фермент альфа-галактозидазу. Фермент альфа-галактозидаза в организме приводит к расщеплению сложных углеводов на простые составляющие. При снижении или дефиците данного фермента происходит накопление гликофинголипидов, преимущественно глоботриаозилцерамида и его производного глоботриаозилфингозина, в различных тканях и жидкостях организма, чаще в почках, сердце, центральной и периферической нервных системах [1, 2, 5, 7, 9, 11, 14, 16, 20].



Болезнь Фабри относится к протромботическим состояниям с поражением мелких сосудов неатеросклеротического генеза. Поэтому важно помнить о болезни Фабри как причине развития острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста.

Распространенность болезни Фабри (БФ) встречается от 1:17 000 до 1:117 000. Классические формы БФ встречаются у 1:22 000–1:40 000, а поздние формы проявления БФ – у 1:1000–1:3000 мужчин и от 1:6000 до 1:40 000 у женщин. При этом у мужчин проявления данного заболевания в сравнении с женщинами более тяжелые [1, 12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ литературы и представить собственное клиническое наблюдение БФ с целью повышения информированности врачей-специалистов о редкой, трудно диагностируемой и курательной патологии.

■ КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют 2 фенотипа БФ: классический и неклассический (с поздним началом). При классическом фенотипе отмечается снижение или отсутствие активности фермента альфа-галактозидазы (фермент не выявляется или составляет меньше 1% от ожидаемого значения). Встречается только у мужчин, характерен ранний дебют заболевания и тяжелое течение. У пациентов с поздним началом отмечается снижение активности фермента альфа-галактозидазы (активность фермента более 1%). При неклассической форме БФ первые симптомы возникают в позднем возрасте, протекают в более легкой форме, поражение ограничено в основном только одним органом и проявляется в виде поражения сердца. Неклассическая форма БФ встречается как у мужчин, так и у женщин [2, 5, 10, 16].

■ ПАТОГЕНЕЗ

Снижение или отсутствие альфа-галактозидазы приводит к накоплению глико-сфинголипидов в клетках организма. Глоботриаозилцерамид и глоботриаозилсфингозин связываются с toll-подобным рецептором 4, активируют В- и Т-лимфоциты, что приводит к образованию цитокинов, развитию гиперкоагуляции и окислительному стрессу, в дальнейшем – к титрованию тирозина, повреждению ДНК и апоптозу. Глико-сфинголипиды наиболее часто накапливаются во внутренней оболочке и гладких мышцах мелких сосудов, клетках и подоцитах почечных канальцев, нейрональных клетках и кардиомиоцитах [1, 7, 8, 9, 14].

У пациентов, имеющих 3-ю и 4-ю группу крови, отмечается дополнительное накопление глико-сфинголипидов в мембране эритроцитов, при этом могут отмечаться более тяжелые проявления заболевания [14].

В основе развития инсульта у пациентов с БФ лежит накопление глико-сфинголипидов в мелких сосудах, дисфункция эндотелия, церебральная гиперперфузия, адгезия моноцитов и нейтрофилов к стенкам эндотелия, образование тромбов [21, 22].

■ КЛИНИКА

У пациентов с классической БФ симптомы заболевания проявляются с раннего детства в виде нейропатического болевого синдрома, появления ангиокератом,

помутнения роговицы, гипогидроза, желудочно-кишечных проявлений. В старшем возрасте присоединяются прогрессирующие почечные (протеинурия, хроническая болезнь почек), сердечно-сосудистые (гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма) и неврологические нарушения (инсульт, транзиторная ишемическая атака). У пациентов с поздней формой БФ симптомы заболевания возникают на 6–8-м десятилетии жизни, наиболее часто встречается поражение сердца, которое может быть в тяжелой форме. У женщин БФ протекает бессимптомно либо с клиническими проявлениями классической формы БФ, часто встречаются поражения глаз, у бессимптомных можно встретить только помутнение роговицы. У мужчин БФ протекает тяжелее по сравнению с женщинами [1, 2, 5, 12, 14, 16].

Наиболее часто встречающиеся клинические проявления при болезни Фабри (рис. 1):

1. Сердечные проявления. К наиболее частым сердечно-сосудистым проявлениям БФ относят концентрическую гипертрофию левого желудочка (встречается в 68% случаев), прогрессирующую диастолическую дисфункцию и нарушение проводимости сердца. Реже встречается ишемическая болезнь сердца [2, 3, 16]. Из осложнений наблюдаются внутримиокардиальный фиброз, нарушения проводимости, такие как аритмия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, наджелудочковая и желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, а также пороки клапанов сердца (часто митрального и аортального) [4, 7, 9, 14, 17].
2. Почечные проявления. Встречаются на 2-м или 3-м десятилетии жизни. Включают микроальбуминурию (встречается в 45% случаев) и протеинурию. При последующем прогрессировании БФ появляется фиброз, склероз, канальцевая атрофия, прогрессирующая почечная недостаточность [2–4, 14, 21].
3. Периферическая нервная система. Наиболее часто встречается нейропатическая боль (в 45% случаев) и акропарестезии, реже – нарушение температурной (тепловой) чувствительности, судороги в конечностях, поражение срединного нерва. Нейропатическая боль и акропарестезии встречаются только в детском возрасте, на поздних стадиях БФ выявляют онемение и гипоалгезию [3]. Нейропатическая боль, или «кризы Фабри», характеризуются эпизодической сильной, мучительной болью в виде покалывания, жжения, онемения в дистальных отделах конечностей. Длительность кризов от нескольких минут до нескольких дней. Провоцируются кризы физическими упражнениями, эмоциональным стрессом, холодом или жарой, лихорадкой, употреблением спиртного. У пациентов с БФ встречается также хроническая боль с постоянными парестезиями, жжением в конечностях [8, 16, 17, 21, 25].
4. Центральная нервная система. Наиболее часто встречаются ишемический инсульт (в 34% случаев), транзиторная ишемическая атака, долихоэктазия базиллярной артерии, сосудистая деменция, реже – внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, лабиринтные нарушения [2–4, 10, 12, 16].
5. Кожные проявления. Ангиокератомы – наиболее частое проявление БФ среди дерматологических проявлений, встречаются в 34% случаев, относятся к ранним симптомам заболевания, выявляют в основном у детей и подростков. Редко могут встречаться лимфедема, грубые черты лица. Ангиокератомы – точечные кожные образования от темно-красного до сине-черного цвета. Располагаются ангиокератомы в области пупка, спины, паха, полового члена, мошонки, бедер, ягодиц,



могут распространяться на область лица, наиболее плотные скопления – между пупком и коленями. Характерно поражение слизистой оболочки рта, конъюнктивы и других слизистых. С возрастом количество и размер ангиокератом увеличиваются, что связано с тяжестью заболевания [3, 4, 10, 14, 16].

6. Офтальмологические проявления. К характерным глазным симптомам при БФ относятся мутовчатая роговица (встречается в 70% случаев) и задняя субкапсулярная катаракта. Мутовчатая роговица представляет собой диффузное помутнение субэпителиального слоя роговицы. При катаракте у пациентов с БФ отмечаются изменения в хрусталике в виде зернистых передних капсулярных или субкапсулярных отложений [3, 4, 14, 16, 17].
7. Оториноларингологические проявления. Потеря слуха при БФ встречается в 19% случаев, могут отмечаться вестибулярные нарушения, шум в ушах [3, 17, 21].
8. Другие проявления болезни Фабри. К другим проявлениям при БФ относят следующие симптомы: 1) со стороны желудочно-кишечного тракта: тошноту, рвоту, боль в животе, вздутие живота, диарею, кишечную мальабсорбцию, описаны случаи ахалазии и дивертикулеза тощей кишки; 2) легочные: хронический бронхит, одышку, свистящее дыхание; 3) отеки нижних конечностей, варикозно расширенные вены, геморрой, приапизм; 4) остеопению, анемию, азоосперию, гипотиреоз; 5) у детей и подростков до 16 лет могут отмечаться деформация межфаланговых суставов пальцев рук, дегенеративные изменения суставов, асептический некроз костей, замедление роста тела, задержка полового созревания, нарушение фертильности, импотенция, кисты и псевдокисты гайморовой пазухи, физическое истощение, усталость [2, 3, 9, 16, 17].

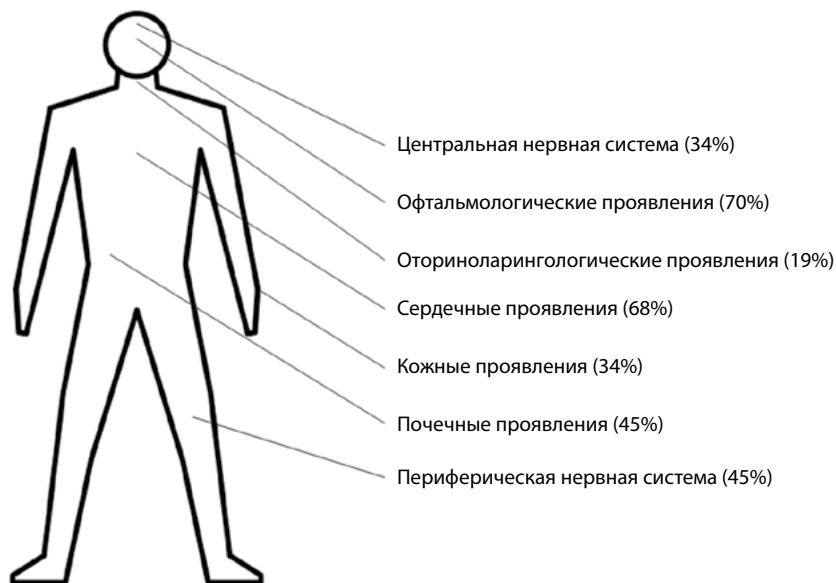


Рис. 1. Клинические проявления при болезни Фабри
Fig. 1. Clinical manifestations of Fabry disease

■ ДИАГНОСТИКА

Заподозрить БФ можно при наличии следующих клинических особенностей: ангиокераты, эпизоды выраженной нейропатической боли в конечностях, помутнение роговицы и хрусталика, необъяснимая гипертрофия левого желудочка или аритмия, инсульт неясной этиологии, боль в животе, тошнота и/или диарея неизвестной этиологии, почечная недостаточность неизвестной этиологии [16].

К высокому риску выявления БФ среди пациентов относят: 1) гипертрофическую кардиомиопатию или гипертрофию левого желудочка неясной этиологии (больше 12 мм); 2) терминальную стадию почечной недостаточности, состояние после трансплантации почки, необъяснимую протеинурию или микроальбуминурию; 3) инсульт неясной этиологии в возрасте от 15 до 55 лет [24].

Диагностика БФ включает в себя жалобы пациента, анамнез заболевания, наследственный анамнез, данные осмотра, данные лабораторных обследований.

При подозрении на поражение сердца при БФ проводят электрокардиограмму (выявляют изменения сегмента ST, инверсию зубца T, аритмии, укорочение интервала PQ, периодические наджелудочковые тахикардии, нарушения проводимости атриовентрикулярного узла), холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ультразвуковое исследование сердца (часто выявляют диастолическую дисфункцию и концентрическую гипертрофию левого желудочка), магнитно-резонансную томографию сердца (проводят пациентам старше 25 лет или при наличии гипертрофии левого желудочка или аритмии у пациентов в возрасте до 25 лет) [2, 16, 21].

При подозрении на поражение почек при БФ проводят общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определяют мочевины, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, альбумин), при необходимости – ультразвуковое исследование и магнитно-резонансное исследование почек, биопсию [2].

У пациентов с необъяснимым инсультом или при подозрении на поражение центральной нервной системы проводят магнитно-резонансное исследование головного мозга: пациентам мужского пола старше 20 лет и женщинам старше 30 лет, затем каждые 3–5 лет или по клиническим показаниям. На магнитно-резонансной томографии головного мозга выявляют: гиперинтенсивность белого вещества (наиболее частая находка), инсульт (часто выявляют лакунарные очаги), аномалии диаметра вертебробазиллярной системы, пульвинарный симптом [2, 3, 8, 24]. Пульвинарный симптом представляет собой атипичную гиперинтенсивность таламуса на T1-взвешенных изображениях, затрагивает исключительно латеральную часть таламуса с симметричной двусторонней гиперинтенсивностью на изображениях FLAIR [12].

Поражение периферической нервной системы можно определить путем проверки поверхностной и глубокой чувствительности, по данным электронейромиографии, а также с помощью биопсии кожи для оценки плотности внутрикожных нервных волокон [3].

Ферментативный анализ заключается в определении активности альфа-галактозидазы A в плазме, лейкоцитах, культивируемых фибробластах кожи, а также в клетках ворсин хориона и амниотической жидкости в целях пренатальной диагностики заболевания. У пациентов с классическим фенотипом БФ активность альфа-галактозидазы A не выявляется или составляет менее 1% от среднего значения нормы, с поздним началом – выявляется остаточная активность альфа-галактозидазы A



более 1%. У пациенток женского пола часто не удается выявить дефицит активности альфа-галактозидазы А [1, 2]. У пациентов с классическим фенотипом БФ используют определение глоботриозилсфингозина для установления скорости прогрессирования заболевания, мониторинга ответа на терапию. У лиц с классической формой БФ уровень глоботриозилсфингозина обычно выше, чем у пациентов с более поздним началом БФ [2, 3, 5, 16, 20]. У пациентов с диагностированной БФ проводят скрининг всех членов семьи, включая ферментативный анализ на дефицитную активность альфа-галактозидазы А [1]. В Республике Беларусь ферментативный анализ альфа-галактозидазы А является частью программы биохимической диагностики лизосомных болезней накопления, включающей определение 15 ферментов обмена сфинголипидов, гликолипидов и эфиров холестерина, а также 10 ферментов обмена гликозаминогликанов.

Активности лизосомных ферментов определяются с флюорогенными субстратами с помощью разработанных в генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» ультрамикромодификаций флуоресцентных технологий. Ферментативные реакции проходят непосредственно в микропланшетах в предельно малых объемах (1–20 мкл). Активность лизосомной альфа-галактозидазы определяется с 4-метилумбеллиферил-альфа-D-глюкопиранозидом при pH 4.8 в присутствии ингибитора N-ацетил-альфа-D-галактозаминидазы.

Генетическое тестирование используют для выявления мутаций в гене GLA, а также для диагностики у пациенток женского пола с отрицательными результатами исследования на альфа-галактозидазу А [1, 3]. В Республике Беларусь молекулярно-генетическое исследование гена GLA проводится в РНПЦ «Мать и дитя» методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения.

Биопсию кожи или почки используют при недоступности ферментного или генетического анализа, в диагностически сложных случаях при наличии поражения почек, сердца, головного мозга неясной этиологии. При биопсии почки обнаруживают концентрические слои включений, называемые миелоидными или зебровыми тельцами [1].

■ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Течение заболевания вариабельно, но обычно проявляется полиурией, полидипсией, протеинурией, терминальной стадией заболевания почек, аритмиями, сердечно-сосудистой недостаточностью, другими неврологическими проявлениями на 3–4-м десятилетии жизни. Преждевременная смерть возникает от сердечной недостаточности, значимых сердечных аритмий, почечной недостаточности, инсульта [1, 9].

■ ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическое

При поражении сердца назначают антиангинальные и антигипертензивные препараты, такие как антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина. Лицам с симптомами сердечной ишемии рекомендуется использование аспирина. Следует избегать назначения б-блокаторов (могут усилить брадикардию, аритмию, атриовентрикулярную блокаду) и амиодарона (вызывает снижение внутриклеточных лизосомальных ферментов).

При наличии значимых сердечных аритмий может быть использована кардиостимуляция и имплантация кардиовертера-дефибриллятора. При наличии терминальной сердечной недостаточности – трансплантация сердца [1–3, 16].

При наличии нефропатии назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина (уменьшают экскрецию белка с мочой, контролируют артериальное давление). При терминальной стадии почечной недостаточности используют диализ либо трансплантацию почки с последующим продолжением лечения ферментозаместительной терапией [1, 3, 16, 19].

При наличии нейропатических болей в лечении используют карбамазепин, фенитоин, габапентин, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, дулоксетин. Лидокаин, капсаициновые пластыри для местного применения, трамадол относят к препаратам 2-й линии; опиоиды – к препаратам 3-й линии; метадон, противосудорожные препараты с меньшей эффективностью (ламотриджин), ботулинический токсин – к препаратам 4-й линии. Для купирования острого болевого синдрома используют нестероидные противовоспалительные препараты или опиоиды. Не рекомендуется назначение трициклических антидепрессантов в связи с побочным действием на проводящую систему сердца, нестероидные противовоспалительные средства следует использовать с осторожностью из-за нефротоксичности [3, 16, 17, 19].

В случае ишемических инсультов назначают антитромботическую терапию, либо антиагреганты, либо антикоагулянты. Аспирин и/или клопидогрел можно использовать для профилактики инсульта [3, 16, 22].

При нарушениях моторики желудочно-кишечного тракта используют метоклопрамид, увеличение потребления клетчатки, частое и дробное питание [3].

При острой потере слуха назначают вазодилататоры и/или стероиды. При хронической потере слуха – установка слуховых аппаратов или кохлеарных имплантатов [3, 16, 19].

Для лечения глазных проявлений используют поляризационные очки для коррекции ночного зрения, в случае чрезмерной сухости глаз – искусственные слезы или мази [3].

При наличии ангиокератом, которые вызывают дискомфорт у пациента, в качестве лечения используют лазеролечение [3].

У пациентов с лимфедемой применяют компрессионный трикотаж [3].

Специфическая терапия

Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) направлена на стабилизацию, улучшение симптомов или задержку заболевания, предотвращение прогрессирующего повреждения органов. ФЗТ следует начинать у всех пациентов с БФ с появления ранних признаков поражения почек, сердца или головного мозга. Женщины-носители, больные мужчины со сниженным уровнем альфа-галактозидазы А при наличии заболеваний почек, сердца или неврологических заболеваний и пациенты на длительном диализе также должны получать ФЗТ. Детей с мутациями следует лечить сразу после появления симптомов. Мальчиков с классической формой БФ следует лечить уже в возрасте 8–10 лет даже при отсутствии симптомов. У мужчин и женщин с БФ с поздним началом ФЗТ назначают при наличии лабораторных, гистологических или визуализирующих признаков поражения почек, сердца или центральной нервной



системы, даже при отсутствии типичных симптомов Фабри. В настоящее время используют в качестве ФЗТ 2 препарата: агалсидаза альфа (Replagal) и агалсидаза бета (Fabrazyme). Используют данные препараты для лечения взрослых, подростков и детей в возрасте 8 лет и старше [1–3, 5, 7, 17, 25]. Агалсидаза альфа представляет собой рекомбинантную форму человеческого фермента альфа-галактозидазы А. Вводят данный препарат в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 недели. При введении агалсидазы альфа отмечается снижение гликофинголипидов в плазме, моче, регресс гипертрофической кардиомиопатии, уменьшение отложения их в миокарде [3, 7, 13–15, 17, 18]. Агалсидаза бета продуцируется в культуре клеток яичника китайского хомячка. Вводят данный препарат внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 180-минутной инфузии каждые 2 недели. Агалсидаза бета приводит к существенному снижению отложений гликофинголипидов в плазме, тканях [3, 7, 13–15, 17, 18]. Данные лекарственные средства не зарегистрированы в Республике Беларусь.

Основные недостатки ФЗТ: частые внутривенные инфузии, образование нейтрализующих антител. Агалсидаза альфа и агалсидаза бета представляют собой крупные молекулы, не проникающие через гематоэнцефалический барьер [3].

Шаперонная терапия. Мигаластат (Галафолд) одобрен для лечения взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше в США и Канаде, а также для длительного лечения взрослых и подростков в возрасте от 16 лет и старше в Европейском союзе, Японии, Австралии и других странах. Химические шапероны – небольшие молекулы, являются обратимым конкурентным ингибитором альфа-галактозидазы А, облегчают сворачивание, созревание, связывание или транспортировку дефицитных ферментов. Проникают через гематоэнцефалический барьер. У пациентов мигаластат улучшал функцию почек и сердца, увеличивал активность альфа-галактозидазы А, уменьшал накопление гликофинголипидов. Мигаластат следует принимать натощак, перорально, через день, в дозе 123 мг, нельзя употреблять пищу в течение как минимум 2 часов до и 2 часов после приема мигаластата. Назначают лечение мигаластатом пациентам с БФ, обусловленной поддающимися мутациями (мутации, которые приводят к образованию модифицированных форм альфа-галактозидазы А и увеличению активности альфа-галактозидазы А более чем в 1,2 раза по сравнению с исходным уровнем), в возрасте от 12 лет и старше. Мигаластат противопоказан к использованию у пациентов с БФ с неизлечимыми мутациями GLA. Мигаластат не рекомендуется применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, беременным и кормящим грудью пациенткам. Наиболее частые побочные явления: усталость, парестезия, головная боль, назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, тошнота, лихорадка, боль в животе, боль в спине, кашель, диарея и носовое кровотечение [2, 3, 5–7, 13–15, 17, 18, 20, 21, 23].

Субстратная терапия. Находится в фазе клинических испытаний. Включает в себя 2 препарата: луцерастат и венглустат. Данная терапия направлена на ограничение синтеза субстрата, который накапливается вследствие дефицита альфа-галактозидазы А. Луцерастат является ингибитором глюкозилцерамидсинтазы, снижает накопление гликофинголипидов. Пероральная доза 1000 мг 2 раза в день. Венглустат является низкомолекулярным ингибитором глюкозилцерамидсинтазы. Назначают в суточной дозе 15 мг перорально. При использовании венглустата отмечалось значительное уменьшение отложений гликофинголипидов в эндотелиальных клетках капилляров кожи, в плазме, в моче [3, 7, 13–15, 17, 18].

Другие ферментозаместительные методы лечения. К ним относят пегунигалгидазу альфа и моос альфа-галактозидазу. В настоящее время данные препараты находятся на стадии клинических исследований, приводят к уменьшению накопления глоботриаозилцерамида. Пегунигалгидаза альфа представляет собой пегилированную форму альфа-галактозидазы А, производимую в культурах растительных клеток. Моос альфа-галактозидаза является рекомбинантной альфа-галактозидазой, представляет собой генетически модифицированный мох. Вводится путем внутривенной инфузии [3, 7, 13–15, 17, 18].

Генная терапия включает применение вирусных или невирусных векторов, направлена на коррекцию дефицита фермента и уменьшение накопления гликофинголипидов, на предотвращение повреждения органов у пациентов с БФ. Используют: инфузию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, сконструированных для экспрессии альфа-галактозидазы А (лентивирусная генная терапия); рекомбинантные аденоассоциированные вирусные векторы, несущие ДНК, кодирующую альфа-галактозидазу А; вектор на основе твердых липидных наночастиц, несущий ДНК, кодирующую альфа-галактозидазу А. Главным недостатком вирусного вектора является его иммуногенность, случайная вставка в геном хозяина, мутагенность, нацеливание на собственные органы. Невирусная терапия включает мРНК-терапию. Экзогенная мРНК вводится через липидные наночастицы. Невирусные векторы обладают меньшей токсичностью и иммуногенностью [3, 4, 18]. Данные методы лечения отсутствуют в Республике Беларусь.

■ СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М., 47 лет, находился на лечении в неврологическом отделении РНПЦ неврологии и нейрохирургии. При поступлении предъявлял жалобы на эпизоды учащенного сердцебиения, которые возникали на фоне нагрузок, снижение слуха, шум в ушах, утомляемость.

Анамнез заболевания: в 10 лет беспокоили жгучие боли в кистях, икроножных мышцах, стопах на фоне физической нагрузки (бег 500 м). В 21 год отмечался регресс болей. С 31 года наблюдается у нефролога с диагнозом «хронический гломерулонефрит». С 39 лет стало повышаться АД. С 43 лет стали беспокоить нарушения ритма в виде пароксизмов фибрилляции предсердий, после чего стал наблюдаться у кардиолога.

Стационарное лечение в кардиологическом отделении городской клинической больницы по месту жительства в апреле 2023 г., диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Фиброз аортального клапана, митрального клапана. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пароксизм фибрилляции предсердий в апреле 2023 г. (купирован медикаментозно амиодароном). Малая аномалия сердца: мышечный мостик передней межжелудочковой ветви, 1-й диагональной ветви, правой коронарной артерии. Редкая суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы за май 2023 г. Сердечная недостаточность 1-й степени. Дислипидемия. Хронический гломерулонефрит, симптоматическая (нефрогенная) артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Киста левой почки. Хроническая болезнь почек 3а ст. Липоматоз поджелудочной железы.



Стационарное лечение в отделении нефрологии и гемодиализа областной больницы по месту жительства в июне 2023 г., диагноз: болезнь Фабри с поражением почек (по данным нефробиопсии за июнь 2023 г.), хроническая болезнь почек 3а ст. Симптоматическая артериальная гипертензия, соответствующая эссенциальной гипертензии 3-й степени, риск 4. Гипертрофическая кардиомиопатия с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Фиброз аортального клапана, митрального клапана. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Малая аномалия сердца: мышечный мостик передней межжелудочковой ветви, 1-й диагональной ветви, правой коронарной артерии. Редкая суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия.

Биопсия почек, июнь 2023 г.: морфологическая картина при световой микроскопии с учетом клинических данных может соответствовать болезни Фабри. МРТ грудной полости с контрастным усилением, апрель 2023 г.: МР-признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, межжелудочковой перегородки, фиброз миокарда левого желудочка. МР-картина может соответствовать гипертрофической кардиомиопатии.

Сурдолог, июль 2023 г.: двусторонняя нейросенсорная тугоухость: справа – 1-й степени, слева – легкой степени. Субъективный ушной шум.

Стационарное лечение и лечение в кардиологическом отделении городской клинической больницы по месту жительства в сентябре 2023 г., диагноз: болезнь Фабри (с поражением почек). Хроническая болезнь почек 3а ст. (СКФ 53.1). Симптоматическая гипертензия, соответствующая эссенциальной гипертензии 2-й степени, риск 4. Гипертрофия миокарда левого желудочка с динамической обструкцией выводящего тракта левого желудочка. Малая аномалия сердца: мышечный мостик передней межжелудочковой ветви, 1-й диагональной ветви, правой коронарной артерии. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пароксизм ФП за сентябрь 2023 г., купирован. Сердечная недостаточность 1-й степени.

Медико-генетическое тестирование, сентябрь 2023 г.: выявлено снижение активности альфа-галактозидазы – 0,97 нмоль/ч на 1 мг белка (норма 17–55). Диагноз БФ подтвержден при исследовании гена GLA: в 4–5-м интроне гена обнаружен вариант нуклеотидной последовательности с.639+5G>A в гемизиготном состоянии, описанный в базах данных как патогенный (CS 1719639). В сухом пятне крови пациента методом tandemной масс-спектрометрии выявлен продукт накопления лизоглоботриазилсфингозин в концентрации, многократно превышающей норму, – 28,71 нг/мл (норма 0,05–3,0). Анализ выполнен в лаборатории селективного скрининга ФГБНУ «Медико-генетический центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва.

Спирометрия, сентябрь 2023 г.: вентиляционная функция легких не нарушена. Электронейромиография, сентябрь 2023 г.: признаков нарушения проводимости по исследованным нервам не выявлено. Электронейромиография, октябрь 2023 г.: признаки очаговой демиелинизирующей нейропатии сенсомоторных волокон срединного нерва на уровне карпального канала с 2 сторон, более выражен с правой стороны. Магнитно-резонансная томография головного мозга, октябрь 2023 г.: участок глиоза на границе с теменно-височной долей левой гемисферы, вероятнее, последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу.

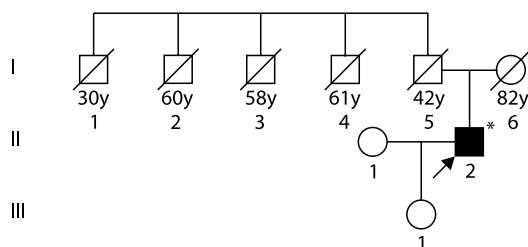


Рис. 2. Родословная пациента М.: ■ – обладатель изучаемого признака; * исследование документально подтверждено; 82у – возраст смерти

Fig. 2. Patient M. genealogy: ■ – owner of the trait being studied; * the study is documented; 82y – age of death

Семейный анамнез: со слов пациента, отец умер в 58 лет от аневризмы аорты, 1-й брат отца умер в 30 лет от инфаркта миокарда, 2-й брат отца умер в 60 лет от инсульта, инфаркта миокарда, 3-й брат отца умер в 42 года от инфаркта миокарда, 4-й брат отца умер в 82 года от несчастного случая, мать умерла в 61 год от онкопатологии. У родной дочери отмечается незначительное снижение значений активности альфа-галактозидазы (рис. 2).

Неврологический статус: сознание ясное, ориентирован верно. Черепные нервы: зрачки равновелики, реакция зрачков на свет прямая и обратная сохранена, движения глазных яблок в полном объеме, нистагма и диплопии нет, лицо симметрично, язык по средней линии. Сила мимической мускулатуры достаточная. Рефлексов орального автоматизма нет. Сила в верхних конечностях 5 баллов, в нижних конечностях 5 баллов. Мышечный тонус не изменен. Нарушений чувствительности не выявлено. Глубокие рефлексы равновеликие: с верхних и нижних конечностей – средней живости, подошвенный рефлекс справа ослаблен. Пальценосовую и коленно-пяточную пробу выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Рефлекс Россолимо положительный справа. Менингеальных знаков нет. Походка не изменена.

Обследования: зрительные вызванные потенциалы, декабрь 2023 г.: время проведения в зрительную кору – на верхней границе возрастной нормы.

Акустические стволовые вызванные потенциалы, декабрь 2023 г.: легкие признаки замедления проведения на медулло-понтинном уровне справа.

Магнитно-резонансная томография головного мозга, декабрь 2023 г.: в левой теменной области зона гиперинтенсивного на T2ВИ, FLAIR MP-сигнала размером 11×9 мм с включениями депо гемосидерина (вероятнее, постишемические изменения). Заключение: картина резидуальных (вероятнее, постишемических) изменений в левом большом полушарии головного мозга (рис. 3, 4).

Офтальмолог, декабрь 2023 г.: мутовчатая роговица обоих глаз. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Миопия слабой степени обоих глаз.

Электрокардиограмма, декабрь 2023 г.: ритм синусовый, регулярный. ЧСС 51 в мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Умеренная синусовая брадикардия. Признаки гипертрофии левого предсердия и желудочка с систолической перегрузкой. Высокоамплитудные зубцы Т в грудных отведениях.

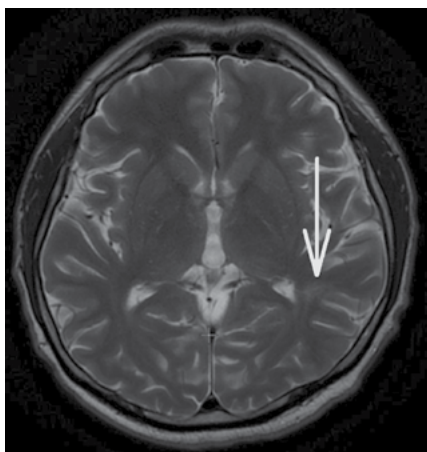


Рис. 3. МРТ головного мозга в T2-режиме, аксиальный срез, стрелкой показана зона гиперинтенсивного сигнала в левой теменной области

Fig. 3. MRI of the brain in T2 mode, axial section, the arrow shows a hyperintense signal zone in the left parietal region

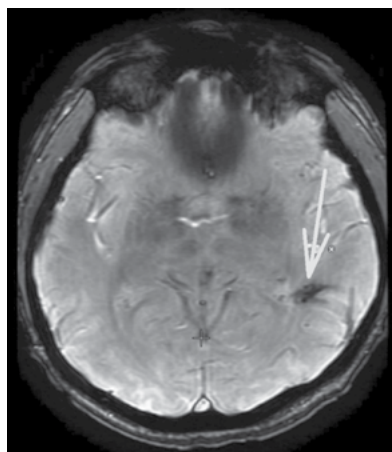


Рис. 4. МРТ головного мозга в режиме SWAN, аксиальный срез, стрелкой показано депо гемосидерина в левой теменной области

Fig. 4. MRI of the brain in SWAN mode, axial section, the arrow shows the hemosiderin deposition in the left parietal region

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, декабрь 2023 г.: диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы. Киста левой почки. Положительный симптом перимедулярного кольца обеих почек.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов, декабрь 2023 г.: деформация правой позвоночной артерии в сегменте V2 без гемодинамических нарушений.

Общий анализ крови: лейкоциты $6,25 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,51 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 160 г/л, тромбоциты $258 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 13 мм/ч.

Общий анализ мочи: соломенно-желтая, слабо мутная, белок 0,29, эпителий плоский 2–3 в поле зрения, эритроциты 8–10 в поле зрения, лейкоциты 3–5 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 9,2 мкмоль/л, прямой билирубин 1,8 мкмоль/л, мочевины 8,8 ммоль/л, креатинин 167 мкмоль/л, глюкоза 5,31 ммоль/л, общий белок 69 г/л, альбумин 42,4 г/л, холестерин 5,46 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,85 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,17 ммоль/л, триглицериды 1,38 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза 29,3 Ед/л, аланинаминотрансфераза 22,5 Ед/л, креатинкиназа (общая) 137,4 Ед/л, креатинкиназа МВ 10,4 Ед/л, лактатдегидрогеназа 223,7 Ед/л, гамма-глутамилтрансферидаза 50 Ед/л, щелочная фосфатаза 59,9 Ед/л, мочевины 517,5 мкмоль/л, трансферрин 2,57 г/л, кальций общий 2,53 ммоль/л, магний 0,8 ммоль/л, фосфор 1,11 ммоль/л, С-реактивный белок 0,1 мг/л, антистрептолизин 108,3 МЕ/мл, ревматоидный фактор 10 МЕ/мл, натрий 147 ммоль/л, калий 5,2 ммоль/л, магний ионизированный 0,56 ммоль/л, кальций ионизированный 1,41 ммоль/л.

Клинический диагноз: болезнь Фабри, X-сцепленный тип наследования (сентябрь 2023 г.: выявлено снижение активности альфа-галактозидазы) с миалгическими пароксизмами и нейропатическим болевым синдромом в анамнезе.

Сопутствующий диагноз: хроническая болезнь почек 3б стадии (скорость клубочковой фильтрации 41 мл/мин). Симптоматическая артериальная гипертензия, соответствующая эссенциальной гипертензии 2-й степени, риск 4. Гипертрофическая кардиомиопатия с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Малая аномалия сердца: мышечный мостик передней межжелудочковой ветви, 1-й диагональной ветви, правой коронарной артерии. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пароксизм фибрилляции предсердий в сентябре 2023 г., купирован медикаментозно. Сердечная недостаточность 1-й степени. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость: справа 1-й степени, слева легкой степени. Мутноватая роговица обоих глаз. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Миопия слабой степени обоих глаз.

Получаемое лечение: ривароксабан 20 мг/сут, бисопролол, экватор, милдронат.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной клинической практике диагноз БФ устанавливается, когда произошло повреждение органов, что приводит к позднему началу терапии, ограниченной пользе от лечения. Своевременно начатое лечение позволяет избежать поражения органов, особенно сердца, почек, головного мозга и увеличить продолжительность жизни.

В настоящее время в мире для лечения БФ используют ферментзаместительную терапию, представленную агалсидазой альфа и агалсидазой бета, и шаперонную терапию, представленную мигаластатом. ФЗТ и шаперонная терапия являются дорогостоящими и труднодоступными методами лечения.

Перспективными методами лечения БФ являются другие ферментзаместительные препараты, такие как пегунигалзидаза альфа и моосс альфа-галактозидаза. Другие новые методы лечения включают субстратную (луцерастат и венглустат) и генную терапию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Hariz A. Fabry Disease. 2023 Jul 4. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 28613767.
2. Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F, Terryn W, Vujkovic B, Ortiz A. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2022 Sep-Oct;137(1–2):49–61. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.07.010. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35926321
3. Palaiodimou L, Kokotis P, Zompola C, Papagiannopoulou G, Bakola E, Papadopoulos M, Zouvelou V, Petras D, Vlachopoulos C, Tsiygoulis G. Fabry Disease: Current and Novel Therapeutic Strategies. A Narrative Review. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(3):440–456. doi: 10.2174/1570159X20666220601124117. PMID: 35652398; PMCID: PMC10207921
4. Kok K, Zwieters KC, Boot RG, Overkleef HS, Aerts JMFG, Artola M. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. *Biomolecules*. 2021 Feb 12;11(2):271. doi: 10.3390/biom11020271. PMID: 33673160; PMCID: PMC7918333
5. Burlina A, Brand E, Hughes D, Kantola I, Krämer J, Nowak A, Tøndel C, Wanner C, Spada M. An expert consensus on the recommendations for the use of biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2023 Jun;139(2):107585. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107585. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37207471
6. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*. 2019 Apr;79(5):543–554. doi: 10.1007/s40265-019-01090-4. Erratum in: *Drugs*. 2019 Jul 10. PMID: 30875019; PMCID: PMC6647464
7. Umer M, Kalra DK. Treatment of Fabry Disease: Established and Emerging Therapies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Feb 20;16(2):320. doi: 10.3390/ph16020320. PMID: 37259462; PMCID: PMC9967779
8. Cortés-Saladelafont E, Fernández-Martín J, Ortolano S. Fabry Disease and Central Nervous System Involvement: From Big to Small, from Brain to Synapse. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 9;24(6):5246. doi: 10.3390/ijms24065246. PMID: 36982318; PMCID: PMC10049671



9. Saeed S, Imazio M. Fabry disease: Definition, Incidence, Clinical presentations and Treatment – Focus on cardiac involvement. *Pak J Med Sci*. 2022 Nov-Dec;38(8):2337–2344. doi: 10.12669/pjms.38.8.7063. PMID: 36415271; PMCID: PMC9676584
10. Blaszczyk B, Wieckiewicz M, Kusztal M, Michalek-Zrabkowska M, Lachowicz G, Mazur G, Martynowicz H. Fabry disease and sleep disorders: a systematic review. *Front Neurol*. 2023 Oct 5;14:1217618. doi: 10.3389/fneur.2023.1217618. PMID: 37869133; PMCID: PMC10586315
11. Yanfang W, Juanjuan H, Shengli Z, Lei Y, Fei G. Case report and literature review: Fabry disease misdiagnosing as polymyalgia rheumatica. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 3;102(44):e34630. doi: 10.1097/MD.00000000000034630. PMID: 37933054; PMCID: PMC10627660
12. Ortiz JF, Solís MB, Ali SS, Khurana M, Moncayo JA, Kothari NY, Alzamora M, Eissa-Garcés A, Patel G, Monteros GA, Sen M, Quiñonez J. Pulvinar Sign, Stroke and Their Relationship with Fabry Disease: A Systematic Review and Metaanalysis. *Neurol Int*. 2022 Jun 1;14(2):497–505. doi: 10.3390/neurolint14020041. PMID: 35736622; PMCID: PMC9229505
13. Hung CL, Wu YW, Lin CC, Lai CH, Jyh-Ming Juang J, Chao TH, Kuo L, Sung KT, Wang CY, Wang CL, Chu CY, Yu WC, Hou CJ. 2021 TSOC Expert Consensus on the Clinical Features, Diagnosis, and Clinical Management of Cardiac Manifestations of Fabry Disease. *Acta Cardiol Sin*. 2021 Jul;37(4):337–354. doi: 10.6515/ACS.202107_37(4).20210601A. PMID: 34257484; PMCID: PMC8261701
14. Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020 Jan 13;66 Suppl 1(Suppl 1):s10–16. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.10. PMID: 31939530
15. Besekar SM, Jogdand SD, Naqvi WM. Fabry Disease and Its Management: A Literature Analysis. *Cureus*. 2023 Apr 2;15(4):e37048. doi: 10.7759/cureus.37048. PMID: 37153259; PMCID: PMC10154914
16. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. 2002 Aug 5. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301469
17. Lenders M, Brand E. Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. *Drugs*. 2021 Apr;81(6):635–645. doi: 10.1007/s40265-021-01486-1. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33721270; PMCID: PMC8102455
18. Li X, Ren X, Zhang Y, Ding L, Huo M, Li Q. Fabry disease: Mechanism and therapeutics strategies. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 26;13:1025740. doi: 10.3389/fphar.2022.1025740. PMID: 36386210; PMCID: PMC9643830
19. Carnicer-Cáceres C, Arranz-Amo JA, Cea-Arestin C, Camprodon-Gomez M, Moreno-Martinez D, Lucas-Del-Pozo S, Moltó-Abad M, Tigri-Santiña A, Agraz-Pamplona I, Rodríguez-Palomares JF, Hernández-Vara J, Armengol-Bellapart M, Del-Toro-Riera M, Pintos-Morell G. Biomarkers in Fabry Disease. Implications for Clinical Diagnosis and Follow-up. *J Clin Med*. 2021 Apr 13;10(8):1664. doi: 10.3390/jcm10081664. PMID: 33924567; PMCID: PMC8068937
20. Weidemann F, Jovanovic A, Herrmann K, Vardarli I. Chaperone Therapy in Fabry Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 8;23(3):1887. doi: 10.3390/ijms23031887. PMID: 35163813; PMCID: PMC8836454
21. Dinu IR, Firu ŞG. Fabry disease - current data and therapeutic approaches. *Rom J Morphol Embryol*. 2021 Jan-Mar;62(1):5–11. doi: 10.47162/RJME.62.1.01. PMID: 34609404; PMCID: PMC8597377
22. Mishra V, Banerjee A, Gandhi AB, Kaleem I, Alexander J, Hisbulla M, Kannichamy V, Valaiyaduppu Subas S, Hamid P. Stroke and Fabry Disease: A Review of Literature. *Cureus*. 2020 Dec 14;12(12):e12083. doi: 10.7759/cureus.12083. PMID: 33489501; PMCID: PMC7805529
23. Felis A, Whitlow M, Kraus A, Warnock DG, Wallace E. Current and Investigational Therapeutics for Fabry Disease. *Kidney Int Rep*. 2019 Dec 6;5(4):407–413. doi: 10.1016/j.jekir.2019.11.013. PMID: 32274449; PMCID: PMC7136345
24. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Jun 22;16:551–558. doi: 10.2147/TCRM.S247814. PMID: 32606714; PMCID: PMC7319521
25. Wannner C, Germain DP, Hilz MJ, Spada M, Falissard B, Elliott PM. Therapeutic goals in Fabry disease: Recommendations of a European expert panel, based on current clinical evidence with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2019 Mar;126(3):210–211. doi: 10.1016/j.jymgme.2018.04.004. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29724657