

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ФАБРИ**

Москва - 2015

Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером.

Клинические рекомендации рассмотрены на заседании профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике 20 мая 2014 г. и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России С.И.Куцевым.

В подготовке клинических рекомендаций приняли участие:

профессор Новиков П.В.¹, профессор Асанов А.Ю.^{2,3}, д.м.н. Копишинская С.В.^{3,8}, профессор Густов А.В.⁸ д.м.н. Захарова Е.Ю.⁷, профессор Кобалава Ж.Д.⁵, профессор Максимова Ю.В.⁶, академик Моисеев В.С.⁵ академик Мухин Н.А.², д.м.н. Семячкина А.Н.¹, профессор Соколов А.А.^{3,4}.

¹ ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», Москва

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова», Москва

³ НП «Национальный Совет экспертов по редким болезням», Санкт-Петербург

⁴ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

⁶ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск

⁷ ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН», Москва

⁸ РГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России», Нижний Новгород.

В обсуждении клинических рекомендаций приняли участие: профессор Ахадова Л.Я.¹², Журкова Н.В.¹⁰, Кузенкова Л.М.¹⁰, Семенова Н.А.¹¹, Пулин А.А.⁹, профессор Томилина Н.А.¹³ ⁹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова», Москва

¹⁰ ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН, Москва

¹¹ Детская городская клиническая больница им. Филатова, Москва

¹² Научно-практический центр детской психоневрологии, Москва

¹³ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Оглавление

Методология	5
Определение	6
Код МКБ-10	4
Эпидемиология	7
Этиология	8
Патогенез	10
Классификация	11
Клиническая картина	11
Дифференциальная диагностика	16
Лабораторная диагностика	19
Лечение	21
Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика	27
Рекомендуемые обследования	28

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются поиск в электронных базах данных PubMed и Medline. Данные клинические рекомендации подготовлены на основании международных клинических рекомендаций о диагностике и тактике ведения болезни Фабри, разработанных группой экспертов по болезни Фабри, а также обзора публикаций клинических исследований. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: мета-анализы высокого качества, систематизированные обзоры рандомизированных контролируемых исследований с низким риском систематических ошибок. Уровень доказательности 1++ -1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале - тип А. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к выводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

Определение

Болезнь Фабри или болезнь Андерсона-Фабри – наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, обусловленное значительным снижением активности или отсутствием фермента α -галактозидазы А. Дефицит фермента приводит к накоплению глоботриаозилцерамида и родственных гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, почки, нервную систему и эндотелий сосудов. Болезнь впервые описана в 1898 г. английским дерматологом Андерсоном и немецким дерматологом Фабри. В детском возрасте заболевание проявляется болями в кистях и стопах, ангиокератомами, гипогидрозом, астенией; в более старшем возрасте присоединяются боль в животе, поражение почек, сердца, возможны транзиторные ишемические атаки, инсульт. Заболевание носит прогрессирующий характер, сопровождается снижением качества и продолжительности жизни. Смерть пациентов, как правило, наступает на 4-м десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности.

Код МКБ-10 E75.2

OMIM 301500

Эпидемиология

Болезнь Фабри относится к редким заболеваниям. Распространенность болезни в различных странах мира варьирует в широких пределах (от 1 на 117000 до 1 на 476000 населения). У мужчин и женщин с ранним инсультом частота болезни Фабри составила 4,2% и 2,15, соответственно, с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения – 0,9-3,9% и 1,1-11,8%, с терминальной почечной недостаточностью – 0,33% и 0,10%. Частота новых случаев болезни Фабри, оцененная на выборках новорожденных мальчиков, по снижению активности α -галактозидазы А составила на Тайване 1 на 2400, в Италии 1 на 3100. Вероятно, что более распространенным является легкое, атипичное течение БФ с признаками поражения одного органа.

Этиология

Причиной возникновения болезни Фабри являются мутации гена GLA, контролирующего структуру α -галактозидазы А (GLA; EC 3.2.1.22). Ген α -галактозидазы А картирован на длинном плече хромосомы Xq 22.1, имеет размер 12 kb и состоит из 7 экзонов, протяженностью от 92 до 291 пар оснований. Кодированный регион гена содержит 1290 пар оснований, определяющий полипептидную структуру фермента (429 аминокислотных остатков). К настоящему времени идентифицировано 599 мутаций и полиморфизмов в гене GLA, в том числе 435 патогенетических «точковых» мутаций, изменяющих кинетические свойства и стабильность галактозидазы А. Большинство мутаций являются уникальными для каждой семьи. Наиболее частыми причинными мутациями являются миссенс (76,4%) и нонсенс (16,4%) мутации; на долю фреймшифт и мутаций сайтов сплайсинга приходится примерно по 3,6%.

Болезнь Фабри наследуется по рецессивному X-сцепленному типу. Гемизиготные мужчины имеют единственную мутантную X-хромосому, что

определяет классический фенотип болезни. Они передают мутантную хромосому только своим дочерям, но не сыновьям. Таким образом дочери больных болезнью Фабри отцов имеют одну нормальную и одну мутантную хромосому, т.е. являются гетерозиготами. Оставаясь, как правило, клинически здоровыми, они могут передать мутантную хромосому и, следовательно, патологический аллель половине своим потомкам. Течение болезни у них, как правило, умеренно-выраженное с более поздним началом, медленным прогрессированием и легкими клинико-патологическими изменениями. Вместе с тем было показано, что у части гетерозиготных женщины с мутацией гена α -галактозидазы А развиваются тяжелые проявления болезни Фабри, требующие медицинской помощи и вмешательства. Механизм, посредством которого у гетерозиготных женщин развиваются жизнеугрожающие симптомы, неизвестен. У большинства из них имеется почти нормальный уровень циркулирующего фермента за счет того, что случайный процесс инактивации X-хромосомы (лайонизация) приводит к образованию как дефицитных, так и нормальных клеток. Таким образом, гетерозиготных женщин не следует называть носителями, поскольку носительство подразумевает отсутствие клинических проявлений болезни Фабри.

Гликосфинголипиды, такие, как глоботриаозилцерамид и галабиозилцерамид, имеют терминальный остаток α -галактозила, который отщепляется ферментом α -галактозидазой А. Таким образом, недостаточность или отсутствие фермента приводит к накоплению различных гликосфинголипидов с терминальным α -галактозил остатком.

Патогенез

Первичным патогенетическим звеном болезнь Фабри является дефицит α -галактозидазы А, которая в норме отщепляет терминальный остаток α -галактозы олигосахаридной цепи нейтральных гликофинголипидов. Недостаточность фермента приводит к накоплению в лизосомах церамидтригексозида (эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, эпителиальные и перителиальные клетки большинства органов) и дигалактозилцерамида (почки, камеры сердца, центральной нервной системе).

Большинство гликофинголипидов синтезируется в печени или костном мозге. Глоботриаозилцерамид транспортируется из гепатоцитов липопротеидами низкой и высокой плотности и захватывается другими клетками через схожие липопротеиновые рецепторы. Глобозид, основной предшественник глоботриаозилцерамида, продуцируется в большей степени из состарившихся мембран эритроцитов. Полагают, что нарушение обмена мембранных гликофинголипидов является основным источником субстрата при болезни Фабри. Считают, что во многих органах, таких, как сосудистый эндотелий, мышцы и почки, депонирование гликофинголипидов вызывается повышенным уровнем циркулирующих липидов, которые накапливаются путем активного всасывания и диффузии. В нервной системе также происходит накопление глоботриаозилцерамида через проницаемый гематоэнцефалический барьер.

Классификация

Выделяют две формы болезни – классическую и атипичную (позднее начало, изолированное поражение головного мозга, сердца или почек).

Клиническая картина

Клинические фенотипы при болезни Фабри могут быть чрезвычайно разнообразными как у лиц мужского, так и женского пола даже у членов

одной семьи. Гемизиготные мужчины часто имеют характерный внешний вид, напоминающий больных с акромегалией – выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, запавшая переносица. У женщин чаще отмечаются атипичные формы и болезнь развивается более медленно.

Кожные проявления. Ангиокератомы состоят из скоплений отдельных эктатических кровеносных сосудов, покрытых несколькими слоями кожи.

Эти проявления плоские или слегка приподняты, от темно-красного до синего цвета и обычно расположены в паховой области, на ягодицах, бедрах и в области пупка. 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.

Периферическая нервная система. Болезнь Фабри относится к болезненным полиневропатиям. У пациентов с болезнью Фабри в 70–80% случаев наблюдается хроническая выраженная, изнуряющая невропатическая боль в конечностях. Для этой боли типичны такие жалобы, как жгучая боль, или сильная боль, возникающая при небольшом болевом раздражении, или боль, возникающая при повышении температуры окружающей среды. Эта боль сопровождается акропарестезиями – мучительным чувством покалывания или ползания мурашек в конечностях, больше в кистях и стопах.

Кроме постоянной невропатической боли и акропарестезий для болезни Фабри типичны болевые кризы, которые часто возникают при перемене погоды, лихорадке, физической нагрузке, стрессе и после приема алкоголя. Эти эпизоды могут возникнуть у лиц обоих полов и начаться уже с двух лет. При болевом кризе Фабри боль приобретает более мучительный

характер, может иррадиировать из дистальных отделов конечностей в проксимальные, длится от нескольких секунд до нескольких недель и не снимается наркотическими анальгетиками

Точный механизм невропатической боли при болезни Фабри остается до конца не изученным. Предполагается, что боль является результатом структурных повреждений тонких нервных волокон в результате накопления глоботриаозилцерамида в аксонах нервов, ганглиях задних корешков и в *vasa nervorum* (болезненная тонковолоконная полиневропатия, периферическая невропатическая боль). Также известно о кальцификации таламуса при болезни Фабри (центральная невропатическая боль при повреждении таламуса).

У пациентов с болезнью Фабри часто встречается снижение или полное отсутствие потоотделения. Эти изменения связаны с накоплением глоботриаозилцерамида в потовых железах и в стенках кровоснабжающих их сосудов, а также с поражением вегетативных нервных волокон.

Центральная нервная система. Болезнь Фабри можно отнести к болезни малых сосудов (малых артерий и артериол). У пациентов с болезнью Фабри высок риск развития транзиторных ишемических атак и ишемических/геморрагических 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 до 30 лет. Геморрагический инсульт у мужчин встречается чаще, чем у женщин. У 2/3 больных инсульт является следствием атипичного течения болезни с изолированным поражением головного мозга. В 50% перенесенный инсульт является дебютом болезни Фабри. Вследствие этого болезнь Фабри следует подозревать у всех больных

с ранним развитием инсульта даже при отсутствии очевидных причин и факторов риска. Результатом хронической ишемии головного мозга может быть сосудистая деменция, для которой характерно снижение памяти и изменение поведения.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов обнаруживают ишемический инсульт, микрокровоизлияния и внутримозговые гематомы, изменения белого вещества (лейкоареоз) и серого вещества (кальцификация заднего таламуса), а также сосудистые мальформации, преимущественно представленные долихоэктазиями вертебробазилярной артерии.

Поражение почек. Первые симптомы – микроальбуминурия и протеинурия появляются в возрасте 20-30 лет. С возрастом протеинурия постепенно нарастает и может достигать нефротического уровня. Нередко отмечаются канальцевые нарушения. Позднее начинается постепенное снижение функции почек, которое приводит к развитию терминальной почечной недостаточности. Последняя остается одной из основных причин смерти пациентов с болезнью Фабри, хотя заместительная почечная терапия или трансплантация почек позволяют продлить жизнь таким больным. У некоторых больных отмечается изолированное поражение почек. В таких случаях диагноз может быть заподозрен на основании исследования почечного биоптата.

Поражение сердца. 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 болезнью Фабри (34% среди мужчин и 57% среди женщин). Характерным признаком поражения сердца при болезни Фабри

является гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии.

Утолщение стенок сердца нельзя объяснить только отложением гликофинголипидов в миоцитах и проводящей ткани, так как их доля составляет менее 3% от общей массы миокарда. Соответственно, более важное значение имеют гипертрофия миоцитов и фиброз. Гипертрофия и фиброз миокарда часто сопровождаются диастолической дисфункцией левого желудочка. Для оценки функции сердца применяют тканевую доплерэхокардиографию, 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 болезнью Фабри. Часто развиваются предсердные и желудочковые аритмии и нарушения проводимости. Инфаркт миокарда был диагностирован только у 2% пациентов. Тем не менее, стенокардия наблюдалась у 13-20% пациентов с болезнью Фабри и чаще при наличии гипертрофии левого желудочка.

Изменения клапанов сердца при болезни Фабри встречаются часто, но обычно не имеют клинического значения. Возможно моносимптомное течение болезни Фабри с поражением только сердца или почек.

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

Наблюдается задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки, что иногда вызывает тяжелую потерю зрения.

Изменения со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата. У

большинства пациентов с болезнью Фабри отмечается прогрессирующее снижение слуха, шум в ушах, головокружение.

Дифференциальная диагностика

Заподозрить болезнь Фабри проще при наличии классического варианта – системного заболевания с поражением почек, сердца, кожи, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, органа зрения, начинающегося в детском возрасте. Однако, поражение сердца или почек может быть единственным проявлением болезни Фабри. У таких пациентов отсутствуют какие-либо симптомы заболевания в детском возрасте.

Диагностировать атипичные варианты болезни Фабри можно только путем скрининга. Предполагать болезнь Фабри следует у всех пациентов с гипертрофией миокарда неясного происхождения и инсультом, развивающимся в молодом возрасте. У больных с изолированным поражением почек диагноз может быть заподозрен на основании результатов исследования биоптата почки, в том числе методом электронной микроскопии.

Учитывая наследственный характер болезни Фабри, важное значение в диагностике имеет изучение семейного анамнеза. Однако, необходимо учитывать, что у родственников пациента заболевание может быть нераспознанным. Соответственно, при опросе следует обращать внимание на возможные проявления болезни Фабри, например, случаи смерти от почечной недостаточности или инсульта в молодом возрасте.

Дифференциальная диагностика ангиокератом. Выявление ангиокератом является важным диагностическим «ключом» при болезни Фабри. Во время кризов, сопровождающихся лихорадкой и болями,

ангиокератомы могут быть спутаны с петехиальной сыпью, что приводит к установлению ошибочного диагноза менингита. Дифференциальный диагноз следует также проводить с наследственной геморрагической телангиэктазией Рендю-Ослера-Вебера, с ангиокератомой Фордайса, ангиокератомой Мибелли и ограниченной невивормной ангиокератомой туловища.

Ангиокератомы также встречаются и при других лизосомных болезнях накопления: болезни Шиндлера, фукозидозе, ганглиозидозе, аспартатглюкозаминурии и сиалидозе.

Болевой синдром. Болевой синдром при БФ часто сопровождается субфебрильной лихорадкой и повышенной реакцией оседания эритроцитов, что часто приводит к установлению «ложных» диагнозов: ревматоидного артрита, ревматической лихорадки, артритов, эритромиалгии, синдрома Рейно или «болезни роста».

Почечная патология. При изолированном поражении почек мочевого синдром может ошибочно интерпретироваться как хронический латентный гломерулонефрит или интерстициальный нефрит.

Сердечно-сосудистая система. Симптомы сходны с кардиомегалией или аритмией неясного генеза.

Офтальмологические нарушения. С помощью щелевой лампы выявляют помутнение роговицы в виде завитков. Сходные изменения роговицы наблюдаются при употреблении лекарств из группы хлороквинов или амиодарона.

Желудочно-кишечный тракт. Желудочно-кишечные симптомы при болезни Фабри имеют сходство с синдромом раздражённого кишечника, болезнью Крона.

Лабораторная диагностика

С целью диагностики болезни Фабри определяют активность альфа-галактозидазы А в плазме или лейкоцитах крови. Диагноз подтверждают путем генотипирования гена альфа-галактозидазы А. В клинических исследованиях в качестве показателя эффективности заместительной терапии используют уровень глоботриаозилсфингозина (лизо-Gb3). Потенциальным биомаркером заболевания считают также экскрецию лизо-Gb3 с мочой.

Определение активности лизосомных ферментов

Золотым стандартом диагностики болезни Фабри является определение активности лизосомного фермента α -галактозидазы А. Снижение активности фермента наблюдается в плазме, лейкоцитах, сыворотке крови, слезной жидкости, в любом биоптате или культуре клеток кожных фибробластов.

Альтернативой может быть исследование высушенных капель крови на фильтровальной бумаге (образцы могут храниться в течение нескольких месяцев) с помощью флюориметрического метода. У мужчин сниженная активность α -галактозидазы А является достаточно информативным признаком болезни Фабри и может использоваться в качестве скринингового теста. Однако у трети женщин с болезнью Фабри активность этого фермента может быть нормальной, поэтому надежно исключить или подтвердить диагноз позволяет только генетический тест.

ДНК-диагностика

В случае неоднозначных результатов биохимических исследований у больных, а также с целью проведения пренатальной диагностики на ранних сроках беременности или преимплантационной диагностики рекомендуется проведение молекулярно-генетических исследований образца ДНК пациента. ДНК может быть выделена из любого биологического материала,

содержащего клетки (кровь, клетки слизистого эпителия щеки, волосяные фолликулы, другие ткани, а также слюна, моча), но наиболее часто используют кровь. При проведении дородовой диагностики используют клетки хориона или клетки амниотической жидкости. Большинство мутаций у пациентов с болезнью Фабри могут быть выявлены с помощью стандартного секвенирования (после выделения ДНК используют полимеразную цепную реакцию для того, чтобы амплифицировать кодирующую область гена; полученный ПЦР-продукт затем подвергается секвенированию (определению нуклеотидной последовательности полученного фрагмента ДНК); последовательность ДНК гена α -галактозидазы А пациента сравнивают с референсной). Молекулярно-генетические исследования гена α -галактозидазы А позволяют выявлять замены нуклеотидов, делеции, инсерции (вставки), частичные дупликации, сложные мутации, вовлекающие более чем одно молекулярное изменение.

Установление связи между клиническими особенностями заболевания и специфичностью мутации (фенотип-генотип корреляции) требует больших выборок пробандов, несущих одну и ту же мутацию. Вместе с тем значительное число больных болезнью Фабри развивают «олигосимптоматический» фенотип или атипичные варианты течения – так называемые кардиальные или ренальные формы. Подобные маловыраженные фенотипы характеризуются поздним началом, медленным прогрессированием болезни, в более позднем возрастном периоде у них развивается выраженные органые поражения. Результаты последних исследований позволяют предположить, что определенная часть подобных атипичных фенотипов связана с миссенс-мутациями.

Лабораторный контроль лечения

В качестве основного биохимического теста для лабораторного контроля лечения болезни Фабри применяется количественное определение глоботриаозилцерамида (церамидтригексозида, Gb3) в плазме крови и моче.

На фоне проводимой ферментной заместительной терапии концентрация глоботриаозилцерамида снижается. В некоторых клинических исследованиях в качестве показателя эффективности заместительной терапии был использован уровень глоботриаозилсфингозина (лизо-Gb3).

Лечение

Использование ферментозаместительной терапии (ФЗТ).

Заместительная терапия рекомбинантными препаратами альфа-галактозидазы А используется с 2001 года. С этой целью применяют агалсидазу альфа (Реплагал, Shire Human Genetic Therapies) и агалсидазу бета (Фабразим, Genzyme Corporation), которые получают с помощью линий фибробластов кожи человека и яичников китайских хомячков, соответственно.

Агалсидаза альфа и агалсидаза бета были зарегистрированы в мире на основании результатов рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, в которых заместительная терапия уменьшала выраженность невропатической боли, вызывала регресс гипертрофии левого желудочка и стабилизацию функции почек, задерживала развитие почечной и сердечно-сосудистой недостаточности заболеваний по сравнению с плацебо.

По данным систематизированного обзора литературы, эффективность заместительной терапии изучалась по крайней мере в 48 проспективных исследованиях (контролируемых или наблюдательных). В 22 из них применяли агалсидазу альфа, в 22 – агалсидазу бета, а в 4 исследованиях были обобщены результаты применения обоих препаратов. В целом результаты этих исследований подтвердили благоприятный эффект заместительной терапии на функцию сердца и почек, невропатическую боль

и качество жизни больных, улучшение слуха и вестибулярной функции. Эффект был более выраженный у больных с ранними проявлениями заболевания. Судить о сравнительной эффективности двух рекомбинантных препаратов α -галактозидазы А сложно; по-видимому, она сопоставимая. Необходимы дополнительные исследования для изучения эффективности заместительной терапии у женщин, а также для определения оптимальных сроков ее назначения. После постановки диагноза БФ требуется точная оценка тяжести клинических проявлений болезни. Это позволит затем оценить клиническую эффективность ФЗТ у данной категории больных, при необходимости – скорректировать терапию. Клиническая оценка БФ может быть проведена с помощью индекса оценки тяжести Майнц (MSSI), который следует использовать для мониторинга течения заболевания.

Агалсидазу альфа вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг два раза в месяц, агалсидазу бета – внутривенно в дозе 1,0 мг/кг два раза в месяц. Подробно приготовление растворов для введения описано в инструкции к препарату.

Оба препарата не содержат консервантов и подлежат немедленному ведению. Первые введения препаратов должны быть сделаны в условиях палаты интенсивной терапии. Лечение побочных реакций симптоматическое.

Если пациент переносит терапию хорошо, то в дальнейшем ему можно рекомендовать проводить инфузии в амбулаторных условиях.

Форма выпуска Реплагала: раствор по 3,5 мл агалсидазы альфа во флаконах по 5 мл; Фабразима: лиофилизат, эквивалентный 35 мг агалсидазы бета, в прозрачном стеклянном флаконе объемом 20 мл. В России препарат Реплагал зарегистрирован 29.01.2009 года (регистрационный номер: ЛСР 000551/09), Фабразим – находится на стадии перерегистрации.

На фоне ФЗТ у больных могут вырабатываться антитела класса IgG к агалсидазе. Примерно у 24% пациентов-мужчин спустя 3-12 месяцев после

начала лечения Реплагалом был обнаружен низкий титр антител класса IgG. Через 12-54 месяца терапии Реплагалом у 17% больных, по-прежнему, обнаруживались антитела, в то время как у 7% пациентов отмечались признаки развития иммунологической толерантности, что подтверждалось исчезновением антител класса IgG с течением времени. У остальных 76% пациентов антитела не были обнаружены.

Побочные эффекты. Переносимость длительной ФЗТ 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 анафилактической реакции должна осуществляться неотложная медицинская помощь, инфузии ФЗТ должны быть приостановлены, срочно должен быть взят анализ на IgE.

Когда начинать заместительную терапию. Оптимальные сроки назначения заместительной терапии не определены, а рекомендации по назначению пациентов с болезнью Фабри отличаются в разных странах.

Мужчинам с болезнью Фабри заместительная терапия показана сразу после установления диагноза. У мальчиков с бессимптомной болезнью Фабри лечение может быть начато в возрасте 10-13 лет, в то время как при наличии симптомов откладывать заместительную терапию не следует. У женщин показаниями к лечению считают выраженные симптомы или признаки прогрессирующего поражения органов-мишеней, в том числе хроническая невропатическая боль в кистях и стопах, резистентная к стандартной терапии, персистирующая протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации <80 мл/мин/1,73 м², поражение сердца, нарушения мозгового кровообращения или ишемические изменения головного мозга, выявленные при магнитно-резонансной томографии.

Критерии нецелесообразности назначения ФЗТ: беременность и период кормления грудью; присутствие другого опасного для жизни заболевания, при котором прогноз вряд ли будет улучшен путем ФЗТ;

пациенты с болезнью Фабри, у которых имеются очень серьезные осложнения (например, тяжелый инсульт, реанимационные больные).

Генотерапия. Цель генотерапии – введение функциональной копии дефектного гена в некоторые или во все клетки организма. Успешная трансфекция гена кодирующего α -галактозидазу А в клетки костного мозга, полученных от пациентов с болезнью Фабри, была продемонстрирована в ряде исследований. Однако, несмотря на значительные успехи, применение генотерапии у людей не может быть начато в ближайшее время.

Фармакологические шапероны. У некоторых пациентов с болезнью Фабри сохраняется высокая остаточная активность α -галактозидазы А, но этот фермент является нестабильным. Фармакологические шапероны – небольшие молекулы, которые могут связываться с ферментом и не допускают его разрушения, обеспечивая проникновение белка в эндоплазматический ретикулум и лизосомы. В лизосомах фармакологические шапероны отсоединяются от белка и фермент начинает работать. На данный момент в мире лечение не зарегистрировано.

Симптоматическая терапия. По симптоматической терапии нет рандомизированных контролируемых исследований, поэтому уровень доказательности данной терапии – уровень С. У пациентов с хронической невропатической болью и акропарестезиями целесообразно по возможности устранить факторы, провоцирующие появление боли, например, большие физические нагрузки, эмоциональный стресс, изменение температуры. Для купирования невропатической боли могут быть использованы карбамазепин,

габапентин, прегабалин, фенитоин или их комбинация. Возможно также комбинировать антиконвульсанты с трициклическими антидепрессантами (при отсутствии стойкого поражения сердца) и лидокаином в виде пластырей и мазей на зону боли. Регулярное применение анальгетиков нежелательно, учитывая их неблагоприятное влияние на функцию почек. Можно использовать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или опиоиды при болевых кризах Фабри, однако, их эффект минимален. У пациентов с диспепсией возможно лечение блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторами протонной помпы. Для уменьшения протеинурии и лечения артериальной гипертензии в клинической практике широко используют ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, обладающими нефропротективными свойствами. В случае развития терминальной почечной недостаточности проводят лечение гемодиализом и/или трансплантацию почки. Для профилактики инсульта показана длительная терапия аспирином или клопидогрелом, прежде всего при наличии дополнительных факторов риска (пожилой возраст, транзиторная ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертензия, аритмии). При фибрилляции предсердий назначают антикоагулянтную терапию варфарином. Больным с атрио-вентрикулярной блокадой показана имплантация водителя ритма, а при наличии угрожающих жизни аритмий – кардиовертера-дефибриллятора. По желанию пациента возможно удаление ангиокератом с помощью аргонового лазера.

Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика

Сразу после установления диагноза пациенту или биологическим родителям ребенка с болезнью Фабри, рекомендуется консультация генетика для выявления других членов семьи, находящихся в высокой группе риска по данному заболеванию. После постановки диагноза болезни Фабри

необходимо провести поиск мутации, вследствие которой развилось заболевание. После обнаружения причинной мутации необходимо обследовать всех родственников, находящихся в группе риска по данному заболеванию. Учитывая тип наследования данного заболевания (X-сцепленный рецессивный) для каждой последующей беременности:

- у женщины – носительницы мутации риск рождения больного мальчика составляет 50%, риск рождения девочки - носительницы мутации – 50%;
- у мужчины - носителя мутации риск рождения девочки - носительницы мутации – 100%.

В семьях, где есть больной с установленной мутацией, вызвавшей болезнь, существует возможность проведения преимплантационной и пренатальной диагностики. Генетик рекомендует родителям соответствующие диагностические лаборатории и медицинские центры.

Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности α -галактозидазы в культивируемых амниотических клетках с 16-й недели беременности. Для семей с известным генотипом возможно проведение ДНК-диагностики с 9-й недели беременности.

Программа скрининга новорожденных находится в разработке и может быть доступна уже в обозримом будущем, особенно сейчас, когда разработан метод лечения с помощью ферментозаместительной терапии.

Рекомендуемые обследования

Учитывая системность и прогрессирующее течение заболевания и возможность развития новых висцеральных проявлений с возрастом, пациенты с болезнью Фабри должны находиться под постоянным наблюдением врача, желательно имеющего опыт ведения таких больных.

Список исследований, которые необходимо проводить исходно и в динамике,

приведен в табл.1. Интервалы между исследованиями могут быть сокращены с учетом течения болезни у конкретного больного.

Таблица

План обследования и наблюдения пациентов с болезнью Фабри

	Исходно (и до начала ФЗТ)	Каждые 3 мес (только при ФЗТ)	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Каждые 24-36 мес
Анамнез, клинические симптомы	+	+	+		
Оценка боли (краткий опросник оценки выраженности болевого синдрома – Brief Pain Inventory, BPI)* ¹	+	+	+		
Оценка качества жизни по соответствующим возрасту шкалам (SF-36* ² или EQ5D* ³)	+	+		+	
Индекс оценки тяжести Майнц (MSSI)* ⁴	+	+	+		
Физикальное обследование	+	+	+		
Активность фермента и генотип	+				
Микроальбуминурия/ протеинурия	+	+	+		
Расчетная СКФ	+		+		
ЭКГ	+	+		+	
Эхокардиография	+			+	
Холтеровское мониторирование	+			+	
МР-томография головного мозга	+			+ ⁵	+
Электромионейрография	+				
Консультация окулиста (офтальмобиомикроскопия)	+				+
Аудиограмма ⁶	+			+	
Функция внешнего дыхания	+				+
Лабораторные исследования: общий анализ крови, мочевины, электролиты (K ⁺ , Na ⁺ , Ca ⁺⁺ , Cl ⁻), печеночные пробы (АЛТ, АСТ, билирубин и фракции), липидный профиль (ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП) натошак	+	+	+		
Глоботриаозилцерамид (церамидтригексозид) в плазме крови и моче	+			+	
Анализ на антитела к альфа- галактозидазе А				+	

Примечание:

* Используется в Европейских рекомендациях по диагностике и ведению болезни Фабри («Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease») под редакторством D.A.Hughes, U.Ramaswam, P.Elliott, P.Deegan, P. Lee, S.Waldek, G. Apperley, T.Cox and A.B.Mehta, 2008;

¹ Создан Pain Research Group, WHO

² www.sf-36.org; www.qualitymetric.com;

³ www.euroqol.org;

⁴ Whybra C., Kampmann C., Krummenauer F., Ries M. et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy // Clin. Genet. – 2004. - Apr, №65 (4). – P.299-307.

⁵ если была выявлена патология до начала ФЗТ

⁶ если больному больше 5 лет.