



Боткинская
Больница
Москва 1910



Нефрологические аспекты болезни Фабри

Москва

19 октября 2018

Захарова Е.В.

Болезни накопления с поражением почек

Гломерулярные болезни

Амилоидоз (+канальцы, интерстиций, сосуды)	Приобретенный Предшественники: <ul style="list-style-type: none"> • легкие цепи иммуноглобулинов • тяжелые цепи иммуноглобулинов • сывороточный А-протеин 	Протеинурия, нефротический синдром
	Наследственный Предшественники: <ul style="list-style-type: none"> • α-цепи фибриногена • аполипопротеин AI • аполипопротеин AII • лизоцим • хемоатрактант лейкоцитов 2 • транстиретин (старческий приобретенный или наследственный) 	
Болезнь Фабри (+канальцы и сосуды)	Гликофинголипиды (глоботриаозилцерамид)	
Синдром Гурлер/мукополисахаридоз типа I H	Мукополисахариды (гликозаминогликаны)	
I-клеточная болезнь/муколипидоз типа II	Мукополисахариды (гликозаминогликаны) и сфинголипиды	
Болезнь Гоше	Гликолипиды (люкоцереброзид)	
Нефросиалидоз	Олигосахариды	
Липопротеиновая гломерулопатия	Аполипопротеин A, B и E	
Дефицит лектин-холестерол ацилтрансферазы	ЛПНП	
Коллаген III гломерулопатия	Коллаген III	
Фибронектиновая гломерулопатия	Фибронектин	
Нефропатический цистиноз (чаще канальцы)	Цистин	
Болезнь Гирке/болезнь накопления гликогена (+канальцы)	Гликоген	
Болезнь Рефсума	Фитановая кислота	

Болезни накопления с поражением почек

Тубулоинтерстициальные болезни

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (медуллярная кистозная болезнь почек тип I и II)	Накопление уромодулина в восходящем отделе петли Генле	Тубулоинтерстициальный фиброз, кортикальные, кортико-медуллярные, медуллярные кисты 30-40%	
	Накопление фрагментов муцина-1 в дистальных канальцах	Тубулоинтерстициальный фиброз, кортикальные, кортико-медуллярные, медуллярные кисты 15%	
Болезнь Фабри	Накопление гликофинголипида в дистальных канальцах	Тубулоинтерстициальный фиброз, парапелльвикальные кисты	
Нефропатический цистиноз	Накопление цистина в проксимальных канальцах и интерстиции (может поражать клубочки)	Синдром Фанкони	
Галактоземия	Накопление галакоз-1-фосфата в проксимальных канальцах		
Наследственная непереносимость фруктозы	Накопление фруктоз-1-фосфата в проксимальных канальцах		
Гликогеноз	Накопление гликогена в проксимальных канальцах		
Тирозинемия	Накопление малеилацетоацетата и фумарилацетоацетата в проксимальных канальцах		
Болезнь Вильсона	Накопление меди в проксимальных канальцах		
Проксимальная тубулопатия легких цепей (приобретенная)	Накопление аномальных легких цепей в проксимальных канальцах		
Первичная гипероксалурия тип I, II и III	Накопление оксалата кальция в тубулоинтерстиции		Нефрокальциноз

Болезнь Фабри – вторая по частоте лизосомная болезнь накопления после болезни Гоше

Генетическая мутация → дефицит α -галактозидазы

накопление глоботриаозилцерамида (GL-3) в лизосомах различных клеток



Болезнь Фабри поражает множество органов, одним из наиболее частых повреждений является поражение почек

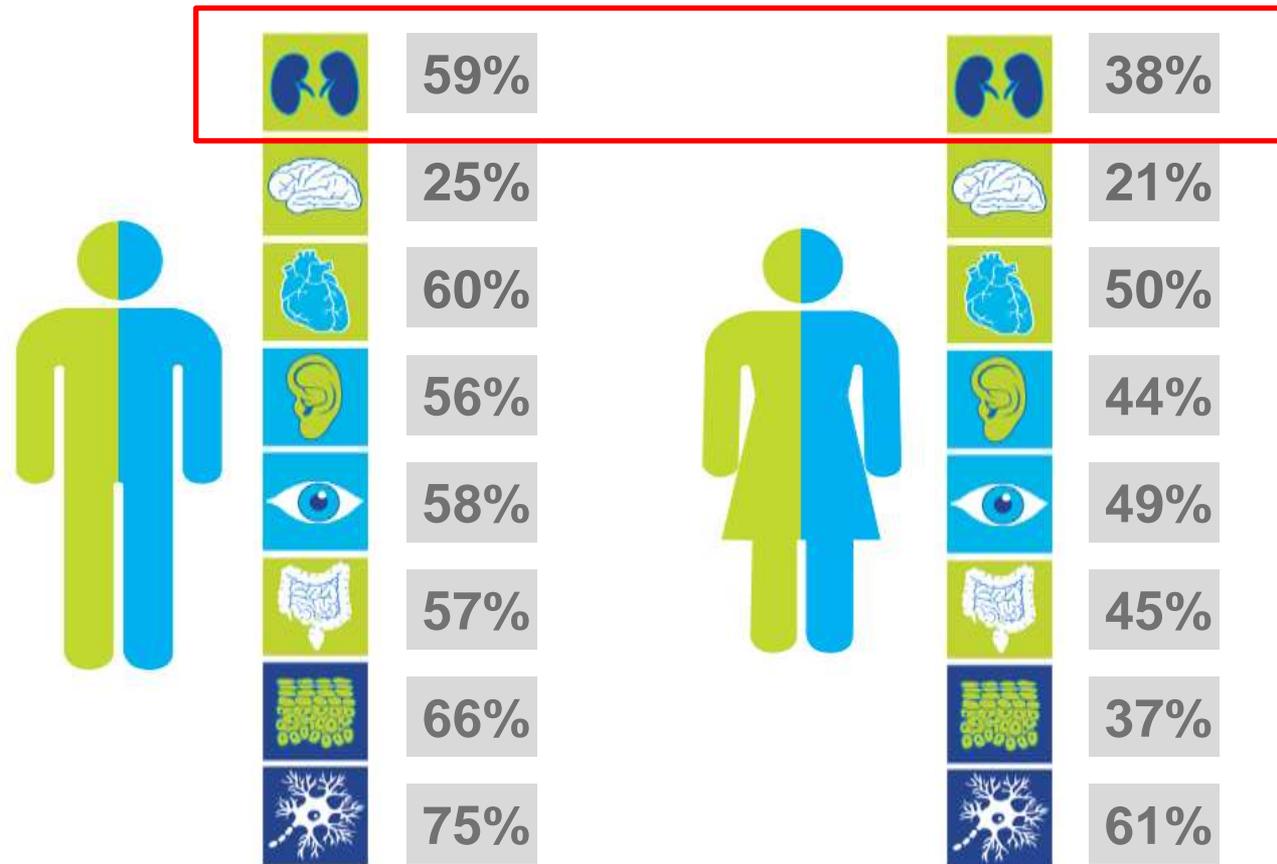
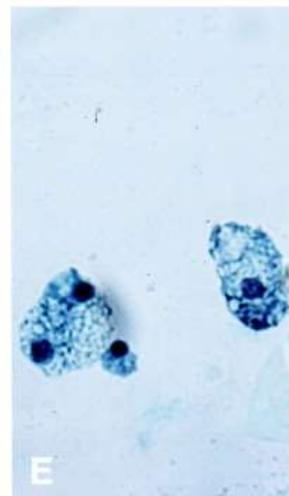
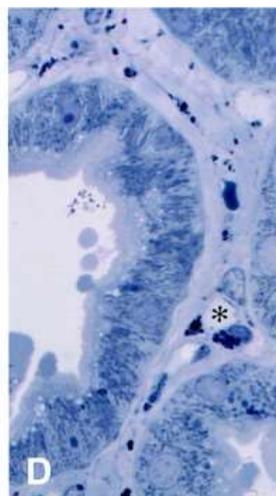
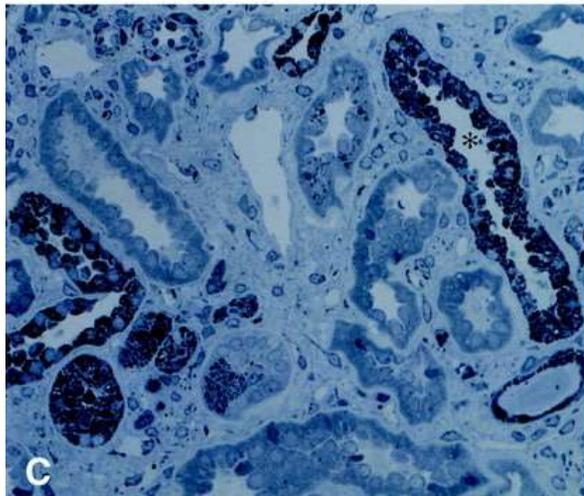
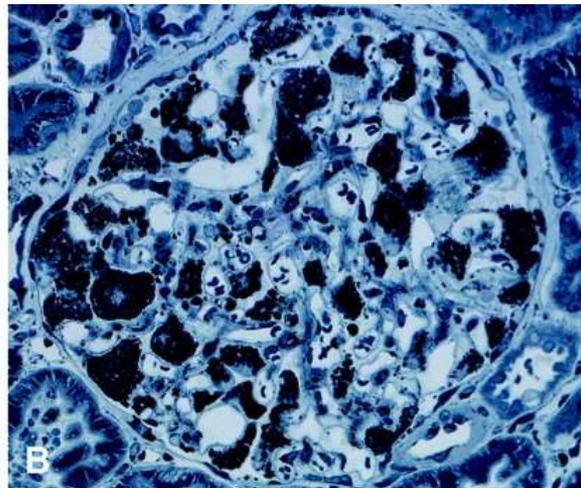
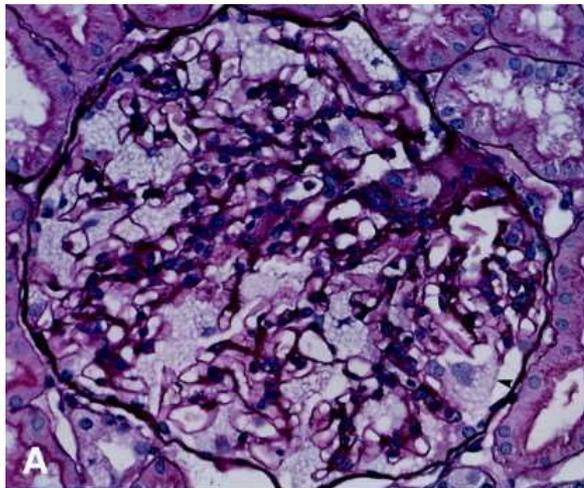


Рисунок адаптирован из Mehta A, et al. *J Med Genet.* 2009;46:548–552. Представленные данные исходят из Fabry Outcome Survey, результаты описывают естественное течение болезни Фабри и долгосрочную эффективность фермент-заместительной терапии. Входящие в программу пациенты либо не получали лечения, либо получали агальзидазу альфа. (n=1453; мужчины n=699; женщины n=754)¹

Механизмы поражения почек при болезни Фабри

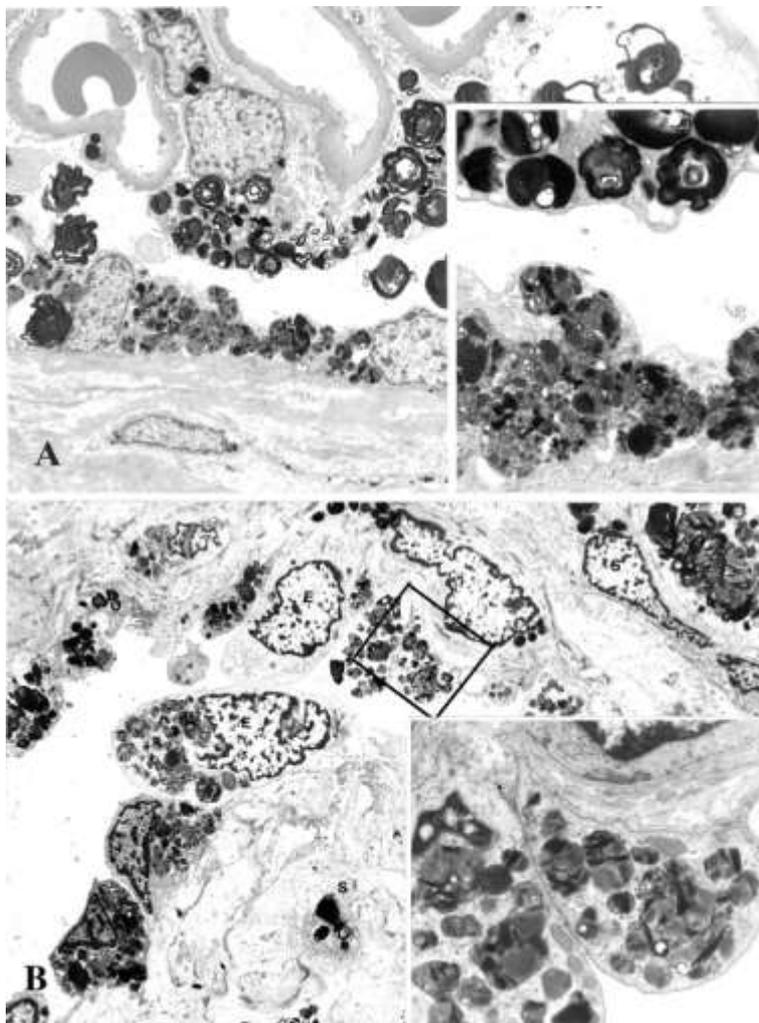
Накопление гликофинголипидов	Локализация депозитов	Следствие	Исход	П Р О Г Р Е С С И Р У Ю Щ А Я Х Б П
Клубочки	Лизосомы подоцитов, клеток мезангия, эндотелиальных клеток и клеток париетального эпителия	Распластывание малых отростков подоцитов, подоцитурия, прогрессирующая протеинурия	Фокальный и глобальный гломерулосклероз	
Канальцы	Лизосомы клеток эпителия дистальных отделов канальцев	Нарушение концентрационной способности почек, полиурия полидипсия, ренальный тубулярный ацидоз, синдром Фанкони	Атрофия канальцев, фиброз интерстиция	
Артерии, вены, капилляры	Лизосомы эндотелиальных и гладкомышечных клеток	Артериальная гипертензия	Фиброз интерстиция	
Лимфатические сосуды	Лизосомы эндотелиальных клеток	Нарушение лимфооттока	Парапельвикальные кисты	

Морфологические признаки поражения почек при болезни Фабри



- (A) Гликолипидные включения в подоцитах, расширение мезангия (PAS ×80)
- (B) Депозиты гликолипида в подоцитах (толуидиновый синий ×80)
- (C) Гликолипидные включения в дистальных канальцах и интерстициальный фиброз (толуидиновый синий ×80)
- (D) Отложения гликолипида в эндотелиальных клетках перитубулярных капилляров (толуидиновый синий ×200)
- (E) Вакуолизированные эпителиальные клетки в моче (окраска по Papanicolaou ×160)

Морфологические признаки поражения почек при болезни Фабри



(A) Накопление материала во вторичных лизосомах подоцитов и в клетках париетального эпителия клубочков. Распластывание малых отростков подоцитов. Свободные гликолипиды в мочевом пространстве и утолщение капсулы Боумена (ЭМ $\times 3760$). (врезка) При большем увеличении видны увеличенные лизосомы в подоцитах и слоистые мембранные структуры и мелкие пузырьки в клетках париетального эпителия (ЭМ $\times 11,200$)

(B) Накопление материала в лизосомах эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток мелких артерий (ЭМ $\times 3800$). (врезка) При большем увеличении видны увеличенные вторичные лизосомы, заполненные гетерогенным накопленным материалом (ЭМ $\times 11,200$).

Выделяют «классический» вариант поражения почек при болезни Фабри и вариант «с поздним дебютом»

«Классический» вариант

- Повреждение клубочков и гломерулосклероз
- Прогрессирующая протеинурия и гематурия
- Парапельвикальные кисты
- Прогрессирующее ухудшение функции почек

«Поздний дебют»

- Позднее начало протеинурии и тХПН, как правило, в возрасте старше 50 лет
- Выявляется у 0,24–1,00% мужчин, проходящих гемодиализ
- Мутации гена α -Gal A E66Q, A97V, M296I и G373D, в числе прочих, были ассоциированы с поздним началом

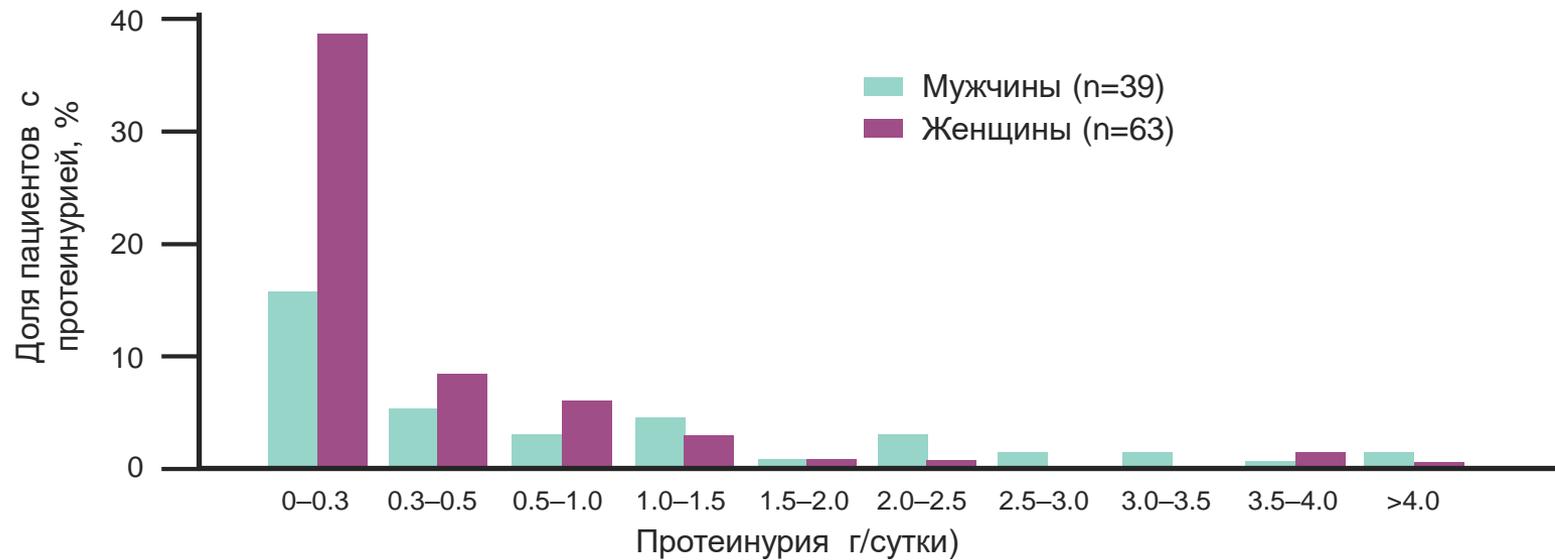
1. Mehta A, et al. *Int J Clin Pharm Ther.* 2009;47:S66–S74;
2. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30;
3. Golfomitsos C, et al. *Br J Cardiol.* 2012;19:41–45;
4. Ries M, et al. *Kidney Int.* 2004;66:978–982;;
5. Nakao S, et al. *Kidney Int.* 2003;64:801–807;
6. Niemann M, et al. *Circ Cardiovasc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

Эпидемиологические данные

- Протеинурия – первое и основное проявление поражения почек, наблюдается примерно у 50% не получающих лечения мужчин с «классическим» вариантом болезни Фабри к 35 годам
- Распространенность протеинурии увеличивается с возрастом и достигает 90% к 50 годам
- У 30-35% женщин с болезнью Фабри имеется значимая протеинурия ($> 0,3$ г/сутки), выявляющаяся как правило позднее, чем у мужчин

Клинические проявления поражения почек при болезни Фабри

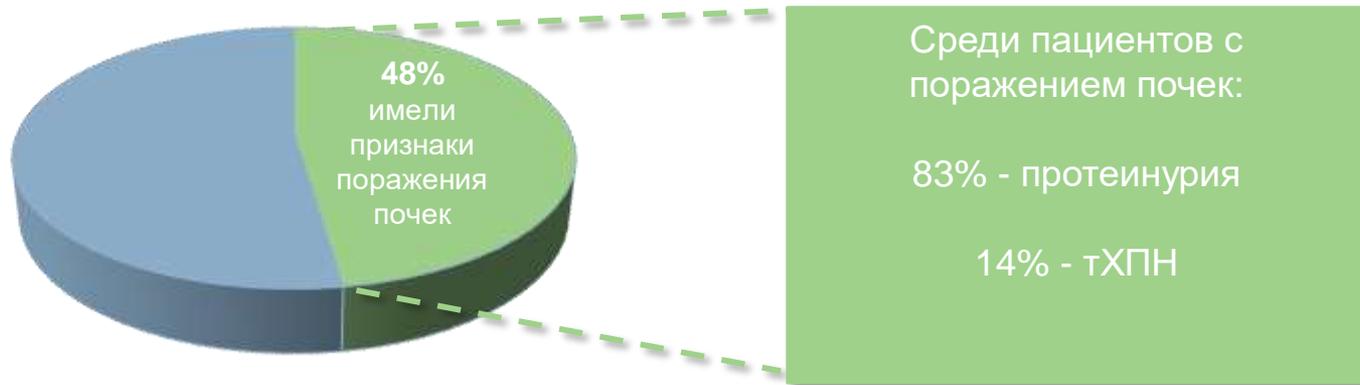
Протеинурия у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри³



Эпидемиологические данные

- У значительной части пациентов развивается ХБП, а затем и тХПН
- По данным исследования Национальных Институтов Здоровья США (NIH), включавшего 105 мужчин с «классическим» вариантом болезни Фабри, у всех больных, доживших до 55 лет развилась тХПН
- По данным более крупных исследований, включавших как больных с «классическим» вариантом так и пациентов с «поздним дебютом», распространенность тХПН оказалась несколько ниже
- Исследование Североамериканского регистра (более 2000 пациентов, средний возраст 37-40 лету) - 14% тХПН у мужчин и 2% тХПН у женщин, к 55 годам только 32% не получавших лечение мужчин, и только 19% не получавших лечение женщин, имели впервые выявленную ХБП 2-5 стадии
- По данным отчета почечного регистра США (USRDS) за 2017 год в США получают диализное лечение 243 пациента с болезнью Фабри. При этом болезнь Фабри является причиной тХПН в 0,03% новых случаев в год

Клинические проявления поражения почек при болезни Фабри



- С течением времени функция почек часто прогрессивно ухудшается, при этом в итоге **тХПН развивается практически у всех мужчин, а также у некоторых женщин**^{1,2,3}

1. Rombach SM, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:341–352;
2. Branton MH, et al. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:122–138;
3. Sunder-Plassmann G. In: Mehta A & Widmer U (eds). Oxford PharmaGenesis Ltd; 2006;Chapter 19;

Клинические проявления поражения почек при болезни Фабри

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

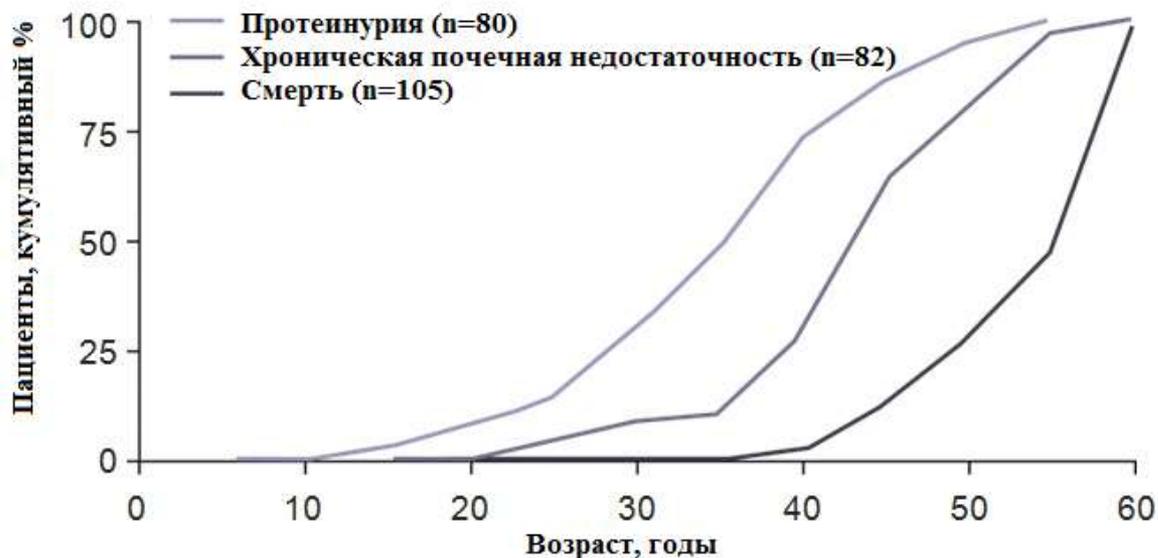


Рисунок адаптирован на основании публикации Branton MH, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:122–138

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

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

Клинические проявления поражения почек при болезни Фабри

- Среди пациентов с классическим течением болезни Фабри была отмечена высокая распространенность (50%) парапельвикальных кист^{1,2}

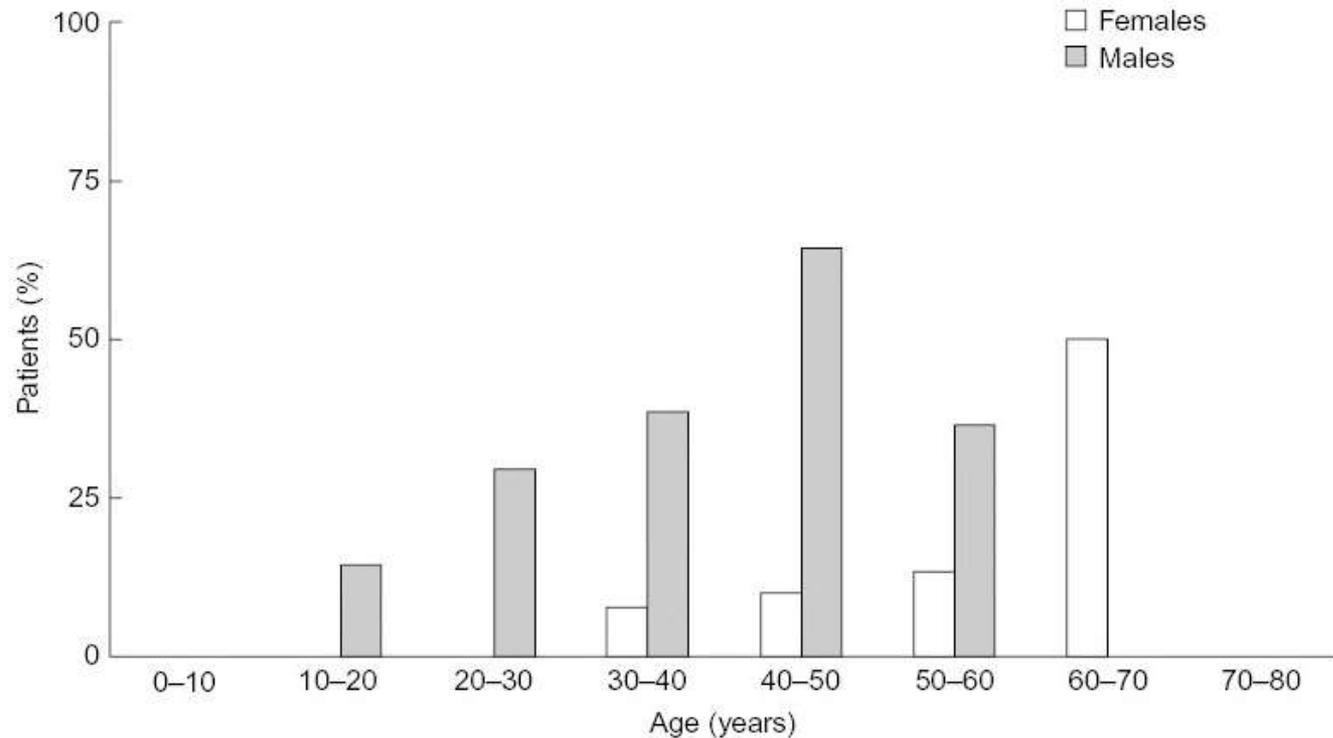


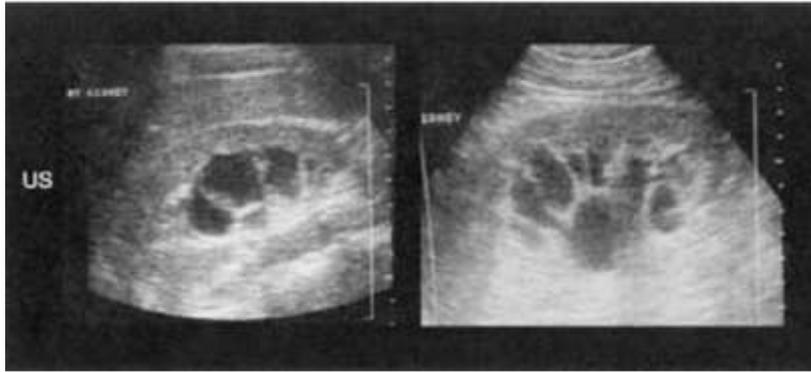
Figure 4

Prevalence of renal cysts detected by ultrasound among 122 patients (65 males, 57 females) enrolled in FOS – the Fabry Outcome Survey – according to age and gender.

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

2. Sunder-Plassmann G. In: Mehta A & Widmer U (eds). Oxford PharmaGenesis Ltd; 2006;Chapter 21;

Клинические проявления поражения почек при болезни Фабри



Множественные парапелъвикальные кисты у пациента с болезнью Фабри

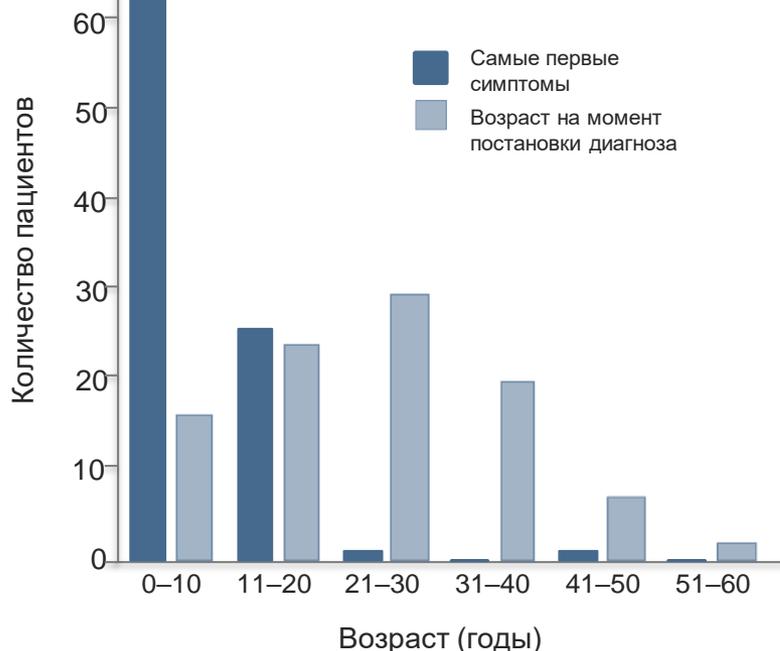
Изображение взято из публикации Ries M, et al. *Kidney Int.* 2004;66:978–982

- Полагают, что образование парапелъвикальных кист связано с отложением гликосфинголипидов в лимфатических сосудах почечного синуса
- Парапелъвикальные кисты не встречаются ни при каких других генетически-детерминированных заболеваниях почек, кроме болезни Фабри
- Наличие множественных парапелъвикальных кист позволяет заподозрить болезнь Фабри¹

Естественное течение поражения почек при болезни Фабри

Branton MH, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):122–138

Рисунок 1. Возраст появления клинических проявлений и постановки диагноза болезни Фабри



- У половины пациентов с болезнью Фабри к **35 годам развилась протеинурия**, у всех выживших пациентов к **52 годам наблюдалась терминальная стадия почечной недостаточности**
- Симптомы со стороны почек при болезни Фабри также могут появиться в подростковом и старшем подростковом возрасте
- Время и скорость прогрессирования почечных проявлений болезни Фабри в значительной степени варьируют и в некоторой степени коррелируют с типом мутации гена *GLA* и остаточной ферментативной активностью α -Gal A.

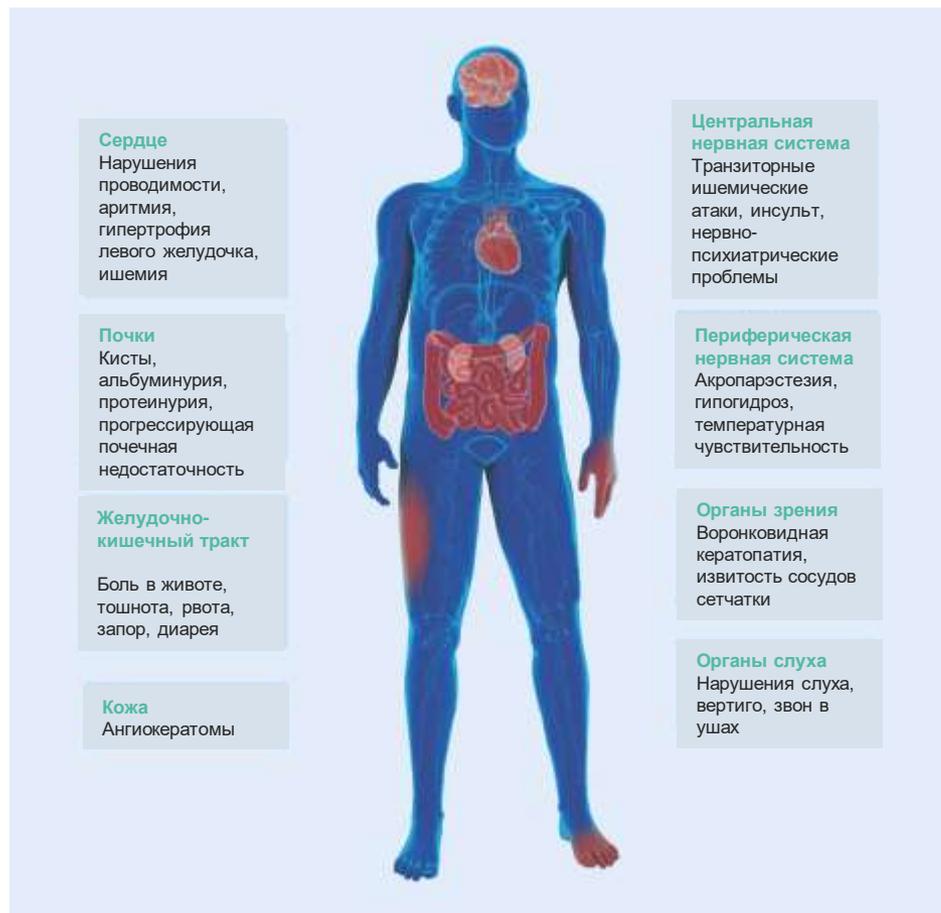
Рисунок адаптирован на основании публикации: Branton MH, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:122–138

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

Болезнь Фабри – мультисистемное заболевание

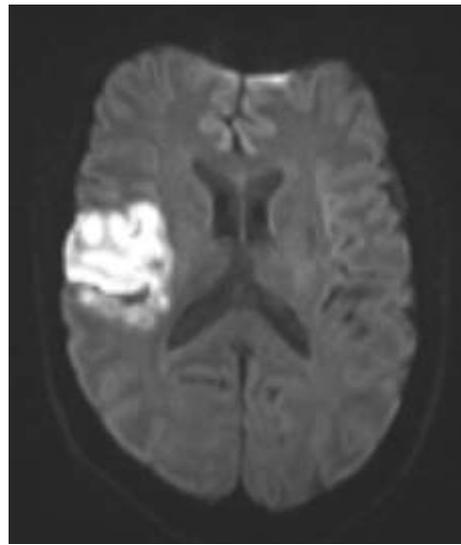
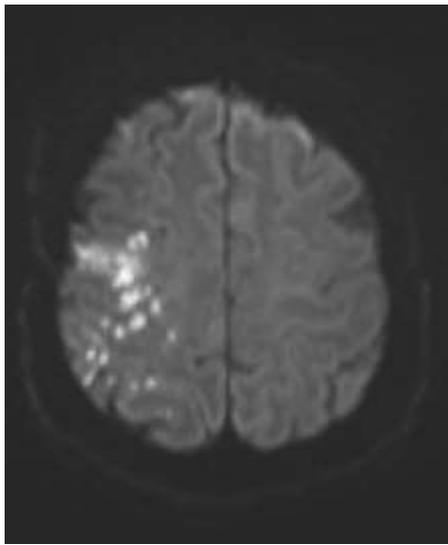
- “Классическая” болезнь Фабри представлена разнообразными, неспецифическими, симптомами, которые часто пересекаются с симптомами других заболеваний (например, ревматических)¹

Системные проявления болезни Фабри²



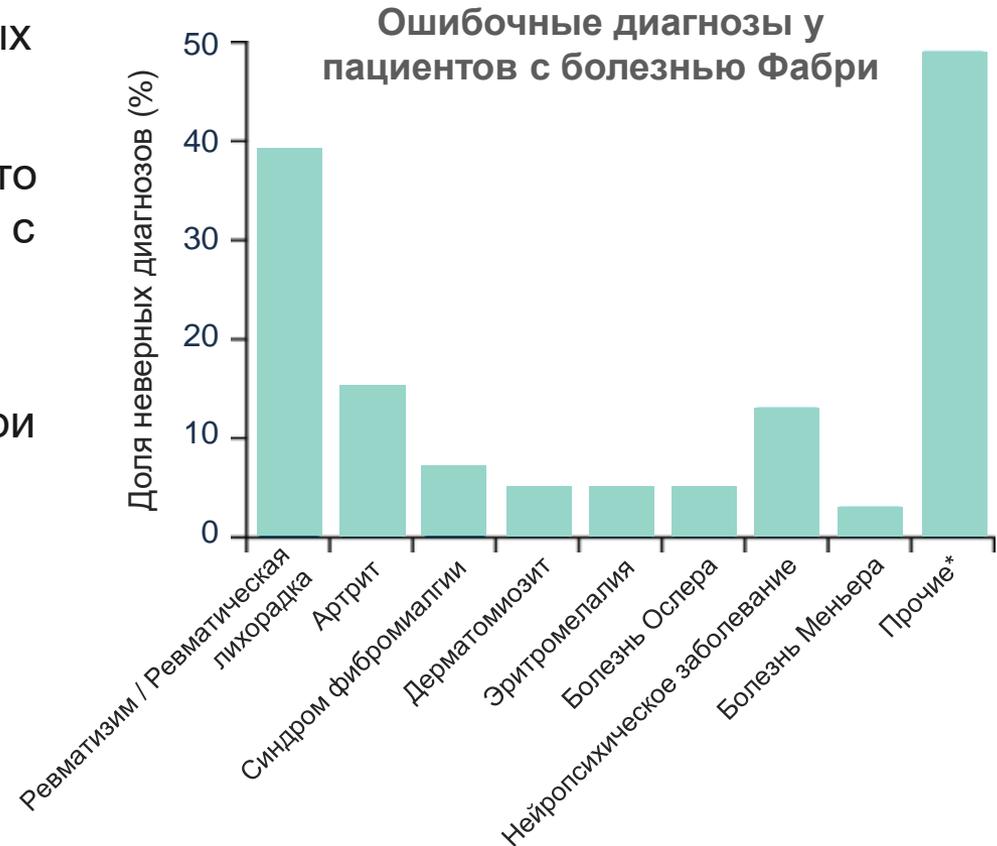
1. Marchesoni CL, et al. *J Pediatr.* 2010;156:828–831;

2. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.



Ошибочные диагнозы при болезни Фабри

- Клиническое течение болезни Фабри очень вариабельно, с широким спектром вероятных альтернативных диагнозов
- Диагноз «рассеянный склероз» часто ошибочно выставляется пациентам с болезнью Фабри
- Следует включать болезнь Фабри в дифференциальную диагностику при неясной патологии и атипичном течении ряда заболеваний



* 'Прочие' включает широкий спектр заболеваний и симптомов, в том числе заболевания почек, синдром раздраженной кишки, синдром Рейно, ишемическую болезнь сердца и «болезнь роста»

1. Hoffmann B & Mayatepek E. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:440–447;
2. Boettcher T, et al. *PLoS One.* 2013;8:e71894; 3. Mehta A, et al. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236–242.

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

Разрыв между началом болезни и установлением диагноза

- Среднее время, проходящее от начала симптомов до установления диагноза, составляет: у мужчин 13,7 года, а у женщин 16,3 года
- Часто диагностика запаздывает более чем на 20 лет, хотя у отдельных пациентов этот срок превышает 50 лет

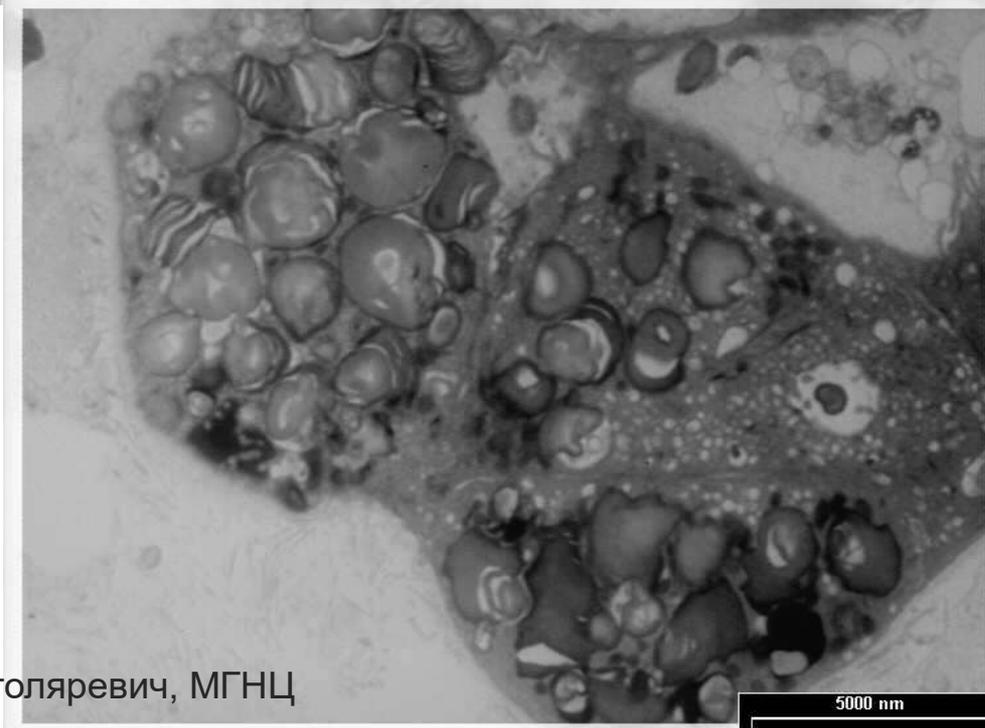
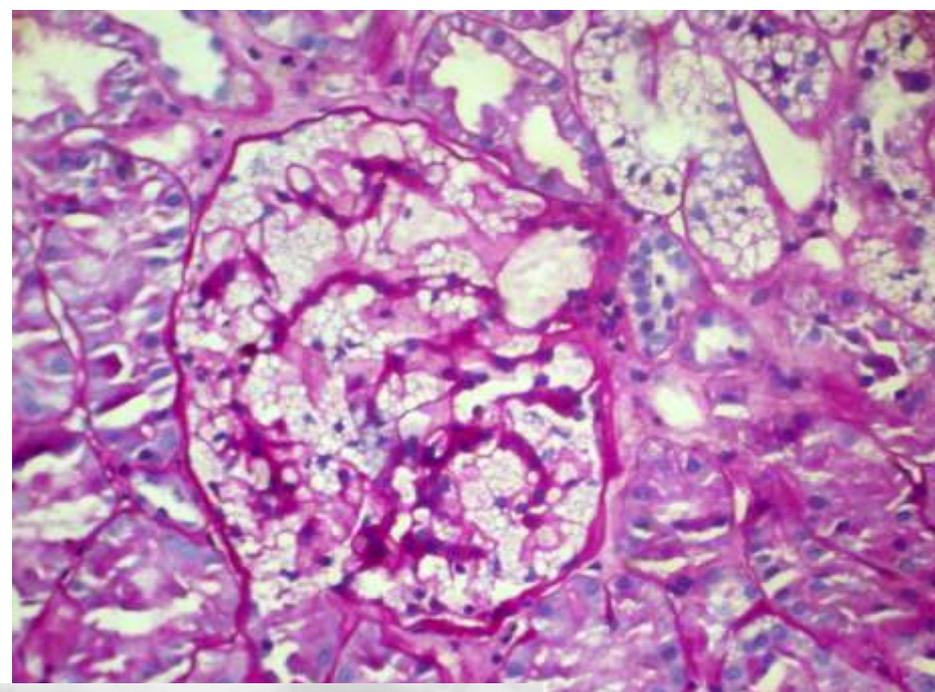
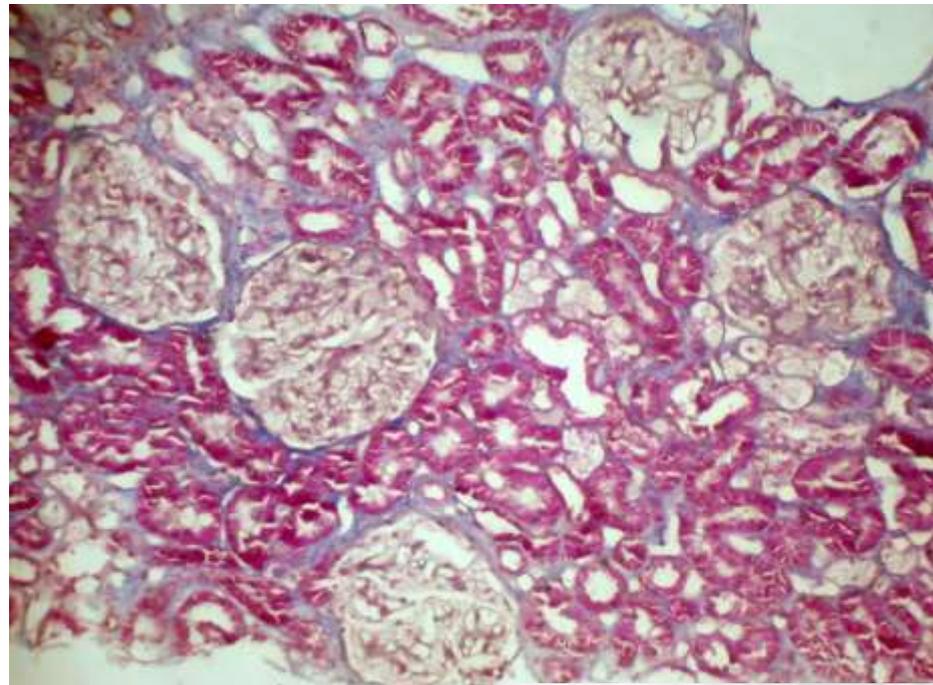
Задержка установления диагноза после появления первых симптомов у 194 пациентов с болезнью Фабри



Спектр заболеваний с поражением почек, сердца, кожи, центральной и периферической нервной системы, органов зрения и слуха, ЖКТ, требующих дифференциальной диагностики с болезнью Фабри:

- ❑ Антифосфолипидный синдром
 - Первичный АФС
 - СКВ с АФС
- ❑ Системный амилоидоз
 - AL амилоидоз
- ❑ Васкулиты
 - АНЦА-ассоциированные
 - Криоглобулинемический
 - Геморрагический

За диагнозом «хронический гломерулонефрит», установленным без морфологической верификации, может скрываться болезнь Фабри



Микрофотографии Е.С. Столяревич, МГНЦ

5000 nm

Обследуйте пациента на болезнь Фабри, если у него имеет место сочетание следующих симптомов:

Со стороны почек

- Члены семьи на диализе в возрасте до 55 лет**
- Необъяснимые поражения почек: парапальвикальные кисты, протеинурия, нарушение почечной функции**

Прочие

- Нейропатия**
- Гипогидроз**
- Непереносимость жары/холода**
- Необъяснимые желудочно-кишечные расстройства, похожие на синдром раздраженного кишечника**
- Необъяснимая кардиомиопатия (особенно гипертрофия левого желудочка), аритмии, клапанные аномалии**
- Воронковидная ретинопатия/помутнение роговицы**
- Ангиокератомы/телеангиоэктазии**

Скрининг на болезнь Фабри среди лиц «высокого риска»

- Скрининг проводится в популяциях пациентов «высокого риска» со специфичными симптомами, которые могли быть обусловлены болезнью Фабри, включая:¹
 - Инсульт
 - **Почечную недостаточность, при которой требовался диализ или трансплантация почки**
 - Гипертрофию левого желудочка
- Частота болезни Фабри при инсульте оказалась значительно выше - у молодых (18–55-летних) пациентов составляет 0,5–1,2%^{1,2*}

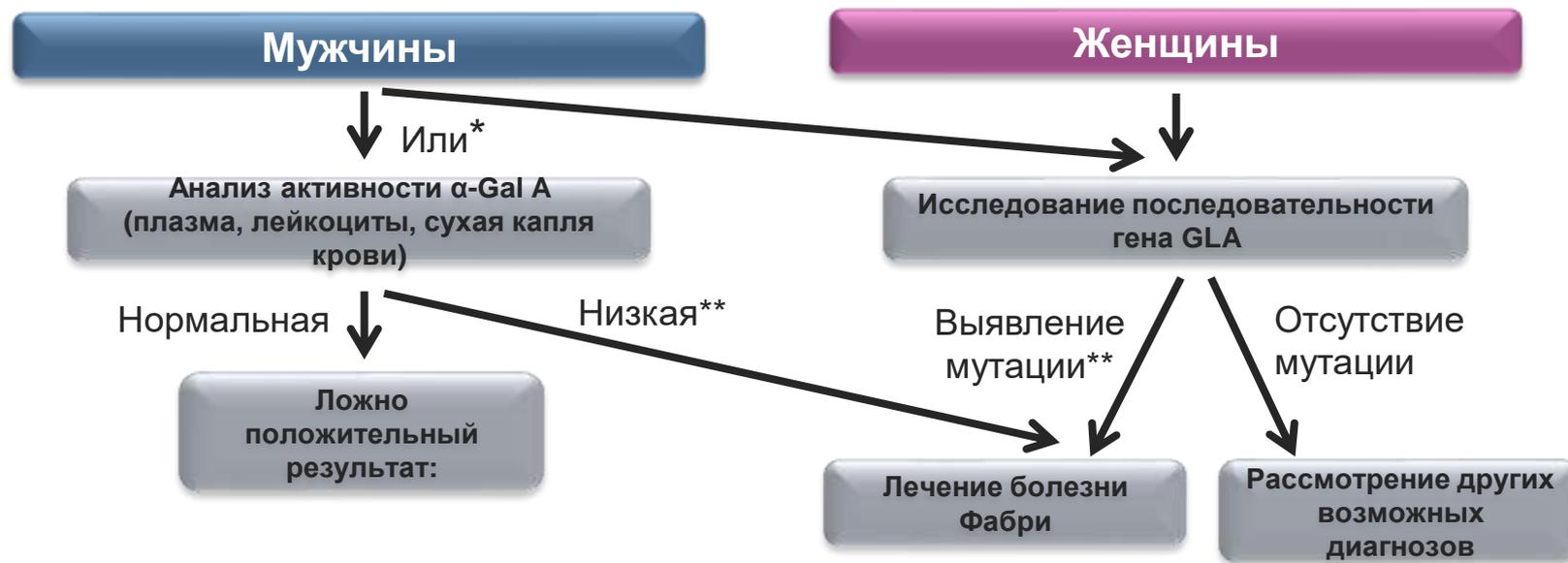
*диапазон взят из двух проспективных мультицентровых исследований.

1. Linthorst GE, et al. *J Med Genet.* 2010;47:217–222; 2. Rolfs A, et al. *Stroke.* 2013;44:340–349; 3. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.

Обследование для выявления болезни Фабри

Для анализа необходимо просто отправить в лабораторию стандартный образец крови или препарат сухой капли крови (DBS).

- Специфические методики анализа, применяемые у мужчин и женщин, могут различаться:¹



*Исследования активности фермента и последовательности гена являются адекватными; **На этой стадии также может потребоваться дополнительное измерение содержания Gb₃ или лизо-Gb₃ в плазме крови или моче.

Доступные методы лечения болезни Фабри

Симптоматическая терапия

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

ФЗТ

- Показана для длительного лечения пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри.

Заместительная терапия

Агалсидаза альфа (Реплагал)

- α - галактозидаза А, получаемая из клеток человека

Агалсидаза бета (Фабразим)

- Рекомбинантная человеческая α - галактозидаза А, получаемая из клеток яичников китайских хомячков



Спасибо за внимание