

СТРЕМЛЕНИЕ К ЗАЩИТЕ ОРГАНОВ

Болезнь Фабри: Кардиологический обзор при диагностировании



©Авторское право 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Все права защищены. Takeda и логотип компании Takeda являются зарегистрированными торговыми марками Takeda Pharmaceutical Company Limited. Данный материал предназначен для медицинских работников за пределами США и Соединенного Королевства, заинтересованных в болезни Фабри.

C-ANPROM/KZ/REP/0017

Дата составления: октябрь 2023. Срок действия материала 12 месяцев





БОЛЕЗНЬ ФАБРИ: СТРЕМЛЕНИЕ К ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАЩИТЫ

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ: ТРУДНОСТИ С ДИАГНОСТИКОЙ

Болезнь Фабри – это одна из наиболее распространенных лизосомальных болезней накопления, которая возникает **в результате мутаций в гене GLA**, который находится на X хромосоме, **и зашифровывает фермент альфа-галактозидазы A (α-Гал А)**.¹⁻³ Болезнь – прогрессирующее, опасное для жизни заболевание, которое развивается в результате дефицита ферментативной активности альфа галактозидазы A и накопления гликосфинголипидов (Gb3, лизо-Gb3) на клеточном уровне. Накопление этих гликосфинголипидов в клетках может привести к прогрессирующему повреждению жизненно важных органов³⁻⁸.

Болезнь Фабри встречается редко, поражая примерно 1 из 40,000 мужчин⁸ и 1 из 20,000 женщин⁹ и очень часто ее диагностируют неправильно, так как болезнь Фабри проявляется разнообразными неспецифичными симптомами со стороны различных органов. Эти симптомы часто совпадают с другими заболеваниями, что затрудняет постановку диагноза. В статье, опубликованной в 2004 году, у 25% из 366 пациентов, зарегистрированных в Исследовании болезни Фабри (ИБФ*), этот диагноз был ранее поставлен ошибочно.⁴

Клинические проявления болезни Фабри фенотипически неоднородные. Симптомы неспецифические, и могут изменяться от фенотипа классической формы болезни Фабри, когда поражается несколько разных органов, до поражения только одного органа, в виде позднего начала болезни Фабри.^{10,11}

**ИБФ – это постоянно действующий регистр пациентов, доступный для пациентов с болезнью Фабри, инициированный и финансируемый с 2001 года компанией Shire (теперь часть компании Takeda), а теперь продолжаемый и финансируемый компанией Takeda.¹²*

ФЕНОТИПЫ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Болезнь Фабри может проявляться в виде классической формы или болезни с поздним началом, когда течение заболевания отличается в зависимости от пациентов с их фенотипом.

Частота встречаемости признаков и симптомов, и возраст на момент начала проявления заболевания также могут варьироваться.¹³

1

КЛАССИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

- ✓ Классическая болезнь Фабри характеризуется отсутствием или небольшой (<1%) α-Гал А ферментативной активностью из-за мутации в гене GLA.^{3,14,15}
- ✓ Начальные признаки классической болезни Фабри, как правило, проявляются в детстве.¹⁶
 - Ранние клинические симптомы включают в себя акропарестезию, ангиокератомы, непереносимость жары, воронковидную кератопатию и желудочно-кишечные осложнения.¹⁶
 - По мере прогрессирования болезни, осложнения могут включать в себя прогрессирующую почечную недостаточность, гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), неврологические осложнения и нарушения мозгового кровообращения, в конечном счете приводящие к сокращенной продолжительности жизни.¹⁶

2

ПОЗДНЕЕ НАЧАЛО БОЛЕЗНИ ФАБРИ

- ✓ Позднее начало болезни Фабри характеризуется остаточными уровнями (≥0.5–30%) ферментативной активности α-Гал А из-за мутации в гене GLA.^{15,17, 18}
- ✓ У пациентов может быть несколько или могут отсутствовать характерные симптомы классической болезни Фабри, и может быть поражен только один или несколько органов.^{10,19}
 - Типичные сердечные и почечные симптомы могут появиться в более позднем возрасте (от сорока до восьмидесяти лет)^{15,20-22}, а церебро-васкулярные симптомы, такие как криптогенный инсульт, могут проявляться в молодом возрасте.^{23,24}

У некоторых пациентов с поздним началом болезни Фабри может развиваться сердечный фенотип. Эти пациенты не имеют симптомов в течение всей жизни, и у них не развиваются проявления, связанные с классической болезнью Фабри. Многим пациентам диагноз ставится только после начала сердечных проявлений.⁸

СЕРДЦЕ ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Поражения сердца являются обычным явлением при болезни Фабри, и отмечаются у 69% из 201 пациента мужского пола, и 65% из 165 пациентов женского пола, зарегистрированных в ИБФ в 2004 году.⁴ В некоторых случаях, например, у пациентов с поздним началом болезни Фабри, проявления могут ограничиваться только кардио патологиями.^{8,25}

✓ Симптомы со стороны сердца при болезни Фабри могут включать в себя: предсердную фибрилляцию; брадикардию; фиброз миокарда; ГКМП; хронотропную некомпетентность; сердечную недостаточность; гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ); снижение толерантности к физической нагрузке; внезапную сердечную смерть; обморок; и желудочковую тахикардию.¹⁵

✓ Основные проявления поражения сердца при болезни Фабри – это прогрессирующее утолщение сердечной стенки, которое может выражаться в виде ГКМП.²⁶

✓ Одышка и боль в груди, которые являются клинически важными симптомами сердечных проявлений у пациентов с болезнью Фабри, могут быть связаны с ГЛЖ.²⁵

Поражение сердца – это одна из главных причин частоты осложнений и смертности у пациентов с болезнью Фабри.^{4,25,27}

У 42 пациентов, зарегистрированных в ИБФ, чьи смерти были зарегистрированы с 2001 по 2007 год, болезнь сердца была основной причиной смерти (где было известно), как у пациентов мужского (34%), так и женского (57%) пола.¹³



ДВЕ КЛЮЧЕВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

1

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ (ГКМП)

- ✓ ГКМП характеризуется ГЛЖ неясной этиологии при отсутствии второстепенных причин ГЛЖ, таких как гипертензия и стеноз аортального отверстия клапана.²⁸
- ✓ У пациентов с болезнью Фабри накопление Gb3 происходит в различных типах клеток. Развиваются прогрессирующие изменения в клетках проводящей системы сердца, гипертрофия и фиброз миокарда.²⁵
- ✓ В одном исследовании 151 пациента с ГКМП неясной этиологии, у 5.3% были выявлены мутации в гене GLA.³⁰

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (ГЛЖ)

- ✓ ГЛЖ – это раннее нарушение сердечной деятельности при болезни Фабри³¹. Как правило, у пациентов с болезнью Фабри развивается концентрическая ГЛЖ, но также могут выявляться ассиметричные формы гипертрофии на ЭхоКГ.²⁶
- ✓ ГЛЖ при болезни Фабри является прогрессирующей и обычно у мужчин возникает раньше, чем у женщин.³²
- ✓ Развитие гипертрофии может привести к дисфункции левого желудочка.³³
- ✓ Из 752 пациентов, зарегистрированных в ИБФ с 2001 года по 2005 год, ГЛЖ наблюдалась у³⁴:
 - 33.1% из 124 нелеченых мужчин со средним (стандартное отклонение) возрастом на момент начала заболевания 42.0 (14.5) года
 - 21.3 % из 254 нелеченых женщин со средним (стандартное отклонение) возрастом на момент начала заболевания 50.1 (12.0) года.

В отборочном исследовании 4054 мужчин с ГКМП или ГЛЖ, частота мутаций в гене GLA, связанных с болезнью Фабри, составила 0.94% (n=38).³⁵

РОЛЬ КАРДИОЛОГА В БОЛЕЗНИ ФАБРИ



Из-за высокого показателя распространённости поражения сердца у пациентов с болезнью Фабри, кардиологи имеют важное значение для скрининга и диагностики болезни Фабри.³⁶ Кардиологи рекомендуются для поддержания осведомленности о болезни Фабри.³⁷

«Настораживающие признаки» болезни Фабри для кардиологов могут включать в себя^{38,39}:

- ✓ Мужчины в возрасте ≥ 30 лет и женщины в возрасте ≥ 40 лет с ГЛЖ неясной этиологии
- ✓ Нарушение мозгового кровообращения, неврологические заболевания или почечная недостаточность
- ✓ Желудочно-кишечные симптомы, хроническая усталость, хроническая боль в конечностях, понижение слуха, и проблемы с кожей и глазами
- ✓ Применение электрокардиограммы или холтера на 48 часов: короткий или удлинённый PR-интервал, нарушения внутрижелудочковой проводимости или необходимость постоянного кардиостимулятора, атриовентрикулярная блокада или брадикардия, аритмия
- ✓ Экстракардиальные нарушения: дисфункция почек, инсульт или транзиторная ишемическая атака, ангиокератомы и вортикозная кератопатия
- ✓ Использование эхокардиографии: подтверждение концентрической ГЛЖ (13–22 мм), необструктивной ГКМП, гипертрофии правого желудочка или истончение основной нижнебоковой стенки левого желудочка
- ✓ Использование кардиальной магнитной резонансной томографии: признаки задне-бокового отсроченного контрастирования, сокращение бесконтрастного T1-сигнала или увеличение T2
- ✓ Сниженная скорость клубочковой фильтрации, данные, подтверждающие протеинурию, или высокочувствительный тропонин
- ✓ Генетическая предрасположенность к болезни Фабри, криптогенный инсульт или тяжелая почечная недостаточность.

Если Вы подозреваете у своего пациента болезнь Фабри, рекомендуется:

- ✓ Провести биохимический или генетический анализ.¹⁷

Если болезнь Фабри подтверждается у Вашего пациента, Вы можете:

- ✓ Направить пациента к соответствующему специалисту¹⁵
- ✓ Рекомендовать проведение генеалогического анализа с целью определения, не страдают ли другие члены семьи.^{40,41}

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Платт Ф. М., д'АццоА., ДэвидсонБ. Л., и др. Лизосомные болезни накопления. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 27.
2. МейклеП. Дж., ХопвудДж. Дж., Клог А. Е, и др. Частота лизосомных болезней накопления. *JAMA* 1999; 281: 249-254.
3. Вардарли И., РишплерК., Германн К., и др. Диагностика и скрининг пациентов с болезнью Фабри. *Ther Clin Risk Manag*2020; 16: 551-558.
4. Мета А., Ричи Р., Видмер У., и др. Определенная болезнь Фабри: базовые клинические проявления у 366 пациентов в Исследовании болезни Фабри. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236-242.
5. Фелис А., Уитлоу М., Краус А., и др. Текущая и исследовательская клиническая медицина болезни Фабри. *Kidney Int Rep* 2019; 5: 407-413.
6. Бреди Р. О., Гал А. Е., БрэдлиР. М., и др. Ферментативный дефект при болезни Фабри. Недостаток церамидтригексоксида. *N Engl J Med* 1967;276: 1163-1167.
7. Шиффман Р., Хьюз Д. А., ЛинторстГ. Е., и др. Скрининг, диагностика и лечение пациентов с болезнью Фабри:заклучения Международного консорциума по улучшению глобальных результатов лечения болезней почек. *Kidney Int* 2017;91: 284-293.
8. ДесникР. Дж., Иоанноу И. А., Энг С. М. Недостаток α -галактозидазы А:Болезнь Фабри. Скривер С., Боде А., Сли В., и др., ред. Виртуальные метаболические и молекулярные основы наследственного заболевания. 8 издание. Нью-Йорк, NY: McGraw-Hill, 2001, Глава 150,стр. 3733-3774.
9. ЛэниД. А., ФернхоффП. М. Диагностика болезни Фабри при помощи анализа семейного анамнеза. *J Genet Couns* 2008; 17: 79-83.
10. Арендс М., Ваннер С., Хьюз Д., и др. Характеристика классической и неклассической болезни Фабри: мультицентровое исследование. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1631-1641.
11. Рис М., Гал А. Генофенотипическая корреляцияпри болезни Фабри. Мета А., Бек М., Сандер-ПлассманГ., ред. Болезнь Фабри: перспективы через 5 лет ИБФ. Оксфорд, Соединенное Королевство: OxfordPharmaGenesis, 2006, глава 34.
12. ClinicalTrials.gov. Исследование болезни Фабри (ИБФ). Доступно на сайте:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03289065>. Доступно с августа 2021 г.
13. Мета А., Кларк Т. Р., Джуллиани Р., и др. Естественное течение болезни Фабри: изменяющаяся модель причин смерти в ИБФ – Исследование исходов Фабри. *J Med Genet* 2009; 46: 548-552.
14. Кларк Т. Р. Описательный обзор: Болезнь Фабри. *Ann Intern Med*2007; 146: 425-433.
15. Ортиц А., ГермаинД. П., ДесникР. Дж., и др. Еще раз о болезни Фабри:рекомендации по лечению взрослых пациентов. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 416-427.
16. Эллавей С. Болезнь Фабри у детей. *Transl Pediatr* 2016;5: 37-42.
17. Мичауд М., МауинВ., БелматоугН., и др. Когда и как диагностировать болезнь Фабри в клинической практике. *Am J Med Sci* 2020;360: 641-649.
18. Дуро Г, Зиззо С., Каммарата Г. и др. Мутации в гене GLA и lysoGb3: это действительно болезнь Андерсона-Фабри? *Int J Mol Sci*2018; 19: 3726.
19. ГермаинД. П.Болезнь Фабри. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
20. ГермаинД. П., Брэнд Е., Бурлина А., и др. Фенотипические характеристики р.Asp215Ser (р.N215S) мутации GLA у мужчин и женщин с болезнью Фабри: многоцентровое регистрационное исследование Фабри. *Mol Genet Genomic Med* 2018; 6: 492-503.
21. ПателВ., О'МахониС., Хьюз Д., и др. Клинические и генетические прогностические факторы основных кардиологических явленийу пациентов с болезнью Андерсона-Фабри. *Heart* 2015; 101: 961-966.
22. ОливиераДж. П., ФеррейраС. Множественные фенотипические области болезни Фабри и их пригодность для установлениягенофенотипических корреляций. *Appl Clin Genet* 2019; 12: 35-50.
23. Богоулавский Дж., Пиерре П. Ишемический инсульт у пациентов в возрасте до 45 лет. *Neurol Clin* 1992; 10: 113-124.
24. Ролфс А., Ботчер Т., Цшише М., и др. Частота болезни Фабри у пациентов скриптогенным инсультом: перспективное исследование. *Lancet* 2005; 366: 1794-1796.
25. Линарт А. Сердце при болезни Фабри. Мета А., Бек М., Сандер-ПлассманГ. изд. Болезнь Фабри: перспективы через 5 лет ИБФ. Оксфорд, Соединенное Королевство: Oxford PharmaGenesis, 2006, стр. 189-201.
26. Фернандез А., ПолитейДж. Сердечные проявления болезни Фабри:отгипертрофической кардиомиопатии доранней диагностики и лечения пациентов без гипертрофии левого желудочка. *Inborn Errors Metab Screen* 2016; 4: 1-9.
27. МакДермот К. Д., Холмс А., МинерсА. Х. Болезнь Андерсона-Фабри:клинические проявления и влияние болезни в группе из 98гемизиготных мужчин. *J Med Genet* 2001; 38: 750-760.
28. МаронБ. Дж., ТоубинДж. А., Тиене Г., и др. Современные определения и классификация кардиомиопатий: научное заявление Американской ассоциации кардиологов отСовета по клинической кардиологии, комитет по сердечной недостаточности и трансплантации;качество ухода и результаты исследования, и функциональная геномика, и трансляционная биология междисциплинарных рабочих групп; и Совет по эпидемиологии и профилактике.Тираж 2006; 113: 1807-1816.
29. Бурке М. А., Кук С. А, СидманДж. Г. и др. Клинические имеханистические рассуждения о кардиомиопатии. *J Am Coll Cardiol*2016; 68: 2871-2886.
30. Адалштайнсдоттир Б., Тиикакирикул П., Марон Б. Дж. и др. Общенациональное исследованиегипертрофической кардиомиопатии в Исландии: подтверждение мутации основателяMYBPC3. Тираж в 2014 г.; 130: 1158-1167.
31. Кубо Т. Болезнь Фабри поражение сердца. *J Gen FamMed* 2017; 18: 225-229.
32. Линарт А., Палесек Т., Бултас Дж., и др. Новые взгляды на изменения структуры сердца у пациентов с болезнью Фабри. *Am Heart J*2000; 139: 1101-1108.
33. Очи И., Кубо Т., Китаока Х. Повторная сердечная недостаточность у 74-летнего пациента с гипертрофией левого желудочка. *Heart* 2014; 100: 710:обсуждение 742.
34. Линарт А., Кампманн С., ЗамораноДж. Л., и др. Сердечные проявления болезни Андерсона-Фабри: результаты международного исследования Фабри. *Eur Heart J* 2007; 28:1228-1235.
35. Дохени Д., Сринивасан Р., Пагант С., и др. Болезнь Фабри:преобладаниезаболевших мужчин и гетерозиготс патогенными мутациями GLA,идентифицированными при помощи почечной, сердечной клиники и клиники инсульта, 1995–2017. *J Med Genet* 2018; 55: 261-268.
36. СавариА. Л., МореллоР., Брассе-ЛагнельС., и др. Улучшение диагностики болезни Фабри в кардиологии с нацеленной информацией: контроль до и после – изучение влияния. *Open Heart*2017; 4: e000567.
37. Хагеге А. А., Каудрон Е., Дами Т., и др. Скрининг пациентов сгипертрофической кардиомиопатиейдля болезни Фабри с использованиемпробы методом капельного анализатора: исследование FOCUS. *Heart* 2011; 97: 131-136.
38. Хагеге А. А., Реант П., Хабиб Г., и др. Болезнь Фабри в кардиологической практике: обзор литературы и экспертная точка зрения. *ArchCardiovasc Dis* 2019; 112: 278-287.
39. Брито Д., Кардим Н., Лопес Л. Р. И др. Знание о болезни Фабри в кардиологии: пробелы, которые необходимо заполнить. *Rev Port Cardiol* (издание на английском языке) 2018;37: 457-466.
40. Лэни Д. А., БеннетР. Л., КларкВ., и др. Практическое руководство по болезни Фабри: рекомендацииНационального сообществаконсультантов по генетическим вопросам. *J Genet Couns* 2013; 22: 555-564.
41. Гал А., Хьюз Д. А., ВинчестерБ. По отношению к консенсусу в лабораторной диагностике болезни Фабри – рекомендацииЕвропейской экспертной группы. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 509-514.