



# Редко, но метко: орфанные болезни как вызов современной медицине. Междисциплинарные аспекты

*В рамках XVIII Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения 2022» под председательством Алексея Борисовича ДАНИЛОВА, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 10 февраля 2022 г. состоялся симпозиум, на котором ведущие российские эксперты с разных точек зрения рассмотрели оптимальные алгоритмы дифференциальной диагностики и патогенетической терапии болезни Фабри. Участники симпозиума представили клинические случаи пациентов с болезнью Фабри и пришли к выводу о необходимости ранней диагностики, семейного скрининга и сотрудничества врачей разных специальностей при лечении больных с редкими патологиями.*

## **Просто о сложном: диагностическая одиссея пациента с болезнью Фабри. Взгляд невролога**

Болезнь Фабри относится к группе лизосомных болезней накопления и обусловлена снижением или отсутствием активности  $\alpha$ -галактозидазы А. Как отметила д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета, член совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, главный невролог Минздрава России по Южному федеральному округу, профессор Ольга Викторовна КУРУШИНА, несмотря на редкость болезни Фабри в популяции, такие пациенты могут встречаться в клинической практике. Патология часто дебютирует в детском возрасте, однако ее диагностика сложна из-за полиморфной клинической картины и неспецифичности ранних симптомов. Несвоевременная диагностика и патогенетическая терапия приводят к прогрессированию заболевания и снижению качества и продолжительности жизни пациентов.

Далее докладчик привела пример наблюдения пациента с болезнью Фабри в реальной клинической практике.

Мальчик родился в семье без генетически отягощенного анамнеза. При рождении патологии выявлено не было. Первые симптомы появились в шестилетнем возрасте. Была проведена проба Манту и зафиксирован ее вираж. При обследовании заподозрено инфицирование микобактерией туберкулеза. Назначен изониазид. На фоне лечения развился гепатит неизвестной этиологии, затем появились боли и жжение в ладонях. По словам ребенка, его беспокоили острые рези, жжение и покалывание в кистях рук. Позже при ходьбе эти ощущения отмечались в ногах – от стоп до колен.

Родители обследовали ребенка у разных специалистов, которые поставили сразу несколько диагнозов. Кардиолог определил наличие малой аномалии развития сердца, аномальной хорды в левом желудочке. Гастроэнтеролог – гепатит неясной этиоло-

гии, аномалию желчного пузыря, реактивный панкреатит. Окулист поставил диагноз «сложный миопический астигматизм», ортопед – «нарушение осанки».

Согласно результатам лабораторных исследований, значимых отклонений от нормы не обнаружено.

Данные электрокардиографии: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 94–111 в минуту, синдром реполяризации желудочков. Ультразвуковое исследование подтвердило признаки, характерные для аномалии желчного пузыря, дискинезии желчевыводящих путей, диффузных изменений поджелудочной железы. Ребенку были даны рекомендации по соблюдению диеты, режима, приему фолиевой кислоты, кальция D<sub>3</sub>, Хофитола, Гастрофарма. Показано исключить белковые препараты, введение вакцин и сывороток, освободить от физкультуры. Рекомендовано дальнейшее наблюдение педиатра, кардиоревматолога, гастроэнтеролога и окулиста.

Несмотря на проведенные обследования и соблюдение рекомендаций специалистов, состояние ребенка не улучшилось. Продол-



XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием  
«Вейновские чтения 2022»

жались боли и ощущение жжения в конечностях на фоне физической активности. Мальчик был госпитализирован для дообследования. При неврологическом осмотре в стационаре органические нарушения не выявлены.

В 11 лет в левом коленном суставе появились боль, отечность, утренняя скованность. Нарушилась походка. Врачи связывали данные симптомы с перенесенной ранее острой респираторной вирусной инфекцией.

Поставлен диагноз: ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, олигоартикулярный вариант, без поражения глаз, степень активности II.

Сопутствующий диагноз: малая аномалия развития сердца, аномальная хорда в левом желудочке, пролапс митрального клапана первой степени с регургитацией первой степени, хронический гастродуоденит, аномалия желчного пузыря, дискинезия желчевыводящих путей, реактивный панкреатит, сложный миопический астигматизм, нарушение осанки.

Назначена терапия: нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат, хондропротекторы. Лечение дало лишь временный эффект. Через некоторое время состояние ребенка ухудшилось: продолжали беспокоить боли и ощущение жжения и покалывания в руках различной интенсивности. Они возникали спонтанно, преимущественно на фоне физической нагрузки, при изменении температуры воздуха, на жаре и под воздействием ветра. Облегчение наступало только в покое, при обертывании рук тканью, смоченной в прохладной воде, или погружении их в воду.

По мнению профессора О.В. Курушиной, перечисленные симптомы характерны для нейропатического болевого синдрома. Пациенты с нейропатическим болевым синдромом предъявляют жалобы на периодическую жгучую, колющую, стреляющую или ноющую боль разной интенсивности, что

наблюдается при поражении мелких нервных волокон.

Родители продолжали обращаться за помощью в различные специализированные центры для дифференцированной диагностики состояния ребенка. К сожалению, диагноза, объясняющего симптомы, поставлено не было.

В 2019 г. проводился скрининг пациентов диализного центра. Среди них была бабушка нашего пациента. У женщины 67 лет имели место хронический пиелонефрит, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, инфекционный эндокардит, грубый левосторонний гемипарез, энцефалопатия, множественные осложнения и сопутствующие заболевания. У нее было выявлено наличие гена, ответственного за развитие болезни Фабри. Как известно, ген, ответственный за возникновение болезни Фабри, передается по наследству, поэтому потенциальными больными могут быть многие близкие и дальние родственники. Даже у тех родственников, которые считают себя абсолютно здоровыми, при обследовании выявляется не только данный ген, но и множественная патология.

Итак, благодаря стечению обстоятельств у мальчика спустя десять лет после появления симптомов был установлен диагноз «болезнь Фабри», подтвержденный молекулярно-генетическим методом (мутация в гене GLA c-1000-1G > A), сниженной активностью  $\alpha$ -галактозидазы – 0,23 мкмоль/л/ч (норма – 0,80–15,0) и повышенным уровнем глобтриаозилсфингозина (LysoGb3) – 196,2 нг/мл (0,05–3,00), с поражением периферической нервной системы (нейропатическая боль) и суставов (рецидивирующий артрит коленного сустава).

В настоящее время пациент получает ферментозаместительную терапию. Его состояние стабилизируется, поэтому появилась надежда на осуществление планов в отношении активной жизни и учебы.

Важно, что в данном клиническом случае болезнь Фабри выявили раньше, чем сформировалась серьезная органическая дисфункция. Без соответствующего лечения у таких пациентов развиваются сердечно-сосудистые, цереброваскулярные осложнения или почечная недостаточность.

Профессор О.В. Курушина охарактеризовала портрет пациента с болезнью Фабри:

- ✓ отягощенный семейный анамнез (инсульты, инфаркты, хроническая болезнь почек); головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, плохая переносимость жары;
- ✓ боль в области сердца, нарушение ритма;
- ✓ инсульты, ишемические атаки, периферическая полинейропатия неясного генеза;
- ✓ хроническая болезнь почек;
- ✓ ангиокератомы (на лице, в области живота, пупка, бедер);
- ✓ воронковидная кератопатия.

Безусловно, при диагностическом поиске важны подробный сбор семейного анамнеза и проведение семейного скрининга при подозрении на болезнь Фабри.

На сегодняшний день для быстрой постановки диагноза разработан тест, определяющий активность  $\alpha$ -галактозидазы А в сухом пятне крови. Тест бесплатный, и его можно заказать по телефону. После получения индивидуального теста следует нанести и высушить каплю крови из пальца и отправить его с курьером в лабораторию. Результаты теста приходят на электронную почту врача или пациента.

В заключение профессор О.В. Курушина подчеркнула, что раннее выявление болезни Фабри и назначение ферментозаместительной терапии являются важным условием успешного ведения пациентов, поскольку без лечения патология прогрессирует и может привести к необратимым поражениям органов и систем, когнитивной дисфункции и социальной дезадаптации.



### Просто о сложном: диагностическая одиссея пациента с болезнью Фабри. Взгляд нефролога

В начале своего выступления врач высшей квалификационной категории, нефролог-трансплантолог, главный внештатный специалист нефролог Министерства здравоохранения Челябинской области Людмила Юрьевна ЖУРАВЛЕВА отметила, что мультидисциплинарный подход к выявлению болезни Фабри позволяет на ранних этапах остановить прогрессирование заболевания и не допустить развития почечной недостаточности у пациентов. Она подробно рассмотрела клинический случай пациента 39 лет, пришедшего на плановый амбулаторный прием к нефрологу.

Консультация нефролога была рекомендована врачом-неврологом отделения острых нарушений мозгового кровообращения крупной городской клиники, где больной проходил лечение в связи с повторным цереброваскулярным событием. В общем анализе мочи обнаружена протеинурия – до 0,3 г/л.

Из анамнеза известно, что в декабре 2017 г. в возрасте 35 лет у пациента остро возникло нарушение речи, появилась асимметрия лица. На основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностирован инсульт (инфаркт головного мозга в бассейне глубоких ветвей левой средней мозговой артерии). Впервые было зафиксировано повышение артериального давления. Протеинурия – до 0,029 г/л. При проведении эхокардиоскопии выявлено концентрическое ремоделирование миокарда без злокачественной гипертензии. В 38 лет, в феврале 2020 г., у пациента случилось повторное ОНМК. Сохранялся также повышенный уровень белка в моче – до 0,3 г/л. Больной впервые был направлен на консультацию к нефрологу городского нефрологического центра. Было проведено комплексное обследование. При ультразвуковом исследовании установлено диффузное изменение

паренхимы почек, преимущественно на уровне медулярного слоя. Проведена скинтиграфия почек, которая выявила опущение правой почки со снижением функционирующей паренхимы и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), замедление выделительной функции почек средней степени. В общем анализе крови каких-либо особенностей обнаружено не было. Общий анализ мочи подтвердил протеинурию.

При эхокардиоскопии выявлена выраженная концентрическая гипертрофия левого желудочка, без признаков обструкции выходного тракта, но с признаками внутрижелудочковой обструкции. Отмечены уплотнение створок митрального клапана, кальциноз митрального AV-кольца, митральная недостаточность второй степени, дилатация левого предсердия. При этом сократительная способность миокарда левого желудочка была сохранной.

Пациенту проведена МРТ с контрастированием. Определена выраженная симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка с наличием заместительного интрамиокардиального фиброза. При этом МРТ-картина соответствовала изменениям сердца при болезни Фабри.

Результаты электрокардиографии по 12 отведениям: синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 69 в минуту, повышена нагрузка на оба предсердия. Гипертрофия миокарда левого желудочка с гемодинамической нагрузкой, ишемия миокарда верхушки, переднебоковой стенки левого желудочка. Подъем сегмента ST стандартный, нагрузка на оба предсердия. Гипертрофия миокарда левого желудочка также с гемодинамической нагрузкой, ишемия миокарда, верхушки, переднебоковой стенки левого желудочка, подъем сегмента ST, вероятно, гемодинамического характера. Нельзя было исключить феномен WPW.

В связи с этим было проведено холтеровское мониторирование. Ритм

синусовый, изначально нарушена реполяризация миокарда в виде конисходящей депрессии сегмента ST до 2 мм с формированием отрицательных зубцов T в левых отведениях.

Пациент был осмотрен неврологом. Диагноз: восстановительный период после ОНМК (февраль 2020 г.). Перенесенный инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии от 2017 г. Дистальная симметричная полинейропатия верхних и нижних конечностей вторичного генеза, сенсорная форма с болевым синдромом. Цефалгический синдром. На основании МРТ-картины данных за структурную патологию головного мозга не получено. Небольшая киста в области нижней стенки левой верхнечелюстной пазухи.

При обследовании у офтальмолога выявлена вихревидная кератопатия в нижней трети роговицы, хрусталик склерозирован.

Таким образом, был инициирован диагностический поиск.

Фактические данные:

- ✓ молодой возраст;
- ✓ мужской пол;
- ✓ два ОНМК в анамнезе (2017 и 2020 гг.);
- ✓ хроническая болезнь почек второй стадии;
- ✓ выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка без значительного повышения артериального давления;
- ✓ дистальная симметричная полинейропатия верхних и нижних конечностей неясного генеза.

Докладчик подчеркнула, что диагноз орфанного заболевания можно поставить только с помощью общенного анализа результатов медицинских обследований, клинических симптомов, лабораторных, инструментальных и морфологических признаков. При этом особое значение имеет дифференциальная диагностика.

В данном клиническом случае проведен детальный анализ анамнеза жизни и болезни пациента. Обнаружено, что с шести лет больной жаловался на жжение, покалывание и боль в ладонях и стопах. Периодически наблюдались повышение



XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием  
«Вейновские чтения 2022»

температуры тела до 37,1 °С, острые приступы интенсивной мучительной боли, длившиеся от нескольких минут до нескольких недель, триггерами которых служили изменение температуры тела, физические нагрузки, усталость, стресс, изменение погоды. Симптомы не купировались введением наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. Пациент неоднократно лежал в стационаре, где различные специалисты устанавливали ему предположительные диагнозы, такие как системная красная волчанка, неуточненная фибромиалгия, дисфункция вегетативной нервной системы, периферическая полинейропатия. В 17 лет больной впервые отметил снижение потовыделения при активных занятиях спортом. С этой жалобой он был направлен к эндокринологу. Патологии не выявлено.

С учетом данных анамнеза, жалоб на периферическую дистальную полинейропатию, результатов физикального осмотра и обследования было принято решение провести диагностику на наличие болезни Фабри. Пациент находился в неврологическом отделении Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. В ходе молекулярно-генетического исследования выявлены патогенная мутация в гене GLA, снижение активности  $\alpha$ -галактозидазы, повышение уровня LysoGb3.

По жизненно важным показаниям пациенту была начата ферментозаместительная терапия агалсидазой  $\beta$  в дозе 1 мг/кг один раз в две недели внутривенно пожизненно.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде регресса клинической симптоматики, улучшения качества жизни. Пациент стал вести полноценную жизнь, работать.

По словам докладчика, в данном случае от момента первых клинических симптомов до момента постановки диагноза «болезнь Фабри» прошло 33 года. За это время у пациента развились нарушения мозгового кровообращения, произошли два эпизода

ОНМК, возникла гипертрофия миокарда левого желудочка.

Приведенное наблюдение демонстрирует сложность выявления ранних клинических признаков болезни Фабри, подчеркивает необходимость системного подхода к диагностике, включая тщательный сбор семейного анамнеза, проведение биохимического и молекулярно-генетического исследования для подтверждения или исключения патологии, особенно при развитии ОНМК в молодом возрасте. Поражение сердца – частое проявление болезни Фабри. Те или иные поражения со стороны сердца отмечаются у 60% пациентов. Накопление гликофинголипидов в миоцитах приводит к гипертрофии и последующему фиброзу миокарда. В ткани клапанов и проводящей системе наблюдается сходная дегенерация клеток. В связи с этим наличие у пациента различных гипертрофических кардиомиопатий, особенно без повышения артериального давления, является поводом заподозрить наличие болезни Фабри.

К вариантам поражения почек при болезни Фабри относят микроальбуминурию, протеинурию, в том числе нефротическую, снижение СКФ, терминальную почечную недостаточность, кисты почек.

Пациенты с артериальной гипертензией неясной этиологии также нуждаются в дополнительных обследованиях.

Для постановки правильного диагноза необходимо участие нескольких специалистов.

Согласно клиническим рекомендациям «Болезнь Фабри» 2019 г., при подозрении на данную патологию необходимо определить концентрацию LysoGb3. В случае ее повышения необходимо оценить ферментную активность  $\alpha$ -галактозидазы А и провести молекулярно-генетический анализ. С целью выявления болезни Фабри показан скрининг групп высокого риска – у пациентов с ранними инсультами, почечной недостаточностью и гипертрофической кардиомиопатией. Рекомендуется проведение семейного скрининга для родственников пациентов с бо-

лезнью Фабри с целью диагностики болезни на ранней стадии.

Ферментозаместительная терапия назначается всем пациентам мужского пола после верификации диагноза. У женщин она проводится при наличии клинических проявлений, снижающих качество жизни, или признаков прогрессирующего поражения органов-мишеней, а именно:

- при кризах болезни Фабри и/или резистентной к стандартной терапии рецидивирующей или хронической нейропатической боли в кистях и стопах;
- персистирующей протеинурии и/или снижении СКФ менее 80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- поражении сердца и/или нарушении мозгового кровообращения или ишемических изменениях головного мозга.

Подводя итог, Л.Ю. Журавлева отметила, что болезнь Фабри – прогрессирующее полисистемное заболевание. Поражение почек при болезни Фабри наблюдается практически у всех мужчин и у многих женщин после 40 лет, что приводит к развитию почечной недостаточности и требует проведения гемодиализа. Согласно результатам многочисленных исследований, среди мужчин, нуждающихся в гемодиализе, от 0,16 до 1,33% страдают болезнью Фабри. Поражение нервной системы при болезни Фабри регистрируется более чем у 80% больных, как у мужчин, так и у женщин.

Практикующим врачам следует помнить, что данная патология имеет две маски – ранние симптомы и поздние осложнения, поэтому необходимо сохранять бдительность в отношении этого редкого диагноза, учитывать возможность проведения селективного скрининга в группах высокого риска, в том числе пациентам, включенным в регистр на трансплантацию почки.

Ферментозаместительная терапия значительно снижает риск возникновения жизнеугрожающих событий, стабилизирует функцию почек, улучшает функцию миокарда. Она способна значительно повысить качество жизни пациентов с болезнью Фабри. ☺