



Невропатическая боль при болезни Фабри у детей и подростков

Болезнь Фабри относится к редким болезням накопления и характеризуется полиморфными клиническими симптомами, неуклонным прогрессированием и негативным влиянием на продолжительность и качество жизни пациентов. Диагностика болезни Фабри сложна в силу неспецифичности ранних клинических симптомов. В настоящее время особое значение представители здравоохранения придают реализации программ ранней диагностики редких заболеваний. Своевременная постановка диагноза и назначение эффективного лечения на ранних этапах позволяют купировать серьезные клинические проявления, в том числе невропатическую боль, и повысить качество жизни пациентов с болезнью Фабри. Руководитель центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, д.м.н., профессор Людмила Михайловна КУЗЕНКОВА акцентировала внимание коллег на проблеме невропатической боли при болезни Фабри у детей и подростков.

Болезнь Фабри – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, которое отличается X-сцепленным типом наследования и чаще встречается у мальчиков и мужчин. Однако при болезни Фабри существует риск инактивации «здоровой» X-хромосомы, что обуславливает возможность развития у женщин – носительниц мутантного гена клинических симптомов заболевания, иногда не менее тяжелых, чем у мужчин.

Болезнь Фабри имеет полиморфную клиническую симптоматику. Среди наиболее выраженных клинических симптомов в детском и юношеском возрасте выделяют периферическую невропатию с хроническими акропарестезиями и тяжелыми эпизодами боли, так называемыми кризами Фабри, а также гипогидроз, или сухость кожи (непереносимость жары, холода, физических нагрузок). Нередко у пациентов отмечаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые проявляются нарушением проводимости, аритмией, клапанной дисфункцией. Распространенным специфичным симптомом болезни Фабри являются ангиокератомы – сосудистые образо-

вания, выступающие над поверхностью кожи. Они имеют тенденцию к слиянию и достаточно четкой локализации. Кроме того, при болезни Фабри часто развивается патология мочевыделительной системы: нарушение фильтрации, микроальбуминурия, протеинурия, нарушение концентрационной функции почек, увеличение экскреции Gb-3. Прогрессирование нарушений мочевыделительной системы приводит к формированию хронической почечной недостаточности, что в дальнейшем может потребовать трансплантации почек или проведения диализа. Наиболее частым симптомом болезни Фабри со стороны желудочно-кишечного тракта считается синдром раздраженного кишечника, сопровождающийся спастической болью, диареей, вздутием живота, тошнотой. У пациентов с болезнью Фабри нередко выявляется патология органа зрения: специфическое изменение хрусталика (задняя субкапсулярная катаракта Фабри), полосовидное помутнение роговицы (вихревидная кератопатия).

Болезнь Фабри, особенно при хронической невропатической боли, могут сопровождать синдром хронической

усталости, депрессия, вплоть до попыток суицида.

У взрослых пациентов с болезнью Фабри встречаются цереброваскулярные нарушения, сопровождаемые повышенным риском развития инсульта, а также снижение слуха и головокружение¹.

Невропатическая боль, или акропарестезия, обычно является первым симптомом заболевания. В литературе описаны случаи, когда данный симптом выявляли у детей в возрасте двух лет. В детском возрасте симптомы, связанные с невропатической болью, часто не обнаруживают или путают с каким-либо другим расстройством, например с расстройством поведения. По мере взросления пациента постепенно нарастают такие патологические изменения, как кардиомиопатия, протеинурия, почечная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства. Эти симптомы существенно снижают качество жизни.

Болезнь Фабри – наследственное заболевание, относящееся к лизосомным болезням накопления, обусловленное нарушением метаболизма сфинголипидов и являющееся одной из форм сфинголипидозов. При заболевании в силу генетических особенностей

¹ Mehta A., Clarke J.T.R., Giugliani R. et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey // J. Med. Genet. 2009. Vol. 46. № 8. P. 548–552.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

возникает дефицит активности альфа-галактозидазы А, отщепляющей терминальные остатки галактозы.

Накопление гликофинголипидов при болезни Фабри локализуется на различных уровнях: в клетках эндотелия, перителія, гладких мышечных клетках сосудов, фибробластах сосудистой стенки, клетках клубочков и канальцев почек, периневральных клетках, клетках спинальных ганглиев, нейронах структур автономной нервной системы.

Периферическая невропатия при болезни Фабри манифестирует невропатической болью, снижением температурной чувствительности и, возможно, автономной невропатией в виде желудочно-кишечных нарушений, ортостатической гипотензии, синкопальных эпизодов. Прежде всего это связано с поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон.

Основными патогенетическими факторами формирования невропатии являются ишемия нервных волокон на фоне накопления гликолипидов в *vasa nervorum*, накопление субстрата в сенсорных ганглиях задних корешков спинного мозга и нарушение функции самих нервов.

Дисфункция ионных каналов в генезе поражения периферических нервов у пациентов с болезнью Фабри приводит к повышению чувствительности на любой болевой раздражитель.

У пациентов с болезнью Фабри может иметь место нарушение мозгового кровообращения, обусловленное васкулопатией. Васкулопатия при болезни Фабри развивается на фоне триады факторов (триады Вирхова): изменения компонентов крови, кровотока, сосудистой стенки. По данным исследования, в общей популяции 2–4% пациентов, перенесших инсульт в возрасте 18–55 лет, страдают болезнью Фабри².

При болезни Фабри в зависимости от длительности и силы проявления различают хроническую невропатическую боль – акропарестезию и кризы острой боли (кризы Фабри).

Акропарестезия характеризуется изнуряющим жжением, покалыванием, болью и неприятными ощущениями в ладонных поверхностях кистей и подошвенных поверхностях стоп, симметрично. У молодых пациентов, чаще мужчин, боль обычно сильнее и носит пожизненный характер. В ряде случаев выраженность боли уменьшается с возрастом.

Кризы Фабри возникают эпизодически и протекают в виде быстро нарастающей боли в конечностях, приводя к нарушению тактильной, болевой и температурной чувствительности. Кризы сопровождаются лихорадкой необъяснимого характера, при этом боль не купируется введением наркотических анальгетиков.

Триггерные факторы, такие как лихорадка, физические нагрузки, усталость, стресс, изменения погоды (жара), способствуют усилению хронической боли и провоцируют кризы острой боли.

Своевременно начатая патогенетическая терапия у пациентов с болезнью Фабри позволяет добиться значительного уменьшения интенсивности невропатической боли. Кроме того, у пациентов с болезнью Фабри применяют симптоматическую терапию болевого синдрома, которая включает применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), местных анестетиков, антиконвульсантов (прегабалин, габапентин, карбамазепин). К терапии первой линии при невропатической боли также относят трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин), антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (дулоксетин, венлафаксин). К препаратам второй линии относятся опиаты.

При диагностике болезни Фабри у пациентов детского возраста возникает ряд трудностей в силу разнообразия и неспецифичности ранних фенотипических проявлений. Поэтому постановка диагноза обычно запаздывает. Прежде всего необходимо помнить, что заболевание у мальчиков и дево-

чек манифестирует в разное время. У мальчиков симптомы начинаются на 2–5 лет раньше, чем у девочек. Хотя отложения гликофинголипидов находят в плаценте в момент рождения, первые симптомы могут быть замечены к двум годам, чаще значительно позже. Нередко эти симптомы интерпретируют как боль вследствие роста, ювенильный ревматоидный артрит, фибромиалгию, дерматомиозит, солитарное расстройство.

Профессор Л.М. Кузенкова представила два клинических случая пациентов с болезнью Фабри.

Клинический случай 1. Пациент Д. Дебют заболевания в десять лет (2009), когда после физической нагрузки (занятия теннисом) у больного впервые появилась боль в ногах. После отдыха боль проходила, но после очередного занятия теннисом возобновлялась, повышалась температура тела. Боль после физической нагрузки продолжалась более трех лет.

Ребенок наблюдался у различных специалистов, в том числе ревматолога, невролога, инфекциониста, но дифференциальный диагноз не был поставлен. Лечение по поводу диагнозов «рецидивирующая вирусная инфекция» и «термоневроз» не давало должного эффекта. Боль в конечностях прогрессировала по частоте и интенсивности.

Болезнь Фабри заподозрили и верифицировали в возрасте 13 лет 10 месяцев на основании ферментного анализа – снижения уровня альфа-D-галактозидазы в крови, а затем молекулярно-генетического анализа. При обращении в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) здоровья детей (Москва) мальчик жаловался на ежедневную, интенсивную, жгучую боль в ладонях и стопах, купируемую приемом НПВП на 6–8 часов. Кратковременное облегчение приносило погружение ног и рук в холодную воду. Боль в конечностях сопровождало периодическое повышение температуры тела. В связи с хроническим болевым синдромом мальчик перестал заниматься

² Schiffmann R., Moore D.F. Neurological manifestations of Fabry disease // A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann, eds. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006.



спортом, посещать школу. У него отмечались снижение фона настроения, тревожность, депрессия.

Пациенту провели комплексное клинико-инструментальное обследование. В ходе физикального осмотра обнаружена единственная ангиокератома (размером 1 × 1 мм) на левом плече. Однократно зарегистрирована микропротеинурия в биохимическом анализе мочи. При офтальмоскопии установлены дистрофические изменения роговицы. В ходе других лабораторно-инструментальных исследований патологических изменений со стороны органов и систем у пациента не выявлено.

По данным молекулярно-генетического обследования пациента и его родственников, у ребенка и его матери обнаружена мутация с. 1163 T>A в 7-м экзоне гена GLA.

Мальчику назначили патогенетическую терапию ферментозаместительным препаратом агалсидаза альфа с положительной динамикой. На фоне лечения уменьшилась степень выраженности болевого и гипертермического синдрома, тревожности и проявлений депрессии. Ребенок возобновил занятия в школе.

В 2016 г. пациенту исполнилось 18 лет. После четырех лет терапии препаратом агалсидаза альфа клинические проявления невропатической боли купировались. Пациент благополучно окончил школу. В настоящее время он завершает обучение в университете, живет полноценной, насыщенной жизнью.

Клинический случай 2. Пациент И. Дебют заболевания в три года. Болезнь Фабри заподозрена и верифицирована в 14 лет на основании снижения уровня альфа-D-галактозидазы в крови и молекулярно-генетического анализа.

В три года у ребенка впервые появилась боль в кистях и стопах, сопровождавшаяся субфебрилитетом и вялостью. Он с раннего возраста плохо переносил физическую нагрузку, избегал подвижных игр. У него также отмечались пониженная потливость, плохая переносимость теплого времени года. С каждым годом жалобы ребенка усугублялись, однако серьез-

но не воспринимались окружающими людьми, врачами. Симптомы купировались при приеме НПВП, прикладывании кистей и стоп к холодной поверхности.

С 13 лет у мальчика появились эпизоды повышения уровня артериального давления, другие кардиологические симптомы. Наблюдался по месту жительства по поводу вегетососудистой дистонии.

Болезнь Фабри была заподозрена у ребенка в 14 лет генетиком. Отметим, что подобные симптомы имели место у матери, ее родных сестер, старшего брата. По данным молекулярно-генетического обследования, у пациента обнаружена мутация в 3-м интроне гена GLA.

При обращении в НМИЦ здоровья детей ребенок предъявлял жалобы на жгучую интенсивную боль в ладонях и ступнях, периодические подъемы температуры тела, пониженную потливость, плохую переносимость физических нагрузок, жары, душных помещений, снижение фона настроения. В ходе физикального осмотра у мальчика обнаружены ангиокератомы на правой голени, ушах, в области правого подреберья. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и почек показало расширение чашечно-лоханочной системы почек, обеднение кровотока по периферии паренхимы почек, уплотнение сосудов почек. Отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Электрокардиография продемонстрировала выраженные процессы реполяризации в миокарде желудочков, увеличение амплитуды зубца Т в грудных отведениях. Данные УЗИ сердца: умеренное расширение корня аорты, сепарация листков перикарда. Магнитно-резонансная томография головного мозга выявила очаговое поражение подкорковых структур (таламуса). Кроме того, у мальчика обнаружены дистрофия сетчатки, деструкция стекловидного тела слева.

Пациенту назначили патогенетическую терапию ферментозаместительным препаратом агалсидаза бета с положительной динамикой. Пациент получает патогенетическую терапию в течение почти шести лет. Однако

поскольку диагноз был поставлен поздно и заболевание зашло слишком далеко, сохраняются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе эпизоды повышения уровня артериального давления.

Представленные клинические случаи наглядно демонстрируют важность раннего выявления болезни Фабри для улучшения прогноза пациентов.

Сегодня в нашей стране при поддержке фармацевтической компании «Такеда» успешно реализуется программа по диагностике редких заболеваний, в том числе болезни Фабри. Диагностика заболеваний проводится высокочувствительными биохимическими и молекулярно-генетическими методами. Для скрининга на болезнь Фабри определяют концентрацию лизосфинголипидов в высушенных пятнах крови, измеряют активность альфа-D-галактозидазы в сухих пятнах крови, проводят полный анализ гена GLA, поиск выявленных в семье мутаций у родственников. Использование инновационных методов диагностики для российских пациентов становится более доступным. Алгоритм несложный. Взять у пациента капиллярную или венозную кровь, нанести капли крови из пальца на круг фильтровального бумажного тест-бланка, не касаясь поверхности карты. Весь круг должен быть равномерно насыщен. Заполнить не менее двух таких кругов. Высушить полученные пятна крови на воздухе при комнатной температуре в течение двух часов с соблюдением следующих условий: не прикасаться к пятну крови и не использовать при высушивании нагревательные приборы. После оформления сопроводительных документов вызвать курьера и отправить биоматериал в лабораторию. Результаты анализа будут высланы на адрес электронной почты, указанный в направлении.

В заключение профессор Л.М. Кузнецова подчеркнула, что эффективность терапии, продолжительность и качество жизни пациентов с болезнью Фабри напрямую зависят от ранней диагностики и индивидуального подхода к лечению. *

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Болезнь Фабри – редкое генетическое заболевание, которое характеризуется дефицитом лизосомного фермента α-галактозидазы. Недостаток фермента приводит к накоплению гликофинголипидов в клетках и необратимому повреждению тканей. Разнообразие клинической симптоматики болезни Фабри обусловлено мультисистемным характером данной патологии. Встречаются формы заболевания с преимущественным поражением одной системы органов.

75% неврологические проявления¹

- Боль
- Нейropsychологические проблемы
- Апатия
- Повышенная температурная чувствительность
- Нарушение регуляции артериального давления
- Снижение и потеря слуха
- Звон в ушах
- Акропарестезии²

58% изменения со стороны глаз¹

- Воронковидная кератопатия
- Извитость сосудов сетчатки²

60% изменение функции и структуры сердца¹

- Нарушения проводимости
- Аритмии
- Гипертрофия левого желудочка
- Ишемия и сердечная недостаточность²

57% желудочно-кишечные проявления¹

- Боль в животе
- Тошнота
- Рвота
- Запор
- Диарея
- Вздутие
- Недостаток массы тела^{2,3}

25% нарушения мозгового кровообращения¹

- Инсульт
- Транзиторные ишемические атаки²

56% нарушения слуха¹

- Вертиго²

66% дерматологические симптомы¹

- Ангиokerатомы
- Гипо- или ангидроз²

59% нарушение функции почек¹

- Гиперфильтрация
- Альбуминурия
- Протеинурия
- Кисты
- Прогрессирующая почечная недостаточность²



Реклама

Ссылки

1. Mehta A, et al. *J Med Genet.* 2009;46:548–552. 2. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30. 3. Keshav S. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: perspectives from 5 years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 28.

Просьба учесть, что список указанных симптомов не является исчерпывающим

Дата разработки февраль 2020 | C-APROM/RU/0538

Подготовлено: ООО «Шайер Биотех Рус» — часть биофармацевтической компании «Такеда»

119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

тел.: +7 (495) 787-04-77

www.takeda.com



Данный материал предназначен только для специалистов здравоохранения