

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ

В предыдущем номере журнала «Архивъ внутренней медицины» мы предложили читателям разобраться в непростом случае, с которым столкнулась ваша коллега — врач-терапевт. Сегодня мы публикуем подробные ответы на эту сложную задачу. (Источник информации — Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри (Проект 19.01.13), Москва, 2013 <http://www.med-gen.ru/docs/bolezni-fabri.pdf>)

1. Болезнь Фабри (БФ).
2. Дифференциальная диагностика.

Заподозрить БФ 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 БФ. У таких пациентов отсутствуют какие-либо симптомы заболевания в детском возрасте. Предполагать БФ 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 БФ, 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 БФ, например, случаи смерти от почечной недостаточности или инсульта в молодом возрасте.

Дифференциальная диагностика ангиокератом. Выявление ангиокератом является важным диагностическим «ключом» при БФ. 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 невинформной 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, эритромииалгии, 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 БФ имеют сходство с синдромом раздражённого кишечника, болезнью Крона.

3. Определение активности лизосомных ферментов.

Золотым стандартом диагностики БФ является определение активности лизосомного фермента α -галактозидазы А. Снижение активности фермента наблюдается в плазме, лейкоцитах, сыворотке крови, слёзной жидкости, в любом биоптате или культуре клеток кожных фибробластов. У мужчин сниженная активность α -галактозидазы А является достаточно информативным признаком БФ и может использоваться в качестве скринингового теста. Однако у трети женщин с БФ активность этого фермента может быть нормальной, поэтому надёжно 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, волосные фолликулы, другие ткани, а также слюна, моча), но наиболее часто используют кровь. При проведении дородовой диагностики используют клетки хориона или клетки амниотической жидкости.

4. Рекомендуется обследование сестры и матери пациента — генетический анализ, отца пациента —

определение активности α -галактазидазы. При возможности обследование и других родственников.

5. Использование ферментозаместительной терапии (ФЗТ).

Заместительная терапия рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А используется с 2001 г. 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 хомяков 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.

Агалсидазу альфа вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг в течение 40 минут 1 раз в 2 недели, агалсидазу бета — внутривенно в дозе 1,0 мг/кг вводится каждые 2 нед в виде в/в инфузии. Начальная скорость инфузии не должна превышать 0,25 мг/мин (15 мг/ч). После установления толерантности скорость инфузии может быть увеличена постепенно с последующими инфузиями. У пациентов с почечной недостаточностью коррекции режима дозирования не требуется. 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 объёмом 20 мл. В России препарат Реплагал зарегистрирован 29.01.2009 г. (регистрационный номер: ЛСР 000551/09), Фабразим — рег. №: ЛСР-003334/09 от 30.04.09. Срок действия рег. уд. не ограничен.

На фоне ФЗТ у больных могут вырабатываться антитела класса IgG к агалсидазе.

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 лёгкие или умеренно выраженные.

Когда начинать заместительную терапию. Оптимальные сроки назначения заместительной терапии не определены, а рекомендации по назначению пациентам с БФ отличаются в разных странах. Мужчинам с БФ заместительная терапия показана сразу после установления диагноза. У мальчиков с бессимптомной БФ 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 путём ФЗТ; пациенты с БФ, у которых имеются очень серьёзные осложнения (например, тяжёлый инсульт, реанимационные больные).

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, обладающие нефропротективными свойствами. В случае развития терминальной почечной недостаточности проводят лечение гемодиализом и/или трансплантацию почки. Для профилактики инсульта показана длительная терапия аспиринотом 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



Мы помогаем пациентам
в сложной ситуации
изменить жизнь к лучшему



Компания Шайер, одна из мировых лидеров среди специализированных биофармацевтических компаний, сфокусирована на единственной цели: помочь пациентам в сложной ситуации изменить жизнь к лучшему



РЕПЛАГАЛ® (агалсидаза альфа):

Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека.



ЭЛАПРАЗА® (идурсульфазы):

Первый и единственный препарат для ферментозаместительной терапии при синдроме Хантера (мукополисахаридозе II типа).



ВПРИВ (велаглюцераза альфа):

Препарат человеческого происхождения для ферментозаместительной терапии при болезни Гоше I типа у детей и взрослых.



ФИРАЗИР (икатибант):

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора C1-эстеразы) у взрослых.

Информация предназначена для работников здравоохранения.
Подробная информация о применении содержится в инструкциях.

жизни аритмий — кардиовертера-дефибриллятора. По желанию пациента возможно удаление ангиоке- ратом с помощью аргонowego лазера.

Рекомендуемые обследования

Учитывая системность и прогрессирующее течение заболевания и возможность развития новых висце-

ральных проявлений с возрастом, пациенты с БФ должны находиться под постоянным наблюдением врача, желательного имеющего опыт ведения таких больных. Список исследований, которые необхо- димо проводить исходно и в динамике, приведён в табл. 1. Интервалы между исследованиями могут быть сокращены с учётом течения болезни у кон- кретного больного.

Таблица 1. План обследования и наблюдения пациентов с БФ

	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	+	+	+		
Расчётная СКФ	+		+		
ЭКГ	+	+		+	
Эхокардиография	+			+	
Холтеровское мониторирование	+			+	
МР-томография головного мозга	+			+ ⁵	+
Электромионейрография	+				
Консультация окулиста (офтальмомобиомикроскопия)	+				+
Аудиограмма ⁶	+			+	
Функция внешнего дыхания	+				+
Лабораторные исследования: общий анализ крови, мочевина, электролиты (K ⁺ , Na ⁺ , Ca ⁺⁺ , Cl ⁻), печёночные пробы (АЛТ, АСТ, билирубин и фракции), липидный профиль (ОХС, ТГ, ХС- ЛПВП) натошак	+	+	+		
Глоботриаозилцерамид (церамидтригексозид) в плазме крови и моче	+			+	
Анализ на антитела к α-галактозидазе А				+	

Примечание:

* Используется в Европейских рекомендациях по диагностике и ведению болезни Фабри («Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson–Fabry Disease») под ред. 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.