

Хвороба Фабрі: відкриття дерматологів, досліджують неврологи

У межах організованого ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» онлайн-вебінару «Орфанні захворювання. Хвороба Фабрі – як надати шанс пацієнту» слухачі отримали сучасну інформацію про основні клінічні прояви, забезпечення діагностики та лікування цієї рідкісної генетично детермінованої недуги. Пропонуємо до вашої уваги огляд однієї з найцікавіших доповідей, яку представив завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, д. мед. н., професор Михайло Михайлович Орос.

М.М. Орос розпочав доповідь з історичного екскурсу до перших згадок про хворобу накопичення глікофінголіпідів. Так, 1898 р. німецький дерматолог Й. Фабрі виявив у пацієнта 13 років нодулярну пурпуру, що була надалі класифікована як один із варіантів дифузної ангіокератоми. Згодом у дитини розвинулась альбумінурія. Того ж року дерматолог із Великої Британії В. Андерсон описав клінічний випадок хворого 39 років з ангіокератою, протеїнурією, варикозним розширенням вен нижніх кінцівок та лімфатичним набряком.

Натепер відомо, що хвороба Фабрі – Андерсона є захворюванням накопичення ліпідів, що зумовлене дефектом гена GLA, який відповідає за синтез лізосомного ферменту α -галактозидази А (α -GAL-A). Для розвитку хвороби Фабрі (ХФ) достатньо точкової мутації гена GLA (Desnick et al., 2001). Поширеність захворювання становить від 1 на 40 тис. до 1 на 120 тис. новонароджених; воно зустрічається в усіх расових групах: із частотою 1 на 117 тис. в Австралії, 1 на 476 тис. у Нідерландах, 1 на 40-60 тис. чоловіків у США (Arends et al., 2017).

Професор М.М. Орос додатково поділився власним досвідом діагностики ХФ.

Клінічні прояви ураження органів-мішеней на кожній зі стадій клінічного перебігу ХФ представлені в таблиці 1.

Професор М.М. Орос докладно представив перелік клінічних ознак, що можуть підвести лікаря до підозри наявності ХФ і скерування пацієнта на відповідне обстеження:

1. Ангіокератоми (Orteu et al., 2007; Zampetti et al., 2012).

2. Кризи Фабрі: лихоманка, каузалгії, прискорення швидкості осідання еритроцитів.

3. Помутніння рогівки, лейкоподібна кератопатія, катаракта Фабрі, звивистість та аневризми судин сітківки, ретинопатія, сліпота (Samij, 2008).

4. Ураження нирок:

- зміни сечового залишку: протеїнурія, гематурія, ліпідурія;

- проксимальна та дистальна тубулярна дисфункція: аміноацидурія, глюкозурія, ренальний тубулярний ацидоз, порушення концентраційної функції каналців;

- кінцева стадія хронічної ниркової недостатності: уремія, потреба в діалізі; накопичення глікофінголіпідів спричиняє зменшення і кістозну мальформацію паренхіми нирок (Tondel et al., 2008).

5. Неврологічні прояви:

- больові кризи;
- акропарестезії;
- ураження автономної нервової системи;
- інсульти: ішемічні та геморагічні;
- зміни особистості (Desnick et al., 2001).

6. Кардіальні прояви:

- артеріальна гіпертензія;
- вроджена хвороба коронарних артерій;
- ішемія/інфаркт міокарда, стенокардія;
- гіпертрофія лівих відділів серця;
- електрокардіографічні феномени;
- пошкодження клапанів (Laney et al., 2008; Spada et al., 2008; Wilcox et al., 2008).

7. Фенотипові ознаки:

- збільшені ніс, вуха, язик, слинні залози;
- диспропорційний ріст кісток черепа;
- збільшення розмірів хребців, розширення грудної клітки, кіфоз, лопатоподібне збільшення кистей, стоп (Zampetti et al., 2012).

На думку М.М. Ороса, для оптимального призначення терапії достовірне встановлення діагнозу відіграє одну з вирішальних ролей. Доповідач докладно розглянув простий та доступний спосіб діагностики ХФ: скринінг за методом сухої плями крові (DBS). Карти для забору біоматеріалу та лабораторну діагностику надає ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Для пацієнтів обстеження є абсолютно безкоштовне. Ферментна діагностика проводиться в Метаболічній лабораторії ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories (Австрія) або в лабораторії Центру

орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ). Підставою для остаточного встановлення діагнозу і призначення лікування є виключно генетичне обстеження, що виконують (після виявлення зниження активності ферменту) в лабораторії ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories (Австрія).

При підтвердженні діагнозу за методом DBS пацієнта слід направити до Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» для внесення до реєстру та призначення терапії.

Остаточне встановлення діагнозу в одного пацієнта дозволяє виявити у середньому п'ять хворих на ХФ у цій же родині. Істотною роллю відіграють збирання сімейного анамнезу та складання генеалогічного древа (Laney et al., 2008). Обґрунтування необхідності своєчасного виявлення ХФ полягає у наявності та доступності патогенетичної ферментозамісної терапії (ФЗТ), що дозволяє запобігти накопиченню ліпідів, прогресуванню хвороби та незворотному ураженню органів. ФЗТ здатна рятувати життя пацієнтів за умови раннього призначення: агалсидази альфа (α -GAL-A) (препарат Реплагал*, Shire) у дозі 0,2 мг/кг внутрішньовенно кожні два тижні або агалсидази бета (препарат Фабразим***, Sanofi Genzyme) у дозі 1 мг/кг внутрішньовенно кожні два тижні.

Професор М.М. Орос наголосив: ефект ФЗТ залежить від статі та віку пацієнта:

1. Ефективність ФЗТ у чоловіків і жінок приблизно однакова, однак у зв'язку з наявністю у жінок залишкової активності ферменту в них рідше формуються антитіла до препарату ФЗТ.

2. Лікування дітей проводять із тим же дозуванням препарату, що й дорослих: 1 мг/кг кожні два тижні.

3. У дітей ФЗТ здатна суттєво зменшити біль, гастроінтестинальні прояви, кількість днів невідвідування школи та поліпшити якість життя (Wilcox et al., 2008; Hollak et al., 2009; Wraith et al., 2008).

У численних дослідженнях доведено, що лікування за допомогою препарату Фабразим* сприяє зменшенню розміру серця, поліпшує серцеву функцію та підвищує толерантність до фізичного навантаження (Weidemann et al., 2009; Beer et al., 2006; Breunig et al., 2006; Kallioikoski et al., 2006; Imbriaco et al., 2009; Strotmann et al., 2007).

Додатково підтверджено вплив на інші клінічні прояви. Так, терапія препаратом Фабразим* дозволяє:

- зменшити виразність больового синдрому (Eng et al., 2001; Germain et al., 2007; Wilcox et al., 2004; Hiltz et al., 2004; Breunig et al., 2006);

- знизити частоту небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту (Guffon et al., 2004; Banikazemi et al., 2005; Wraith et al., 2008);

- поліпшити відвідуваність школи пацієнтами відповідного віку (Wraith et al., 2008);

- підвищити якість життя (Eng et al., 2001; Germain et al., 2007; Wilcox et al., 2004; Guffon et al., 2004; Wraith et al., 2008).

Симптоматична терапія дозволяє відкоригувати додаткові клінічні прояви та поліпшити якість життя пацієнтів (табл. 2).

Професор М.М. Орос навів дані дослідження J. Ktamer et al. (2017), присвяченого порівнянню ефективності препаратів агалсидази альфа та агалсидази бета. У цьому перспективному обсерваційному дослідженні оцінювали ураження кінцевих органів та клінічні симптоми у 112 пацієнтів, які отримували агалсидазу бета (в дозуванні 1,0 мг/кг) протягом більш ніж одного року та в наступному періоді.

Пацієнтів розподілили на три групи:

- група стандартного дозування: 37 хворих продовжували отримувати агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні;

- перехідна група: 38 пацієнтів отримували знижену дозу агалсидази бета і згодом переходили на агалсидазу альфа в дозуванні 0,2 мг/кг/2 тижні або одразу ж – на агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/2 тижні і лішилися на агалсидазі альфа в дозі 0,2 мг/кг/2 тижні;

- група повторного переходу: 37 хворих знову переводили на агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні після того, як вони отримували агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців.



М.М. Орос

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих групи регулярного приймання залишалася стабільною. У пацієнтів групи переходу спостерігали щорічне зниження ШКФ: $-4,6 \pm 9,1$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$). Хворі групи повторного переходу також показали зниження ШКФ: $-2,2 \pm 4,4$ мл/хв/1,73 м² після повторного переходу на агалсидазу бета, але меншою мірою порівняно із групою переходу ($p < 0,05$). Пацієнти групи повторного переходу рідше страждали на діарею (відносний ризик 0,42; 95% довірчий інтервал 0,19–0,93; $p = 0,02$). Вміст Lyso-GL-3 залишався стабільним у пацієнтів групи переходу ($p = 0,97$) та регулярного приймання ($p = 0,48$), але зменшився у групі повторного переходу після зміни режиму терапії ($p < 0,05$).

Таким чином, було встановлено, що після переходу на терапію агалсидазою альфа у пацієнтів із ХФ спостерігалось постійне зниження ШКФ, тоді як ця динаміка сповільнювалася у тих, яких повторно переводили на агалсидазу бета. Зниження рівня Lyso-GL-3 може свідчити про кращу реакцію на лікування у групі приймання агалсидази бета (препарат Фабразим*, Sanofi Genzyme).

Додатково питання вибору між препаратами агалсидази бета та агалсидази альфа було вивчене у багатоцентровому ретроспективному когортному дослідженні M. Arends et al. (2018). Мало місце більш стійке збереження рівня Lyso-GL-3 у плазмі крові після лікування агалсидазою бета ($p < 0,001$); така різниця зберігалася навіть за наявності антитіл. Ризик вироблення антитіл був вищим у пацієнтів, які отримували агалсидазу бета ($p = 0,04$). Ступінь зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка виявився більшим після першого року лікування агалсидазою бета ($p = 0,03$), тоді як зниження ШКФ було подібним.

Таким чином, ефективнішу біохімічну реакцію, навіть за наявності антитіл, та значніше зменшення індексу маси лівого шлуночка спостерігали за умови приймання агалсидази бета. За словами доповідача, даний результат є навіть переконливішим з огляду на те, що середній вік пацієнтів на початку ФЗТ склав 46 (± 15) років, що свідчить про серйозніше ураження органів-мішеней. Також більшу частку хворих становили чоловіки із класичною формою ХФ, яка характеризується тяжким перебігом.

Завершуючи доповідь, професор М.М. Орос прогнозував у майбутньому всеосяжне інформування про дану нозологічну одиницю, за якої вчасна діагностика має вирішальне значення. На його думку, додатково до ФЗТ поступово впроваджуватимуться: лікування із застосуванням шаперонів, субстрат-редукційна терапія та інші методи, спрямовані на корекцію геному осіб із ХФ. Завданням лікарів на сучасному етапі є вчасне виявлення таких пацієнтів та призначення препарату Фабразим* із метою збереження функціональної здатності органів-мішеней і запобігання їхньому незворотному пошкодженню, адже в майбутньому хворі мають шанс позбутися генетично-запрограмованого процесу накопичення глікофінголіпідів.

На сьогодні у нашій країні ХФ безкоштовно діагностується за допомогою вимірювання ферментативної активності й генотипування та може ефективно лікуватися препаратом ФЗТ, що став доступним завдяки гуманітарній програмі Sanofi Genzyme та державній програмі.

Підготувала **Маргарита Марчук**

Клінічний випадок

Пацієнт Ю. 17 років скаржився на виразний пекучий та нестерпний біль у стопах і кистях, періодичне виникнення суїцидальних думок внаслідок неможливості витримувати інтенсивність больового синдрому; додатково зазначав періодичну сухість кистей рук. З анамнезу відомо, що пацієнт хворіє шість років – від часу першої появи болю. Неодноразово лікувався у сімейного лікаря та невролога, але без успіху. Інтенсивність болю періодично зменшується терапією декскетопрофеном або кеторолаком. У матері пацієнта виникає подібний біль меншої інтенсивності, вона додатково страждає від ранньої катаракти. За допомогою електронейроміографії у хворого було виявлено ознаки аксональної поліневропатії, що спрямувало діагностичний пошук у напрямку цукрового діабету, а надалі – ХФ.

Слід зауважити, що патогенез ХФ зумовлений дефіцитом α -GAL-A, що призводить до накопичення глікофінголіпідів (GL-3) у різних функціональних клітинах: ендотеліоцитах (кровоносні судини), подоцитях (нирки), нейронах (ганглії вегетативної нервової системи); кардіомиоцитах, клітинах провідникової системи (серце), потових залозах (шкіра).

Табл. 1. Стадії перебігу ХФ

Стадія хвороби	Нирки	Серце	Мозок
Первинна	Депозити GL-3 у васкулярному ендотелії та структурах нефрону	Депозити GL-3 у васкулярному ендотелії та кардіомиоцитах	Депозити GL-3 у васкулярному ендотелії, клітинах гладких м'язів та нейронах автономної нервової системи
Вторинна	Протеїнурія Гіпертрофія подоцитів Гломерулосклероз Атрофія каналців Фіброзно-кістозне ремоделювання ниркової тканини	Дисфункція синусного вузла та провідникової системи Концентричне ремоделювання та гіпертрофія Ендокардіальний фіброз Вальвулярна недостатність	Наслідки церебральної ішемії Втрата нейронів При нейровізуалізації виявляються білі вогнища – відкладання депозитів GL-3
Третинна	Хвороба нирок Хронічна ниркова недостатність, термінальна уремія	Інфаркт міокарда Серцева недостатність	Розвиток ішемічних інсультів у молодому віці Транзиторні ішемічні атаки Крововиливи в мозок внаслідок розриву аневризматично змінених судин

Примітка: Адаптовано за Desnick et al., 2001; Laney et al., 2008; Spada et al., 2008; Wilcox et al., 2008.

Табл. 2. Симптоматична терапія при ХФ

Патологічний прояв	Терапевтична стратегія
Біль	Протисудмні препарати (карбамазепін), нестероїдні протизапальні засоби, опіати при гострих нападах Редукція факторів ризику (фізичне навантаження, спека, стрес)
Нирки	Рання стадія захворювання: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту Тотальне порушення функції нирок: гемодіаліз або трансплантація
Захворювання серцево-судинної системи	Антиаритмічні препарати, встановлення кардіостимулятора Антикоагулянтна терапія
Ангіокератоми	Видалення із застосуванням лазера

* Препарат Реплагал зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/15890/01/01. Наказ МОЗ № 373 від 06.04.2017; <http://www.drz.com.ua> (last access 22 May 2020).

** Лікарський засіб Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 2352 від 28.11.2019.

Фабразим®

1 мг/кг/кожні 2 тижні

10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результат десятирічної ферментозамісної терапії з використанням агалсидази бета у пацієнтів із хворобою Фабрі¹:



- ▶ У **81%** пацієнтів (42/52) **не було жодних серйозних побічних реакцій*** протягом інтервалу лікування
- ▶ **94%** пацієнтів (49/52) залишилися **живими** наприкінці періоду дослідження
- ▶ Найкращий ефект від лікування одержали пацієнти, які розпочали його **раніше** і з **меншим ураженням нирок**


Фабразим®
агалсидаза бета

SANOFI GENZYME 

Інформація про лікарський засіб Фабразим®

Склад: діюча речовина: агалсидаза бета допоміжні речовини: маніт (Е 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат. Лікарська форма. Порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій. Показання. Фабразим® призначають для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А). Протипоказання. Небезпечна для життя підвищена чутливість (анафілактична реакція) до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії з іншими препаратами та впливу на обмін речовин in vitro не проводились. Несумісність з іншими лікарськими засобами. Через відсутність досліджень на сумісність з іншими препаратами не можна змішувати і вводити Фабразим® разом з іншими лікарськими засобами. Особливості застосування. Імуногенність. Через те що агалсидаза бета (r-haGAL) є рекомбінантним білком, можливий розвиток антитіл імуноглобуліну G у пацієнтів з низькою або відсутньою ферментною активністю. Реакції, пов'язані з інфузіями. У пацієнтів з антитілами до агалсидази бета більша вірогідність виникнення реакції, пов'язаної з введенням препарату, що проявляється будь-якою побічною реакцією в день введення препарату. Реакції гіперчутливості. Можливі прояви алергічної реакції через підвищену чутливість до компонентів препарату, який є протеїновим продуктом, що вводиться внутрішньовенним шляхом. Застосування в період вагітності або годування груддю. Вагітність. Дані про застосування агалсидази бета вагітним жінкам відсутні. Годування груддю. Агалсидаза бета може виводитись разом з грудним молоком. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Препарат Фабразим® може виявляти невеликий вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами, який проявляється в день прийому препарату і пов'язаний із можливим виникненням запаморочення, сонливості, вертиго і синкопе. Спосіб застосування та дози. Лікування Фабразим® слід проводити під наглядом терапевта, який має досвід у лікуванні хвороби Фабрі або інших спадкових хвороб обміну речовин. Дозування. Рекомендована доза Фабразим® становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на два тижні. Передозування. Випадки передозування невідомі. Побічні реакції. До небажаних явищ, які виникають дуже часто, належать озноб, пірексія, відчуття холоду, нудота, блювання, головний біль та парестезія. У 67 % пацієнтів виникала хоча б одна небажана реакція, пов'язана із інфузією. У період постмаркетингового спостереження були повідомлення про виникнення анафілактоїдних реакцій.

Інформація надана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 2352 від 28.11.2019.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

* Хронічний діаліз, трансплантація нирки, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серйозні ураження серця, інсульт, смерть.

¹ Germain D, et al. J Med Genetics. 2015;52(5):353-358.

GZEA.FABR.18.02.0091(3)

11 травня 2020 року

Всі права на зміст матеріалу (включно з правами на фотозображення) захищені та належать Genzyme Corporation.

Даний матеріал підготовлено на основі матеріалу SAGLB.FABR.17.01.0057a(1)