Хвороба Фабрі у лікарській практиці

Хвороба Фабрі (ХФ), або Андерсона – Фабрі є рідкісною генетичною хворобою, що розвивається через недостатність лізосомного ферменту α-галактозидази А (α-Gal A) внаслідок мутації у відповідному гені. Це тяжка прогресуюча мультисистемна патологія, виявлення якої ускладнене у зв'язку зі значною клінічною варіабельністю. Чому лікарю важливо орієнтуватися у симптомах та методах лікування ХФ? Про це розповів учасникам III науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення у неврології» (11-13 квітня 2019 р., м. Київ) професор неврології Університету Ерлангена – Нюрнберга, Інституту неврології Університетського коледжу в Лондоні, Школи медицини Ікана при медичному центрі «Маунт-Сінай» у Нью-Йорку Макс Джозеф Хільц (Max Josef Hilz). Представляємо до вашої уваги огляд його доповіді.

Професор Макс Хільц

Причини розвитку та перші симптоми ХФ

Професор Хільц розповів, що ХФ вперше описана 1898 р. незалежно двома дерматологами: Й. Фабрі з Німеччини та В. Андерсоном із Великої Британії. Пізніше було встановлено, що причиною ХФ є мутація, яка призводить до недостатності в організмі ферменту α-Gal A. На сьогодні відомо понад 1000 мутацій гена α-Gal A, які по-різному впливають на функціональну активність α-Gal A.

Раніше вважалося, що тип успадкування ХФ – Х-зчеплений рецесивний. Тобто у чоловіків, що успадкували Х-хромосому з мутантним геном GLA, спостерігається класичний фенотип ХФ, а жінки, які мають дефектну копію гена GLA в одній Х-хромосомі, є носіями захворювання. На сучасному етапі відомо, що жінки також хворіють на ХФ, хоча її перебіг зазвичай атиповий. Клінічні прояви у жінок, як правило, варіабельніші – від повної відсутності симптомів до аналогічних таким у чоловіків. Біологічний механізм проявів ХФ у жінок пов'язують із феноменом лайонізації – вибіркової інактивації ділянки Х-хромосоми, наслідком чого є продукування функціонального ферменту лише частиною клітин організму.

ХФ відносять до так званих лізосомних хвороб накопичення. α-Gal A – це один із лізосомних ферментів, який в нормі відщеплює від глоботріаозилцераміду (GL-3) залишок галактози з утворенням лактозилцераміду. Недостатність α-Gal A призводить до патологічного накопичення GL-3 у лізосомах клітин різних типів, що веде до пошкодження та порушення функцій останніх. Зміни на клітинному рівні постійно прогресують, що спричинює розвиток вторинної патології та органних порушень.

У чоловіків при ХФ може спостерігатися лише <1% залишкової активності α-Gal A, що призводить до розвитку класичного фенотипу ХФ, з появою перших симптомів одразу після народження та подальшим постійним прогресуванням. Класичний фенотип ХФ спричиняє зниження очікуваної тривалості життя у чоловіків на 20 років, у жінок – на 15 років порівняно із загальною популяцією (MacDermot et al., 2001).

За словами доповідача, для ХФ характерна значна клінічна варіабельність. Типовим симптомом ХФ, що може виникати у дитинстві, є ангіокератоми – судинні доброякісні пухлини, утворені стійкими субепідермальними капілярними розширеннями та змінами епідермісу. Вони мають вигляд темно-червоних або синюшних папул діаметром до 2 мм, що розташовані у паховій, пупковій ділянках, на сідницях, у проксимальних відділах ніг, на слизовій рота та кон'юнктиві. З роками кількість ангіокератом зростає, вони збільшуються в розмірах, зливаються.

Ще один типовий симптом, який виявляють у 73% хлопців та 70% дівчат із ХФ – *cornea verticillata*, воронкоподібна кератопатія, відкладення в рогівці у вигляді звивистих ліній кольору вершків (Ries M. et al., 2003). *Cornea verticillata* не призводить до порушення зору, її можна виявити виключно із застосуванням щілинної лампи. За відсутності інших причин розвитку таких змін (наприклад, прийому аміодарону) *cornea verticillata* має важливе значення при діагностиці ХФ.

Неспецифічними, але поширеними дебютними симптомами ХФ можуть бути гастроінтестинальні розлади, пов'язані з вегетативними порушеннями, які ведуть до погіршення моторики шлунково-кишкового тракту. Хворі скаржаться на діарею, біль і спазми в животі, нудоту тощо. Через патологічні зміни структури та функцій судинної стінки при ХФ порушується процес всмоктування з кишечника поживних речовин, наслідком чого може бути дефіцит ваги у пацієнтів.

Пацієнти з ХФ також страждають на непереносимість спеки та фізичних навантажень. Для них величезною проблемою є вийти на вулицю у спекотний день, пограти в футбол чи зайнятися іншим видом спорту. Це пов'язано з гіпо- або ангідрозом – частковим чи повним порушенням функцій потових залоз через накопичення GL-3. Тобто пацієнти із ХФ недостатньо пітніють або взагалі не здатні пітніти, їхня шкіра дуже суха. При деяких спадкових сенсорно-автономних невропатіях може спостерігатися дистальний гіпо- або ангідроз (зниження пітливості долонь і стоп). Це не є проявом ХФ, оскільки при ХФ спостерігається зниження/відсутність пітливості по всьому тілу.

У дитинстві ХФ часто маніфестує неврологічними симптомами через ушкодження тонких волокон периферичної нервової системи (периферична невропатія). Це зумовлює епізодичні больові кризи. Тож якщо маленька дитина скаржиться на пекучий біль у руках і ногах, у неї слід запідозрити ХФ. У пацієнтів шкільного віку з'являється хронічний пекучий, ниючий біль у симетричних ділянках дистальних відділів кінцівок та кризи Фабрі – періодичні атаки гострого пострільного болю (у спекотний день, при підвищенні температури тіла, після фізичної активності), які починаються з долонь і стоп із подальшим проксимальним поширенням. Тригерами невропатичного болю можуть також бути швидка зміна температури та вологості середовища, стрес, перевтома. Таких дітей часто звинувачують у лінощах і небажанні вчитися, направляють на консультацію до психолога. Проте насправді вони дійсно відчувають біль, зумовлений ХФ. Після пубертатного періоду невропатичний біль може регресувати, але не через поліпшення стану тонких нервових волокон, а їхнє відмирання. Іноді з віком біль посилюється.

Поліневропатія – характерний больовий синдром, незрозуміла неврологічна симптоматика, особливо за наявності інших типових симптомів (із боку шкіри, очей, серця, нирок), є приводом розглянути можливість діагнозу ХФ у пацієнта.

Окрім того, професор М. Хільц зазначив, що, оскільки лікарі загального профілю недостатньо обізнані стосовно ХФ, а до моменту постановки діагнозу минає тривалий час, частими спеціалістами, до яких потрапляють пацієнти з цим захворюванням (через порушення функції нирок), є нефрологи, а також кардіологи. Для ХФ характерні невропатія дрібних нервових волокон, напади сильного болю неврологічного походження (кризи Фабрі), вегетативні порушення, депресія, а також транзиторні ішемічні атаки (ТІА) та інсульт в ранньому віці, тому неврологи також мають вчасно встановлювати діагноз.

Десь у половини пацієнтів, що перенесли інсульт до 55 років, етіологія залишається нез'ясованою. Найчастіше причиною раннього інсульту є: атеросклероз великих артерій, кардіоемболія, оклюзія дрібної судини. Можливі також більш «екзотичні» причини: неатеросклеротичні ангіопатії, системний червоний вовчак, гематологічні захворювання, мігрень, церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією (синдром CADASIL).

При магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку у пацієнтів із CADASIL спостерігаються множинні вогнища ураження білої речовини, розташовані у півкулях симетрично. Схожі ураження наявні в осіб із ХФ (Beechner et al., 2008).

Лектор зазначив, що серед характерних для ХФ змін при проведенні МРТ головного мозку виявляють: посилення сигналу в задніх ділянках таламуса («пульвінарна ознака»), деформації судин, численні ураження білої речовини, інсульти у вертебробазилярній системі (Ginsberg et al., 2006). Цереброваскулярні зміни при ХФ включають розширення, подовження та звивистість великих судин, а також оклюзії дрібних і великих судин (Mitsias, Levine, 1996). Першопричина таких змін при ХФ – накопичення глікосфінголіпідних включень в ендотелії та гладких м'язах оболонок кровоносних судин. Це веде до зменшення просвіту судин, ендотеліальної дисфункції, збільшення ригідності судин та, відповідно, погіршення периферичного й центрального кровотоку, церебральної гіперфузії, протромботичного стану, підвищення ризику інсультів (Mehta, Ginsberg, 2005).

Rolfs et al. (2015) визначили, що серед молодих пацієнтів з інсультом 0,5% мають ХФ, а ще 0,4% – ймовірну ХФ. Ці показники здаються незначними, але, якщо поглянути на ситуацію з погляду пацієнта із ХФ, його індивідуальний ризик розвитку інсульту в молодому віці є надзвичайно високим. Доповідач акцентував на тому, що інсульт часто є першим проявом ХФ, ще до встановлення діагнозу та появи типових симптомів. Він навів дані дослідження Sims et al. (2009): серед 2446 осіб із Реєстру пацієнтів із ХФ 138 (86 із 1243 чоловіків та 52 із 1203 жінок) перенесли інсульт до початку фермент-замісної терапії (ФЗТ). Серйозна проблема полягала в тому, що інсульт виявився у багатьох випадках першою ознакою ХФ. У 70,9% чоловіків та у 76,9% жінок інсульт стався ще до того, як у них з'явилися порушення з боку нирок та серця; 50% чоловіків та 38,3% жінок перенесли перший інсульт до встановлення діагнозу ХФ. Причому це траплялося дуже рано: у чоловіків середній вік, в якому виник перший інсульт, був 39 років, у жінок – 45,7 року. Тому при інсульті невизначеного генезу в осіб до 55 років серед інших причин слід розглядати можливу наявність ХФ, а при встановленому діагнозі ХФ – контролювати стан пацієнта на наявність цереброваскулярних ускладнень.

Ферментозамісна терапія

Професор Хільц зазначив, що специфічною патогенетичною терапією ХФ є довічна ФЗТ для корекції дефіциту ферменту α-Gal A. Для неї використовують рекомбінантні людські ферменти α-Gal A, представлені у світі двома препаратами: агалсидазою альфа та агалсидазою бета; обидва зареєстровані в Україні. Агалсидазу альфа так і не було схвалено у США, агалсидаза бета (Фабразим®*, «Джензайм Лімітед», Велика Британія) застосовують в усьому світі.

Доведено, що ФЗТ зменшує накопичення глікосфінголіпідів у клітинах і позитивно впливає на функції нирок, серцево-судинної та периферичної нервової систем (Eng et al., 2001; Banikazemi et al., 2007).

У дослідженні Fellgiebel et al. (2014) взяли участь 82 пацієнти із ХФ віком від 20 до 68 років із ураженням білої речовини та патологією нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості. Половина учасників отримували агалсидазу бета в дозі 1,0 мг/кг 1 раз на два тижні, інша – плацебо. Через 12-33 місяці за допомогою МРТ аналізували розмір уражень білої речовини. Встановлено, що ФЗТ ефективно впливає на вогнища ураження білої речовини, стабілізуючи прогресування. Ефективність стабілізації тим вища, чим раніше розпочато ФЗТ.

Доповідач також ознайомив слухачів із результатами дослідження впливу ФЗТ на церебральну гемодинаміку. Він зазначив, що терапія агалсидазою бета (у дозуванні 1 мг/кг два тижні) протягом 18 та 23 місяців забезпечувала нормалізацію швидкості церебрального кровотоку, поліпшення цереброваскулярної резистентності та авторегуляції мозкового кровотоку (Hilz et al., 2003).

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні R. Schiffmann et al. (2001) оцінювали ефективність агалсидази альфа (препарат Реплагал**) у дозуванні 0,2 мг/кг 1 раз на два тижні для зменшення невропатичного болю. Через шість місяців за шкалою короткої форми опитувальника оцінки болю (BPI) у пацієнтів, які отримували ФЗТ, больові відчуття знизилися приблизно на 30%, що лише незначно перевищувало ефект плацебо (Schiffmann et al., 2001). При вивченні впливу агалсидази бета (препарат Фабразим®*) у дозі 1,0 мг/кг 1 раз на два тижні на невропатичний біль в осіб із ХФ 18-23 місяці спостерігалося зменшення больових відчуттів більш ніж на 50% (Hilz et al., 2003).

Професор Хільц підкреслив, що на початкових стадіях розвитку ХФ переважно спостерігається ураження дрібних нервових волокон, і це впливає на чутливість до холоду, тепла й болю. Великі мієлінізовані нервові волокна страждають вже на пізніх стадіях захворювання на тлі нефрологічних ускладнень (Dütsch et al., 2002). Тому при направленні пацієнта з поліневропатією на нейрофізіологічне тестування, яке полягає у вимірюванні провідності великих нервових волокон, можна отримати хибну картину. Відповідно, для виявлення дисфункції дрібних волокон більш доцільне дослідження температури та больової чутливості дистальних відділів кінцівок хворого.

Продовжуючи спостереження за пацієнтами із ХФ, що отримували агалсидазу альфа (0,2 мг/кг 1 раз на два тижні), Schiffmann et al. (2003) виявили, що за три роки ФЗТ не було достовірного зниження порогу чутливості в кінцівках. Доповідач акцентував увагу на важливості застосування достатньої дози препарату для ФЗТ та поділився даними дослідження, присвяченому впливу терапії агалсидазою бета (1,0 мг/кг 1 раз на два тижні) на функції дрібних нервових волокон при ХФ (Hilz et al., 2004). Кількісне сенсорне тестування показало, що агалсидаза бета у більшості пацієнтів через 18-23 місяці ФЗТ достовірно знижує поріг чутливості до холодових, теплових та вібраційних подразнень.

Доповідач нагадав, що головною причиною смертності при ХФ є патологія з боку серцево-судинної системи та нирок. У пацієнтів із ХФ субклінічні прояви ураження нирок (альбумінурія) зазвичай спостерігаються у віці 20-30 років. При типовому перебігу ХФ відбувається пошкодження клубочків, що веде до зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та, як наслідок, розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). При подальшому прогресуванні ХНН переходить у термінальну стадію хвороби нирок, що наступає між 40 та 50 роками. В основі ниркової патології при ХФ лежить накопичення GL-3 у клітинах нирок, що спричиняє ушкодження ніжок подоцитів та руйнування фільтраційної системи в ниркових клубочках. Це веде до розширення мезангію, розвитку склерозу, атрофії канальців та інтерстиціального фіброзу. Доведено, що для досягнення відновлення функції подоцитів, очищення нирок від включень і уникнення прогресування ниркової недостатності слід використовувати саме дозування 1,0 мг/кг 1 раз на два тижні (для досягнення високої кумулятивної дози) (Schiffmann et al., 2017).

Патологія з боку серцево-судинної системи при ХФ може включати аритмії, порушення провідності, клапанну дисфункцію, гіпертрофію міокарда лівого шлуночка, інфаркт міокарда, серцеву недостатність, раптову смерть. Germain et al. (2015) вивчали ефективність ФЗТ агалсидазою бета (1 мг/кг 1 раз на два тижні) протягом 10 років у пацієнтів із вихідним незначним (n=32) та значним (n=20) ураженням нирок. Упродовж цього періоду 81% хворих не зазнали жодної тяжкої клінічної події, а 94% були живими на момент закінчення періоду спостереження. Пацієнти, які були віднесені до групи незначного ураження нирок, розпочали ФЗТ у середньому на 13 років раніше, ніж хворі зі значним ураженням нирок (25 проти 38 років). У цих групах темпи зменшення швидкості клубочкової фільтрації становили -1,89 мл/хв/1,73 м^2 та -6,82 мл/хв/1,73 м^2 на рік відповідно. У більшості пацієнтів товщина задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки залишалася без змін протягом періоду спостереження, тоді як у пацієнтів, які почали лікування у віці ≥40 років, ці показники збільшувалися. Рівень глоботріаозилцераміду в плазмі нормалізувався протягом перших шести місяців дослідження. Отримані дані свідчать, що ефективність ФЗТ найвища при ранньому початку, коли пошкодження нирок та серцево-судинної системи ще незначні.

На завершення доповіді професор Хільц підкреслив важливість ранньої діагностики ХФ, яка дозволяє своєчасно розпочати терапію, запобігти незворотним процесам, знизити ризик клінічних подій. Початковим кроком діагностики ХФ у чоловіків є визначення активності ферменту α-Gal A, тоді як для встановлення діагнозу в жінок рекомендоване молекулярно-генетичне тестування.

Підготувала ***Тетяна Ткаченко***

* Препарат Фабразим®, порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій по 5 мг або 35 мг у флаконі, зареєстрований в Україні (р/п № UA/10306/01/01, наказ МОЗ № 939 від 05.12.2014).
** Препарат Реплагал, концентрат для розчину для інфузій (1 мг/мл) по 3,5 мл концентрату у флаконі, зареєстрований в Україні (р/п № UA/15890/01/01, наказ МОЗ України № 1134 від 17.05.2019).