

# Хвороба Фабрі, ранній інсульт та больові феномени: що спільного?

Наприкінці цього року в Києві відбувся науково-освітній форум «Академія інсульту – 2019». До вашої уваги представлено огляд доповідей, озвучених у межах секції хвороб накопичення, що були присвячені детальному обговоренню основних клінічних проявів хвороби Фабрі та питанням забезпечення діагностики й лікування цього орфанного захворювання.

## Інсульт в осіб молодого віку та хвороба Фабрі: чи є взаємозв'язок?



**Юрій Володимирович Фломін**, к. мед. н., завідувач інсультного центру Універсальної клініки «Оберіг» (м. Київ), розпочав доповідь із висвітлення клінічного випадку раннього інсульту, опис якого був опублікований у журналі *Neurologist* (2019).

Чоловік, 46 років, доставлений до лікарні з приводу легкого правобічного геміпарезу, що виник раптово дві години тому. Оцінка стану за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS) – 3 бали. Курить 20 років, також з'ясовано, що в батька у віці 62 років трапився інсульт. На шкірі черевної стінки та стегон виявлені ангіокератоми. Комп'ютерна томографія мозку підтвердила діагноз ішемічного інсульту. Прийняте рішення провести внутрішньовенний тромболізис альтеплазою в дозі 0,9 мг/кг маси тіла через 260 хв від початку хвороби, завдяки чому відбувся регрес неврологічної симптоматики. Пацієнта виписали на 5-ту добу перебування у стаціонарі з оцінкою стану за NIHSS 1 бал.

Утім, питання етіології інсульту не було розкрито, що потребувало додаткового обстеження. За допомогою ехокардіографії виявлено концентричну гіпертрофію лівого шлуночка (артеріальна гіпертензія відсутня), огляд слизових оболонок показав наявність ангіокератом. Завдяки танDEM-ній мас-спектрометрії встановлено значне підвищення рівня сфінголіпиду глоботріазилсфінгозину (Lyso-GB3). Визначення послідовності ДНК дозволило виявити патологічну делецію в гені GLA, що підтверджує діагноз хвороби Фабрі.

Отже, встановлено етіологію інсульту в молодому віці. У цьому контексті спікер сформулював власний перелік нозологій для диференційного діагнозу інсульту в таких пацієнтів: кардіогенна емболія, дисекція церебральної артерії, васкуліт, вживання наркотиків, тромбофілії генетичні хвороби:

синдром церебральної автосомно-домінантної/рецесивної артеріопатії з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією (CADASIL/CARASIL), мітохондріальна енцефалопатія, лактатацидоз, інсультподібні епізоди (MELAS), хвороба Фабрі.

Детально було розглянуто хворобу Фабрі – рідкісне рецесивне генетичне захворювання, зчеплене із X-хромосою, що належить до патологій лізосомального накопичення. Причиною розвитку є недостатня активність гена GLA, який кодує фермент  $\alpha$ -галактозидазу А ( $\alpha$ -GAL A), що призводить до накопичення глоботріазилсфінгозину в різних органах і тканинах: шкірі, очях, мозку, нирках, серці, периферичних нервах. Типовими є поява симптомів у ранньому віці та мультисистемне ураження (Tuttolomondo et al., 2013).

Як зрозуміло із клінічного випадку, ішемічний інсульт – часте ускладнення хвороби Фабрі. Серед пацієнтів із підтвердженим діагнозом вони зареєстровані у 13%, утім, чи безпечний тромболізис у таких хворих – невідомо. Інсульт може бути першим задокументованим проявом хвороби Фабрі.

У зв'язку з поліорганністю ураження клінічні прояви хвороби Фабрі в дорослих включають такі:

1. Ураження очей: помутніння рогівки, «закручена»/«спичеподібна» пляма на рогівці, «сарделькоподібні» і значно розширені судини (Samiy, 2008).
2. Зміни обличчя: утоплений лоб, густі брови, стовщені надбрівні дуги, широке перенісся, грушоподібний ніс, повні губи, деформовані вушні раковини, прогнатизм (Zampetti et al., 2012).
3. Ангіокератоми: червонуваті з фіолетовим відтінком висипання на шкірі, що не бліднуть при натисканні й варіюють за діаметром, типова локалізація – від пупка до ділянки стегна.
4. Телеангіектазії: виникають на ділянках шкіри, що зазнають сонячного впливу, – обличчя та шиї (Orteu et al., 2007; Zampetti et al., 2012).
5. Гіпогідроз: сухість шкіри, непереносимість спеки, холоду і фізичних навантажень.
6. Порушення моторики шлунково-кишкового тракту: спастичний біль, діарея, метеоризм, нудота.

Табл. 1. Стадії перебігу хвороби Фабрі

| Стадія хвороби | Нирки                                                                                                                    | Серце                                                                                                                                          | Мозок                                                                                                                                         |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Первинна       | Накопичення GL-3 у васкулярному ендотелії, структурах нефрона                                                            | Накопичення GL-3 у васкулярному ендотелії, кардіоміоцитах                                                                                      | Накопичення GL-3 у васкулярному ендотелії, клітинах гладких м'язів та нейронах автономної нервової системи                                    |
| Вторинна       | Протеїнурія, гіпертрофія подоцитів, гломерулосклероз, атрофія каналців, фіброзно-кистозне ремоделювання ниркової тканини | Дисфункція синусного вузла та провідникової системи, концентричне ремоделювання та гіпертрофія, ендокардіальний фіброз, недостатність клапанів | Наслідки церебральної ішемії, втрата нейронів, при нейровізуалізації виявляються білі вогнища – відкладання депозитів GL-3                    |
| Третинна       | Хронічна хвороба нирок, хронічна ниркова недостатність, термінальна уремія                                               | Інфаркт міокарда, серцева недостатність                                                                                                        | Розвиток ішемічних інсультів у молодому віці, транзиторні ішемічні атаки, крововиливи в мозок унаслідок розриву аневризматично змінених судин |

Табл. 2. Симптоматична терапія при хворобі Фабрі

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

7. Патологія нирок: зменшення швидкості клубочкової фільтрації, протеїнурія, хронічна хвороба нирок.

8. Ранні інсульти, транзиторні ішемічні атаки.

9. Периферична невропатія: хронічний біль, больові кризи, парестезії, порушення чутливості.

10. Кардіальні симптоми: серцеві аритмії, порушення провідності, дисфункція клапанів, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, інфаркт міокарда, серцева недостатність, раптова смерть.

11. Порушення слуху, тинітус.

12. Психічні розлади (депресія).

13. Стомлованість (Eng et al., 2006).

Характерним для хвороби Фабрі є периферичний невропатичний біль – невропатія дрібних волокон Фабрі, що спричинено дисфункцією нейронів маломієлінізованих і немієлінізованих нервових волокон. Доповідач зазначив, що виділяють два основні типи больового синдрому:

- хронічний пекучий, ниючий біль, локалізований у долонних поверхнях кистей і підшовних поверхнях стоп; такі акропарестезії відчуються як печіння та/або поколювання, супроводжуються болем та неприємними відчуттями;
- кризи Фабрі характеризуються інтенсивним, нестерпним, виснажливим болем у кистях і стопах, що іррадіює проксимально; стан епізодичний, триває від хвилин до декількох тижнів, не купірується введенням наркотичних анальгетиків; тригерами є зміна температури тіла, фізичні навантаження, втома, стрес, зміни погоди (Schiffmann, Scott, 2002; Möller, Jensen, 2007).

До інших проявів невропатії тонких волокон відносять дисфункцію вегетативної нервової системи (Cable et al., 1982): гіпогідроз, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, продукції слини, слізної рідини, мозкового кровопостачання, ортостатичну гіпотензію.

Ю.В. Фломін наголосив на дефіциті інформації щодо хвороби Фабрі серед лікарів, адже час від маніфестації до постановки діагнозу становить в середньому 15 років у чоловіків та 18 років у жінок. При підозрі на хворобу Фабрі необхідно провести: визначення ферментної активності  $\alpha$ -GAL A в лейкоцитах, плазмі, сухих плямах крові (DBS) та молекулярно-генетичний аналіз (Desnick et al., 2003; Oqvist et al., 2009; Wilcox et al., 2008). Важливим фактом є доступність ферментної та молекулярно-генетичної діагностики (при зниженні активності ферменту) хвороби Фабрі, яку проводять в ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories (Австрія) завдяки підтримці ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Терапевтична допомога пацієнтам з орфаними захворюваннями організована компанією Sanofi Genzyme та підкріплена державними закупівлями. Патогенетичне лікування включає призначення ферментозамісної терапії (ФЗТ), зокрема препаратом Фабразим®\* (агалсидида бета). До слова, Sanofi Genzyme забезпечує 4 дорослих пацієнтів із хворобою Фабрі за рахунок власної гуманітарної програми.

Оптимальне лікування також включає симптоматичні методи, фармакотерапію (знеболювальні, гіпотензивні засоби, антидепресанти), діаліз, трансплантацію нирок, встановлення штучного водія ритму (Eng et al., 2006).

## Больові феномени хвороби Фабрі



Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, д. мед. н., професор **Михайло Михайлович Орос** поділився власним досвідом діагностики хвороби Фабрі на підставі клінічного випадку.

Пацієнт, 17 років, скаржився на виразний пекучий, нестерпний біль у стопах та кистях, періодичне виникнення суїцидальних думок унаслідок неможливості витримувати

інтенсивність больового синдрому, додатково зазначав періодичну сухість кистей рук. У пацієнта було діагностовано хворобу Фабрі.

У таблиці 1 наведено стадії перебігу хвороби Фабрі. Також професор представив перелік клінічних ознак, що можуть допомогти лікареві запідозрити хворобу Фабрі та обстежити пацієнта на предмет її наявності.

Окрім того, пан Михайло рекомендував власний перелік нозологій диференційного пошуку при виявленні зазначених клінічних ознак:

- ревматоїдний артрит, васкуліти, гостра ревматична лихоманка (біль, лихоманка);
- синдром хронічної втоми (ангіокератоми);
- поліневрити;
- поліміозит;
- розсіяний склероз (виявлення білих вогнищ при нейровізуалізації);
- демієлінізувальна поліневропатія;
- кардіоміопатія, кардит;
- системний червоний вовчак;
- гострий апендицит (інтенсивний абдомінальний біль);
- гломеруло- та тубулопатія;
- лізосомні хвороби накопичення (хвороба Фабрі);
- ураження рогівки при тривалому прийманні амідарону (здатен накопичуватися в лізосомах та блокувати  $\alpha$ -галактозидазу);
- силікоз (ураження нирок).

Обґрунтування необхідності своєчасного виявлення хвороби Фабрі полягає у наявності та доступності патогенетичної ФЗТ, що дозволяє рятувати життя пацієнтів за умови раннього призначення препаратів:

- агалсидида альфа у дозі 0,2 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні;
- агалсидида бета по 1 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні.

Ефективність ФЗТ у чоловіків і жінок є приблизно однаковою. Крім того, через наявність у жінок залишкової активності ферменту в них рідше продукуються антитіла до препарату ФЗТ. При лікуванні дітей застосовують препарат у тій самій дозі, що й у дорослих – 1 мг/кг кожні два тижні.

У дослідженнях доведено, що лікування препаратом Фабразим® сприяє зменшенню розміру серця, поліпшує серцеву функцію та підвищує толерантність до фізичного навантаження (Weidemann et al., 2009; Spinelli et al. 2004; Beer et al., 2006; Breunig et al., 2006; Kallioikoski et al., 2006; Imbriaco et al., 2009; Biero et al. 2006; Strotmann et al., 2007).

Додатково підтверджено вплив препарату Фабразим® на інші клінічні прояви. Так, він знижує виразність больового синдрому (Eng et al., 2001; Germain et al., 2007; Wilcox et al., 2004; Hilz et al., 2004; Breunig et al., 2006); зменшує скарги з боку шлунково-кишкового тракту (Guffon et al., 2004; Banikazemi et al., 2005; Wraith et al., 2008); поліпшує відвідуваність школи дітьми (Wraith et al., 2008); підвищує 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).

Насамкінець професор М.М. Орос зазначив, що раннє лікування допомагає запобігти накопиченню ліпідів, прогресуванню хвороби та незворотному ураженню органів. Безоплатна діагностика надає можливість раннього виявлення хворих, незалежно від соціального статусу та фінансового забезпечення, а благодійне забезпечення компанією «Санофі» патогенетичної терапії препаратом Фабразим® є безпечною та ефективною можливістю рятувати життя пацієнтів із хворобою Фабрі.

Підготувала **Маргарита Марчук**



\* 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 Фабрі<sup>1</sup>:



ЛІКУЙТЕ ХВОРОБУ  
ФАБРІ У ДОЗУВАННІ

1 мг/кг

КОЖНІ  
2 ТИЖНІ

- 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.** Небезпечно для життя підвищена чутливість (анафілактоїдна 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 (h-GAL) 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(2)  
23 грудня 2019 року

Даний матеріал підготовлено на основі матеріалу SAGLB.FABR.17.01.0057a. Всі права на зміст матеріалу (включно з правами на фотозображення) захищені та належать Genzyme Corporation.