ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

УДК 616-056.7-071:575.224(574) Поступил в редакцию 24.12.22.
МРНТИ 76.03.39 Принято к публикации 01.03.23.
DOI: 10.53065/kaznmu.2023.43.21.008

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ФАБРИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

МАШКУНОВА О.В.[1,2], АБДИЛЬДАЕВ М.Ш.[1], ӘБДЕНОВ Б.С.[1], БЕКМАМБЕТОВ Ж.С.[1], ЖУМАЖИЕВА А.Ж.[1]

[1]АО «Казахский национальный медицинский университет» имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы
[2]АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», г. Алматы

Аннотация

Введение. Болезнь Фабри – Андерсена (БФ) – орфанное, тяжело протекающее заболевание, имеющее схожие симптомы с ревматологической, кардиологической, нефро- и неврологической патологией. Полиморфизм симптомов резко затрудняет диагностику данного заболевания, часто допускаются диагностические ошибки. Необходимо, чтобы болезнь Фабри всегда держали в уме клиницисты при постановке диагноза. Более того, заболевание часто диагностируется с большим опозданием (спустя 10 и более лет с момента появления симптомов).

Цель: провести ретроспективный и проспективный анализ случаев болезни Фабри, находящихся на лечении.

Материалы и методы: Анализ проведен на основе 18 клинических случаев пациентов с болезнью Фабри, лечившихся в НИИК и ВБ с 2019 по 2022 годы. Использовались скрининговые, клинические, лабораторные и молекулярно-генетические методы диагностики, включая диализный и семейный скрининг, а также определение активности фермента α-ГА и концентрации Lyso-GB3.

Результаты: Большинство пациентов (61,1%) были мужского пола. Средний возраст составил 47 лет. Диагноз чаще всего ставился на основании семейного скрининга (78% случаев). Обнаружены различные мутации гена GLA, преимущественно у мужчин наблюдалось снижение активности α-галактозидазы. Клинические проявления включали суставной синдром (77,7% случаев), ангиокератомы, поражение сердца, нервной системы и почек.

Выводы: Диагноз болезни Фабри в Казахстане чаще всего устанавливается через семейный скрининг, с преобладанием атипичных форм заболевания. Наблюдается высокая частота суставных симптомов, особенно при наблюдении пациентов ревматологами. Большинство пациентов получают фермент-заместительную терапию с хорошей переносимостью. Результаты исследования подчеркивают необходимость повышения осведомленности врачей о болезни Фабри

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

для улучшения ранней диагностики и профилактики развития осложнений, улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: болезнь Фабри, наследственное заболевание, глоботриаозилцерамид, глоботриаозилсфингозин, мультисистемность, агалсидаза альфа.

Введение. Болезнь Фабри – орфанное, прогрессирующее, наследственное Х-сцепленное заболевание, характеризующееся накоплением гликофосфолипидов в лизосомах различных клеток вследствие мутации гена лизосомального фермента α-галактозидазы А (α-ГА). В общей популяции распространенность БФ составляет 1:40 000 [1]. Главной в этиологии болезни Фабри является мутация гена GLA, который расположен на Х-хромосоме и отвечает за синтез α-галактозидазы А (α-ГА). В результате мутации снижается активность данного фермента и происходит накопление гликосфинголипидов, включая глоботриаозилцерамида (Gb3) и глоботриаозилсфингозина (лизо-Gb3) в органах и тканях [2].

Основные клиническими проявлениями БФ являются: поражение нервной системы (полинейропатия в виде акропарестезии, острое нарушение кровообращения по ишемическому типу), поражение сердца (гипертрофия левого желудочка с развитием гипертрофической кардиомиопатии, дисфункции клапанов и нарушение проводимости), почек с развитием терминальной почечной недостаточности (ХБП), гипогидроз вплоть до ангидроза, поражение органа зрения в виде вихревидной кератопатии, ЛОРорганов с развитием сенсорной тугоухости, скелетно-мышечные расстройства в виде полиартралгий, миалгий (суставной синдром), кожные - ангиокератомы. Мультисистемность поражения и наличие болей в суставах, за которые принимают акропарестезии, приводят к ошибочным ревматологическим диагнозам [3]. Ангиокератомы – маленькие узелки темно-красного цвета мягкой консистенции. Могут располагаться на разных участках кожи, но преобладают на передней брюшной стенке, в особенности внутри или вокруг пупка, на губах, верхних конечностях, вдоль позвоночника, ягодицах, вместе с этим встречаются и на слизистых оболочках, особенно на слизистой полости рта и половых органов. Гликосфинголипиды могут накапливаться в паренхиме почек, вызывая ХБП. Нефропатия при БФ первоначально проявляется альбуминурией без яркой клинической картины ипрогрессирует со временем до терминальной почечной недостаточности с необходимостью проведения заместительной почечной терапии, развитием вторичной ренальной анемии и вторичной артериальной гипертензии [4]. Поражение нервной системы преимущественно проявляется периферической полинейропатией по типу жгучих акропарестезий, т.е. нарушением чувствительности. Каверзность данного симптома заключается в том, что его легко спутать с суставным синдромом. Визуально, равно как и на рентгенографии деформации и деструкции суставов отсутствуют, есть только местная гиперемия коленных суставов и локальная болезненность без костно-суставной патологии по данным инструментальных исследований. Боли в суставах были локализованы симметрично в коленных суставах, суставах кистей рук, голеностопных суставах. При болезни Фабри, протекающей с

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

истинным суставным синдромом, возможны признаки воспаления в лабораторных данных, но не типично припухание пораженных суставах и не типична утренняя скованность, как при ревматоидном артрите и остеоартрозе [3].

В клинической картине классической формы БФ особое значение имеют патологии сердца и наиболее часто из них встречается гипертрофическая кардиомиопатия левого желудочка (у всех пациентов старше 45 лет), дисфункции клапанов и нарушение проводимости [5]. Гипогидроз развивается из-за кумуляции гликосфинголипидов в потовых железах. Потоотделение нарушается уже в детском или подростковом возрасте. При этом неспособность организма охладиться путем выделения пота обусловливает непереносимость жары.

Выделяют классический (ранний) и атипичный (поздний) варианты данной болезни. Классический вариант проявляется с детского возраста и у лиц мужского пола, характеризуется быстрым прогрессированием и поражением жизненно важных внутренних органов с осложнениями, несовместимыми с жизнью [6]. В данном случае выявляются нонсенс мутации либо миссенс мутации, которые приводят к полному или частичному отсутствию активности фермента α-галактозидазы А. Поздний вариант в основном поражает сердце и вызван миссенс мутациями p.N215S, p.F113L и IVS4+919G>A с сохранением остаточной активности фермента αГА [7]. Ввиду значительной гетерогенности заболевания, в диагностике болезни Фабри принимают участие многие специалисты: от врачей общей практики до ревматологов, нефрологов, кардиологов, невропатологов, дерматологов, офтальмологов и ЛОР-врачей.

На сегодняшний день существует специфическая патогенетическая фермент-заместительная терапия (ФЗТ) болезни Фабри – препарат агалсидаза - альфа (рекомбинантная человеческая альфа-галактозидаза) и препарат агалсидаза - бета (производится из линии клеток китайского хомячка). ФЗТ замедляет прогрессирование болезни Фабри, однако не способна полностью ее излечить. ФЗТ улучшает качество жизни больных, уменьшает нейропатическую боль, тормозит поражение сердца, почек и ЦНС [8,9]. ФЗТ сочетается с противовирусными препаратами и может проводиться на фоне диализа при поражении почек [10]. Исследований на тему разницы эффективности препаратов агалсидаза - альфа и агалсидаза - бета также недостаточно. Откровенных различий между ними нами не обнаружено [11].

Цель исследования - впервые в Республике Казахстан провести ретроспективный и проспективный анализ случаев болезни Фабри, находящихся на лечении в НИИК и ВБ МЗ РК.

Задачи исследования:

1. Описать клинические особенности болезни Фабри в Казахстанской популяции пациентов.
2. Выявить ведущие синдромы в течении классических и атипичных форм.
3. Оценить переносимость фермент-заместительной терапии.
4. Повысить осведомленность и настороженность врачей всех специальностей по БФ.

Материалы и методы исследования. Проанализировано18 клинических случаев пациентов, получавших лечение в НИИК и ВБ с 2019 по 2022 год (таблица 1).

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

В диагностике БФ применялись скрининговые, клинические, лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные методы исследования: выявление при обращении пациента с имеющимися жалобами к врачу и путем дифференциальной диагностики выясняется наличие заболевания; диализный скрининг выявляет заболевание при проведении диализа у больных с ХБП; семейный скрининг проводится при выявлении у одного из членов семьи подтвержденного диагноза БФ.

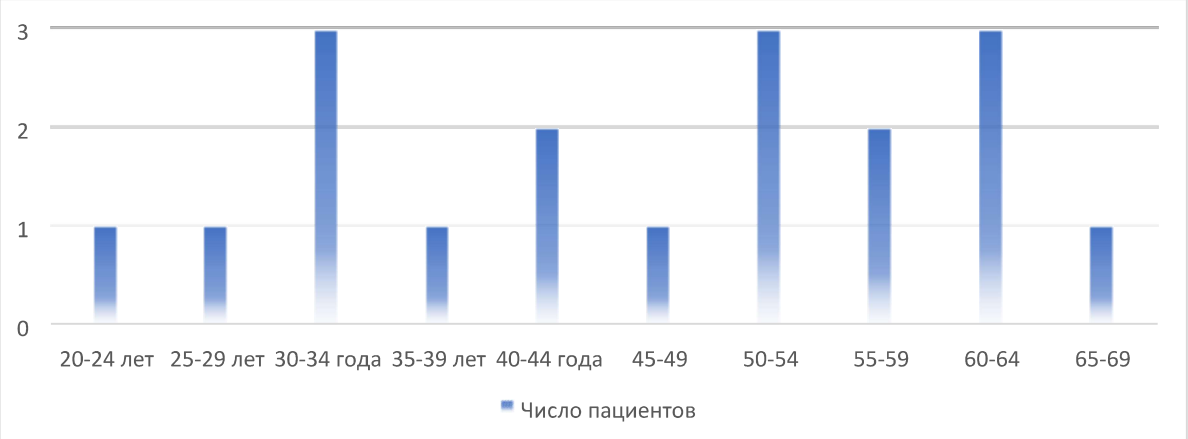
Таблица 1 -Клиническая характеристика пациентов

Количество пациентов	Ж	М	Средний возраст	Среднийьвозраст Постановки диагноза	Метод выявляемости болезни Фабри		
					Диализный скрининг	Семейный Скрининг	При обращении
18	7(39%)	11 (61%)	47 (мин. 21, макс. 69)	42 (мин 19, макс 68)	3 (17%)	14 (78%)	1 (5%)

Молекулярно-генетические методы исследования включали:

1. Определение активности фермента α-ГА в сухих пятнах крови – DBS - метод, которые высушены на фильтровальной бумаге или в лейкоцитах крови. Для интерпретации учитывалось, что, для мужчин данный анализ будет информативен, у женщин показатель может быть в норме [12].
2. Молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации гена GLA. Мутации выявлялись методом секвенирования экзонов и приэкзонных участков интронов по Сэгнеру (метод обрыва цепи).
3. Определение концентрации Lyso-GB3 в пятнах высушенной крови или плазме. Процедуру проводят до начала терапии для определения изначальной концентрации и в течение терапии, используя как маркер эффективности проводимого лечения [13].

Результаты. В данной работе были проанализированы клинические проявления болезни Фабри у 18 пациентов, получавших лечение в НИИК и ВБ. Мужской пол преобладает над женским (11 пациентов мужского пола (61,1%) и 7 пациентов женского пола (38,9%)). Средний возраст пациентов составил 47 лет (рисунок 1).



ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

Рисунок 1 - Распределение пациентов по возрасту на момент подтверждения диагноза.

Среди обследованных было 3 пробанда (17%), у которых выявили патологические мутации на БФ в диализных центрах, у 14 (78%) пациентов диагноз был поставлен на основании семейного скрининга у родственников диализных пациентов, одному пациенту (5%) выставлен диагноз БФ на основании клинической картины во время нахождения на стационарном лечении в НИИК и ВБ МЗ РК. Медиана возраста к моменту подтверждения диагноза болезни Фабри среди всей выборки составила 42,2 года. У всех пациентов подтверждение диагноза проводилось путем молекулярногенетического исследования. У 12 пациентов (66,6%) заболевание было диагностировано до 40 лет. У 6 пациентов (33,3%) заболевание проявилось после 50 лет жизни.

У всех пациентов были обнаружены различные мутации гена GLA. У всех пациентов мужского пола зарегистрировано снижение активности альфа-галактозидазы. У 4 пациентов-женщин уровень данного фермента оставался в пределах допустимой нормы. Диагноз болезни Фабри подозревался у пациентов при наличии характерных клинических проявлений. В таблице 2 представлены клинические проявления у пациентов с болезнью Фабри.

Таблица 2 - Распространенность клинических проявлений болезни Фабри.

№	Клиническое проявление	Общее количество	Частота среди мужчин	Частота среди женщин
1	Суставной синдром	14 (77,7%)	9	5
2	Ангиокератомы	14 (77,7%)	8	6
3	Поражение сердца	12 (66,6%)	8	4
4	Синдром Рейно	2 (11,1%)	1	1
5	Поражение нервной системы	13 (72,2%)	8	5
6	Поражение почек	9 (50%)	5	4
7	Гипогидроз	12 (66,6%)	8	4
8	Вихревая кератопатия	2 (11,1%)	1	1

Суставной синдром описан у 14 из 18 пациентов во всей выборке (77,7%). У 11 человек поставлен диагноз полиартралгии, у 3 – полиартралгии совместно с оссалгией и миалгией. При этом из данных случаев 5 пациентов женского пола и 9 пациентов мужского пола. Один из наиболее ранних симптомов – ангиокератомы – описан у 14 пациентов (77,7%), из них у 11 пациентов ангиокератомы были единичны, а у 3 наблюдались диссеминированно по всему телу. По данному признаку мужской пол так

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

же преобладал (8 пациентов-мужчин и 6 пациентов-женщин). Поражение сердца наблюдалось у 12 пациентов (66,6%), среди них 8 – мужского пола и 4 – женского пола. Среди них гипертрофия левого желудочка сердца имелась у 7 пациентов, помимо этого, выявлены 1 случай желудочковой экстрасистолии, 4 случая митральной недостаточности с регургитацией 1 степени, 1 случай аортальной недостаточности с регургитацией 1 степени и 5 случаев артериальной гипертензии 3 ст., риск 4. Все случаи поражения сердца тщательно изучались на предмет специфичности поражения при БФ с учетом коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Синдром Рейно был определен у 2 пациентов (10,5%), у одной женщины и одного мужчины.

На рисунке 2 представлен график частоты встречаемости симптомов болезни Фабри. Как видно из рисунка 2, нервная система была затронута у 13 пациентов (72,2%), у 5 женщин и 8 мужчин. У 8 пациентов зарегистрировано проявление полинейропатии в виде акропарестезий, в 5 случаях поставлена дисциркуляторная энцефалопатия и в 1 случае выявлены когнитивные нарушения. У 1 пациента произошло раннее ОНМК по ишемическому типу.

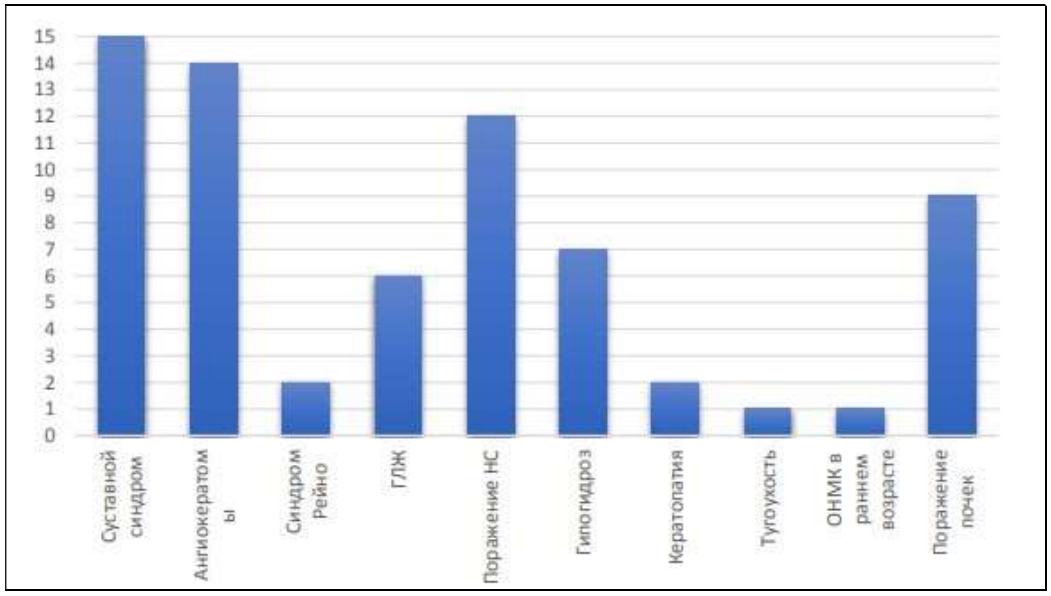


Рисунок 2 - Частота встречаемости симптомов болезни Фабри

Поражение почек обнаружено в 9 из 18 случаев (50%), из них 4 пациента женского пола и 5 пациентов мужского пола. У всех пациентов диагностирована ХБП 1-5 стадий. Гипогидроз выявлен у 12 пациентов (66,6%), среди них 8 мужчин и 4 женщин. Вихревая кератопатия диагностирована в 2 случаях (11,1%) у 1 пациента мужского пола и 1 пациента женского пола.

Анализ распространенности клинических проявлений при болезни Фабри в сравнении с классической и атипичной формами продемонстрировал наличие всех характерных проявлений у пациентов с классической формой, в то же время при атипичной форме суставной синдром встречался в 71,4 %, ангиокератомы в – 71,4 %, полинейропатия – в 69,2%, ГЛЖ – в 75 %, ХБП – в 77,7%, гипогидроз – в 75% (таблица 3).

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

Таблица 3 - Распространенность клинических проявлений при классической и атипичной формах БФ.

№	Ведущие синдромы	Классическая форма n=3	Атипичная форма n=15
1	Суставной синдром	3 (100%)	11 (73%)
2	Ангиокератомы	3 (100%)	11 (73%)
3	Полинейропатия (акропарестезии)	3 (100%)	10 (66%)
4	Гипертрофия левого желудочка	3 (100%)	9 (60%)
5	ХБП	3(100%)	6 (40%)
6	Гипогидроз	3 (100%)	9 (60%)

Также был проанализирован коморбидный фон: пациенты с артериальной гипертензией (в т.ч. симптоматической) – 5 (27,7%). Пациенты с сахарным диабетом (в т.ч. нарушением толерантности к глюкозе) – 2 (11,1%). Пациенты с гепатитом – 1 (5,5%). Пациенты с ИБС – 1 (5,5%). 16 пациентов получают на данный момент фермент - заместительную терапию (88,8%). Из всей выборки 2 пациентам назначена агалсидаза бета, 14 пациентов применяют агалсидазу альфа. Одна пациентка с хронический гепатитом В получает ФЗТ вместе с противовирусными препаратами и ее состояние улучшилось. У двух пациентов наблюдалась непереносимость ФЗТ в виде инфузионной реакции: у одного пациента на агалсидазу-альфа, у одного на агалсидазу – бета. Инфузионные реакции в виде лихорадочного озноба, тремора, тошноты и рвоты произошли на 4-5 инфузии, не смотря на премедикацию дексаметазоном. Это потребовало перевода их соответственно с агалсидазы бета на агалсидазу альфа и наоборот. Краткосрочная эффективность применения ФЗТ в течение от 3-12 месяцев демонстрирует отсутствие отрицательной клинической динамики за наблюдаемый период.

Обсуждение. Таким образом, БФ может иметь различные клинические проявления с поражением почек, нервной, сердечно-сосудистой системой, скелетно-мышечными и кожными проявлениями. За счет большого разнообразия клинических проявлений, болезнь Фабри может ошибочно диагностироваться как иные ревматологические заболевания.

Первостепенное значение для нашей работы представляет наличие у пациентов костно-мышечных проявлениях суставного синдрома. Среди 18 случаев он описан у 14 пациентов (77,7%). Такой высокий процент встречаемости суставного синдрома связан с наблюдением пациентов преимущественно врачами ревматологического профиля, и соответственно, более детально собираемым анамнезом и лучшей выявляемостью этих проявлений. Однако в исследовании российских ученых С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, А.С. Моисеев, Е.А. Коровушкина, В.В. Фомин от 2018 года [3] указано, что суставной синдром наблюдался у 6 из 82 пациентов (7,3%), проявляясь характерными болями в суставах, лихорадкой и повышением СОЭ, что указывает на вариабельность данного симптома в различных популяциях. В том же исследовании

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

рассматривается вопрос о поиске болезни Фабри в случаях суставного синдрома с лихорадкой неясного происхождения [3].

Представленный ниже клинический случай пациента с выставленным предварительным диагнозом ревматоидный артрит РА демонстрирует важность дифференциальной диагностики суставного синдрома и консультации ревматолога на предмет причин болей в суставах.

Пациент 56 лет, мужчина, жалобы на боли в обоих коленных суставах, утреннюю скованность в лучезапястных суставах, головные боли, шум в ушах, чувство онемения на нижних конечностях и общую слабость. После обращения к врачу общей практики, на основании артралгий, симметричности поражения, утренней скованности, серо негативности, увеличения СРБ до 6,7 мг/мл был выставлен первоначальный диагноз «серонегативный ревматоидный полиартрит» без четких критериев ревматоидного артрита, отсутствия характерных изменений на рентгенографии в виде эрозивного поражения. Ревматолог, с учетом отсутствия диагностических критериев РА, наличия ангидраза, наличия у пациента ангиокератом, акропарестезий, которые были приняты за артрит, семейного скрининга с обнаружением члена семьи на заместительной почечной терапии с дальнейшим подтверждением позитивности по наличию генетических мутаций на БФ, диагноз РА был снят в пользу БФ. Все скелетно-мышечные и неврологические проявления расценены как проявления БФ. 15.03.2021 года был поставлен диагноз БФ и назначено лечение агалсидазой альфа.

В клинической картине классической формы БФ особое значение имеют патология сердца. По данным исследования Мэри Н. Шепард [5] из больницы «Royal Brompton», Лондон, Великобритания, 60% больных с классической формой БФ имеют патологические изменения со стороны сердца в виде ГЛЖ, гипертрофической кардиомиопатии, дисфункции клапанов и нарушения проводимости. В исследуемой выборке поражение сердца наблюдалось у 12 пациентов (66,6%), что практически схоже с результатом исследователя из Лондона. При этом важно провести тщательную дифференциальную диагностику ГЛЖ и наличие гипертрофической кардиомиопатии при других кардиологических заболеваниях: ИБС, артериальной гипертензии, наследственной семейной гипертрофической кардиомиопатией [5].

Так, одним из кейсов в нашем исследовании была пациентка 64 лет с подъемами АД до 220/110 мм. рт. ст. Изначально, в феврале 2021 года она лечилась с диагнозом ИБС, ХСН ФК2, АГ 3 стадии риск 4. В мае 2021 г. сдала анализы на болезнь Фабри и диагноз подтвердился, биомаркер lysoGB3 в норме. По результатам инструментальных исследований (ЭКГ и ЭхоКг) - ГЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ по 2 типу, небольшая дилатация ЛП, уплотнение аорты. Данный кейс наглядно показывает всю сложность дифференциальной диагностики между ГЛЖ при АГ и ГЛЖ при болезни Фабри, когда между первым и окончательным диагнозом может пройти более 4 месяцев. Окончательным диагностическим инструментом для подтверждения этиологии ГЛЖ являются МРТ с сердца с гадолинием и биопсия миокарда, где можно обнаружить наличие субстрата в виде отложения глоботриазилцерамидов [5,14].

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

К одним из ранних признаков болезни Фабри относится поражение нервной системы, которое наблюдалось у 13 пациентов (72,2%). Преимущественно это проявлялось полинейропатией, т.е. нарушением чувствительности, жгучими акропарестезиями. У одного пациента произошло острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Такой уровень встречаемости обсуждался в аналогичных статьях ученых Российской Федерации Е.И. Кимельфельда, Е.А. Кольцовой, В.В. Гудковой, Л.В. Стаховской [15]. К примеру, в исследовании от 2020 года приводятся данные, что патология нервной системы встречалась в 80% случаев и у мужчин, и у женщин. Самым ярким клиническим проявлением выступала нейропатическая боль с выраженностью от акропарестезий, до нейропатических кризов, а также страдала поверхностная чувствительность. Также указывается, что нейропатические кризы иногда могут сопровождаться болью в суставах, повышением СОЭ и лихорадкой, что может приводить к ошибочным диагнозам [15]. Сложность в вопросе данного симптома заключается в том, что его легко спутать с суставным синдромом визуально. У вышеуказанного пациента болезнь Фабри была выявлена в 2021 году в возрасте 59 лет. Ее беспокоили боли в коленных, лучезапястных и локтевых суставах, боли в пояснице, боли в области сердца, головные боли, повышение АД до 160/100 мм.рт.ст., быстрая утомляемость. Более 10 лет страдает артериальной гипертензией. Болезнь Фабри была выявлена у родного сына пациентки, сама она была обследована в декабре 2021г. – гетерозиготная мутация в гене GLA. Визуально деформации суставов не была, только местная гиперемия коленных суставов и локальная болезненность. Однако, что важно, на рентгенографии никакой костносуставной патологии не было выявлено. Таким образом, боли в суставах могут ошибочно трактоваться как проявление суставного синдрома, хотя на самом деле это достаточно распространенное проявление именно нейропатии [8]. Помимо этого, гликолипиды могут накапливаться и в паренхиме почек. Поражение почек наблюдалось у 9 из 18 пациентов (50%). В многочисленных исследованиях зарубежных ученых патология почек является одним из наиболее распространенных проявлений болезни Фабри. Наши данные соответствуют мировым данным и составили также около 50% пациентов, которым диагностирована ХБП, СКФ составила от 110 мл/мин при наличии альбуминурии, минимального нефритического синдрома, а минимальная - 5 мл/мин, терминальная стадия почечной недостаточности наблюдалась у 3-х пациентов, находящихся на ЗПТ. Нефропатия первоначально практически у всех пациентов проявлялась альбуминурией, без яркой клинической картины и неизменно прогрессировала со временем, в частности приводила к развитию у пациентов вторичной ренальной анемии и вторичной артериальной гипертензии. У 2 пациентов на момент выявления уже была поставлена терминальная стадия ХБП (СКФ 9 и 5 мл/мин соответственно).

Выводы:

1. Диагноз БФ у 17% был выставлен на основании диализного скрининга, у 78% на основании семейного скрининга, у 5% - при обращении.
2. Преобладают атипичные формы 15 пациентов (83%), классические формы – 3 пациента (17%). При классической форме – ведущие синдромы: суставной

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

синдром, поражение сердца и поражение почек наблюдались у 100% пациентов. При атипичной форме – ведущие синдромы: в виде суставного синдрома 73%, агниокератом 73%, полинейропатии 63%, поражение сердца 60%.

3. Большая выявляемость скелетно-мышечных проявлений в виде артралгий, миалгий, оссалгий связана с ведением пациентов с болезнью Фабри ревматологами.
4. 16 пациентов (89%) пациентов получают ФЗТ, из них 14 пациентов (87.5%) – агалсидазу альфа, 2 пациента (12.5%) агалсидазу бета. Удовлетворительная переносимость - 14 пациентов (87.5%). Инфузионные реакции – у 2 пациентов (12.5%), из них 1 - переключен на агалсидазу – альфа, и 1 переключен на агалсидазу бета.
5. Низкий процент диагностики БФ при обращении обусловлен низкой осведомленностью медицинских работников об орфанных заболеваниях и симптомах БФ, что приводит к поздней диагностике, развитию осложнений, снижению качества жизни, сокращению продолжительности и летальным исходам.
6. Результаты данного исследования способствуют улучшению ранней диагностики БФ и повышают настороженность врачей всех специальностей по отношению к данному орфанному заболеванию.

Болезнь Фабри – орфанное наследственное заболевание. Клиническая мультисистемность затрудняет диагностику данного заболевания. В Республике Казахстан более пяти лет проводятся активные клинические исследования по выявляемости болезни Фабри и образовательные программы по повышению осведомленности про болезнь Фабри среди медицинских работников. Итогом этой работы, которая ведется на базе научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней стало обнаружение болезни Фабри более, чем у 20 пациентов, внедрена в клиническую практику фермент-заместительная терапия. Первый в РК анализа случаев БФ позволит систематизировать полученные данные, улучшить подходы к диагностике и лечению БФ, улучшить осведомленность врачей в необходимости мультидисциплинарного подхода к проблемам орфанных заболеваний, предупредит фатальные осложнения при БФ, поражение органов и систем, улучшит качество жизни пациентов с БФ.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Разработка концепции – Машкунова Ольга Васильевна

Исполнение – Абдильдаев Махкам Шакирович

Обработка результатов - Әбденов Берікбай Сағынғазыұлы

Научная интерпретация результатов – Бекмамбетов Жанат Салаватович

Написание статьи – Жумажиева Алтынай Жарқынқызы

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Matern, D. Gavrilov, D. Oglesbee, K. Raymond, P. Rinaldo, S. Tortorelli. Newborn screening for lyso- somal storage disorders. // Seminars in Perinatology. - 2015. -39 – p. 208 – 209.
2. I. Simonetta, A. Tuttolomondo, M. Daidone, A. Pinto. Biomarkers in Anderson-Fabry Disease. // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – 21(21). -p. 1-18
3. Болезнь Фабри в практике ревматолога. С.В.Моисеев, П.И.Новиков. // Клиническая фармакология и терапия. -2018. - 27(1) - с. 39-46
4. H. Abensur, M. Antonia Dos Reis. Renal involvement in Fabry Disease. // Brazilian Journal of Nephrology. – 2016. – 38(2). – p. 245-254
5. Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. // Cardiovascular Pathology. – 2011. – 20(1). – p. 8-14.
6. M. Arends, C. Wanner, D. Hughes, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2017. – 28(5). – p. 1631-1641
7. Pieroni M. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. -30(2). – с 6-16.
8. С.В.Моисеев, Е.А.Тао, А.С.Моисеев. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. - 30(3). – с. 351 стр.
9. В.В.Фомин. Ферментозаместительная терапия лизосомных болезней накопления. // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. - 25(4). – с. 5-6
10. П.И.Новиков. Лечение болезни Фабри. // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. - 25(4) – с. 63-70
11. М.В. Журавлева, Т.В.Химич, Ю.В.Гагарина, В.А.Котровский. Клинико-экономический анализ применения ферментозаместительной терапии при болезни Фабри. // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. -28(4). – с. 83-88 12. Болезнь Фабри.Ассоциация медицинских генетиков и Союз педиатров России. [Электронный ресурс]: [Клинические рекомендации.]. – 2019. – с.15-16
13. Linthorst G, Vedder A, Aerts J, Hollak C. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. // ClinicaChimica Acta. – 2005. – 353(1-2). – p. 201-203
14. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – 68(21). – p. 2554-2563
15. Е.И.Кимельфельд, Е.А.Кольцова. Поражение нервной системы при болезни Фабри. // Нервные болезни. - 2020. -2. –с.12-22

Сведения об авторах:

О. В. Машкунова, https://orcid.org/0000-0002-8548-8281; кандидат медицинских наук; ведущий консультант, ревматолог высшей категории АО НИИК и ВБ МЗ РК

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

(адрес: г. Алматы, ул. Айтеке би 120), профессор кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики внутренних болезней НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (адрес: г. Алматы, ул.Толе Би 94); Телефон: +77052093222;

М. Ш. Абдильдаев, https://orcid.org/0000-0003-2436-9454; студент 7 курса НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (адрес: г. Алматы, ул.Толе Би 94); Телефон: +77089138940;

Б. С. Әбденов, https://orcid.org/0000-0003-1466-5460; студент 7 курса НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (адрес: г. Алматы, ул.Толе Би 94); Телефон: +77753336887;

Ж. С. Бекмамбетов, https://orcid.org/0000-0002-3258-9580; студент 7 курса НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (адрес: г. Алматы, ул.Толе Би 94); Телефон: +77759285964;

А. Ж. Жумажиева, https://orcid.org/0000-0002-2546-8908; студентка 7 курса НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (адрес: г. Алматы, ул.Толе Би 94); Телефон: +77078583412;

Авторлар туралы мәліметтер:

О.В.Машкунова https://orcid.org/0000-0002-8548-8281; медицина ғылымдарының кандидаты; АҚ Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институттын (мекенжайы: Алматы қ., Әйтеке би көш. 120) жетекші консультанты, жоғары санатты ревматолог, АҚ С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық Университетінің ішкі аурулар пропедевтикасы курсы мен ішкі аурулар кафедрасының профессоры (мекенжайы: Алматы қаласы, Төле би көшесі, 94); Телефон: +77052093222;

М. Ш. Абдильдаев, https://orcid.org/0000-0003-2436-9454; АҚ С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық Университетінің 7 курс студенті (мекенжайы: Алматы қаласы, Төле би көшесі, 94); Телефон: +77089138940;

Б. С. Әбденов, https://orcid.org/0000-0003-1466-5460; АҚ С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық Университетінің 7 курс студенті (мекенжайы: Алматы қаласы, Төле би көшесі, 94); Телефон: +77753336887;

Ж. С. Бекмамбетов, https://orcid.org/0000-0002-3258-9580; АҚ С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық Университетінің 7 курс студенті (мекенжайы: Алматы қаласы, Төле би көшесі, 94); Телефон: +77759285964;

А. Ж. Жумажиева, https://orcid.org/0000-0002-2546-8908; АҚ С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық Университетінің 7 курс студенті (мекенжайы: Алматы қаласы, Төле би көшесі, 94); Телефон: +77078583412;

Information about authors:

[@]O. V. Mashkunova, https://orcid.org/0000-0002-8548-8281; candidate of medical sciences; lead consultant, rheumatologist of the highest category of Research Institute of Cardiology and Internal Diseases (address: Almaty, Aiteke bi st. 120), professor of the Department of Internal Diseases with a course of propaedeutics of internal diseases of

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (address: Almaty, Tole Bi st. 94); Phone: +77052093222;

M. Sh. Abdildayev , https://orcid.org/0000-0003-2436-9454; student of the 7th year of Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (address: Almaty, Tole Bi st. 94); Phone: +77089138940;

B. S. Abdenov, https://orcid.org/0000-0003-1466-5460; student of the 7th year of Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (address: Almaty, Tole Bi st. 94); Phone: +77753336887;

Zh. S. Bekmambetov, https://orcid.org/0000-0002-3258-9580; student of the 7th year of Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (address: Almaty, Tole Bi st. 94); Phone: +77759285964;

A. Zh. Zhumazhieva, https://orcid.org/0000-0002-2546-8908; student of the 7th year of Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (address: Almaty, Tole Bi st. 94); Phone: +77078583412;

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ФАБРИ АУРУЫМЕН СЫРҚАТТАНҒАН НАУҚАСТАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ.

О.В. МАШКУНОВА[1,2], М.Ш. АБДИЛЬДАЕВ[1], Б.С. ӘБДЕНОВ[1], Ж.С. БЕКМАМБЕТОВ[1], А.Ж. ЖУМАЖИЕВА[1]

[1]С.Д. Асфендияров атындағы «Қазақ Ұлттық Медициналық Университеті» КеАҚ, Алматы қ.

[2]«Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қ.

Түйіндеме

Кіріспе. Фабри-Андерсен ауруы (ФД) – ревматологиялық, кардиологиялық, нефро- және неврологиялық патологияларға ұқсас белгілері бар жетім, ауыр ауру. Симптомдардың полиморфизмі бұл аурудың диагнозын айтарлықтай қиындатады, диагностикалық қателер жиі жасалады. Диагноз қою кезінде дәрігер Фабри ауруын үнемі есте ұстауы маңызды. Сонымен қатар, ауру жиі өте кеш диагноз қойылады (симптомдар басталғаннан кейін 10 немесе одан да көп жыл).

Мақсаты: Фабри ауруының емделіп жатқан жағдайларына ретроспективті және перспективалық талдау жүргізу.

Материалдар мен әдістер: 2019 жылдан 2022 жылға дейін ҒЗИ және В.Б.да емделген Фабри ауруы бар науқастардың 18 клиникалық жағдайы негізінде талдау жүргізілді. Скрининг, клиникалық, зертханалық және молекулярлық-генетикалық диагностика әдістері, соның ішінде диализ және отбасылық скрининг, сондай-ақ α-НА ферментінің белсенділігі мен Лизо-ГБ3 концентрациясын анықтау қолданылды.

Нәтижелер: Пациенттердің көпшілігі (61,1%) ер адамдар. Орташа жасы 47 жасты құрады. Диагноз көбінесе отбасылық скрининг негізінде қойылады (78% жағдай). GLA генінің әртүрлі мутациялары анықталды, негізінен ерлерде α-галактозидаза белсенділігінің төмендеуі байқалды. Клиникалық көріністерге артикулярлық синдром (77,7% жағдайда), ангиокератомалар, жүректің, жүйке жүйесінің және бүйректің зақымдануы жатады.

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

Қорытынды: Қазақстанда Фабри ауруының диагностикасы аурудың атипті түрлерінің басым болуымен отбасылық скрининг арқылы анықталады. Артикулярлық белгілердің жоғары жиілігі байқалады, әсіресе пациенттер ревматологтардың бақылауында болған кезде. Пациенттердің көпшілігі жақсы төзімділікпен ферментті алмастыру терапиясын алады. Зерттеу нәтижелері ерте диагностиканы жақсарту және асқынулардың дамуын болдырмау және пациенттердің өмір сүру сапасын жақсарту үшін дәрігерлердің Фабри ауруы туралы хабардарлығын арттыру қажеттілігін көрсетеді.

Түйін сөздер: Фабри ауруы, тұқым қуалайтын ауру, глоботриаозилцерамид, глоботриаозилсфингозин, мультижүйелік, агалсидаза альфа.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH FABRY DISEASE IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN.

O.V. MASHKUNOVA[1,2], M.SH. ABDILDAYEV[1], B. S. ABDENOV[1], ZH.S. BEKMAMBETOV[1], A.ZH. ZHARQYNQYZY[1]

[1]JSC " Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty.

[2]JSC "Research Institute of Cardiology and Internal Diseases", Almaty.

Abstract

Introduction. Fabry–Andersen disease (FD) is an orphan, severe disease that has similar symptoms to rheumatological, cardiological, nephro- and neurological pathologies. The polymorphism of symptoms greatly complicates the diagnosis of this disease, and diagnostic errors are often made. It is important that Fabry disease is always kept in mind by clinicians when making a diagnosis. Moreover, the disease is often diagnosed very late (10 or more years after the onset of symptoms).

Objective: To conduct a retrospective and prospective analysis of cases of Fabry disease under treatment.

Materials and methods: The analysis was carried out on the basis of 18 clinical cases of patients with Fabry disease treated at the Research Institute and VB from 2019 to 2022. Screening, clinical, laboratory and molecular genetic diagnostic methods were used, including dialysis and family screening, as well as determination of α-HA enzyme activity and Lyso-GB3 concentration.

Results: The majority of patients (61.1%) were male. The average age was 47 years. The diagnosis was most often made on the basis of family screening (78% of cases). Various mutations of the GLA gene were discovered, mainly in men there was a decrease in α-galactosidase activity. Clinical manifestations included articular syndrome (77.7% of cases), angiokeratomas, damage to the heart, nervous system and kidneys.

Conclusions: The diagnosis of Fabry disease in Kazakhstan is most often established through family screening, with a predominance of atypical forms of the disease. There is a high incidence of articular symptoms, especially when patients are monitored by rheumatologists. Most patients receive enzyme replacement therapy with good tolerance. The study results highlight the need to increase physicians' awareness of Fabry disease to improve

ISSN 2524-0684 e-ISSN 2524-0692

early diagnosis and prevent the development of complications, and improve the quality of life of patients.

Key words: Fabry disease, hereditary disease, globotriaosylceramide, globotriaosylsphingosine, multisystemicity, agalsidase alfa.