



ОТ РЕДАКЦИИ

Ферментозаместительная терапия лизосомных болезней накопления

С.В. Моисеев, В.В. Фомин

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Лизосомные болезни накопления — это неоднородная группа наследственных заболеваний (около 50), которые характеризуются генетическими дефектами лизосомных ферментов, а также активаторных или транспортных белков. Дефицит фермента вызывает прогрессирующее накопление в лизосомах специфического субстрата (например, гликозаминогликанов, гликогена, сфинголипидов и др.), которое в конечном итоге приводит к нарушению функции клеток и органов. К лизосомным болезням накопления относятся мукополисахаридозы, сфинголипидозы, в частности болезни Фабри и Гоше, олигосахаридозы, гликогенозы и др. Хотя по отдельности все эти болезни встречаются редко, в целом их частота достигает 1 на 7000-8000 новорожденных [1]. Долгое время при лизосомных болезнях накопления проводили только симптоматическую терапию, однако в настоящее время при некоторых из них стала возможной заместительная терапия рекомбинантными ферментами. Подобные препараты включают в себя агалсидазу альфа и агалсидазу бета (болезнь Фабри), алглүоцеразу и имиглүоцеразу (болезнь Гоше), идурсульфазу, ларонидазу и галсульфазу (мукополисахаридозы разных типов). Возможности современной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) демонстрируют результаты опубликованного в этом номере журнала исследования С. Камрманн и соавт. из университета Майнца (Германия), которые применяли агалсидазу альфа (Рефлагал) в течение 10 (!) лет у 45 взрослых пациентов с болезнью Фабри.

Опыт изучения болезни Фабри в России пока ограничен. В настоящее время в нашей стране зарегистрировано около 100 таких пациентов, а ФЗТ получает

только небольшая часть из них, преимущественно в течение относительно короткого срока (не более 2-3 лет). С учетом распространенности болезни Фабри в популяции (1 случай на 50000-100000 населения) истинное число больных в нашей стране может достигать нескольких тысяч человек. Тем не менее, число больных с установленным диагнозом достаточно быстро увеличивается. Например, за последние 2 года в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева было обследовано около 30 пациентов с болезнью Фабри. У всех этих больных диагноз был установлен с большим опозданием (через 10-15 лет и более после появления первых симптомов), что иллюстрирует очень низкую осведомленность врачей о заболевании. Следует учитывать, что у детей с болезнью Фабри обычно отсутствуют какие-либо характерные изменения внешнего вида, позволяющие заподозрить наличие генетического заболевания. Ключом к диагнозу служат “классические” симптомы, прежде всего ангиокератомы и акропарестезии, которые появляются в детском возрасте. Они значительно чаще наблюдаются у мальчиков, так как ген *GLA*, кодирующий α -галактозидазу А, локализуется на X-хромосоме и у девочек всегда находится в гетерозиготном положении, что определяет более легкое течение болезни Фабри у женщин. В возрасте 20-30 лет у пациентов с болезнью Фабри развивается поражение внутренних органов, в том числе почек (протеинурия и прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации), сердца (гипертрофия миокарда) и реже центральной нервной системы (инсульт/транзиторные ишемические атаки) [2]. Соответственно, пациенты могут обращаться к врачам разных специальностей, в том числе терапевтам, нефрологам, кардиологам и неврологам. Подтвердить диагноз болезни Фабри у мужчин обычно

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

несложно. Для этого необходимо определить активность α -галактозидазы А в лейкоцитах, которая резко снижена или не определяется, и выявить мутацию гена *GLA*, ассоциирующуюся с болезнью Фабри. У женщин установить диагноз труднее, учитывая частое отсутствие характерных симптомов (акропарестезий и ангиокератом), развитие висцеральных проявлений в более старшем возрасте (после 40–50 лет) и их неспецифичность (например, гипертрофия миокарда и снижение функции почек на фоне сопутствующей артериальной гипертензии), нередко нормальную активность α -галактозидазы А и наличие большого числа возможных мутаций гена *GLA* (более 600), клиническое значение части из которых неизвестно. В связи с этим основанием для диагноза болезни Фабри у женщины обычно служат результаты скрининга, который проводится в связи с наличием заболевания у родственников.

Результаты исследования С. Камрмпа и соавт. подтверждают эффективность длительной терапии агалсидазой альфа, которая была ранее установлена в менее продолжительных исследованиях, в том числе плацебо-контролируемых. Длительная ФЗТ у части пациентов вызывала уменьшение клинических проявлений кардиомиопатии, в том числе стенокардии и сердечной недостаточности, или по крайней мере препятствовала их нарастанию. У пациентов с исходно нормальной массой миокарда она не увеличилась в течение 10 лет, в то время как у мужчин с гипертрофией миокарда наблюдалось достоверное снижение индекса массы миокарда левого желудочка. Хотя у женщин с гипертрофией левого желудочка достоверное снижение индекса массы миокарда отмечалось только в течение первых 3 лет после начала ФЗТ, тем не менее, через 10 лет он достоверно не отличался от исходного, что указывало на отсутствие прогрессирования кардиомиопатии. Еще одним важным результатом лечения было отсутствие ухудшения функции почек у пациентов как с нормальной, так и сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), в то время как без лечения у мужчин и женщин СКФ ежегодно снижается в среднем на 2,93 и 1,02 мл/мин/1,73 м², соответственно [3]. При этом у пациентов с исходно сниженной СКФ темпы ее дальнейшего снижения увеличиваются по крайней мере в 2 раза, что приводит к быстрому развитию терминальной стадии хронической болезни почек. Помимо ФЗТ для профилактики прогрессирования нефропатии целесообразно применять блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, которые в исследовании С. Камрмпа и соавт. получали все больные. Среди обследованных нами пациентов у 9 больных (т.е. более чем у трети) диагноз болезни Фабри был установлен на стадии терминальной хронической почечной недостаточности (преимущественно в возрасте 30–40 лет) в процессе скрининга, который проводился в российских диализных отделениях. Следует отметить, что у всех этих пациентов с детского возраста имелись характерные проявления болезни Фабри, однако этот диагноз никогда не обсуждался, хотя своевременно начатая ФЗТ

могла бы предотвратить необходимость в почечной заместительной терапии.

Хотя эффективность и безопасность ФЗТ не вызывают сомнения, некоторые аспекты лечения болезни Фабри остаются спорными, например, в каком возрасте следует начинать терапию. В целом откладывать ФЗТ не следует, так как она мало эффективна при наличии необратимых изменений внутренних органов. У взрослых пациентов, особенно мужчин, целесообразность ФЗТ, как правило, очевидна, так как к моменту установления диагноза обычно определяются признаки поражения почек и сердца и, соответственно, они нуждаются в профилактике их прогрессирования. У женщин оценивать показания к ФЗТ следует осторожнее. Известно, что у некоторых пациенток с патогенной мутацией гена *GLA* проявления болезни Фабри отсутствуют даже в возрасте 70–90 лет. Однако было бы неправильным считать всех женщин только носительницами мутантного гена. В частности, в исследовании С. Камрмпа и соавт. доля женщин даже превышала долю мужчин, причем у всех пациенток, которым назначали ФЗТ, имелись типичные проявления заболевания, в том числе нейропатическая боль, желудочно-кишечные нарушения, инсульт, протеинурия, снижение функции почек и/или гипертрофия левого желудочка.

Как указано выше, у части пациентов диагноз болезни Фабри устанавливается на стадии терминальной хронической почечной недостаточности. Лечение диализом (даже если не планируется трансплантация почки) не является основанием для отказа от ФЗТ, учитывая ее благоприятное влияние на другие проявления болезни Фабри, например, нейропатическую боль или гипертрофию миокарда [4]. ФЗТ может снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, которые сегодня являются основной причиной смерти диализных больных. Агалсидаза альфа и агалсидаза бета не удаляются при гемодиализе, поэтому их фармакокинетика не меняется у диализных пациентов. Пациентам с болезнью Фабри, нуждающимся в почечной заместительной терапии, целесообразно проводить трансплантацию почки. Т. Шах и соавт. проанализировали исходы трансплантации почки у 197 пациентов с болезнью Фабри [5]. Пятилетняя выживаемость почечного трансплантата и выживаемость пациентов с болезнью Фабри составили 74% и 81%, соответственно, и были сопоставимыми с таковыми у пациентов с нефропатиями другого происхождения.

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249–54.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В., Фомин В.В., Кобалава Ж.Д., Пулин А.А. Диагностика и лечение болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2013;22(2):11–20.
3. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2102–11.
4. Моисеев С.В., Фомин В.В., Новиков П.И., Бровко М.Ю., Коптелова Н.В. Поражение почек при болезни Фабри: проблемы диагностики и показания к ферментозаместительной терапии. *Клин фармакол тер* 2015;24(4):63–9.
5. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009;87:280–5.