

Болезнь Фабри

Клиника, диагностики, лечение.

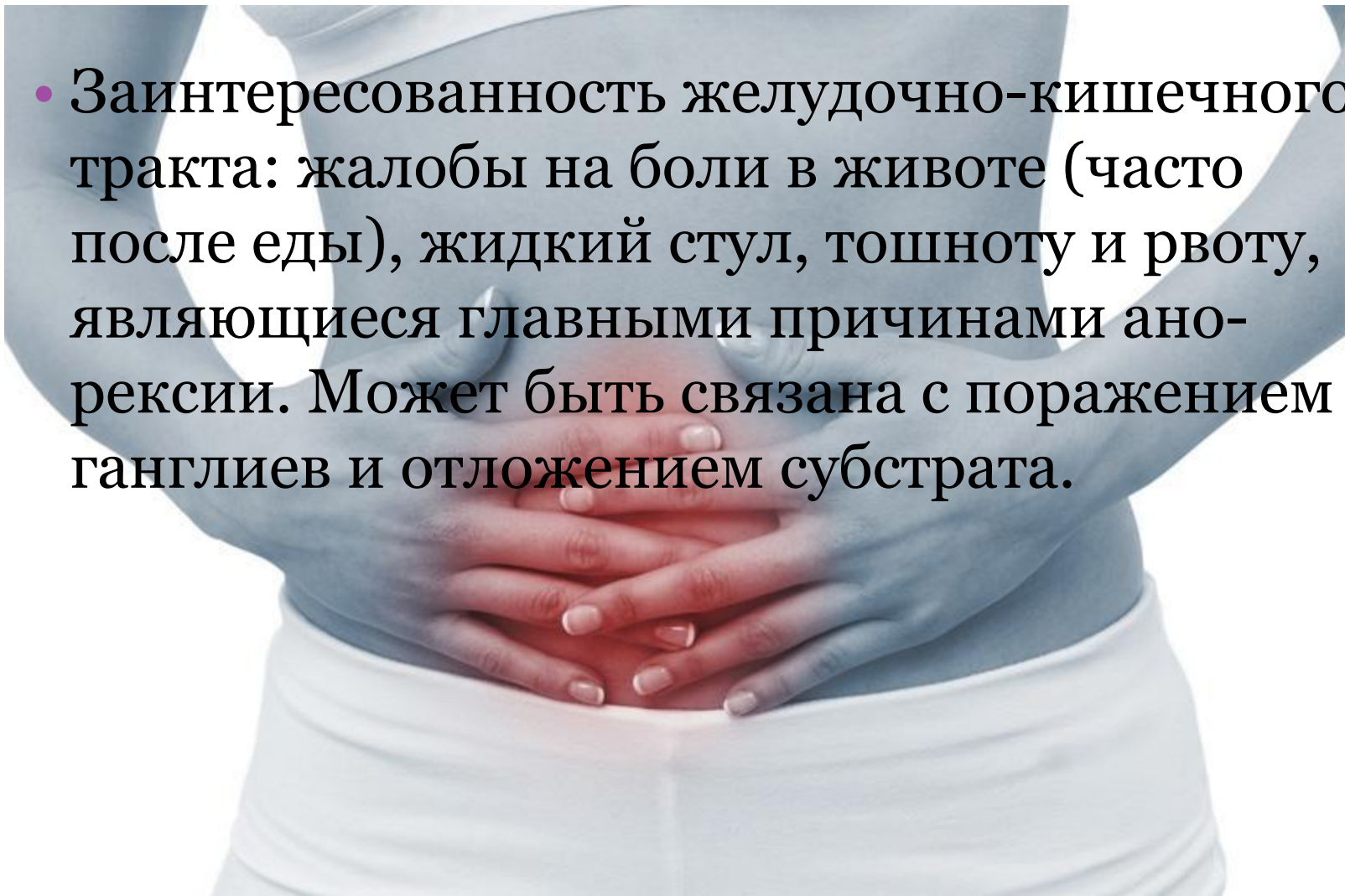
Определение

- Болезнь Фабри (БФ) представляет собой прогрессирующее наследственное, сцепленное с X-хромосомой нарушение метаболизма гликосфинголипидов, обусловленное снижением или полным отсутствием активности лизосомальной α -галактозидазы А. БФ встречается у представителей всех без исключения этнических групп, но опубликованные данные о встречаемости БФ – 1 на 100000 могут быть, вероятно, ниже истинной распространённости данного заболевания.

Синдромы:

- При классическом варианте болезни у гемизиготных мужчин с отсутствием остаточной активности α -галактозидазы А могут иметься все характерные симптомы.
- Ранние признаки(детский период)
- – неврологические (боль): периодические кризы («кризы Фабри»), характеризующиеся мучительной жгучей болью, возникающей в нижних конечностях и распространяющейся вглубь и иррадиирующей в другие части тела; а также хроническая боль, характеризующаяся наличием парестезий в виде покалывания и жжения.

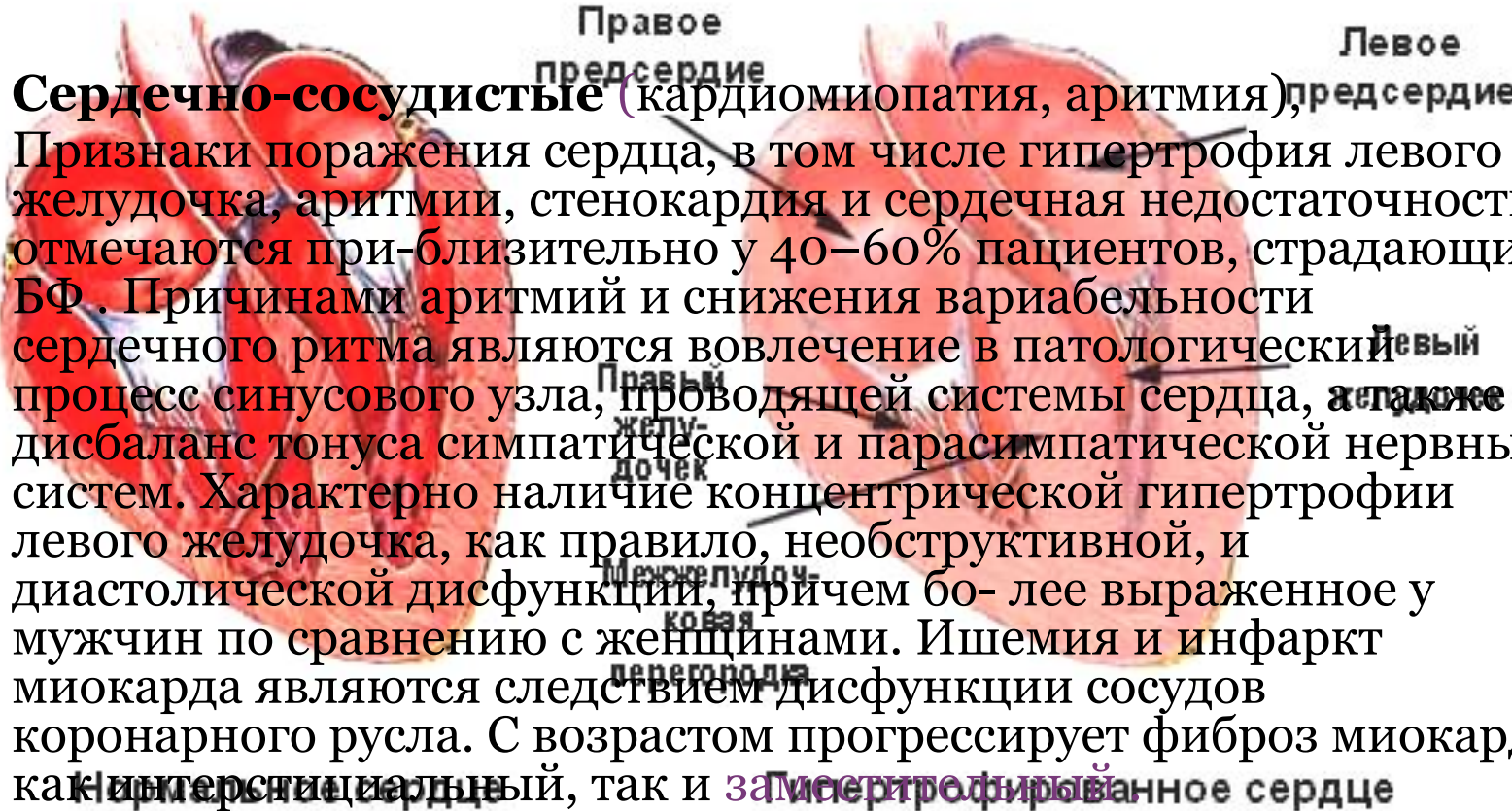
- Заинтересованность желудочно-кишечного тракта: жалобы на боли в животе (часто после еды), жидкий стул, тошноту и рвоту, являющиеся главными причинами анорексии. Может быть связана с поражением ганглиев и отложением субстрата.

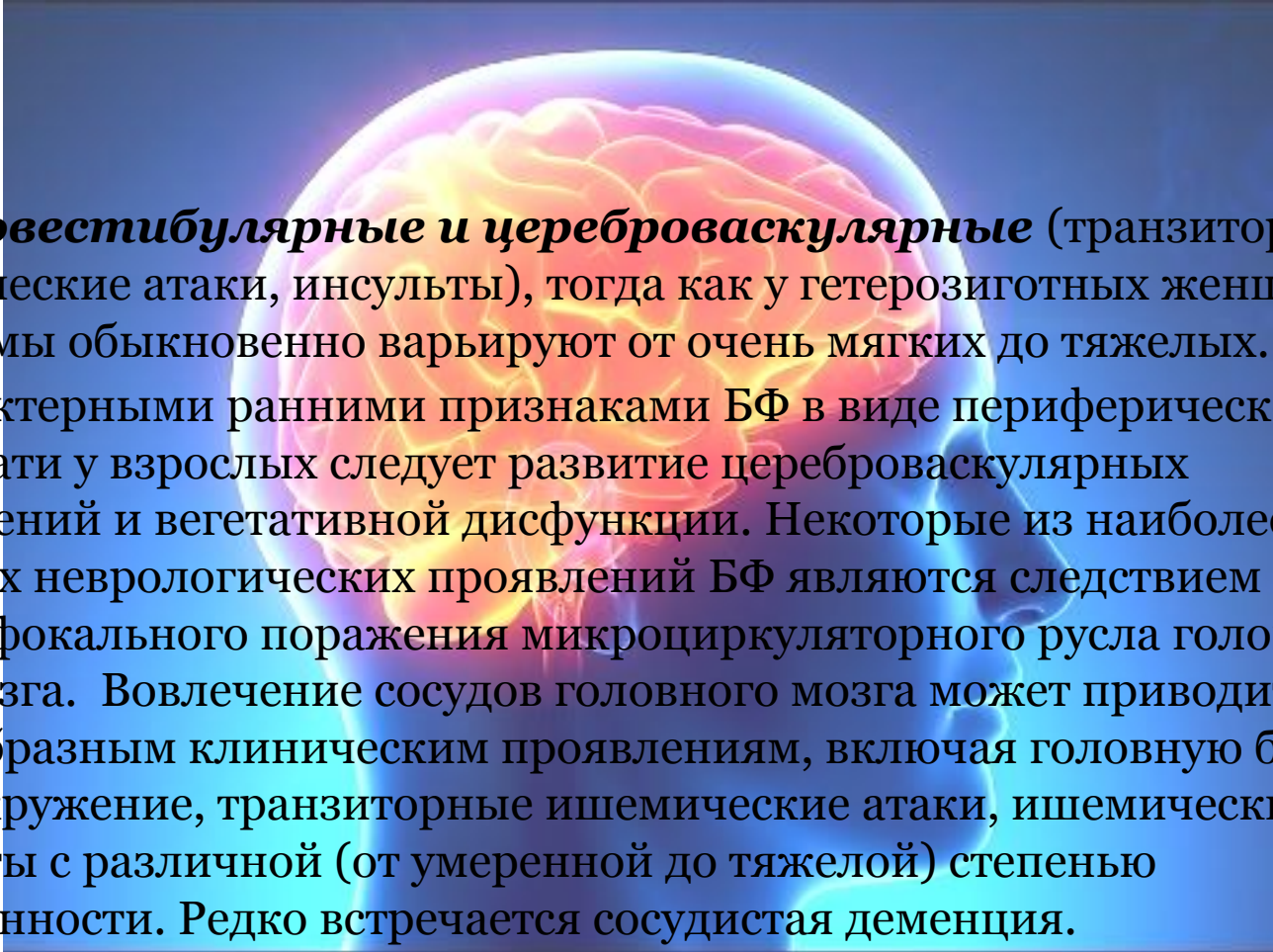


- **Кожные (ангиокератома)**, красно-фиолетовых приподнимающихся над поверхностью кожи очагов (рис.1), обычно располагающихся на ягодицах, в паховой области, в области пупка и на верхних участках бёдер, а также, в некоторых случаях, и на слизистых оболочках, в частности на слизистой полости рта. Полное отсутствие потоотделения (**ангидроз**) или сниженное потоотделение (**гипогидроз**) с уменьшением импеданса кожи являются серьёзной проблемой для пациентов и могут становиться причиной непереносимости жары и физических нагрузок



- **почечные (протеинурия, почечная недостаточность)**, дебютирует микроальбуминурией, трансформирующейся в протеинурию на втором и третьем десятилетиях жизни, что, как и при диабетической нефропатии, считается признаком прогрессирования поражения почек при БФ. С возрастом уровень протеинурии нарастает. Развивается изостенурия, сопровождаемая нарушениями канальцевой секреции, экскреции и реабсорбции. На начальных этапах компенсаторная гломерулярная гиперфльтрация может маскировать почечную дисфункцию, но как только происходит повреждение критического числа нефронов, отмечается прогрессирующее снижение функции почек. В результате в третьей и четвертой декадах жизни функция почек обычно постепенно ухудшается, нарастает азотемия. Оценка функции почек, которая должна проводиться у каждого пациента, включает определение уровня креатинина плазмы, цистатина С, оценку СКФ, определение общего белка, (микро)альбуминурии, а также уровня экскреции NaCl.

- 
- **Сердечно-сосудистые** (кардиомиопатия, аритмия),
 - Признаки поражения сердца, в том числе гипертрофия левого желудочка, аритмии, стенокардия и сердечная недостаточность, отмечаются приблизительно у 40–60% пациентов, страдающих БФ. Причинами аритмий и снижения variability сердечного ритма являются вовлечение в патологический процесс синусового узла, проводящей системы сердца, дисбаланс тонуса симпатической и парасимпатической нервных систем. Характерно наличие концентрической гипертрофии левого желудочка, как правило, необструктивной, и диастолической дисфункции, причем более выраженное у мужчин по сравнению с женщинами. Ишемия и инфаркт миокарда являются следствием дисфункции сосудов коронарного русла. С возрастом прогрессирует фиброз миокарда, как интерстициальный, так и замещающий.

- 
- **Кохлеовестибулярные и цереброваскулярные** (транзиторные ишемические атаки, инсульты), тогда как у гетерозиготных женщин симптомы обыкновенно варьируют от очень мягких до тяжелых.
 - За характерными ранними признаками БФ в виде периферической нейропатии у взрослых следует развитие цереброваскулярных осложнений и вегетативной дисфункции. Некоторые из наиболее тяжелых неврологических проявлений БФ являются следствием мультифокального поражения микроциркуляторного русла головного мозга. Вовлечение сосудов головного мозга может приводить к разнообразным клиническим проявлениям, включая головную боль, головокружение, транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты с различной (от умеренной до тяжелой) степенью выраженности. Редко встречается сосудистая деменция.

Диагностика:

- По последним данным средняя длительность процесса диагностики для пациентов обоих полов составляет 15 лет. Если в ходе клинического обследования пациента возникают подозрения на БФ, необходимы соответствующие биохимические и/или генетические подтверждения.
- **А. Биохимический диагноз**
- Ферментный анализ. Снижения активности α -галактозидазы в плазме или лейкоцитах является ключевым методом, который необходимо использовать для подтверждения клинического диагноза и окончательной диагностики БФ у пациентов мужского пола. У пациентов женского пола, как у девочек, так и у женщин, снижение активности энзима может не выходить за пределы нормальных значений. Поэтому всем женщинам необходимо для окончательной верификации диагноза выполнение генотипирования (выявление мутации гена GLA).

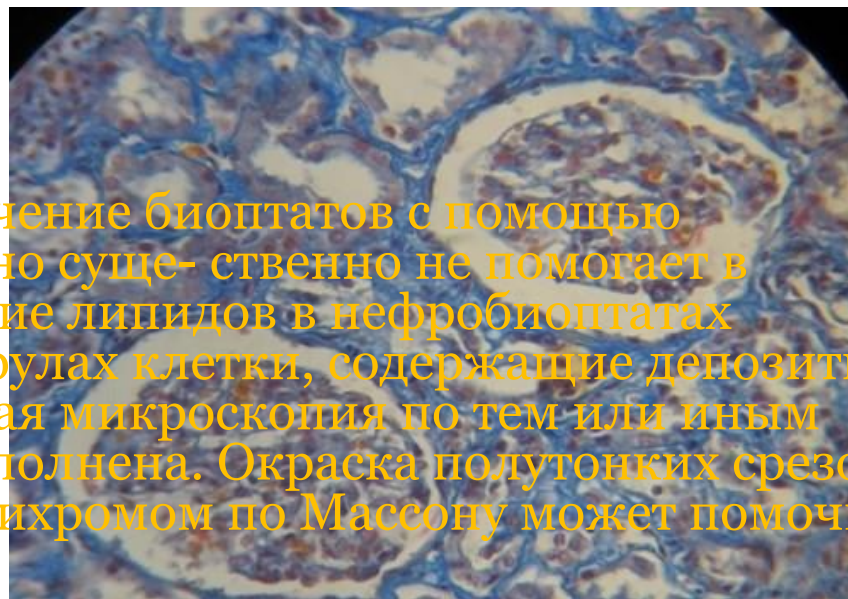
- **Концентрация глоботриаозилцерамида.** Ранее для биохимической диагностики БФ было предложено определение концентрации глоботриаозилцерамида в плазме, но недостатком метода является его длительность и то, что у женщин, в отличие от мужчин, концентрация Gb3 в плазме несколько ниже и обычно находится в пределах нормальных значений. Концентрация Gb3 в моче является более надежным маркером и позволяет поставить диагноз у большинства как мужчин, так и женщин. Однако у некоторых пациентов с поздним началом заболевания и/или особой мутацией гена GLA (p.Asn215Ser) концентрация мочевого Gb3 не повышена.

- **В. Генотипирование.** У гетерозиготных пациентов женского пола активность α -галактозидазы А может находиться в пределах нормальных значений, таким образом, в случае подозрения на БФ ключевым методом в постановке окончательного диагноза будет генетический анализ. Публикация данных, касающихся комплементарной ДНК (сDNA) и геномной ДНК последовательностей гена GLA (Genbank X14448), указала путь к пониманию молекулярных основ БФ.

- С. Скрининг. Скрининг при наличии семейного анамнеза БФ, а также программы скрининга новорожденных являются единственными практическими методами выявления пациентов до развития у них СИМПТОМОВ.

- **D. Гистология**

- *Световая микроскопия.* Изучение биоптатов с помощью световой микроскопии обычно существенно не помогает в диагностике, но окрашивание липидов в нефробиоптатах позволяет выявить в гломерулах клетки, содержащие депозиты, и в случаях, когда электронная микроскопия по тем или иным причинам не может быть выполнена. Окраска полутонких срезов толуидиновым синим или трихромом по Массону может помочь в диагностике.



- *Электронная микроскопия.* Ультраструктурное исследование биоптатов эндокарда, миокарда и почки позволяет выявить лизосомальные накопления в кардиомиоцитах и различных типах клеток почки соответственно. При электронной микроскопии выявляются включения, представляющие собой бледные, различной плотности извитые слои вещества («шкура зебры» или миелиновые тельца)

Алгоритм диагностики

- подозрение на БФ
- Анамнез. Общий осмотр, ПАМ(МАУ/ПУ), СКФ, креатинин.
- Консультация невролога, нефролога, офтальмолога, кардиолога.
- Биохимический диагноз: α -галактозидазы
глоботриаозилцерамида
Генотипирование.

Дифференциальный диагноз

- У пациентов детского возраста необходимо исключать другие возможные причины болевого синдрома:
- такие как ревматоидный артрит ,
- ревматическая лихорадка,
- системная красная волчанка,
- болезнь Рейно и так называемые боли роста (частая причина ошибочного диагноза у детей с БФ).
- У взрослых наиболее часто упоминаемыми заболеваниями в качестве дифференциального диагноза: целиакия и
- рассеянный склероз, особенно у женщин. Аналогично в случаях, когда мутация гена GLA не обнаруживается, необходимо учитывать вероятность мимикрии фенокопий БФ.

Лечение:

- 1. этиотропная терапия: не создана.
- 2. патогенетическая терапия: Агалзидаза альфа (Perlagal) в/в 1 раз в 2 недели.
- Агалзидаза бетта(Фабразим)
- 3. симптоматическая терапия:



Цена от 24000 руб



Цена от 160000 руб.