Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. ВойноЯсенецкого» Министерства здравоохранений России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

на тему: «Лизосомальные болезни накопления. Часть II»

Выполнил: ординатор 2 года обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО специальности 31.08.42 Неврология

Гуревич В.А.

Красноярск 2021

**Содержание**

Сфинголипидозы 3

Болезнь Гоше 3

Болезнь Фабри 8

Болезнь Краббе 11

Болезнь накопления эфиров холестерола и болезнь Волмана 13

Метахроматическая лейкодистрофия 13

Болезнь Ниманна-Пика 14

Болезнь Тея-Сакса и Сандхоффа 14

Список литературы 16

**Сфинголипидозы**

Сфинголипиды – нормальные липидные компоненты клеточных мембран, они накапливаются в лизосомах и вызывают обширные изменения нейронов, костей и другие изменения, когда дефект фермента предотвращает их разрушение. Хотя заболеваемость низкая, частота носительства некоторых форм высока. Наиболее распространенными сфинголипидозами являются:

* Болезнь Гоше
* Болезнь накопления эфиров холестерина
* Болезнь Фабри
* Болезнь Краббе
* Метахроматическая лейкодистрофия
* Болезнь Ниманна-Пика
* Болезнь Сандхоффа
* Болезнь Тея-Сакса
* Болезнь Вольмана

**Болезнь Гоше**

Болезнь Гоше (GD) **(МКБ 10: Е 75.2)** - наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности -глюкоцереброзидазы — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. P. C. E. Gaucher, который идентифицировал патогномоничные для данного заболевания клетки — макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше.

**Эпидемиология**

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев-ашкенази частота заболевания достигает 1:450. В РФ частота зарегистрированных случаев данного заболевания в 2014 г. (год последней переписи населения) составила 1: 440 000.

**Этиология и патогенез**

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализующегося в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие двух мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) сопровождается снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению неутилизированных липидов в цитоплазме макрофагов. Следствием функциональной перегрузки макрофагов являются: 1) морфологический феномен — образование характерных клеток Гоше, имеющих размеры от 20 до 100 мкм, небольшое, смещенное к периферии ядро с плотным хроматином и обильную цитоплазму с типичным «сморщенным» или полосатым видом; 2) аутокринная стимуляция моноцитопоэза и увеличение абсолютного количества макрофагов, что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов; 3) нарушение физиологических функций макрофагов, в том числе регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы.

**Клинические проявления**

Болезнь Гоше характеризуется гепатоспленомегалией, цитопенией, иногда тяжелым поражением костей и, в некоторых формах, неврологическими нарушениями. Можно выделить три основных фенотипических проявления. Они описаны ниже в порядке возрастания серьезности. Болезнь Гоше типа I обычно называют ненейронопатическим типом, тип II и тип III называют нейронопатическим типом Болезни Гоше.

**Болезнь Гоше тип I (ненейронопатический)**

Тип обычно отличающийся отсутствием неврологических нарушений, является наиболее распространенной формой заболевания (распространенность: 90–95% в Европе и Северной Америке). Его клинические проявления разнообразны: от бессимптомных на протяжении всей жизни до форм с ранним началом, проявляющихся в детстве. Начальные симптомы значительно различаются, и пациенты могут быть диагностированы в любом возрасте. В зависимости от исследования средний возраст постановки диагноза составляет от 10 до 20 лет. Хотя общее среднее начало болезни в Регистре Гоше (который ведется Международной совместной группой Гоше) составляет 20,4 года, у большинства (56%) пациентов заболевание наступило до 20 лет. GD I часто может ограничивать качество жизни, но редко опасен для жизни.

1. Астенический синдром является обычным явлением (50% пациентов) и часто влияет на школьную жизнь или социально-профессиональную деятельность. У детей часто наблюдается задержка роста и задержка полового созревания.
2. Спленомегалия наблюдается более чем у 90% пациентов и иногда бывает массивной, с селезенкой весом до нескольких килограммов, вызывающей боль или вздутие живота. Иногда это может быть единственным клиническим признаком, ведущим к ненужным тестам. Инфаркт селезенки может осложнить ситуацию; разрыв селезенки случается очень редко.
3. Гепатомегалия отмечается у 60–80% пациентов. Развитие фиброза и последующего цирроза печени встречается редко. Может наблюдаться инфаркт печени и селезенки, проявляющийся острой псевдохирургической болью в животе.
4. Кровотечения. Они редко бывают тяжелыми и обычно связаны с тромбоцитопенией (60–90% случаев) или нарушениями коагуляции или первичного гемостаза, или, реже, с патологией тромбоцитов. Кожно-слизистые кровотечения (носовое кровотечение, кровотечение из десен, меноррагия и т. д.) являются частыми; Сообщалось также о послеоперационном кровотечении или кровотечении во время родов и спонтанных гематомах (например, гематомах поясничной мышцы). Анемия, наблюдаемая в 20–50% случаев, обычно умеренная. Лейкопения бывает редко.
5. Поражение костей варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов и необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения (эндопротезирования суставов). Поражение костей может проявляться хроническими болями, патологическими переломами или рецидивирующими костными кризами — эпизодами сильнейшей оссалгии, сопровождающимися лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), симулирующими картину остеомиелита. В тяжелых случаях наблюдается разрушение тел позвонков с последующими компрессионными переломами.
6. Поражение легких встречается у 1% больных, преимущественно у перенесших спленэктомию, и проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии.
7. Редко поражение почек, проявляющееся в виде протеинурии и гематурии, отражает инфильтрацию клубочков клетками Гоше.
8. Поражение кожи проявляется в виде желто-коричневой гиперпигментации, обычно на передних частях области большеберцовой кости и щек.

**Болезни Гоше тип III (подострый нейронопатический)**

Этот тип также называют ювенильным или подострым нейронопатическим GD. Дебютирует заболевание раньше, обычно в возрасте 6-15 лет, медленно прогрессирующее течение, с продолжительностью жизни в некоторых случаях до третьего или четвертого десятилетия. Клинические проявления те же, как при GD тип I, но присоединяются неврологические симптомы:

1. Парез взора, преимущественно горизонтальный, с медленными или отсутствующими саккадами. Паралич взора обычно надъядерный, но может прогрессировать до ядерного. Надъядерный паралич взгляда - это сопряженное ограничение взгляда (медленные саккады), которое можно преодолеть плавным слежением или вестибуло-окулярным рефлексом. Пациенты могут моргать или толкать голову в попытке компенсировать дисфункциональный саккадический механизм. Это часто первое наблюдаемое проявление GD3, которое может произойти в раннем детстве до того, как будут распознаны аномальные горизонтальные саккады. Парез взора часто сочетается с ограничением отведения (вероятно, из-за пареза шестого нерва) с односторонним или более часто двусторонним сходящимся косоглазием. Плавное слежение часто не нарушено, но может быть ограничено парезом отводящего нерва. Глазодвигательные нарушения могут прогрессировать до полного паралича взгляда на самых поздних стадиях заболевания.
2. Миоклонус эпилепсия, также могут быть генерализованные тонико-клонические судорожные приступы.
3. Мозжечковая атаксия
4. Когнитивные нарушения, медленно прогрессирующие, чаще не достигающие степени деменции.
5. Иногда в неврологическом статусе выявляется: гиперрефлексия без патологических знаков, тремор, дисфагия, дизартрия, дистония.

Неврологические признаки могут появиться через несколько лет после висцеральных проявлений, даже у пациентов, изначально идентифицированных и пролеченных как имеющие GD тип I.

**Болезни Гоше типа II (острый нейронопатический)**

GD типа II (< 5% случаев) характеризуется ранними и тяжелыми неврологическими нарушениями, начинающимися у детей в возрасте 3–6 месяцев. На ранних стадиях заболевания отмечаются мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной ретракцией шеи и сгибанием конечностей, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга. На поздних стадиях развиваются тонико-клонические судорожные приступы, которые обычно резистентны к противосудорожной терапии. Заболевание приводит к летальному исходу на первом-втором году жизни ребенка.

**Диагностика**

Алгоритм диагностики: Вначале осуществляется первичная биохимическая диагностика (*исследование активности фермента бета-глюкоцереброзидазы*), при снижении активности фермента до уровня ниже 30% от нормального значения, вторым этапом проводится *молекулярно-генетический анализ мутации в гене GBA*. В последующем также проводится определение концентрации лизосфинголипидов и хитотриозидазы для контроля лечения. Все обследования проводятся на биоматериале сухие пятна крови.

В Красноярском крае данные обследования по программе ОМС проводятся направлением сухого пятна в Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова в городе Москва.

*Лабораторные показатели крови:* Характерно тромбоцитопения различной степени; Анемия средней степени тяжести; Увеличение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ); Повышение уровня ферритина, при нормальных значениях остальных показателей обмена железа.

*Биопсия костного мозга и дальнейшее морфологическое исследование*: необходимо в некоторых случаях для проведения дифференциальной диагностики с гемобластозом или лимфопролиферативным заболеванием как причины цитопении и гепатоспленомегалии. При исследовании костного мозга выявляются характерные многочисленные клетки Гоше.

*Рентгенография и/или КТ костей* необходимы для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера), очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза.

*МРТ костей* — более чувствительный метод, позволяющий диагностировать вовлечение костей у взрослых пациентов с болезнью Гоше. С помощью МРТ выявляют инфильтрацию костного мозга клетками Гоше, а также очаги некрозов и фиброза на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией. Для оценки состояния костно-суставной системы проводится МРТ обеих бедренных костей с захватом коленных и тазобедренных суставов.

*Денситометрия* позволяет выявить и оценить степень остеопении.

*УЗИ, КТ и МРТ печени и селезенки* позволяют определить исходные размеры органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии. Данные исследования необходимы также для своевременного выявления и характеристики очаговых образований, которые у пациентов с болезнью Гоше могут иметь как неопухолевую (гошеромы, фокально-нодулярная гиперплазия печени), так и опухолевую природу (печеночноклеточный рак, лимфома).

**Лечение**

В настоящее время существует два конкретных типа лечения GD: Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) и Субстратредуцирующая терапия (СРТ) .

1. **Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой.**

В РФ зарегистрировано 2 лекарственных препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы: Имиглюцераза (Церезим) и Велаглюцераза альфа (Вприв).

Имиглюцераза и Велаглюцераза вводятся внутривенно капельно 1 раз в 2 недели. Форма выпуска данных лекарственных препаратов — флаконы, содержащие по 400 ед препарата. Начальная доза имиглюцеразы/велаглюцеразы составляет 30 ед/кг, в отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей; поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонарного синдрома) доза рекомбинантной глюкоцереброзидазы может повышаться до 60 ед/кг на одно введение. После достижения целей лечения у взрослых больных доза ЗФТ постепенно снижается до поддерживающей — 7-15 ед/кг 1-2 раза в месяц (пожизненно).

ЗФТ характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше I типа. При болезни Гоше II типа ЗФТ неэффективна, поскольку рекомбинантная глюкоцереброзидаза не проникает через гематоэнцефалический барьер.

1. **Субстратредуцирующая терапия (СРТ)**

Это альтернативный метод лечения болезни Гоше, направленный на подавление продукции субстрата - глюкоцереброзида, откладывающегося в цитоплазме макрофагов.

Преимуществом данного вида лечения является прием таблетированных препаратов внутрь, вместо в/в инфузий при ЗФТ. Первый препарат для СРТ, Миглустат, оказался значительно менее эффективным, чем ЗФТ, и характеризовался высокой частотой побочных реакций, преимущественно, со стороны ЖКТ (тошнота, поносы, запоры). С 2006 по 2015 гг. прошел клинические испытания 2-3 фазы новый препарат для СРТ - Элиглустат, эффективность и переносимость которого оказались сопоставимыми с эффективностью и переносимостью ЗФТ. Также не проникают через ГЭБ и не влияет на неврологические симптомы.

1. **Экспериментальная терапия:**

- Шапероны - это третья стратегия лечения GD, которая потенциально может повлиять на нейронопатические формы GD. Шапероны - небольшие молекулы, которые позволяют дефектному ферменту сворачиваться таким образом, что восстанавливается частичная активность фермента в лизосоме. Было показано, что данные соединения имеют широкое биораспределение, включая пенетрантность в головном мозге при введении мышам. Исследуемые соединения (Изофагамин, Амброксол, Бициклический L-идоноджиримицин)Один потенциальный шаперон для глюкоцереброзидазы - Амброксол, препарат, продаваемый как отхаркивающее средство. Исследования показали его эффективность на моделях клеток, мышей и дрозофил. На данный момент проведены несколько небольших исследований на людях, показавших эффективность совместного применения Амброксола в высоких дозах и ЗФТ для остановки прогрессирования неврологических проявлений и даже незначительного регресса неврологической симптоматики в некоторых исследованиях.

- Были предприняты попытки использовать генную терапию для лечения БГ. Данбар и др. Использовали протокол переноса генов на пациентах с GD3 с целью введения гена GBA1 в гематопоэтические клетки, а затем инъекции исправленных клеток пораженным пациентам. Результаты были неутешительными, поскольку уровни GCase оказались слишком низкими для какого-либо клинического эффекта. С тех пор методы переноса генов лентивирусного вектора использовались в мышиных моделях БГ с многообещающими результатами, однако этот подход все еще находится на начальной стадии.

**Прогноз**

При болезни Гоше I типа прогноз благоприятный в случае своевременного назначения ЗФТ. При развитии необратимых поражений костно-суставной системы показано хирургическое ортопедическое лечение для коррекции ортопедических дефектов. При поражении жизненно важных внутренних органов прогноз определяется степенью их дисфункции и наличием осложнений (например, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени и портальной гипертензией; дыхательная недостаточность у больных с поражением легких).

**Болезнь Фабри**

Болезнь Фабри (FD) **(МКБ 10: Е75.2) -** или болезнь Андерсона-Фабри – наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, обусловленное снижением или отсутствием активности фермента α-галактозидазы А (АГАЛ). Дефицит фермента приводит к накоплению гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, почки, нервную систему и эндотелий сосудов. Заболевание носит прогрессирующий мультисистемный характер, характеризуется снижением качества и продолжительности жизни. Без соответствующего лечения смертельный исход, как правило, наступает на 4-5м десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности.

**Эпидемиология**

FD относится к редким заболеваниям. Частота болезни в различных странах варьирует в широких пределах (от 1 на 117 000 до 1 на 476 000 живых новорожденных). Вероятно, что более распространенным является легкое, атипичное течение FD с признаками поражения одного органа. При проведении скрининга групп высокого риска у мужчин и женщин с ранним инсультом доля FD составила 4,2% и 2,15%, соответственно, с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения – 0,9-3,9% и 1,1-11,8%, с терминальной почечной недостаточностью – 0,33% и 0,10%.

**Этиология и патогенез**

FD наследуется по X-сцепленному типу. Причиной возникновения FD являются мутации гена GLA, кодирующего фермент α-галактозидазу А. Ген GLA картирован на длинном плече хромосомы Хq22.1, имеет размер около 12 тысяч пар нуклеотидов и состоит из 7 экзонов.

К настоящему времени идентифицировано более 600 вариантов в гене GLA, в том числе около 500 патогенных мутаций, изменяющих свойства и стабильность АГАЛ. Большинство мутаций являются уникальными для каждой семьи. Первичным биохимическим дефектом при FD является недостаточность фермента АГАЛ, который отщепляет терминальный остаток α-галактозы олигосахаридной цепи нейтральных гликосфинголипидов. Недостаточность фермента приводит к накоплению в лизосомах разных клеток (эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, эпителиальные клетки большинства органов, центральной нервной системы, сердца) гликосфинголипидов.

Гемизиготные мужчины имеют единственную мутантную Х-хромосому, что определяет классический фенотип болезни. Они передают мутантную хромосому только своим дочерям, но не сыновьям. Таким образом дочери больных БФ отцов имеют одну нормальную и одну мутантную хромосому, т.е. являются гетерозиготами. В отличии от других Х-сцепленных заболеваний было показано, что у части гетерозиготных женщины с мутацией гена GLA развиваются тяжелые проявления БФ, требующие медицинской помощи и вмешательства. Механизм, посредством которого у гетерозиготных женщин развиваются жизнеугрожающие симптомы, не до конца известен. У большинства из них имеется почти нормальный уровень циркулирующего фермента за счет того, что случайный процесс инактивации Х-хромосомы (лайонизация) приводит к образованию как дефицитных, так и нормальных клеток.

Учитывая тип наследования данного заболевания (Х-сцепленный) для каждой последующей беременности:

— у женщины-носительницы мутации риск рождения больного мальчика составляет 50%, риск рождения девочки-носительницы мутации – 50%;

— у мужчины-носителя мутации риск рождения девочки-носительницы мутации – 100%.

**Клинические проявления**

С клинической точки зрения выделяют две формы FD – классическую (дебют в любом возрасте, мультисистемное поражение) и неклассическую (позднее начало, изолированное поражение одной системы органов: головного мозга, сердца или почек).

1. **Внешний вид.** Гемизиготные мужчины часто имеют характерный внешний вид, напоминающий больных с акромегалией – выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, запавшая переносица.
2. **Кожные проявления**. Ангиокератомы представлены четко ограниченными папулами красного, темно-красного, бордового, лилового или сине-черного цвета размером 0,2 - 1,0 см. образующиеся из скоплений отдельных кровеносных сосудов в верхних слоях дермы и утолщение эпидермиса в виде поверхностного гиперкератоза. Очаги на начальной стадии плоские, более светлого цвета и легче поддаются сжатию. С течением времени они темнеют, становятся тверже и слегка приподняты над поверхностью кожи. Обычно они расположены симметрично в паховой области, на ягодицах, бедрах и в области пупка, на ладонях. Единичные ангиокератомы могут приобретать вид единичной ангиокератомы, саркомы Капоши, пиогенной гранулемы, пигментированного базально-клеточного и плоскоклеточного рака в некоторых случаях меланомы. Ангиокератомы проявляются в детстве и постепенно с годами увеличиваются в количестве и в размерах. Известны случаи FD без ангиокератом.
3. **Периферическая нервная система.** FD относится к болевым полиневропатиям. У пациентов с FD в 60–80% случаев наблюдается хроническая невропатическая боль в конечностях. Для этой боли типичны такие жалобы, как длительная жгучая боль, стреляющая пронзающая боль, боль, подобная электрическому разряду, акропарестезии – спонтанные неприятные неболевые ощущения по типу покалывания иголками, ползания мурашек в кистях и стопах, аллодиния – боль в ответ на неболевой стимул, гиперпатия – чрезмерная болевая реакция на болевой стимул, она может быть как механической, то есть боль на прикосновение кисточкой, ваткой, так и температурной - при термическом воздействии, при повышении температуры окружающей среды. Некоторые пациенты также отмечают леденящую боль в области ладоней на морозе.

Кроме постоянной невропатической боли и акропарестезий для FD типичны болевые кризы, которые часто возникают при перемене погоды, лихорадке, физической нагрузке, стрессе и после приема алкоголя. Эти эпизоды могут возникнуть у лиц обоих полов и начаться уже с двух лет. При кризе Фабри боль приобретает более мучительный характер, может иррадиировать из дистальных отделов конечностей в проксимальные, длится от нескольких секунд до нескольких недель и не снимается наркотическими анальгетиками.

Точный механизм невропатической боли при FD остается до конца не изученным. Предполагается, что боль является результатом структурных повреждений тонких нервных волокон в результате накопления глоботриаозилцерамида в аксонах нервов, ганглиях задних корешков и в vasa nervorum. Это болевой вариант полиневропатии тонких волокон, периферическая невропатическая боль. Также известно о кальцификации таламуса при FD (центральная невропатическая боль при повреждении таламуса).

1. **Нарушение потоотделения.** У пациентов с FD часто встречается снижение или полное отсутствие потоотделения. Эти изменения связаны с накоплением глоботриаозилцерамида в потовых железах и в стенках кровоснабжающих их сосудов, а также с поражением вегетативных нервных волокон (вегетативный вариант полиневропатии тонких волокон). В редких случаях наблюдается гипергидроз.
2. **Центральная нервная система.** FD можно отнести к болезни малых сосудов (малых артерий и артериол). У пациентов с FD высок риск развития транзиторных ишемических атак и ишемических/геморрагических инсультов уже в молодом возрасте. Частота инсульта составляет 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин. У большинства больных инсульт развивается в возрасте от 20 до 50 лет, в том числе у каждого пятого из этих больных - в возрасте до 30 лет. Геморрагический инсульт у мужчин встречается чаще, чем у женщин. У 2/3 больных инсульт является следствием атипичного течения болезни с изолированным поражением сосудов головного мозга. В 50% FD дебютирует с мозгового инсульта. Вследствие этого FD следует подозревать у всех больных с ранним развитием инсульта даже при отсутствии очевидных причин и факторов риска. Кроме того, вследствие хронической ишемии головного мозга может развиваться сосудистая деменция, для которой характерно снижение памяти и поведенческие нарушения.
3. **Поражение почек.** Первые симптомы – микроальбуминурия и протеинурия чаще появляются в подростковом и взрослом возрасте, но могут появиться и на первом десятилетии жизни. С возрастом протеинурия постепенно нарастает и может достигать нефротического уровня, хотя развернутый нефротический синдром обычно не развивается. Нередко отмечаются канальцевые нарушения. Протеинурия не сопровождается изменениями мочевого осадка. Позднее начинается постепенное снижение функции почек, которое приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН). Последняя остается одной из основных причин смерти пациентов с FD, хотя заместительная почечная терапия или трансплантация почек позволяют продлить жизнь таким больным. У пациентов с неклассической FD возможно изолированное поражение почек. В таких случаях диагноз может быть установлен на основании исследования почечного биоптата.
4. **Поражение сердца.** Поражение сердца относят к числу распространенных и прогностически неблагоприятных проявлений FD. Именно заболевания сердца стоят на первом месте среди причин смерти у пациентов с FD (34% среди мужчин и 57% среди женщин). Характерным признаком поражения сердца при FD является гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. Утолщение стенок сердца нельзя объяснить только отложением гликосфинголипидов в миоцитах и проводящей ткани, так как их доля составляет менее 3% от общей массы миокарда. Соответственно, более важное значение имеют гипертрофия миоцитов и фиброз. Гипертрофия и фиброз миокарда часто сопровождаются диастолической дисфункцией левого желудочка. Для оценки функции сердца применяют тканевую допплерэхокардиографию (допплер-ЭхоКГ), результаты которой могут иметь важное значение в диагностике бессимптомного поражения сердца. Нарушения диастолической функции могут привести к развитию сердечной недостаточности. Признаки застойной сердечной недостаточности выявляются у 11% мужчин и 6% женщин с FD. Часто развиваются предсердные и желудочковые аритмии и нарушения проводимости. Инфаркт миокарда был диагностирован только у 2% пациентов. Тем не менее, стенокардия наблюдалась у 13-20% пациентов с FD и чаще при наличии гипертрофии левого желудочка. Изменения клапанов сердца при FD встречаются часто, но обычно не имеют клинического значения. Возможно моносимптомное течение заболевания с поражением только сердца (неклассическая FD).
5. **Поражение лимфатической системы.** Развитие лимфедемы связано с накоплением гликолипидов в стенках лимфатических сосудов. У больных FD лимфедема проявляется в подростковом или взрослом возрасте и при отсутствии необходимого лечения может приводить к выраженным трофическим изменениям с изъязвлениями кожного покрова нижних конечностей и осложняться рожистым воспалением и сепсисом.
6. **Офтальмологические нарушения.** Типичным симптомом FD является помутнение роговицы в виде завитков (70-90% больных). Редко встречаются задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки.
7. **Изменения со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата**. У пациентов с FD может отмечаться снижение слуха, шум в ушах, головокружение.

**Диагностика**

1. Определение концентрации глоботриаозилсфингозина (Lyso-GB3) в пятнах высушенной крови. Как для диагностики, так и для оценки эффективности терапии.
2. Измерение активности альфа-D- галактозидазы в сухих пятнах крови.
3. Полный анализ гена GLA (болезнь Фабри). Цельная кровь в ЭДТА, сухие пятна крови

В Красноярском крае данные обследования по программе ОМС проводятся направлением сухого пятна в Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова в городе Москва.

*У мужчин сниженная активность АГАЛ является достаточно информативным признаком БФ. Однако у трети женщин с БФ активность этого фермента может быть в норме.*

1. *ОАМ:* Определение количества белка и альбумина в суточной моче (микроальбуминурия, протеинурия). Расчет СКФ.
2. *МРТ головного мозга*: ишемический инсульт, микрокровоизлияния и внутримозговые гематомы, изменения белого вещества (лейкоареоз) и серого вещества (кальцификация заднего таламуса), а также сосудистые мальформации, преимущественно представленные долихоэктазиями вертебробазилярной артерии. Эти изменения не являются высокосцецифичными для БФ, могут встречаться у пациентов с другой патологией.
3. *ЭКГ,* *Холтеровское мониторирование, ЭХО-КГ:* гипертрофия левого желудочка
4. *Осмотр врачом-офтальмологом* (исследование переднего сегмента глаза методом бокового освещения, определение дефектов поверхности роговицы и обследование глазного дна): помутнение роговицы в виде завитков, задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки.
5. *Электронейромиография*
6. *Тональная аудиометрия*: выявление нарушений слуха.

**Лечение**

1. Ферментная заместительная терапия (ФЗТ)

Агалсидаза альфа (Реплагал). Внутривенно в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели

Агалсидаза бета (Фабразим). Внутривенно в дозе 1,0 мг/кг один раз в две недели

1. Шаперонная терапия

Мигаластат (в РФ не зарегистрирован) - представляет собой пероральный фармакологический шаперон. Он избирательно и обратимо связывается с активными сайтами поддающихся изменению мутантных форм α-GAL, что приводит к стабилизации фермента, правильному транспорту к лизосомам и возможному разрушению Gb-3. Является эффективным только при определенных видах мутаций (35–50% мутаций).

*Экспериментальная терапия:*

ФЗТ второго поколения: Пегунигалсидаза-альфа

Субстрат-редуцирующая терапия: Люцерастат, Венглустат

Лечение на основе стволовых клеток, генная терапия и мРНК

**Болезнь Краббе**

(глобоидноклеточная лейкодистрофия или галактозилцерамидный липидоз)

Является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным дефицитом фермента галактоцереброзидазы, также известной как галактозилцерамидаза. Галактоцереброзидаза (GALC) отвечает за липосомальный гидролиз галактолипидов, образующихся при миелинизации белого вещества. Предполагается, что патологические изменения в периферической и центральной нервной системе (образование глобоидных клеток и уменьшение миелина) обусловлены токсическим свойством накопленного психозина (галактозилфингозина), который не может разрушаться вследствие дефицита GALC.

Частота этого расстройства в среднем оценивается как 1:100 000. У абсолютного большинства пациентов с болезнью Краббе симптомы появляются в течение первых шести месяцев жизни и только в 10% случаев позже, в т.ч. во взрослой жизни. У всех пациентов в конечном итоге развивается моторно-сенсорная нейропатия, на начальных стадиях преобладают симптомы, связанные с дисфункцией ЦНС.

При младенческой форме заболевания первые симптомы обычно появляются в возрасте от двух до пяти месяцев. К ним относятся гипервозбудимость, задержка или регресс психомоторного развития, спастика конечностей, осевая гипотония, отсутствие рефлексов, атрофия зрительного нерва, и микроцефалия. В дальнейшем развивается судорожный синдром, в котором превалируют тонические судороги разгибателей при световой, звуковой или тактильной стимуляции. Состояние детей быстро ухудшается вплоть до децеребрации, большинство из них погибают до достижения двухлетнего возраста.

Детская (ювенильная) форма характеризуется слабостью, утратой приобретенных навыков и потерей зрения. У дошкольников и школьников неврологический статус регрессирует с непредсказуемой скоростью, что ведет к полной инвалидизации и смерти в течение двух - семи лет после манифестации болезни.

Взрослая форма заболевания может первоначально проявляться потерей ловкости движений, парестезиями конечностей, слабостью или периферической моторно-сенсорной нейропатией с потерей чувствительности и атрофией мышц. У некоторых подростков и взрослых симптомы ограничиваются мышечной слабостью без снижения интеллекта, тогда как другие становятся прикованными к постели и продолжают деградировать умственно и физически.

Диагностике болезни Краббе способствуют результаты нейровизуализационных методов исследования головного мозга (МРТ). Нарушения, выявляемые при МРТ, зависят от того, в каком возрасте началось заболевание. У детей с младенческой формой болезни наиболее часто при МРТ обнаруживают глубокие поражения белого вещества мозга, зубчатого ядра и белого вещества мозжечка. При детской и взрослой формах на МР-томограммах выявляется атрофия и интенсификация Т2-сигнала в теменно-затылочной области и/или кортикоспальном тракте при отсутствии мозжечковых изменений.

Нейрофизиологические исследования у большинства детей с началом болезни Краббе в младенчестве могут выявить такие отклонения от нормы, как значительное замедление скорости двигательной и сенсорной нервной проводимости (в 80%), даже при отсутствии развернутой клинической симптоматики.

В спинномозговой жидкости фиксируется повышение концентрации белка, обусловленное распадом миелина, что является характерной, но не универсальной чертой болезни Краббе.

При гистологическом исследовании обнаруживаются патологическая демиелинизация периферических нервов и иногда Шифф-позитивные многоядерные глобоидные клетки. При раннем начале болезни наблюдается гипомиелинизация, при позднем начале– сегментарная демиелинизация. При электронной микроскопии можно выявить криволинейные пластинчатые включения в клетках Шванна и гистиоцитах.

На заключительном этапе диагностики болезни Краббе производят измерение активности галактоцереброзидазы методом сухого пятна. Для подтверждения диагноза болезни Краббе доступно молекулярно-генетическое тестирование.

В настоящее время для пациентов с болезнью Краббе при наличии симптомов единственно возможным является поддерживающая терапия, направленная на снижение гипервозбудимости и спастичности. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток эффективна только при её проведении в предсимптомную стадию болезни. При этом трансплантация стволовых клеток требует миелосупрессивной терапии и связана с риском развития осложнений. Кроме того, отсроченная выгода от этого вмешательства не установлена. Проводится поиск веществ, которые могли бы служить активаторами остаточной ферментативной активности GALC.

Новорождённые дети, поражённые болезнью Краббе, как правило, умирают, не дожив до двух лет. Если же манифестация заболевания начинается позже, то продолжительность жизни существенно возрастает.

**Болезнь накопления эфиров холестерола и болезнь Волмана**

Болезнь накопления эфиров холестерола и болезни Волмана являются сфинголипидозами, наследственными нарушениями обмена веществ, вызванными дефицитом липазы лизосомальной кислоты, что приводит к гиперлипидемии и гепатомегалии.

Эти заболевания – редкие аутосомно-рецессивные расстройства, возникающие в результате накопления эфиров холестерина и триглицеридов, в основном в лизосомах гистиоцитов, что приводит к появлению пенистых клеток в печени, селезенке, лимфатических узлах и других тканях. Сывороточные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), как правило, повышены.

Болезнь Уолмана – более тяжелая форма, манифестирующая в первые недели жизни плохим аппетитом, рвотой, вздутием живота, и вторична по отношению к гепатоспленомегалии; младенцы обычно умирают, при отсутствии лечения, в течение 6 месяцев.

Болезнь накопления эфиров холестерина менее тяжелая и может проявиться в более старшем, даже зрелом возрасте, когда может быть выявлена гепатомегалия; может развиваться преждевременный атеросклероз, часто тяжелый.

Диагноз основывается на клинических признаках и анализа ДНК и/или обнаружении дефицита кислотной липазы в образцах биопсии печени или культуре фибробластов кожи, лимфоцитов, или других тканей. Пренатальная диагностика базируется на отсутствии активности липазы кислоты в культивированных хорионических ворсинках. (Также см. Исследования при подозрении наследственных нарушений обмена веществ).

До 2015 года лечения не было, и очень немногие дети выживали после первого года жизни. Дефицит лизосомной кислой липазы в настоящее время можно лечить с помощью Себелипазы альфа, рекомбинантной формы дефицитного фермента.\

**Метахроматическая лейкодистрофия**

Метахроматическая лейкодистрофия является сфинголипидозом - наследственным нарушением обмена веществ, связанным с дефицитом арилсульфатазы. Существует несколько форм заболевания, наиболее тяжелая из которых является причиной прогрессирующего паралича и слабоумия, что приводит к смерти в возрасте до 10-ти лет.

При метахроматической лейкодистрофии (сульфатид липидозе) дефицит арилсульфатазы вызывает накопление метахроматических липидов в белом веществе центральной нервной системы, периферических нервах, почках, селезенке и других внутренних органах; накопление в нервной системе вызывает центральную и периферическую демиелинизацию. Существуют многочисленные мутации; пациентов разделяют по возрасту, началу и скорости прогрессирования заболевания.

Инфантильная форма характеризуется прогрессивным параличом и слабоумием, обычно возникающими в возрасте до 4 лет и приводящими к смерти приблизительно через 5 лет после появления симптомов.

Ювенильная форма проявляется в возрасте с 4 до 16 лет с нарушения походки, интеллектуальных расстройств и признаков периферической нейропатии. В отличие от инфантильной формы, глубокие сухожильные рефлексы, как правило, оживленные.

Существует также более мягкая взрослая форма.

Диагноз метахроматическая лейкодистрофия предполагают на основании клинических проявлений и выявления сниженной скорости нервной проводимости; подтверждают при анализе ДНК обнаружении дефицита фермента в лейкоцитах или культуре фибробластов кожи.

Эффективного лечения метахроматической лейкодистрофии не существует. Трансплантация костного мозга или стволовых клеток может помочь в некоторых случаях стабилизировать симптомы. В настоящее время исследуется ряд альтернативных методов лечения, в первую очередь для тяжелых форм детских заболеваний, включая генную терапию, ферментозаместительную терапию, субстрат-редуцирующую терапию.

**Болезнь Ниманна-Пика**

Болезнь Ниманна-Пика является сфинголипидозом, наследственным нарушением обмена веществ, которое вызвано недостаточной активностью сфингомиелиназы, что приводит к накоплению сфингомиелина (церамидного фосфорилхолина) в ретикулоэндотелиальных клетках. Диагноз ставят на основании анализа ДНК и/или анализа ферментов лейкоцитов. Вариантами лечения могут быть трансплантация костного мозга, трансплантации стволовых клеток и ферментозамещающая терапия.

Наследование болезни Ниман-Пика - аутосомно-рецессивные и чаще всего возникает у евреев ашкенази; существует 2 типа – А и В. Тип С болезни Ниманна – Пика связан с дефектами ферментов, вовлекающих аномальное хранение холестерина.

Дети с типом А имеют показатели активности сфингомиелиназы < 5% от нормы. Заболевание характеризуется гепатоспленомегалией, задержкой развития и быстро прогрессирующей нейродегенерацией. Смерть наступает в возрасте 2 или 3 лет.

У пациентов с типом B активность сфингомиелиназы составляет 5–10% от нормы. Тип B имеет более вариативные клинические проявления, чем тип А. Могут развиться гепатоспленомегалия и лимфаденопатия. Панцитопения довольно распространена. Большинство пациентов с типом B практически не имеют неврологических поражений и доживают до взрослого возраста, они могут быть клинически неотличимы от лиц с болезнью Гоше типа I. В тяжелых случаях типа B прогрессирующие легочные инфильтраты вызывают основные осложнения.

**Болезнь Тея-Сакса и Сандхоффа**

Болезнь Тея – Сакса и болезнь Сандхоффа – сфинголипидозы, наследственные нарушения обмена веществ, вызванные дефицитом гексозаминидазы, обусловливающим тяжелые неврологические симптомы и раннюю смерть.

Ганглиозиды являются сложными сфинголипидами, присутствующими в головном мозге. Существуют 2 основные формы, GM1 и GM2, которые могут встречаться в группе лизосомальных болезней накопления. Существуют 2 основные типа GM2 ганглиозидоза, каждый из которых может быть следствием множества различных мутаций.

**Болезнь Тея-Сакса**

Дефицит гексозаминидазы приводит к накоплению GM2 в головном мозге. Наследование аутосомно-рецессивное, наиболее распространенные мутации выявляют у 1/27 нормальных взрослых Восточной Европы еврейского (ашкенази) происхождения, хотя другие мутации выявляют в некоторых популяциях франко-канадского населения и каюнов.

Основные этапы развития детей с болезнью Тея – Сакса начинают запаздывать в возрасте после 6 месяцев, при этом развивается прогрессирующее ухудшение познавательных и моторных функций, приводящее к развитию судорог, умственной отсталости, параличу и смерти в возрасте до 5 лет. Вишнево-красная макулезная сыпь является распространенным симптомом.

У всех пациенты с болезнью Тея-Сакса есть вишнево-красное пятно, которое легко обнаруживается врачом при помощи офтальмоскопа в задней части глаза.

Диагноз болезни Тея-Сакса ставится на основании клинической картины и может быть подтвержден с помощью анализа ДНК и/или ферментного анализа.

При отсутствии эффективного лечения управление заболеванием сосредоточено на скрининге взрослых репродуктивного возраста в группах высокого риска для выявления носителей (путем тестирования ферментативной активности и наличия мутаций) в сочетании с генетическим консультированием.

**Болезнь Сандхоффа**

Существует комбинированный дефицит гексозаминидазы А и В. Клинические проявления включают прогрессивную мозговую дегенерацию, которая начинается в возрасте 6 месяцев, слепоту, появление вишнево-красного пятна, и гиперакузию. Заболевание почти неотличимо от болезни Тея-Сакса по течению, диагностике и лечению, за исключением того, что затрагиваются внутренние органы (гепатомегалия и изменения костей) и не наблюдается этнической связи.

**Список литературы**

1. Kim YM, Yum MS, Heo SH, et al. Pharmacologic properties of high-dose ambroxol in four patients with Gaucher disease and myoclonic epilepsy. J Med Genet. 2020;57(2):124-131. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106132
2. Roshan Lal T, Sidransky E. The Spectrum of Neurological Manifestations Associated with Gaucher Disease. Diseases. 2017;5(1):10. Published 2017 Mar 2. doi:10.3390/diseases5010010
3. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2):441. Published 2017 Feb 17. doi:10.3390/ijms18020441
4. Stone WL, Basit H, Master SR. Gaucher Disease. 2021 Feb 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 28846219.
5. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Лукина К.А., Мамонов В.Е., Яцык Г.А., Цветаева Н.В., Судариков А. Б., Гундобина О.С., Савостьянов К.В., Вишнева Е.А., Сметанина Н.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше у взрослых. Национальное гематологическое общество. Апрель 2018г.
6. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2020;43(5):908-921. doi:10.1002/jimd.12228
7. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Hariz A. Fabry Disease. [Updated 2021 Mar 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
8. Ассоциация медицинских генетиков, союз педиатров России. Клинические рекомендации Болезнь Фабри. 2019г.
9. Царева Ю.А., Зрячкин Н.И., Кузнецова М.А., Рядченко А.В. Лейкодистрофия Краббе (обзор литературы с описанием клинического случая). Российский педиатрический журнал. 2018; 21(2): 114-120. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-2-114-120>.
10. Orsini JJ, Escolar ML, Wasserstein MP, et al. Krabbe Disease. 2000 Jun 19 [Updated 2018 Oct 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
11. Matt Demczko, Sidney Kimmel. Обзор лизосомальных болезней накопления (Overview of Lysosomal Storage Disorders). Справочник MSD. <https://www.msdmanuals.com/>