

Рецензия

На реферат Юровской К.С. на тему: «Болезнь Фабри»

Болезнь Фабри (БФ) – редкая X-сцепленная лизосомальная болезнь накопления, причиной которой является врожденный дефицит α -галактозидазы, в результате чего формируется неспособность к катаболизму гликофинголипидов, которые накапливаются в лизосомах, способствуя развитию лизосомальных и клеточных дисфункций, что в свою очередь вызывает каскад ишемии и фиброза тканей. Актуальность данной проблемы обуславливает то, что данное заболевание является одним из наиболее распространенных лизосомальных болезней накопления. В реферате достаточно хорошо представлены клинические характеристики болезни Фабри, а также основные подходы к диагностике и ведению пациентов с данной патологией. Тема актуальна. Литература соответствует выбранной теме.

Врач-нефролог Зубкова О.В. / *Зубкова*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему: Болезнь Фабри

**Выполнила: ординатор кафедры внутренних
болезней №2 с курсом ПО
Юровская К.С.**

г.Красноярск, 2019год

Определение: Болезнь Фабри или болезнь Андерсона-Фабри – наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, обусловленное значительным снижением активности или отсутствием фермента α -галактозидазы А. Дефицит фермента приводит к накоплению глоботриазилцерамида и родственных гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, почки, нервную систему и эндотелий сосудов. Болезнь впервые описана в 1898 г. английским дерматологом Андерсоном и немецким дерматологом Фабри. В детском возрасте заболевание проявляется болями в кистях и стопах, ангиокератомами, гипогидрозом, астенией; в более старшем возрасте присоединяются боль в животе, поражение почек, сердца, возможны транзиторные ишемические атаки, инсульт. Заболевание носит прогрессирующий характер, сопровождается снижением качества и продолжительности жизни. Смерть пациентов, как правило, наступает на 4-м десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности.

Эпидемиология: Болезнь Фабри относится к редким заболеваниям. Распространенность болезни в различных странах мира варьирует в широких пределах (от 1 на 117000 до 1 на 476000 населения). У мужчин и женщин с ранним инсультом частота болезни Фабри 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%. Частота новых случаев болезни Фабри, оцененная на выборках новорожденных мальчиков, по снижению активности α -галактозидазы А составила на Тайване 1 на 2400, в Италии 1 на 3100. Вероятно, что более распространенным является легкое, атипичное течение БФ с признаками поражения одного органа.

Этиология: Причиной возникновения болезни Фабри являются мутации гена GLA, контролирующего структуру α -галактозидазы А. Болезнь Фабри

наследуется по рецессивному X-сцепленному типу. Гемизиготные мужчины имеют единственную мутантную X-хромосому, что определяет классический фенотип болезни. Они передают мутантную хромосому только своим дочерям, но не сыновьям. Таким образом дочери больных болезнью Фабри отцов имеют одну нормальную и одну мутантную хромосому, т.е. являются гетерозиготами. Оставаясь, как правило, клинически здоровыми, они могут передать мутантную хромосому и, следовательно, патологический аллель половине своим потомкам. Течение болезни у них, как правило, умеренно-выраженное с более поздним началом, медленным прогрессированием и легкими клинико-патологическими изменениями. Вместе с тем было показано, что у части гетерозиготных женщины с мутацией гена α -галактозидазы А развиваются тяжелые проявления болезни Фабри, требующие медицинской помощи и вмешательства. Механизм, посредством которого у гетерозиготных женщин развиваются жизнеугрожающие симптомы, неизвестен. У большинства из них имеется почти нормальный уровень циркулирующего фермента за счет того, что случайный процесс инактивации X-хромосомы (лайонизация) приводит к образованию как дефицитных, так и нормальных клеток. Таким образом, гетерозиготных женщин не следует называть носителями, поскольку носительство подразумевает отсутствие клинических проявлений болезни Фабри.

Классификация

- Классическая
- атипичная (позднее начало, изолированное поражение головного мозга, сердца или почек)

Клинические проявления

Кожные проявления. Ангиокератомы состоят из скоплений отдельных эктатических кровеносных сосудов, покрытых несколькими слоями кожи. Эти проявления плоские или слегка приподняты, от темно-красного до синего цвета и обычно расположены в паховой области, на ягодицах, бедрах и в области пуп-

ка. Ангиокератомы проявляются в детстве и постепенно с годами увеличиваются в количестве и в размерах. Могут возникнуть также ангиоэктазии в слизистой рта и конъюнктиве. Известны случаи болезни Фабри без ангиокератом.

Периферическая нервная система. Болезнь Фабри относится к болезненным полиневропатиям. У пациентов с болезнью Фабри в 70–80% случаев наблюдается хроническая выраженная, изнуряющая невропатическая боль в конечностях. Для этой боли типичны такие жалобы, как жгучая боль, или сильная боль, возникающая при небольшом болевом раздражении, или боль, возникающая при повышении температуры окружающей среды. Эта боль сопровождается акропарестезиями – мучительным чувством покалывания или ползания мурашек в конечностях, больше в кистях и стопах. Кроме постоянной невропатической боли и акропарестезий для болезни Фабри 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 болевом 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 болезни Фабри 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* (болезненная тонковолоконная полиневропатия, периферическая невропатическая боль). Также известно о кальцификации таламуса при болезни Фабри (центральная невропатическая боль при повреждении таламуса). У пациентов с болезнью Фабри 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.

Центральная нервная система. Болезнь Фабри можно отнести к болезни малых сосудов (малых артерий и артериол). У пациентов с болезнью Фабри высок риск развития транзиторных ишемических атак и ишемических/геморрагических инсультов уже в молодом возрасте.

Поражение почек. Первые симптомы – микроальбуминурия и протеинурия появляются в возрасте 20-30 лет. С возрастом протеинурия постепенно нарастает и может достигать нефротического уровня. Нередко отмечаются канальцевые нарушения. Позднее начинается постепенное снижение функции почек, которое приводит к развитию терминальной почечной недостаточности. Последняя остается одной из основных причин смерти пациентов с болезнью Фабри, хотя заместительная почечная терапия или трансплантация почек позволяют продлить жизнь таким больным. У некоторых больных отмечается изолированное поражение почек. В таких случаях диагноз может быть заподозрен на основании исследования почечного биоптата.

Поражение сердца. Поражение сердца относят к числу распространенных и прогностически неблагоприятных проявлений болезни Фабри. Именно заболевания сердца стоят на первом месте среди причин смерти у пациентов с болезнью Фабри (34% среди мужчин и 57% среди женщин). Характерным признаком поражения сердца при болезни Фабри является гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. Утолщение стенок сердца нельзя объяснить только отложением гликофинголипидов 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 доплероэхокардиографию, 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 болезнью Фабри. 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 болезнью Фабри и чаще при наличии гипертрофии левого желудочка. Изменения клапанов сердца при болезни Фабри встречаются часто, но обычно не имеют клинического значения. Возможно моносимптомное течение болезни Фабри с поражением только сердца или почек.

Лабораторная диагностика: золотой стандарт диагностики - определение активности альфагалактозидазы А в плазме или лейкоцитах крови.

Лечение: Использование ферментозаместительной терапии (ФЗТ). Заместительная терапия рекомбинантными препаратами альфагалактозидазы А. Агалсидаза альфа и агалсидаза бета были зарегистрированы в мире на основании результатов рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, в которых заместительная терапия уменьшала выраженность невропатической боли, вызывала регресс гипертрофии левого желудочка и стабилизацию функции почек, задерживала развитие почечной и сердечнососудистой недостаточности заболеваний по сравнению с плацебо.

Агалсидазу альфа вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг два раза в месяц, агалсидазу бета – внутривенно в дозе 1,0 мг/кг два раза в месяц. Подробно приготовление растворов для введения описано в инструкции к препарату. Оба препарата не содержат консервантов и подлежат немедленному ведению. Первые введения препаратов должны быть сделаны в условиях палаты интенсивной терапии. Лечение побочных реакций симптоматическое. Если пациент переносит терапию хорошо, то в дальнейшем ему можно рекомендовать проводить инфузии в амбулаторных условиях.

Форма выпуска Реплагала: раствор по 3,5 мл агалсидазы альфа во флаконах по 5 мл; Фабразима: лиофилизат, эквивалентный 35 мг агалсидазы бета, в

прозрачном стеклянном флаконе объемом 20 мл. В России препарат Реплагал зарегистрирован 29.01.2009 года (регистрационный номер: ЛСР 000551/09), Фабразим – находится на стадии перерегистрации.

Когда начинать заместительную терапию. Оптимальные сроки назначения заместительной терапии не определены, а рекомендации по назначению пациентам с болезнью Фабри отличаются в разных странах. Мужчинам с болезнью Фабри заместительная терапия показана сразу после установления диагноза. У мальчиков с бессимптомной болезнью Фабри лечение может быть начато в возрасте 10-13 лет, в то время как при наличии симптомов откладывать заместительную терапию не следует. У женщин показаниями к лечению считают выраженные симптомы или признаки прогрессирующего поражения органов-мишеней, в том числе хроническая невропатическая боль в кистях и стопах, резистентная к стандартной терапии, персистирующая протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации

Список литературы

1. «Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease». D.A.Hughes, U.Ramaswam, P.Elliott, P.Deegan, P. Lee, S.Waldek, G. Apperley, T.Cox and A.V.Mehta, 2008;
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни фабри, 2013
3. Бек М. Болезнь Фабри. 2007. 51с.