ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

**Реферат**

**Тема: «Болезнь Фабри»**

Выполнила:

ординатор 1-го года обучения

Дмитриева Е.В.

Красноярск, 2020г.

Болезнь Фабри – наследственное заболевание, при котором дефект в структуре генов обуславливает недостаточную активность или отсутствие фермента α-галактозидазы A, накопление в органах промежуточных продуктов липидного обмена.

Болезнь Фабри получила свое название по фамилии немецкого врача-дерматолога Джона Фабри, который в 1898 году подробно описал симптомы патологии у мальчика 13 лет. В это же время схожий клинический случай был выявлен врачом-дерматологом из Великобритании Вильямом Андерсеном, поэтому заболевание имеет другое распространенное название – болезнь Андерсона-Фабри. Менее известные синонимы – церамидтригексозидоз, диффузная универсальная ангиокератома, наследственный дистонический липидоз. Эпидемиология зависит от расовой и этнической принадлежности, составляет 1 случай на 40-120 тыс. новорожденных. Наиболее высокая распространенность определяется в США.

**Патогенез**

Патогенетическая основа болезни – дефицит альфа-галактозы А. В норме этот фермент расщепляет терминальные гликолипиды а-галактозила. При ферментной недостаточности в клеточных лизосомах накапливаются промежуточные продукты обмена – тригексозилцерамид и дигалактозилцерамид. Содержание церамид-тригекосзида значительно увеличивается в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в эпителиальных и перителиальных клетках многих органов. Молекулы дигалактозил-церамида концентрируются в почках, камерах сердца, ЦНС.

Таким образом, основой патогенеза является нарушение метаболизма мембранных гликосфинголипидов. Их депонирование усиливается при повышенном уровне циркулирующих липидов, поступающих в мембраны методом активного всасывания и диффузии. Основные симптомы заболевания обусловлены скоплением продуктов обмена сфинголипидов в малых и крупных сосудах

**Классификация**

Поскольку патология является генетической, ее начало приходится еще на внутриутробный период. Из-за относительно медленного прогрессирования симптоматика проявляется гораздо позже – к 6-12 или даже к 30 годам. С учетом времени дебюта заболевания и характера поражения внутренних органов выделяют две формы болезни:

* Классическая. Начинается в детстве и раннем подростничестве. Проявляется полиорганным поражением.
* Атипичная. Симптомы дебютируют в зрелом возрасте. Часто наблюдается изолированное повреждение одного органа: почек, сердца, мозга. У представителей мужского пола признаки более выраженные.
* Женская. Данная форма выделяется в англоязычной литературе. Для нее характерно медленно прогрессирующее течение со слабовыраженной симптоматикой, отсутствие ведущего пораженного органа.

**Клиническая картина**

Наиболее частый начальный симптом, который выявляется у 70-80% больных с классическим вариантом патологии – акропарестезии (невропатические боли). Они локализуются в дистальных отделах ступней и ладоней, отличаются высокой интенсивностью и продолжительностью, по характеру – жгучие, колющие, изнуряющие. Бывают хроническими и кризовыми. Хронические боли постоянные, но имеют среднюю интенсивность. Кризы Фабри длятся несколько часов или суток, представляют собой быстро нарастающие болевые приступы, сопровождающиеся гипертермией.

У значительной части больных наблюдается гипогидроз и [ангидроз](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_dermatologia/anhidrosis) – снижение или полное отсутствие потоотделения. Пациенты плохо переносят жару, часто перегреваются (например, при кризовых болях). Ухудшается работоспособность, снижается толерантность к физическим нагрузкам. Занятия спортом и физический труд провоцируют усиление болей и перегрев тела. Характерный внешний признак болезни – ангиокератомы, мелкие безболезненные папулы красновато-фиолетового цвета, которые располагаются скоплениями на коже. Чаще всего поражается область губ, пальцы рук и ног, гениталии.

Сердечно-сосудистая симптоматика включает [аритмии](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/arrhythmia), [артериальную гипертензию](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/hypertension), [гипертрофическую кардиомиопатию](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/hypertrophic-cardiomyopathy). Подростки страдают от приступов гипертензии. Взрослые пациенты испытывают болевые ощущения в области грудной клетки, головокружения, учащенное сердцебиение и одышку, падают в [обмороки](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_neurology/syncope). Повреждение почек на начальной стадии протекает бессимптомно. При длительном течении болезни снижается фильтрационная и концентрационная функция почек, обращение за врачебной помощью часто происходит уже при [хронической почечной недостаточности](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_urology/chronic_renal_failure), требующей проведения [гемодиализа](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/renal-therapy/hemodialysis).

Неврологические симптомы более свойственны взрослым. Типичны головные боли, головокружения. Скопление продуктов метаболизма липидов в сосудах становится причиной нарушения кровообращения в головном мозге. Возникают [транзиторные ишемические атаки](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_neurology/transitory-ischemic-attack) и [инсульты](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_neurology/insult). Офтальмологические расстройства имеют специфические особенности. Наиболее распространенными являются вортексная [кератопатия](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/ophthalmology/keratopathy) у детей и помутнение хрусталика (двусторонняя передняя и радиальная задняя [катаракта](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/ophthalmology/cataract)) у лиц старшего возраста. Возможно образование конъюнктивальных аневризм, отек сетчатки глаза или папиллоэдема, [оптический неврит](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_neurology/optic-neuritis) с выпадением полей зрения, центральными скотомами. Изменения слуха представлены звоном в ушах и ухудшением восприятия звуков. В психоэмоциональной сфере больных преобладают [депрессия](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/psychiatric/depression) и тревога.

Нейропатические боли при болезни Фабри с трудом купируются обезболивающими препаратами, поэтому становятся причиной депрессии, низкой мотивации к учебе, профессиональной деятельности и иной социальной активности. В тяжелых случаях акропарестезии провоцируются минимальной физической нагрузкой или умственным переутомлением. Пациенты находятся в группе риска по совершению суицидальных попыток. Почечные, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения могут привести к инвалидизации, смерти.

**Диагностика**

При подозрении на болезнь Фабри обследование пациента проводится врачами нескольких специальностей: неврологом, кардиологом, дерматологом, генетиком. Диагноз устанавливают на основе типичных клинических проявлений, отягощенного семейного анамнеза, а также по данным лабораторной и инструментальной диагностики. Болезнь Фабри важно дифференцировать с коллагенозами, фибромиалгиями, болезнью Рейно. Специфические методы исследования включают:

* Анализ активности альфа-галактозидазы. Исследованию подвергается кровь (лейкоциты), сухие пятна крови, материал биопсии почек, культура кожных фибробластов. У мужчин активность фермента снижена. У женщин могут определяться показатели, соответствующие норме, нижней границе нормы или незначительно сниженные.
* Количественный анализ сфинголипидов. Выполняется исследование количества глоботриазилсфингозина в плазме крови, сухих пятнах крови. Тест широко применяется при скрининговых обследованиях. Высокие показатели с большой вероятностью указывают на наличие заболевания. Результаты используются не только для подтверждения диагноза, но и для контроля эффективности лечения.
* Секвенирование ДНК. У больных мужчин мутации диагностируются в гемизиготном наборе, у болеющих женщин или женщин-носителей – в гетерозиготном. Исследуется ген GLA. Обнаружение в его структуре мутационных изменений является самым точным способом диагностики болезни Фабри, особенно в отношении женщин.
* МРТ головного мозга. На снимках Т2 часто присутствует высокоинтенсивный сигнал в белом веществе теменной и фронтальной коры. На Т1-взвешенном изображении выявляется гиперинтенсивный сигнал в сером веществе глубоких структур. Болезнь характеризуется изолированным поражением заднего бугорка таламуса. Кроме того, выявляются сосудистые мальформации.
* ЭКГ, Эхо-КГ, МРТ сердца. Типична гипертрофия левого желудочка, на раннем этапе заболевания – укорочение интервала P-R, на позднем этапе – предсердно-желудочковая блокада. На МРТ визуализируется позднее попадание контраста на внутреннюю поверхность левого желудочка.

**Лечение болезни Фабри**

1. Единственным эффективным методом борьбы с заболеванием является ферментозаместительная терапия. С начала 2000-х годов лечение проводится рекомбинантными препаратами α-галактозы A. Своевременная медикаментозная терапия позволяет снизить выраженность невропатических болей, уменьшить выраженность гипертрофии левого сердечного желудочка, восстановить функциональность почек.
2. Парестезии и боли купируются антиконвульсантами, местными средствами с лидокаином.
3. При недостаточности функций почек и артериальной гипертонии назначаются ингибиторы АПФ, блокаторы АТ1-рецепторов, гемодиализ.
4. Для профилактики тромбозов и инсультов используются антиагреганты
5. При тахикардии – антиаритмические препараты.

Методы лечения продолжают разрабатываться. В настоящее время потенциально успешным считается направление генной инженерии. Предполагается, что вскоре станет возможным внедрение в клетки человеческого организма структурно правильного гена, задающего производство альфа субъединицы галактозидазы A.

**Прогноз и профилактика**

Своевременное начало терапии обеспечивает благоприятное течение болезни: симптомы купируются полностью либо остаются слабовыраженными, качество жизни пациентов повышается, женщины становятся способными зачать и выносить ребенка. Без лечения средняя продолжительность жизни мужчин составляет 40-60 лет, женщин – 40-70 лет. Профилактические меры заключаются в выявлении носительства мутации, медико-генетическом консультировании пар, в которых имеется партнер с подтвержденным диагнозом или отягощенным семейным анамнезом. При наступлении беременности таким парам необходимо проведение преимплантационной и пренатальной диагностики.