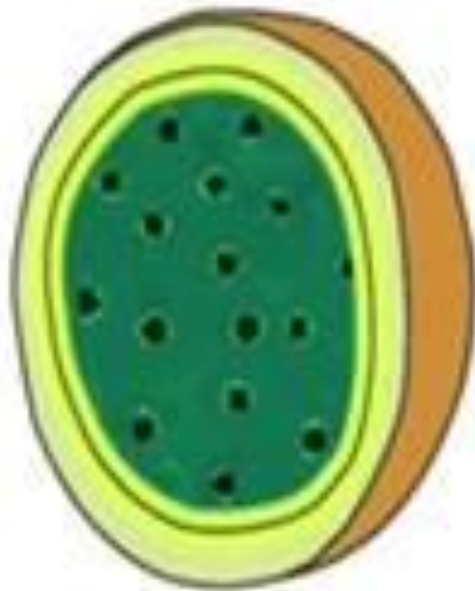


Лизосомные болезни накопления.  
Болезнь Фабри.

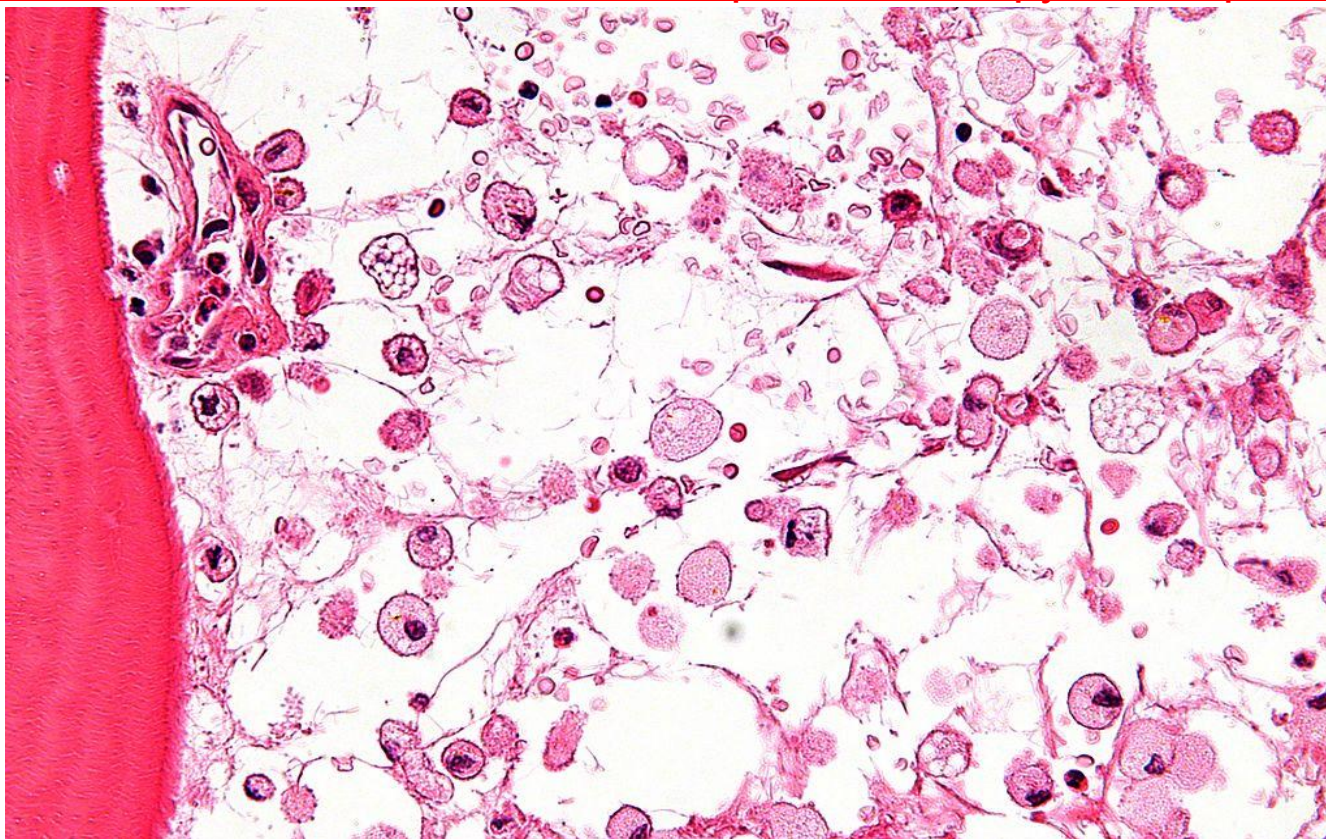
Лизосомные болезни накопления (англ. Lysosomal Storage Diseases) — общее название группы весьма редких наследственных заболеваний, вызванных нарушением функции внутриклеточных органелл лизосом.



Липазы  
Протеазы  
Нуклеазы

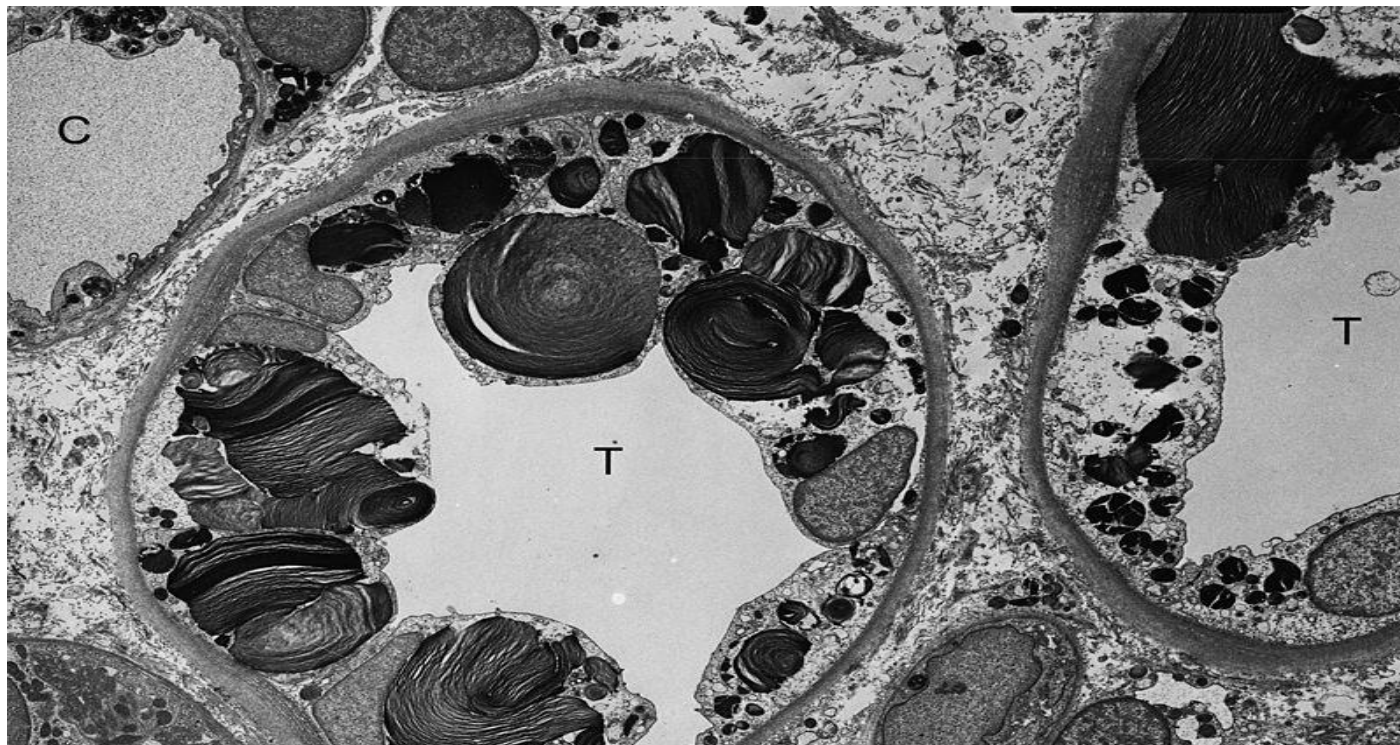
Лизосомные болезни накопления вызываются генетически обусловленным дефицитом ферментов лизосом, что приводит к накоплению макромолекул, являющихся субстратом этих ферментов, в различных органах и тканях организма.

Данная группа объединяет мукополисахаридозы, муколипидозы, гликогенозы, болезни накопления липидов, гликопротеинов и других макромолекул



*На микрофотографии характерные изменения строения костного мозга при болезни Гоше — цитоплазма макрофагов напоминает смятую папиросную бумагу.*

Болезнь Фабри (болезнь Андерсона—Фабри, англ. Anderson—Fabry disease) — редкое генетически детерминированное заболевание с X-сцепленным типом наследования, из группы лизосомных болезней накопления. Данное заболевание вызвано нарушением метаболизма сфинголипидов и обладает широким спектром клинических СИМПТОМОВ.



*ТЭМ-микроскопия показывает наличие включений гликосфинголипидов различной формы и размеров в клетках дистальных канальцев почки.*

# Эпидемиология.

- Распространённость данного заболевания составляет от 1 на 40 000 до 1 на 120 000 живых новорождённых;
- В Австралии – 1 на 117 000;
- В Нидерландах – 1 на 476 000;
- В США – 1 на 40 000.
- Обычно (примерно в 95% случаев) больные наследуют дефектный ген от одного из родителей (мужчина - от матери, женщина - от матери или отца), но около 5% случаев связаны с так называемыми мутациями de novo. Таким образом, отсутствие семейной истории заболевания не исключает наличия болезни Фабри.



# Клиническая картина

- Жалобы:

## 1. Боль – наиболее ранний симптом!

Выделяют два основных типа болей:

**Нейропатическая боль** (акропарестезии). Постоянное жжение и покалывание, ощущение дискомфорта. Эта боль обычно затрагивает ступни и ладони.

**Кризисы Фабри.** Возникающие время от времени сильная, жгучая боль, возникающие в ступнях или ладонях и иногда распространяющиеся на другие части тела. Эта боль может быть весьма изнуряющей и продолжаться от нескольких минут до нескольких дней.

## 2. Нарушение потоотделения.

## 3. Быстрая утомляемость и непереносимость физических нагрузок.

4. Ангиокератомы - мелкие, красновато-фиолетовые безболезненные папулы на коже. С возрастом количество ангиокератом у больных увеличивается, также иногда увеличиваются размеры отдельных элементов сыпи (до 10 мм). Наиболее часто ангиокератомы располагаются в области губ, пальцев рук и ног, ано-генитальной области (при достижении половой зрелости).



5. Головокружение, головные боли.
6. Слух (звон в ушах, ухудшение слуха).
7. Проблемы в психоэмоциональной сфере (депрессии, тревожные расстройства).
8. Больные жалуются на затруднение дыхания и боли в груди, боли по типу стенокардитических, учащенное сердцебиение.
9. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта характеризуются тошнотой, рвотой, диареей, болями в животе.



# Осмотр





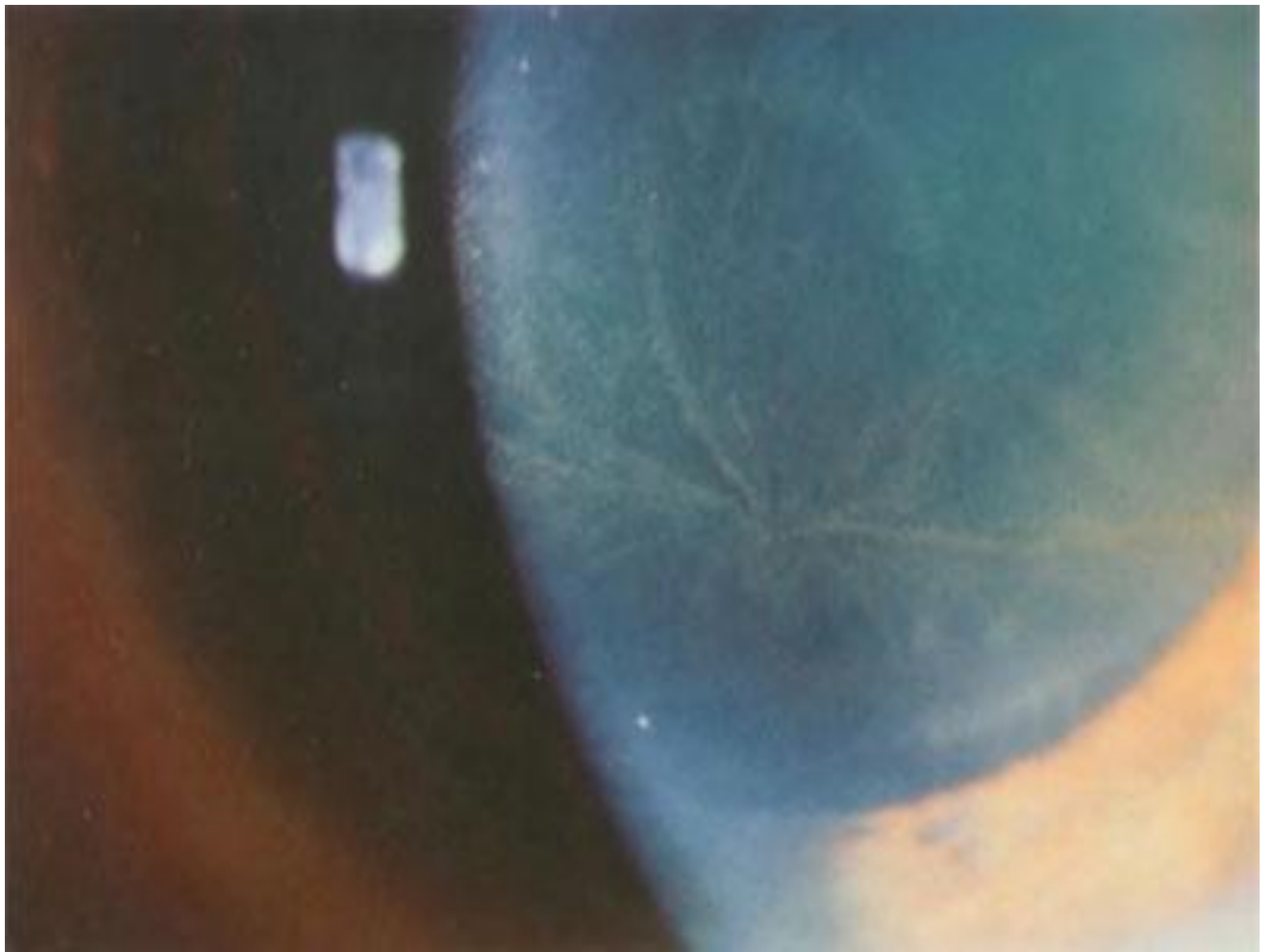


## Поражение почек

Нарушение функции почек наблюдается у значительной части детей, многих женщин и большинства мужчин с болезнью Фабри и в конечном итоге приводят к терминальной стадии хронической почечной недостаточности у большинства больных мужчин и некоторых женщин.

Начальные стадии почечной недостаточности остаются практически незамеченными (больной не предъявляет жалоб). В отличие от "классических" нефрологических больных, у больных Фабри обычно нормальное артериальное давление, нормальный или около нормального уровень сывороточного креатинина, "минимальная" протеинурия, что затрудняет оценку степени почечной недостаточности нефрологом, недостаточно опытным в области диагностики и лечения болезни Фабри.

Для мониторинга и оценки функции почек всем больным Фабри необходимо по меньшей мере ежегодно проходить серию тестов, включающих измерение белка в моче, креатинина сыворотке и моче, скорость клубочковой фильтрации и анализ суточной мочи









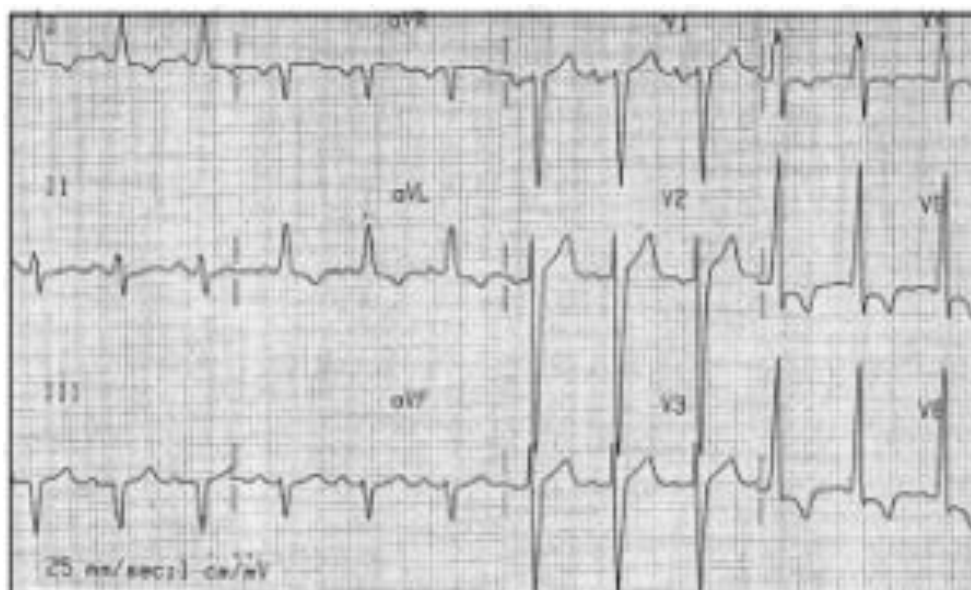
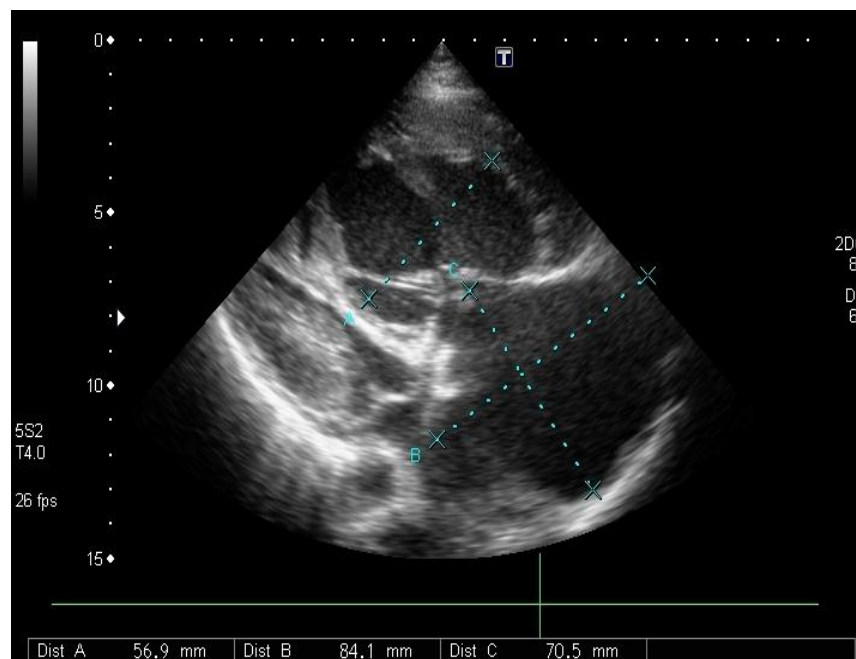
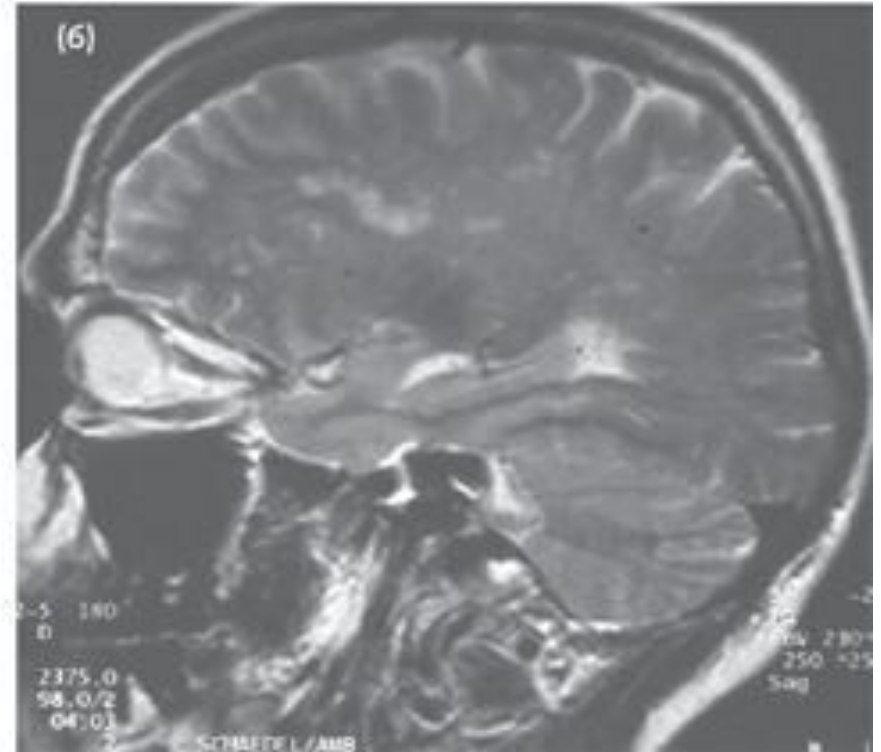
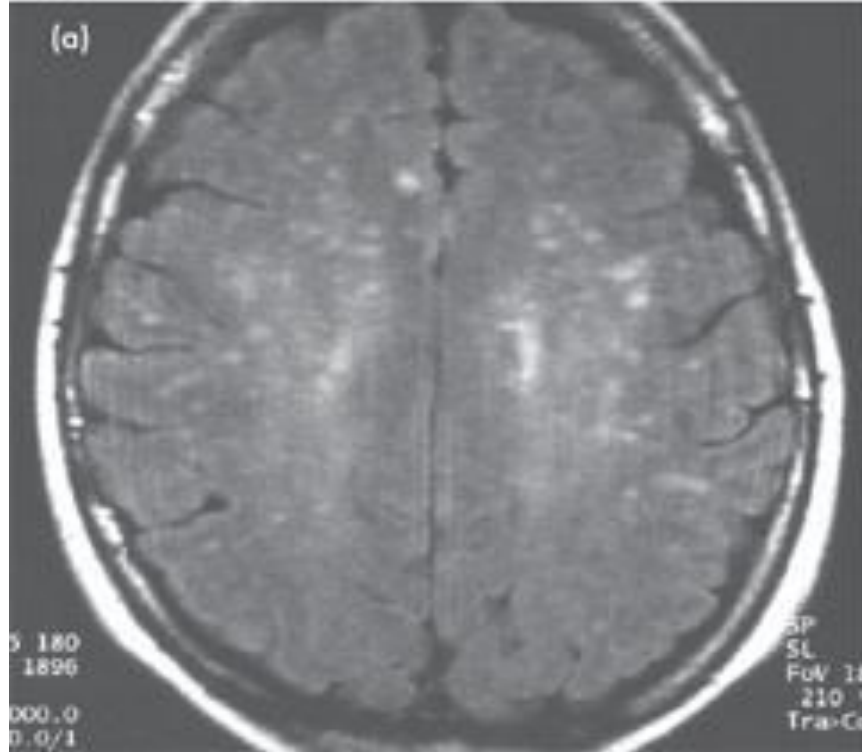


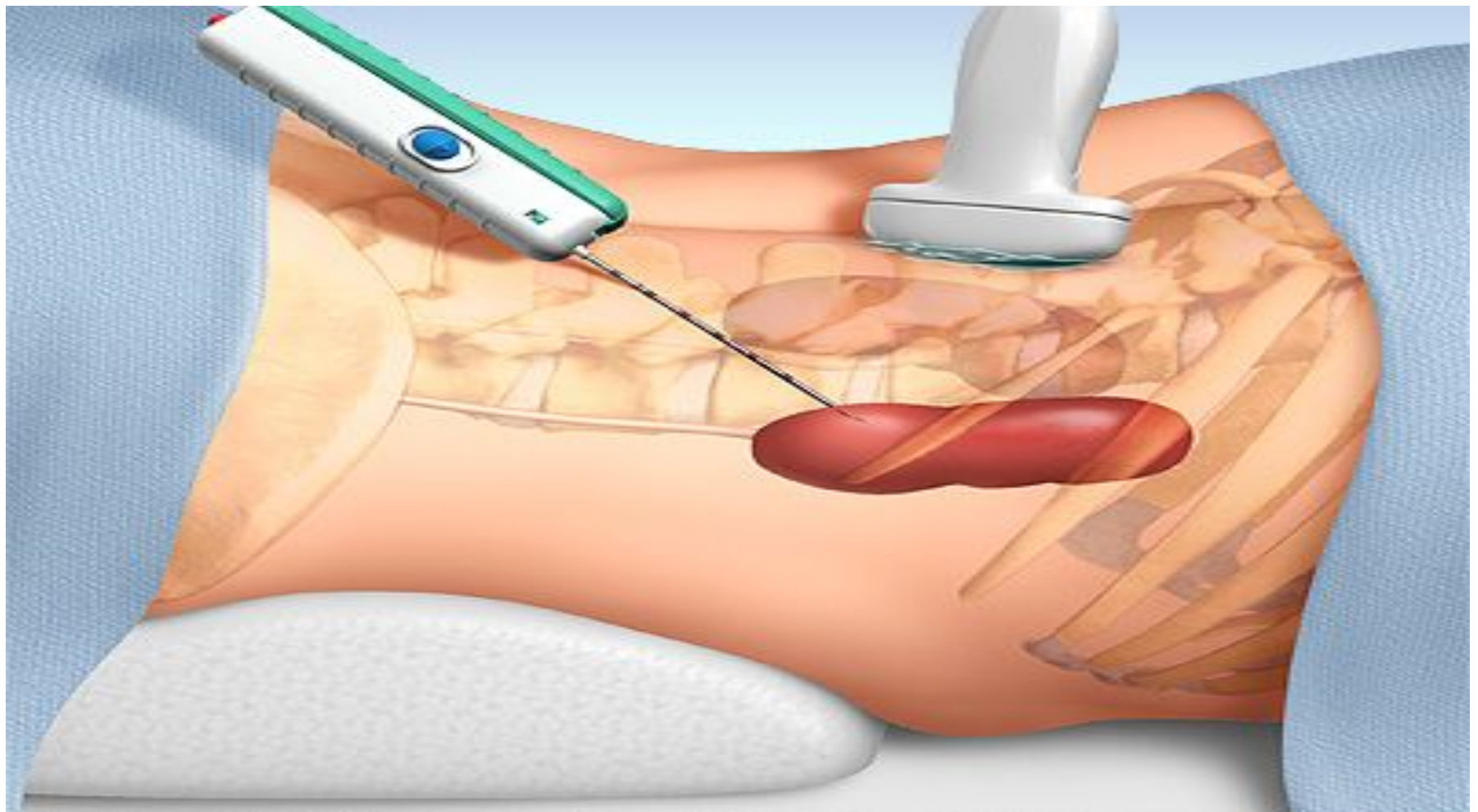
Рис. 14. ЭКГ при гипертрофии левого желудочка.  
 $R_{V5, V6} > R_{V4}$ .  $S_{V1} + R_{V6} > 30$  мм





На МРТ головного мозга могут присутствовать характерные для болезни Фабри признаки: на T2-изображении может присутствовать гиперинтенсивный сигнал в белом веществе фронтальных и теменных долей. На T1-взвешенном изображении наблюдается высокий сигнал от серого вещества глубинных структур, особенно заднего бугорка таламуса. Изолированное поражение заднего бугорка таламуса считается патогномоничным для болезни Фабри. Также на МР-картине часты сосудистые мальформации, преимущественно





Исследование биоптата почки на наличие подоцитов, лизосомы которых заполнены специфическим субстратом, характерным для болезни Фабри.



## Определение активности альфа-галактозидазы (энзимодиагностика).

При болезни Фабри активность альфа-галактозидазы в крови у мужчин всегда снижена, а у женщин активность GLA может быть около нижней границе нормы, чуть ниже её или нормальной.

Количественное определение сфинголипидов.

В России ферментную и генетическую диагностику болезни Фабри выполняют в Лаборатории Наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН и в Лаборатории молекулярно-генетической диагностики Научного центра здоровья детей

## Лечение

При болезни Фабри применяют симптоматическую терапию (например, для купирования болей могут применяться анальгетики, антиконвульсанты, НСПВП) и этиотропную ферментозаместительную терапию (ФЗТ), которая направлена на снижение выраженности и предотвращение симптомов болезни Фабри. В России зарегистрированы два лекарственных препарата для ФЗТ болезни Фабри: агалсидаза-бета (Фабразим<sup>®</sup>, Джензайм) и агалсидаза-альфа (Реплагал<sup>®</sup>, Шайер)



## Прогноз

При своевременном доступе к ФЗТ, надлежащем мониторинге болезни и соблюдении врачебных рекомендаций прогноз благоприятный.

Женщины с болезнью Фабри могут иметь детей. Недавнее исследование показало, что некоторые симптомы болезни Фабри могут осложнить течение беременности и послеродовой период (болезненные симптомы со стороны ЖКТ, акропарестезии, протеинурия, головные боли и послеродовая депрессия). Хотя жизнеугрожающих осложнений беременности и родов не было выявлено, было показано статистически значимое увеличение частоты развития гипертензии среди беременных женщин с болезнью Фабри

**Благодарю за внимание!!!**