

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ КАК ЯРКИЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ)

Лекция посвящена раскрытию этиопатогенетической сущности болезней накопления лизосом на примере болезни Фабри (Андерсона-Фабри). Основу болезней накопления составляет дефект фермента лизосом, в данном случае, дефект (патологически низкая активность) α -галактозидазы А (α -GAL-A). Особое внимание уделено клинической картине патологии (почечному, кардиологическому, неврологическому вариантам болезни), вопросам диагностики. Как и для всех болезней накопления, при данной патологии основной терапией является пожизненная терапия рекомбинантным ферментом.

Ключевые слова: болезни накопления; лизосомальная болезнь; болезнь Фабри; альфа-галактозидазы дефицит.

Soboleva M.K.
Novosibirsk State Medical University,
Novosibirsk

FABRY'S DISEASE, AS THE BRIGHT REPRESENTATIVE OF THE ACCUMULATION DISEASES (CLINICAL ASPECTS, DIAGNOSTICS AND THERAPY)

The lecture is devoted to the pathogenetic essence of the lysosome accumulation diseases by the example of Fabry's disease (Anderson-Fabry). The accumulation diseases basis consists in the defect of lysosomal enzymes, in this case, the defect (pathologically low activity) α -galactosidase A (α -GAL-A). The special attention is given to a clinical aspect of the pathology (renal, cardiologic, neurologic variants of disease) and to the questions of diagnostics. As for all the accumulation diseases, at this case, the basis of therapy is life therapy of recombinant enzyme.

Key words: accumulation diseases; lysosomal disease; Fabry's disease; alpha-galactosidase deficiency.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Болезнь Фабри, или болезнь Андерсона-Фабри — «диффузная ангиокератома», *angiokeratoma corporis diffusum* — редкое наследственное заболевание, основу которого составляет наследственный, сцепленный с X-хромосомой дефект обмена сфинголипидов, обусловленный снижением активности лизосомального фермента α -галактозидазы А (α -GAL-A).

Корреспонденцию адресовать:

Соболева Мария Константиновна,
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52,
ГОУ ВПО «Новосибирский государственный
медицинский университет Росздрава»,
E-mail: m.k.soboleva@gmail.com

Болезнь относится к классу редких лизосомальных болезней накопления, является типичным и ярким представителем этой патологии. На примере болезни Фабри в данной лекции планируется раскрыть патогенетическую сущность лизосомных болезней накопления.

Первые описания болезни были сделаны в 1898 г. одновременно и независимо друг от друга немецким дерматологом Fabry J. и английским дерматологом Anderson W. [1]. В результате дефектного обмена нейтральных сфинголипидов из-за дефицита α -GAL-A происходит накопление, в основном, церамид-

тригексозида (GL-3) и церамид-дигалактозида в эндотелии, перителии и гладкомышечных клетках сосудов, просвет которых облитерируется вплоть до полной окклюзии, что неминуемо ведет к нарушению функции клеток и органов [2, 3]. Некоторые авторы, с учетом локализации накопленного субстрата в сосудах, справедливо относят болезнь Фабри к классу *васкулопатий* [4], что чрезвычайно важно для клинического поиска.

Для заболевания свойственны, в первую очередь, поражение сосудов кожи, почек, сердца и нервной системы, однако нередко в процесс вовлекаются поджелудочная железа, лимфатические узлы, простата, печень. Клиническая картина болезни тесно связана с вовлечением в процесс тех или иных органов и систем и чрезвычайно разнообразна. Однако необходимо помнить, что болезнь протекает тяжело и ее проявления встречаются раньше у мужчин — гемизигот, чем у гетерозиготных женщин, которые в большинстве своем имеют весьма стертую клиническую симптоматику или не демонстрируют ее вообще, дожив до преклонного возраста [3, 4].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Болезнь Фабри встречается во всех этнических группах, в общей популяции распространенность болезни Фабри не столь велика — 1 : 117000. Поскольку ген болезни локализован на X-хромосоме, у мужчин распространенность болезни Фабри выше и составляет 1 : 40000. Среди пациентов диализных центров и у пациентов с концентрической гипертрофической кардиомиопатией левого желудочка болезнь Фабри встречается с частотой от 1 до 4 : 100. Обнаружение одного из членов семьи с болезнью Фабри, как правило, ведет к диагностике болезни не менее, чем у 4-9 членов семьи, поэтому все большее значение придается теперь обследованию родственников больного с установленным диагнозом болезни Фабри. По результатам пилотного неонатального скрининга распространенность болезни Фабри обескураживающе высока и составляет 1 : 3100 живых новорожденных, независимо от их пола [1].

В настоящее время в России болезнь Фабри диагностируется крайне редко, болезнь остается чрезвычайно редкой: зарегистрировано 18 пациентов с болезнью Фабри, 6 из них имеют возраст до 18 лет. В мировом регистре Фабри в декабре 2008 года находилось 2436 пациентов, из них 253 — лица моложе 18 лет [5].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Мать — кондуктор гена болезни Фабри имеет 50 % шансы передать его своим потомкам, независимо от их пола. Мальчики — гемизиготы гена болезни Фабри

неизбежно страдают болезнью Фабри, девочки — гемизиготы гена болезни Фабри передадут его своему потомству с вероятностью 50 % (об этом уже упоминалось) и сами могут развить спектр проявлений болезни, от едва уловимых до явных. Лица мужского пола, больные болезнью Фабри, не передадут аномальный ген своим сыновьям, но его наследование потомками женского пола является 100 %. Эти обстоятельства должны учитываться при медико-генетическом консультировании пациентов, имеющих среди своих родственников больного с диагнозом «Болезнь Фабри» [1, 6, 7].

Ген болезни Фабри локализован на длинном плече X-хромосомы (локус Xq22.1), этот ген состоит из 7 экзонов, он кодируется 429 аминокислотами и полипептидами, включает 31 сигнальный аминокислотный остаток. Дефект гена α -Gal-A гетерогенен и насчитывает более 400 мутаций. Большинство семей имеют свою, присущую конкретной семье мутацию гена α -Gal-A, однако тесной взаимосвязи между фенотипом и генотипом при болезни Фабри не существует: Даже клиническая симптоматика болезни у членов семьи с одной и той же мутацией гена и одинаковым уровнем остаточной активности фермента α -Gal-A может быть различной [8-10] это утверждение справедливо как для сиблингов из семей с болезнью Фабри, так и близнецов [1]. Хотя при впервые диагностированной болезни Фабри, как правило, находятся кровные родственники с аналогичной мутацией гена болезни, уже описаны спорадические случаи болезни, обусловленные спонтанными мутациями гена *de novo* [6]. Важно помнить, что «отрицательная семейная история» не должна быть веским аргументом в пользу отсутствия болезни Фабри на этапе ее диагностики.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

В настоящее время развитие болезни Фабри принято рассматривать как прогрессивный процесс, происходящий в три стадии. Первичная патология (первая стадия болезни), в основном, доклиническая, она обусловлена отложением депозитов глобоцереброзида (GL-3) в сосудах. Вторичный процесс (вторая стадия заболевания), как правило, это нарушение функций не только клеточных структур, но и тканей [7-10]. На этой стадии болезнь имеет более или менее очерченную клиническую симптоматику, в зависимости от фенотипа, который проявляет себя различными типами болезни (типичная форма, атипичная форма, малосимптомная форма) и клиническими вариантами (почечный, сердечный, церебральный варианты). Третья стадия болезни — стадия органной дисфункции (табл. 1).

Морфологические исследования свидетельствуют о том, что депозиты GL-3 накапливаются практически

Сведения об авторах:

Соболева Мария Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии лечебного факультета ГОУ ВПО «НГМУ Росздрава», г. Новосибирск, Россия.

Таблица 1
Стадии течения болезни Фабри

Стадия болезни	Почки	Сердце	Мозг
Первичная	GL-3 депозиты в васкулярном эндотелии и структурах нефрона	GL-3 депозиты в васкулярном эндотелии и кардиомиоцитах	GL-3 депозиты в васкулярном эндотелии, клетках гладких мышц и нейронах автономной нервной системы
Вторичная	Протеинурия Гипертрофия подоцитов Гломерулосклероз Атрофия канальцев Ремоделирование (фиброзно-кистозное) почечной ткани	Дисфункция синусового узла и проводящей системы, концентрическое ремоделирование и гипертрофия Эндокардиальный фиброз Вальвулярная недостаточность	Последствия церебральной ишемии Потеря нейронов Появление на МРТ белых очагов отложения депозитов GL-3
Третичная	Болезнь почек ХПН Терминальная уремия	Инфаркты миокарда Сердечная недостаточность	Возобновляющиеся ишемические атаки Ранние ишемические инсульты Мозговые катастрофы Кровоизлияния в мозг из-за разрыва аневризматически измененных сосудов

ки во всех органах и тканях. Откладываясь преимущественно в лизосомах, GL-3 приводят к феномену вакуолизации цитоплазмы эндотелиальных клеток кровеносных сосудов (васкулопатия болезни Фабри), вызывая многоочаговую окклюзию сосудов малого калибра, обуславливая различную клиническую симптоматику болезни вследствие ишемии и инфарктов в различных органах [4, 10].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ВАРИАНТЫ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Наличие симптомов и их выраженность при болезни Фабри крайне вариабельны [1-3]. В детском возрасте клиническая картина болезни, как правило, характеризуется вовлечением в патологический процесс ганглиев и периферических клеток автономной нервной системы. Первые симптомы болезни Фабри развиваются в возрасте 10,5 лет [1], однако нами описано появление первых симптомов болезни на втором году жизни [9]. Акропарестезии относятся к наиболее ранним проявлениям болезни, постепенно появляются эпизоды лихорадки, гипогидроза, плохой переносимости жары [2, 8, 10].

Во второй декаде жизни у некоторых детей на первый план в клинической картине выходят симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, диарейный синдром, чувство дискомфорта в области живота, сменяющееся яркой клиникой острого живота, имитирующего картину острого аппендицита и, в редких случаях, кишечной непроходимости. Появление ангиокератомы может несколько отставать от описанной клинической симптоматики, но может являться и первым проявлением болезни Фабри, на целое десятилетие опережая развитие кризов Фабри (лихорадка, нестерпимо жгучие боли в кончиках пальцев, ускорение СОЭ) [5]. Типичным для расположения ангиокератомы являются пупочная область, боковые поверхности живота, паховые области. Появление типичных для болезни Фабри очагов анги-

оцератомы иногда наблюдается на слизистой полости рта, слизистой губ. К не менее важным проявлениям болезни относятся и поражения зрительного органа, проявляющиеся помутнением роговицы в виде характерного «завитка» или «сигаретного дыма». Эти изменения, тем не менее, довольно длительное время могут не приводить к снижению остроты зрения [1, 2, 11].

В третьей декаде жизни довольно бурно развиваются хроническая почечная недостаточность и/или гипертрофическая кардиомиопатия, инсульты. С развитием этих поздних проявлений болезни Фабри связана продолжительность жизни таких пациентов (табл. 2).

При отсутствии специального лечения продолжительность жизни при болезни Фабри у мужчин с типичной клинической картиной болезни не превышает 40 лет.

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Обнаружение характерных признаков может ориентировать на диагноз болезни Фабри, подтвердить который необходимо, исследуя уровень (α -GAL) в плазме, лейкоцитах, слезной жидкости или культуре фибробластов.

В норме уровень α -GAL колеблется в пределах 30-60 nmol/h/mg белка. При классическом варианте уровень активности фермента составляет иногда менее 1 % от нормы, у гетерозигот активность фермента может быть и в пределах нормативных значений, при кардиологическом варианте болезни уровень α -GAL может колебаться в пределах 1-35 % от нормы.

Морфологический субстрат при болезни Фабри типичен: просвет сосудов облитерируется вплоть до полной окклюзии, наблюдается замедление, прекращение кровотока, аневризматическое изменение мелких сосудов [1, 2, 4]. Отложение сфинголипидов, обнаруживаемое микроскопически в эндотелии и пе-

Таблица 2
Признаки и симптомы болезни Фабри

Общие признаки	Снижены качество жизни и ее продолжительность
Кожа	Ангиокератома, гипогидроз, агидроз
Нервная система	Акропарестезии, болевые кризы, эпизоды лихорадки, ранние инсульты, гемиплегия, гемианестезия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения ишемического генеза, геморрагические инсульты, снижение слуха, гиперакузия, нистагм Психиатрические проблемы - депрессия
Глаза	Васкулопатия сосудов конъюнктивы и роговицы, временные расстройства зрения, катаракта, редко слепота
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, рвота, появление крови и болезненность после дефекации, запоры, снижение активности перистальтики, поносы, дилатация и дивертикулы кишечника, недостаточная масса тела
Почки	Микроальбуминурия, протеинурия, гематурия, снижение концентрационной способности канальцев и другие расстройства их функции, снижение скорости клубочковой фильтрации, уремия, гипертензия, терминальная фаза ХПН
Сердечно-сосудистая система	Аритмия, концентрическая гипертрофическая кардиомиопатия левого желудочка, гипертензия, недостаточность клапанов (чаще митрального), инфаркты миокарда
Легкие	Снижение толерантности к физическим нагрузкам, кашель, свистящее дыхание, бронхиальная обструкция
Скелет	Остеопения, остеопороз, остеоартропатии, асептические некрозы головки бедренной кости и тел позвонков
Система крови	Микроцитарная нормохромная анемия, феномен гипервязкости и гиперкоагуляции, гиперфибриногенемия

рители сосудов в виде телец в цитоплазме с концентрической слоистой структурой, варьирует от единичных включений до тотального заполнения клетки. Концентрическая слоистость клеток придает их скоплениям вид «пенистых», «луковой шелухи» или «зебры», что связано с чередованием черных и белых слоев [6].

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Диагноз болезни Фабри может быть установлен пренатально у эмбрионов мужского пола с XY карิโอотипом при определении дефицита активности фермента α -GAL в плазме плодов или в культуре ворсин хориона или амниона. В семьях с известной мутацией фермента на молекулярном уровне можно отвергнуть и подтвердить наличие соответствующей мутации и идентифицировать плод женского пола, у которого ген находится в гемизиготном состоянии [1].

ЛЕЧЕНИЕ БФ

Благодаря успехам молекулярной генетики, в настоящее время воспроизведен рекомбинантный фермент α -GAL-A и основным методом лечения БФ, всеяющим оптимизм, следует признать пожизненную ферментно-заместительную терапию [4, 6, 11].

Ферментно-заместительную терапию следует начать немедленно после постановки диагноза БФ. Доза и кратность введения рекомбинантного фермента α -GAL-A зависят от стадии болезни. Основной задачей терапии является предотвращение необратимых изменений в почках, сердечно-сосудистой и нервной системах. Что касается нефропатии, то если ле-

чение начато до наступления первых симптомов ХПН, ферментно-заместительная терапия предотвратит ее развитие или отодвинет на десятки лет. В том случае, если симптомы ХПН налицо и больные испытывают потребность в диализе, ферментно-заместительная терапия способна до некоторой степени восстановить утраченные функции почки. Опыт длительного использования ферментно-заместительной терапии и проводимые с периодичностью 1 раз в год или реже у таких больных биопсии почки позволяют убедиться, что под влиянием патогенетической терапии существенно уменьшается количество депозитов сфинголипидов во всех структурах почки, что совпадает с улучшением или даже восстановлением ее функций.

Таким образом, ферментно-заместительная терапия при БФ – безальтернативный метод профилактики и лечения органных дисфункций [1, 4, 6].

В России только что зарегистрированы 2 препарата рекомбинантного фермента α -GAL-A, которые несколько отличаются друг от друга: Фабразим (агальсидаза- β), Реплагал (агальсидаза- α). Оба препарата характеризуются высокой терапевтической активностью, однако, вследствие некоторых различий, имеют разную способность вызывать синтез аутоантител к препарату (этот вопрос активно изучается) [6, 12].

Оба препарата вводят внутривенно медленно, как правило, 2 раза в месяц. Такая терапия существенно улучшает качество жизни пациентов с БФ, предотвращая поражение органов-мишеней.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА «СГЛАЖИВАНИЕ» СИМПТОМОВ БФ

Назначение антидепрессантов и карбамазепина способствует уменьшению интенсивности тяжелых и

мучительных акропарестезий [11, 13]. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента уменьшают протеинурию и, по аналогии с хроническими гломерулопатиями, должны несколько «откладывать» сроки наступления ХПН (пока веских доказательств этому не получено) [1, 2], а для купирования сердечно-сосудистой и церебральной недостаточности используют общепринятую терапию.

Важной проблемой, которая, по-видимому, усугубляет органные повреждения у пациентов с БФ, является синдром повышенной вязкости крови и гиперфибриногенемии, поэтому у части пациентов весьма оправдано использование низкомолекулярных гепаринов и дезагрегантов. В этой связи наиболее эффективна, по нашим данным, комбинация плавикса и фраксипарина в сочетании с реополиглукином [5, 14].

По показаниям проводят гемодиализ, получены доказательства эффективности трансплантации почки при терминальной стадии ХПН у пациентов с БФ, на той стадии, когда почка полностью замещена кистами и сморщена, и нет субстрата для заместительной терапии. При синдроме слабости синусового узла и угрожающих жизни аритмиях имплантируют водители сердечного ритма — кардиовертеры-дефибрилляторы [6, 11].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Fabry Monography. – 2007. – Genzyme Therapeutics. Oxford. – 27 p.
2. Desnick, R.J. 6-GAL A deficiency: Fabry disease /Desnick R.J., Ioannou Y.A., Eng C.M. //In: The Methabolic Bases in Inherited Disease. – New York: McCraw Hill, 2001. – P. 3733-3774.
3. Краснополская, К.Д. Наследственные болезни обмена веществ /Краснополская К.Д. – М., 2005. – 364 с.
4. Непомнящих, Г.И. Патогистологическое и ультраструктурное исследование системной васкулопатии (болезни Фабри) /Непомнящих Г.И., Соболева М.К., Айдагуллова //Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2003. – № 2. – С. 231-234.
5. Соболева, М.К. Трудный диагноз: болезнь Фабри (лекция) /Соболева М.К. //Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 18-26.
6. Fabry Disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement /Eng C.M., German D.P., Bonikazemi M. et al. //Genet. Med. – 2006. – N 8(9). – P. 539-548.
7. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutation in alfa-galactosidase A gene in Czech and Slovak Population /Dobrovolny R., Dvorakowa L., Ledvinoва J. et al. //J. Mol. Med. – 2005. – N 83(8). – P. 647-654.
8. Heterozygous Fabry woman are not just carriers, but have significant burden of Disease and impaired quality of life /Wang R.Y., Levis A., Mirocha J. et al. //Genet. Med. – 2007. – N 9(1). – P. 34-45.
9. Болезнь Фабри в практике врача-педиатра /Соболева М.К., Соболева Е.Г., Непомнящих Г.И. и соавт. //Педиатрия. – 2002. – № 1. – С. 78-83.
10. Hereditary Kidney Diseases /Sessa A., Conte F., Merroni M., Battini G. //Contrib. Nephrol. Basel. Karger. – 1997. – V. 122. – P. 178-184.
11. Fabry RADAR 2007: The Fabry Registry Aggregate Data Ann. Report.
12. Wanner, C. Fabry disease model: a rational approach to the management of Fabry Disease /Wanner C. //Clin. Ther. – 2007. – N 29. – P. 2-5.
13. Fellgiebel, A. CNS manifestations of Fabry's Disease /Fellgiebel A., Muller M.J., Ginsberg L. //Lancet. – 2006. – N 5(9). – P. 791-795.
14. Sobleva, M. Hematological involvement in Fabry Disease /Sobleva M., Sobleva E. //Ann. 4-th Eur. Round Table on Fabry Disease. – Munich, 2003. – P. 32-33.
15. Sobleva, M. First report from Russia about Fabry Disease: Three patients from one family with different clinical presentation and earliest onset of Fabry Disease /Sobleva M. //Ann. Symp. LSD. – Madrid, 2004. – P. 45.



ЧАСТЫЕ ПЕРЕЕЗДЫ ОСЛАБЛЯЮТ ДЕТСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

Дети из семей, которые часто переезжают, зачастую имеют слабое здоровье и даже страдают от недоедания, сообщают исследователи Бостонского университета (США).

Десятилетний обзор выявил ассоциацию между постоянной сменой места жительства и ухудшением детского здоровья. Как правило, переезды вынуждены испытывать дети из бедных семей с низким материальным доходом. Наибольшему риску развития хронических заболеваний подвержены дети младше трёх лет, семьи которых переезжали два раза за год – вероятность ослабления иммунитета и чувствительности организма к инфекциям в таких условиях повышалась двукратно.

Причинную основу найденной связи педиатры видят в возможном изменении экологических условий при смене дома и увеличении напряжения на растущий детский организм. Как полагают эксперты, финансовый кризис и вызванные им рост безработицы, подорожание продуктов питания, повышение расходов на оплату жилья и сокращение семейных бюджетов ухудшат условия существования маленьких детей в экономически незащищенных семьях.

Источник: Ami-tass.ru