

Болезнь Фабри: неврологические нарушения

И.В. ДАМУЛИН

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье рассматриваются патогенез и клинические особенности болезни Фабри. Подчеркивается, что при этом заболевании наряду с поражением сердечно-сосудистой системы и почек имеется поражение как периферической, так и центральной нервной системы. Большое значение при болезни Фабри уделяется цереброваскулярным нарушениям, нередко приводящим к инвалидности больных. Периферические неврологические расстройства в основном обусловлены поражением мелких волокон, а также вегетативными нарушениями. Приводятся признаки, позволяющие диагностировать это заболевание.

Ключевые слова: болезнь Фабри, патогенез, неврологические нарушения, диагностика, лечение.

Fabry's disease: Neurological disorders

I.V. DAMULIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper considers the pathogenesis and clinical features of Fabry's disease. It is stressed that along with cardiovascular system damage and kidney injury, there are peripheral and central nervous system lesions in this disease. In Fabry's disease, great attention is paid to cerebrovascular diseases that frequently give rise to disability. Peripheral neuropathy is mainly due to involvement of minor fibers and autonomic disorders. Signs that allow this disease to be diagnosed are given.

Keywords: Fabry's disease, pathogenesis, neurological disorders, diagnosis, treatment.

БФ — болезнь Фабри
МРТ — магнитно-резонансная томография

ПНС — периферическая нервная система
ЦНС — центральная нервная система

В 1898 г. два дерматолога — Johannes Fabry в Германии и William Anderson в Великобритании — независимо друг от друга описали заболевание, которое проявлялось диффузной ангиокератомой всего тела [1, 2]. J. Fabry привел описание кожных изменений у 13-летнего мальчика, которые первоначально расценивались как нодулярная пурпура. Дальнейшее наблюдение за пациентом показало, что в основе этих кожных изменений лежат аневризмы мелких сосудов. Это позволило J. Fabry классифицировать данное заболевание как диффузную ангиокератому. W. Anderson также диагностировал ангиокератому у 39-летнего пациента. Поскольку у пациента имелась также альбуминурия, W. Anderson предположил системный характер заболевания, а не изолированное поражение кожных покровов. Это заболевание рассматривалось как дерматологическое до середины XX века, когда было показано, что оно относится к болезням накопления (патологическое скопление вакуолей в стенке сосудов во всех органах). В 60-е годы прошлого века выявлен наследственный характер заболевания (X-сцепленный рецессивный тип наследования) и показано, что в основе заболевания лежит накопление двух гликофинголипидов — глоботриаосилцерамида и галабиосилцерамида. В дальнейшем продемонстрировано, что накопление гликофинголипидов в лизосомах, лежащее в основе болезни Фабри (БФ), связано с дефицитом фермента α -галактозидазы А [2–5]. Генетический дефект, связанный с патологией X-хромосомы, выявлен в 80-е годы XX века [6, 7].

Считается, что БФ является вторым по распространенности заболеванием (после болезни Гоше), связанным с лизосомальным накоплением [8]. Заболевание встречается редко — 1 случай на 40 000 населения, однако не исключено, что эта цифра больше, так как, по-видимому, она не учитывает атипичные варианты [2, 9]. В литературе приводятся и другие цифры — 1 случай на 10 000–100 000 родов [8, 10]. В основном болеют представители

европеоидной расы, хотя БФ может встречаться и у представителей других рас. В отличие от других болезней накопления БФ остается бессимптомной в течение первых лет жизни больного, первые симптомы появляются в возрасте от 3 до 10 лет, у девочек существенно позже, чем у мальчиков [10].

Пациент с этим заболеванием может обратиться к специалистам разного профиля, что связано с мультиорганным поражением [2, 10, 11]. БФ возникает в большинстве случаев у гемизиготных мужчин (у гетерозиготных женщин также возможны минимальные проявления этого заболевания, что бывает крайне редко), причем симптоматика развивается, как правило, в подростковом возрасте — боли в конечностях, ангиокератомы, гипогидроз, помутнение хрусталика и роговицы, изменения сосудов глазного дна и конъюнктивы (примерно у 30% больных) [8, 11, 12]. Поскольку липиды накапливаются в сосудистой системе, для этих больных также характерны прогрессирующие расстройства сердечно-сосудистой системы и почек, а также неврологические расстройства, которые проявляются на 2–4-й декаде жизни [2, 11, 12]. В последнее время выделяют (наряду с кардиологическим и почечным) атипичный вариант БФ — цереброваскулярный, который начинается во взрослом возрасте [5]. Повреждения различных тканей при этом заболевании связывают с эпизодами сниженной перфузии [13].

Ангиокератомы представляют собой несколько сосудов, сверху покрытых кожей, темно-красного или синюшного цвета, диаметром до 2 мм, в паховой области, на ягодицах, в прокси-

Контактная информация:

Дамулин Игорь Владимирович — д.м.н., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета; e-mail: damulin@mtscience.ru

мальных отделах ног и в пупочной области [8, 12]. Появившись в подростковом возрасте, с годами кератомы становятся все большими по размерам, увеличивается их число. Ангиоэктазии могут также отмечаться на слизистой оболочке рта и конъюнктиве.

Некоторые авторы рассматривают неврологические нарушения — вовлечение мелких волокон периферической соматической и вегетативной нервной системы — как первые проявления заболевания [5, 8]. Наиболее выраженным неврологическим симптомом, характерным для БФ, являются боли в конечностях, которые могут носить как эпизодический, так и хронический характер. Пациенты обычно описывают их как жгучие боли в пальцах рук или ног [4, 12]. Примерно у $\frac{2}{3}$ больных болевой синдром по визуальной аналоговой шкале в среднем достигает 4 баллов [5]. Спровоцировать эпизод боли («кризы Фабри») могут эмоциональные переживания, чрезмерная физическая нагрузка, подъем температуры [8]. Порог восприятия тактильных стимулов и боли от давления снижаются, а порог восприятия холодовой стимуляции повышается [5]. Нередко боли сочетаются с патологией желудочно-кишечного тракта. На качестве жизни все эти проявления сказываются весьма значительно [5]. В ряде случаев возможно ощущение легкого покалывания в конечностях (акропарестезии), которое эпизодически сменяется жгучими болями. Приступы боли продолжаются на протяжении нескольких дней и сопровождаются лихорадкой и повышением скорости оседания эритроцитов. Иногда возникают сложности дифференциальной диагностики акропарестезий с болями суставного генеза [14]. Наличие длительно существующего болевого синдрома при БФ может способствовать развитию алкоголизма или наркомании, также возможны суициды [4]. Однако с возрастом интенсивность подобных болей снижается [8].

При вовлечении в патологический процесс вегетативной нервной системы у больных возникают хроническая диарея, запоры и тошнота. При осмотре могут выявляться периферические отеки, впрочем, их причиной может быть поражение либо сердца, либо почек [4]. В ряде случаев возможно возникновение ортостатической гипотензии [8]. Что касается гипогидроза, то местное введение фермента α -галактозидазы А приводит к улучшению функции потовых желез [5]. Таким образом, гипогидроз, скорее всего, служит одним из проявлений БФ, связанным с поражением потовых желез, а не вторичным феноменом, обусловленным вегетативной полиневропатией [5, 8].

Считается, что примерно 1—2,4% инсультов у лиц молодого возраста обусловлены БФ [5, 11, 15], а среди лиц в возрасте моложе 55 лет — 4% [15]. По некоторым данным, инсульты или транзиторные ишемические атаки (ТИА) отмечаются почти у 30% пациентов с БФ [8]. Симптоматика, связанная с острыми цереброваскулярными нарушениями (ТИА, инсульт), проявляется гемипарезами, гемипарестезией, головокружением, двоением, межъядерной офтальмоплегией, нистагмом, дизартрией, атаксией, мнестическими расстройствами, а также головной болью [15]. В ряде случаев возможно развитие грубых мнестических нарушений и психических расстройств [5, 15]. Сосуды вертебрально-базиллярной системы поражаются примерно в $\frac{2}{3}$ случаев. Основные изменения церебральных сосудов заключаются в эктазии крупных сосудов и окклюзии как крупных, так и мелких сосудов [4, 9, 15]. Довольно характерным для БФ признаком является увеличение в диаметре основной артерии, позволяющим дифференцировать эту категорию больных от лиц контрольной группы [5], аналогичные изменения, но реже, могут выявляться в каротидной системе [15]. Кроме того, окклюзируются небольшие пенетрирующие артерии. Возникают долинтоэктазии церебральных сосудов, особенно в вертебрально-базиллярной системе, что сопровождается инсультами и ТИА [11, 16]. Эктазия церебральных сосудов может быть настолько выраженной, что приводит к сдавлению желудочков головного мозга с развитием гидроцефалии и компрессионному поражению краниальных нервов [8, 17]. Геморрагические инсульты при БФ возникают крайне редко [15]. К геморрагическому инсульту могут располагать выраженное повышение артериального давления почечного генеза и слабость сосудистой стенки, обусловленная отложением липидов [8].

Предположить это заболевание можно у молодых мужчин с инсультом, у которых имеются характерные кожные изменения в

сочетании с поражением почек и сердца. В настоящее время показано, что инсульты и ТИА, связанные с БФ, могут возникать и у женщин [11]. Средний возраст, в котором развиваются инсульты, у мужчин 39 лет, у женщин — 45,7 года [5]. Риск развития инсульта у мужчин с БФ в возрасте 25—44 лет в 12 раз выше, чем в популяции [11]. Среди факторов риска цереброваскулярных расстройств при БФ стоит упомянуть артериальную гипертензию и сахарный диабет. Однако у большинства больных первый инсульт возникает еще в отсутствие почечных и кардиальных нарушений, обусловленных этим заболеванием, а у 50% мужчин и 38,3% женщин инсульт впервые возникает, когда БФ еще не диагностирована [5]. Таким образом, при возникновении инсульта неясного генеза у лиц молодого возраста среди прочих причин следует рассматривать возможность наличия БФ [11]. Для этого заболевания характерно как поражение артерий, так и повышенный риск возникновения венозных тромбозов [4]. Отмечено снижение и центрального, и периферического кровотока [4]. Однако патогенез цереброваскулярных нарушений при этом заболевании остается предметом дискуссий [4, 11, 18]. Вероятно, в его основе лежит отложение липидов в эндотелии и в гладко-мышечной оболочке сосудов [11, 15], что приводит к церебральной гипоперфузии, протромботическому состоянию и окислительному стрессу стрессу [5].

Еще одним неврологическим осложнением БФ является эпилепсия [8]. Причиной возникновения приступов служат цереброваскулярные нарушения, а также отложение липидов в нейронах [8].

Развернутая картина БФ встречается у мужчин и включает ангиокератомы, болевую периферическую полиневропатию и дистрофию роговицы с дебютом в детском возрасте. Нередко в семейном анамнезе у мужчин отмечается указание на это заболевание [2]. Однако нередко БФ принимает атипичное течение, в частности, обусловленное возрастом дебюта [9].

Накопление гликофинголипидов в почечных клубочках и канальцах приводит к протеинурии и постепенно нарастающей почечной недостаточности. В анализе мочи часто обнаруживаются слепки липидных шариков, нередко в виде «мальтийского креста». Проявляется это на 2—4-м десятилетии жизни [8]. Прогрессирование почечной недостаточности сопровождается нарастающей азотемией, нарушением электролитного баланса; если не проводится хронический гемодиализ или пересадка почки, то летальный исход наступает в 3—5-й декаде жизни [8]. Помимо почечной недостаточности причиной летального исхода гемизиготных по этому заболеванию мужчин может быть либо инфаркт миокарда (ИМ), либо инсульт [2].

У гемизиготных мужчин также происходит накопление гликофинголипидов в миокарде, клапанном аппарате, коронарных сосудах, причем возможно развитие кардиомиопатии без иных проявлений БФ [8]. Как результат возникают недостаточность митрального клапана и аритмии, что можно диагностировать с помощью эхо- или электрокардиографии. На поздних этапах заболевания повреждение эндотелия коронарных артерий приводит к развитию ишемии миокарда и ИМ [2].

Ранее считалось, что у гетерозиготных женщин проявления заболевания минимальны [2, 9], однако в дальнейшем показано, что в случае деактивации одной X-хромосомы клинические проявления могут быть весьма разнообразными [4, 5, 8, 10, 11]. У 70—80% из них может отмечаться помутнение роговицы, однако катаракта возникает редко. Характерные для БФ ангиокератомы выявляются не более чем у $\frac{1}{3}$ больных этой категории [2]. Могут отмечаться преходящие боли и парестезии. Цереброваскулярные, кардиальные и почечные нарушения возникают примерно в 20% случаев, в среднем — к 46 годам [5, 11]. Таким образом, существует подгруппа женщин с БФ, заболевание у которых протекает столь же тяжело, как и у мужчин [8, 11], однако витальные функции страдают примерно на 10 лет позже, чем у мужчин [10].

Основные системы, накопление гликофинголипидов в которых максимально выражено, — сердечно-сосудистая система и почки, однако патологический процесс затрагивает и другие системы и органы — кожные покровы (телеангиоэктазии, ангиокератомы, атрофия или значительное уменьшение потовых и сальных желез), глаза (накопление гликофинголипидов в глазных

сосудах, радужной оболочке, соединительной ткани хрусталика и роговицы) [2, 11, 14]. Страдает также периферическая нервная система (ПНС) и центральная нервная система (ЦНС). Как уже отмечалось выше, в настоящее время выделяют даже цереброваскулярный вариант заболевания [5] — по аналогии с «кардиальным» и «почечным» вариантами БФ [10]. Накопление глико-сфинголипидов в основном отмечается в нейронах, входящих в состав вегетативной нервной системы, а также в базальных ганглиях (амигдала, таламус, гиппокамп и др.). В ПНС накопление происходит в клетках боковых рогов спинного мозга; происходит потеря слабомиелинизированных (А- α) и немиелинизированных (С) нервных волокон [5]. Последнее подтверждается гистологическим исследованием *n. suralis* [5]. По данным биопсии кожи, отмечается уменьшение соматических эпидермальных и дермальных вегетативных волокон, особенно в ногах, причем различий в зависимости от симптоматики у гетерозигот не отмечено [5]. На основании этого можно предположить, что у гетерозиготных по БФ женщин хотя и отсутствуют симптомы, возможна соматическая и вегетативная полиневропатия тонких волокон, а наличие БФ надо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики при полиневропатии мелких волокон неясного генеза [5].

Следует заметить, что дистальная невропатия мелких волокон связана в большинстве случаев с изолированным диабетическим поражением дистальных нервов. Пациенты предъявляют жалобы на ощущение жжения и боли в дистальных отделах конечностей, а в анамнезе имеется указание на сахарный диабет. Существенной симптоматики при неврологическом осмотре не выявляется за исключением снижения порога восприятия болевых и температурных стимулов.

При БФ имеется определенная тропность в накоплении липидов в разных тканях. Так, глоботриаосилцерамид чаще накапливается в V и VI слоях коры больших полушарий головного мозга, в нейронах черного вещества, в *substantia gelatinosa*, двигательных нейронах и ряде других образований головного мозга. Клиническое значение этих изменений обуславливает необходимость дальнейших исследований [11], высказывается предположение, что подобные изменения связаны с развитием умеренных когнитивных расстройств [15].

Диагностика БФ сложна — в среднем проходит около 10 лет с момента появления симптомов до постановки правильного диагноза [8]. Пациенты безуспешно лечатся по поводу «синдрома хронической усталости», «хронической боли» или «ревматологического заболевания», «пароксизмального головокружения» [8, 17, 19]. Среди редких неврологических проявлений БФ следует упомянуть возникновение длительного эпизода амнезии, напоминающего транзиторную глобальную амнезию [13] и паркинсонизма [20]. Для диагностики используется определение уровня α -галактозидазы А, он снижен у гемизиготных мужчин и нередко у гетерозиготных женщин [2]. В силу редкости БФ это исследование проводят в основном только в семьях, в которых у родственников уже диагностировано это заболевание. Кроме того, определяют уровень и характер гликолипидов в моче. Довольно характерны изменения роговицы, что также используют с целью диагностики [21].

Поскольку заболевание носит X-сцепленный рецессивный тип наследования, гетерозиготные мужчины передать его своим сыновьям не могут, однако все их дочери являются носительницами патологического гена. Гетерозиготные матери передают это заболевание сыновьям с вероятностью 50%; в 50% случаев носительницами патологического гена становятся их дочери.

Проводя дифференциальный диагноз, следует помнить, что ангиокератомы могут быть и при ряде кожных заболеваний, включая последствия травм нижних конечностей, и ряде наследственных заболеваний (GM₁-ганглиозидоз, дефицит нейраминидазы и др.). Не является редкостью ошибочная диагностика рассеянного склероза [4, 10, 11, 14]. Среди ятрогенных состояний,

которые могут приводить к патологии роговицы, следует упомянуть амиодорон, а к сходному поражению почек — отравление кварцем.

Наиболее эффективный способ диагностики БФ — определение активности фермента α -галактазидазы А в плазме крови, слезной жидкости, лейкоцитах, культуре фибробластов или трансформированных лимфоцитов [1, 2]. У больных гемизиготных мужчин обычно этот фермент не выявляется. У гетерозиготных женщин активность фермента может быть лишь слегка снижена или находиться на нижней границе нормы [8]. В таких случаях требуется генетическое тестирование [8].

В биоптате клинически неизменной кожи выявляется интрализосомальное отложение липида. В анализе мочи отмечается экскреция гликолипидов. Более точную информацию можно получить при изучении биоптата почечной ткани [22, 23]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализируются прогрессирующие очаги измененного сигнала, носящие вторичный характер и связанные, возможно, с «тихими» инфарктами. Они локализованы преимущественно в белом веществе полушарий головного мозга и отмечаются уже с раннего возраста [11]. Как правило, они не проявляются клинически [8]. Подобные изменения белого вещества визуализируются у 52% больных в возрасте 32 лет и всех больных старше 55 лет [11]. Считается, что в их основе лежат глиоз, демиелинизация и накопление интерстициальной жидкости [11]. Впрочем, данная точка зрения не является общепринятой. В ряде случаев (около 20% больных) выявляется усиление сигнала в T1-режиме МРТ в сочетании с повышением сигнала на компьютерных томограммах в задних отделах таламуса, что может свидетельствовать о накоплении кальция в этой зоне, связанном с дистрофическими изменениями сосудов [8, 11, 16]. Изменения результатов МРТ у женщин все же носят менее выраженный характер [11].

По данным электромиографии выявляется поражение мелких волокон, свидетельствующее об изменении порога возбуждения на холодовые и тепловые раздражители, однако скорости по двигательным и сенсорным волокнам не изменены [5]. В ликворе находят высокий уровень глоботриаосилцерамида. Результаты молекулярной диагностики, включая полимеразную цепную реакцию, не только помогают поставить правильный диагноз, но и оценить риск прогрессирования заболевания.

Кожные проявления лечатся с использованием лазера [2]. Для снятия болевого симптома используют трициклические антидепрессанты, противосудорожные средства (карбамазепин и др.) и анальгетики [2, 8, 10]. Применяют также нефропротекторы [10]. При нарастании почечной недостаточности производят пересадку почек [2]. Причиной летального исхода в большинстве случаев является патология почек [4]. Наличие цереброваскулярных нарушений является неблагоприятным в плане прогноза для жизни признаком [4]. Без лечения продолжительность жизни мужчин на 20 лет меньше, женщин — на 10 лет по сравнению с популяционными данными [10]. Для профилактики инсультов и острого нарушения мозгового кровообращения назначают дезагреганты и антикоагулянты [15], антиаритмические препараты [10]. С 2001 г. используется заместительная ферментная терапия, при этом подчеркивается важность своевременной диагностики БФ, когда еще не наступили необратимые изменения внутренних органов [1, 5, 8, 10, 11]. На фоне этой терапии отмечается уменьшение выраженности болевого синдрома [1], однако нормализация ПНС не происходит [5]. Кроме того, не выявлено положительное влияние заместительной терапии на ЦНС [5, 18]. Однако в настоящее время проводятся активные исследования в этой области [10].

Таким образом, БФ представляет собой заболевание, характеризующееся поражением многих органов и систем. Знание особенностей клинической картины помогает в своевременной и правильной диагностике и потенциально сказывается на прогнозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Federico A. Fabry's disease and cerebrovascular disorders. *Neurol Sci.* 2002;23:47-48.
2. Peters FPJ, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's disease: alfa-galactosidase deficiency. *Lancet.* 2001;357:138-140.
3. Brady RO, Gal AE, Bradley RM et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *New Engl J Med.* 1967;276:1163-1167.
4. Kolodny EH, Pastores GM. Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:S150-S153.
5. Toyooka K. Fabry disease. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:463-468.
6. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS et al. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:4859-4863.
7. Kornreich., Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic Acids Res.* 1989;17:3301-3302.
8. Ginsberg L, Valentine A, Mehta A. Fabry disease. *Pract Neurol.* 2005;5:110-1103.
9. Mohanraj R, Leach JP, Broome JC, Smith DF. Neurological presentation of Fabry's disease in a 52 year old man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:340-342.
10. Germain DP. Fabry disease. *Orphan J Rare Dis.* 2010;5:30.
11. Fellgiebel A, Muller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:791-795.
12. Аверочкин А.И., Мозолецкий Ю.В., Штульман Д.Р. Заболевания периферической нервной системы. В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство для врачей.* Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. Т.1. Гл.6. М.: Медицина; 2001.
13. Simoncini C, Orsucci D, Gori S et al. Fabry disease with atypical neurological presentation: report of a case. *The Neurologist.* 2012;18:413-414.
14. Lehmann HC, Hengge UR, Alswede L et al. A 32-year-old man with relapsing-progressive brainstem symptoms. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):97-102.
15. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci.* 2007;257:258-263.
16. Fancellu L, Deiana GA, Sechi GP. Neuroimaging leads to recognition of previously undiagnosed Fabry disease. *Neurology.* 2010;75:e28.
17. Pruss S, Bohner G, Zschenderlein R. Paroxysmal vertigo as the presenting symptom of Fabry disease. *Neurology.* 2006;66:249.
18. Kaneski CR, Moore DF, Ries M et al. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. *Neurology.* 2006;67:2045-2047.
19. Chowdhury MMU, Holt PJA. Pain in Anderson-Fabry's disease. *The Lancet.* 2001;357(9259):887.
20. Buechner S, De Cristofaro MTR, Ramat S, Borsini W. Parkinsonism and Anderson Fabry's disease: a case report. *Mov Disord.* 2006;21(1):103-119.
21. Yoshikawa H, Ogawa I. Clinical diagnosis of Fabry disease. Whorl-like corneal opacity. *Neurology.* 2003;60:1048.
22. Глыбочко П.В., Мухин Н.А., Свистунов А.А. и соавт. Морфологическая верификация почечного поражения как обязательный этап диагностики болезни Фабри. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):31-34.
23. Фомин В.В., Пулин А.А., Аксенова О.А. и др. Тяжелое поражение подоцитов, выявленное при электронной микроскопии почечного биоптата, у пациента с болезнью Фабри без выраженных изменений мочи и почечной недостаточности. *Клиническая нефрология.* 2012;1:55-58.

Поступила 01.09.2015