

Клинические фенотипы болезни Фабри у 219 взрослых пациентов

Е.А. Тао¹, А.С. Моисеев¹, Н.М. Буланов¹, Е.А. Мершина², С.В. Моисеев¹

¹Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ²МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

Для корреспонденции:
Е.А. Тао. Москва, 119435, Россолимо, 11/5.
karovaikinaea@gmail.com.

Для цитирования:
Тао Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М. и др. Клинические фенотипы болезни Фабри у 219 взрослых пациентов. Клини фармакол тер 2024;33(2):56-62 [Тао Е, Моисеев А, Буланов Н, et al. Clinical phenotypes of Fabry disease in 219 adult patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(2):56-62 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-56-62.

Цель. Изучение клинических фенотипов заболевания, выделенных с учетом поражения первого органа-мишени, в российской популяции пациентов с болезнью Фабри (БФ).

Материал и методы. В исследование включали взрослых (18 лет и старше) пациентов с БФ, подтвержденной при молекулярно-генетическом исследовании. В зависимости от поражения первого органа-мишени выделяли кардиальный (гипертрофия миокарда ≥ 15 мм, которая первоначально расценивалась как гипертрофическая кардиомиопатия), церебральный (инсульт) и почечный (альбуминурия более 2 г/сут и/или хроническая болезнь почек 3б-5 стадии) фенотипы БФ. Пациентов, у которых наблюдались только классические симптомы БФ (нейропатическая боль, ангиоцератомы и/или вихревидная кератопатия) и субклинические признаки поражения внутренних органов, относили к контрольной группе.

Результаты. Клинические признаки тяжело поражения сердца, почек или головного мозга позволили установить фенотип БФ у 94 (42,3%) из 219 пациентов с БФ, в то время как оставшиеся 125 (57,7%) пациентов составили контрольную группу. Наиболее частым был почечный фенотип, который в основном проявлялся снижением скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м² и реке альбуминурией более 2 г/сут и наблюдался у 57 (26,0%) из 219 пациентов, реже встречались церебральный и кардиальные фенотипы — у 21 (9,6%) и 16 (7,3%), соответственно. Группа пациентов с почечным фенотипом была представлена преимущественно мужчинами (91,2%) молодого возраста (медиана 43 года), в то время как среди пациентов с кардиальным фенотипом преобладали женщины (68,7%) старшего возраста (медиана 61 год). У большинства пациентов наблюдались ранние симптомы БФ, в том числе нейропатическая боль, гипо- или ангидроз и несколько реже ангиоцератомы.

Заключение. Полученные данные подтверждают важную роль нефрологов в распознава-

нии недиагностированной ранее БФ у взрослых пациентов.

Ключевые слова. Болезнь Фабри, клинические фенотипы, диагностика.

Болезнь Фабри (БФ) — это редкая лизосомная болезнь накопления, характеризующаяся отложением гликофинголипидов, в том числе глоботриазилсфингозина (LysoGL3), в клетках различных органов и тканей в результате мутации гена *GLA* и дефицита фермента α -галактозидазы А [1]. Первые симптомы БФ, появляющиеся в детском или подростковом возрасте, включают в себя нейропатическую боль, ангиоцератомы, снижение или полное отсутствие потоотделения и желудочно-кишечные нарушения (боли в животе, тошнота, рвота, поносы, запоры). В старшем возрасте у пациентов с БФ развивается поражение внутренних органов, в том числе почек (протеинурия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации — СКФ), сердца (гипертрофия миокарда) и головного мозга (инсульт и транзиторные ишемические атаки).

Диагноз БФ, как и других орфанных заболеваний, часто устанавливают поздно, иногда спустя несколько десятилетий после появления первых симптомов. В связи с этим для диагностики БФ во многих странах, включая Российскую Федерацию, проводятся программы селективного скрининга в группах риска, в которых частота БФ выше, чем в общей популяции, например, среди больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение диализом, гипертрофией левого желудочка неясного происхождения или инсультом, развившимся в молодом возрасте (до 50-60 лет). Частота диагностики БФ в указанных группах обычно не превышает 1% [2], однако скрининг в группах высокого риска открывает возможность семейного скрининга, позволяющего установить диагноз у род-

стенников больных, в том числе детей [3].

Целью исследования было изучение клинических фенотипов заболевания, выделенных с учетом поражения первого органа-мишени, в российской популяции пациентов с БФ.

Материалы и методы

В исследование включали взрослых (18 лет и старше) пациентов с БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева с 2010 г. по 2024 г. Диагноз БФ устанавливали на основании наличия мутации гена *GLA* в сочетании с повышением концентрации LysoGL3 (у мужчин и женщин), снижением активности α -галактозидазы А в высушенных каплях крови (у мужчин) и/или по крайней мере одним типичным проявлением БФ (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия). Молекулярно-генетическое исследование и определение содержания α -галактозидазы А и LysoGL3 проводили в лабораториях Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей. Активность α -галактозидазы А и уровень LysoGL3 измеряли методом тандемной масс-спектрометрии в высушенных каплях крови. Нормальным считали содержание LysoGL3 менее 2,0 нг/мл.

У всех больных определяли суточную альбуминурию турбидиметрическим методом, протеинурию стандартным методом, сывороточный уровень креатинина и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Экскрецию альбумина/белка с мочой и функцию почек оценивали на основании рекомендаций KDIGO 2020 года и Научного общества нефрологов России 2016 года [4]. Очаговые изменения в белом веществе головного мозга и признаки перенесенного инсульта определяли при МРТ головного мозга (Siemens Magnetom Skyra 3 Тесла). МРТ сердца выполняли на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 Тл Magnetom Аванто (Siemens Healthcare, Germany) или Оптима 450 (GE Healthcare, USA).

В зависимости от преобладающего поражения внутренних органов выделяли кардиальный, церебральный и почечный фенотипы БФ. Кардиальный фенотип устанавливали у пациентов, у которых в клинической картине преобладали признаки поражения сердца, а кардиологом был первоначально установлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) или гипертрофии левого желудочка неясного происхождения. Проявлением церебрального фенотипа служил инсульт, а почечный фенотип диагностировали у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3б-5 стадии и/или альбуминурией более 2 г/сут. При выделении фенотипа учитывали, поражение какого органа отмечалось в первую очередь. Например, в случае развития инсульта или выраженной гипертрофии миокарда у пациента с ХБП 5 стадии, получавшего лечение гемодиализом, фенотип считали почечным. Пациентов, у которых наблюдались только классические симптомы БФ (нейропатическая боль, ангиокератомы и/или вихревидная кератопатия) и субклинические признаки поражения внутренних органов (альбуминурия менее 2 г/сут, расчетная СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м², небольшая бессимптомная гипертрофия миокарда, определяющаяся при МРТ, очаговые изменения белого вещества, выявленные при МРТ головного мозга), относили к контрольной группе.

Статистический анализ проводили с использованием языка Python версии 3.9.12 (PSF, США) в среде разработки Jupyter Notebook. Использовали библиотеку *scipy.stats*. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая, что большинство призна-

ков имели распределение, отличное от нормального, данные для количественных показателей, приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни (при сравнении двух групп) и критерия Краскела-Уоллиса (при сравнении нескольких групп). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 -Пирсона (при количестве наблюдений в группе ≥ 10) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе < 10). Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера (KaplanMeierFitter из библиотеки *lifelines*). Сравнение выживаемости по группам проводили с помощью лог-рангового теста. Различия считали значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

За период с 2010 по 2024 год в Клинике им. Е.М. Тареева были обследованы 219 взрослых пациентов с БФ, в том числе 132 мужчины и 87 женщин. Медианы возраста мужчин и женщин на момент обследования составили 36 (28; 46) лет и 44 (32; 57) года, соответственно. Клинические признаки тяжелого поражения сердца, почек или головного мозга позволили установить фенотип БФ у 94 (42,3%) пациентов, в то время как оставшиеся 125 (57,7%) пациентов составили контрольную группу.

Наиболее частым клиническим вариантом БФ был почечный фенотип, который наблюдался у 57 (26,0%) из 219 пациентов, реже встречались церебральный и кардиальные фенотипы – у 21 (9,6%) и 16 (7,3%), соответственно (табл. 1). Медиана возраста на момент развития церебрального фенотипа составила 36 (26; 45) лет, почечного – 39 (34; 62) лет и кардиального – 57 (49; 62) лет. На рис. 1 приведена частота развития тяжелого поражения органов-мишеней в зависимости от

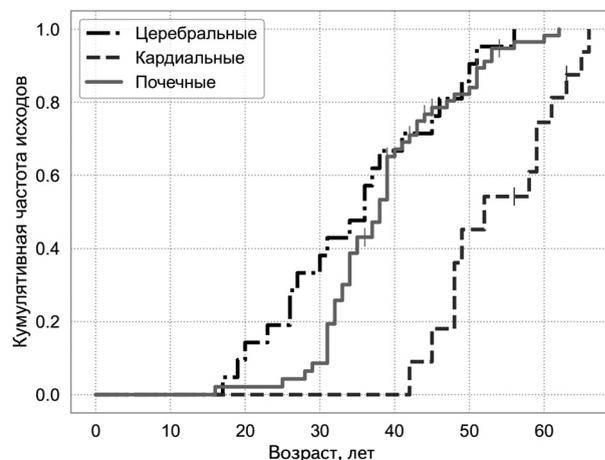


Рис. 1. Кумулятивная частота поражения головного мозга, сердца и почек в зависимости от возраста. При построении кривой для почечного фенотипа учитывали дату начала заместительной почечной терапии, так как точные сроки появления альбуминурии или снижения СКФ в большинстве случаев установить было невозможно

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов с БФ в зависимости от клинического фенотипа

Параметры	Кардиальный (n=16)	Церебральный (n=21)	Почечный (n=57)	Контроль (n=125)
Мужчины, n (%)	5 (31,3)***	13 (61,9)***	52 (91,2)***	62 (49,6)***
Возраст на момент обследования, лет	61 (52; 67)***	42 (34; 51)***	43 (34; 50)***	34 (25; 44)***
Уровень LysoGL3, нг/мл	11 (6; 24)**	23 (11; 53)**	67 (16; 95)**	10 (5; 46)**
Ранние симптомы, n (%)				
Нейропатическая боль	8 (50,0)	16 (76,2)	42 (73,7)	85 (68,0)
Ангиокератомы	4 (25,0)	7 (33,3)	23 (41,1)	41 (32,8)
Гипо-/ангидроз	9 (56,3)***	8 (38,1)***	43 (75,4)***	46 (36,8)***
Желудочно-кишечные проявления	1 (6,3)	4 (19,0)	13 (22,8)	29 (23,2)
Вихревидная кератопатия	10/15 (66,7)*	17/20 (85,0)*	19/42 (45,2)*	78/118 (66,1)*
Поражение органов-мишеней на момент обследования, n (%)				
Альбуминурия >300 мг/л	3(18,8)***	7/18 (38,9)***	11/13 (84,6)***	23 (18,4)***
Диализзависимая хроническая почечная недостаточность	0***	2 (9,5)***	50 (87,7)***	0***
Гипертрофия миокарда	16 (100)***	15 (71,4)***	53 (94,6)***	56 (44,8)***
Клинически значимые аритмии	11 (68,8)***	4 (19,0)***	5 (8,8)***	4 (3,2)***
Очаговые изменения головного мозга	12/14 (85,7)***	16/20 (80,0)***	35/49 (71,4)***	38/119 (31,9)***
Инсульт	4 (25,0)***	21 (100)***	15 (26,3)***	1 (0,8)***
Нейросенсорная тугоухость	3 (18,8)	4 (19,0)	10 (17,5)	12 (9,6)
Катаракта Фабри	2/15 (13,3)	3/20 (15,0)	8/42 (19,0)	12/118 (10,2)

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,0001 для межгрупповых различий

возраста. Значимое увеличение частоты инсульта выявлено в возрасте от 20 до 30 лет, поражения почек – в возрасте от 30 до 40 лет. С возраста 40 лет кумулятивная частота поражения головного мозга и почек становится сопоставимой, что связано с развитием инсульта у части пациентов, получающих заместительную почечную терапию. Увеличение частоты выраженной гипертрофии миокарда наблюдается у пациентов с 45 лет.

Почечный фенотип проявлялся альбуминурией более 2 г/сут у 4 из 57 пациентов и/или снижением СКФ до 30–45 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3б) – у 1, 15–29 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4) – у 3 и <15 мл/мин/1,73 м² (ХБП 5) – у 50. У 45 из 50 пациентов, нуждавшихся в заместительной почечной терапии, проводилось лечение программным гемодиализом, а у 5 – была выполнена трансплантация почки. Группа пациентов с почечным фенотипом была представлена преимущественно мужчинами (91,2%) молодого возраста (медиана 43 года) с высоким уровнем LysoGL3 (медиана 67 нг/мл). У большинства пациентов наблюдались ранние симптомы, в том числе нейропатическая боль, гипо- или ангидроз и несколько реже ангиокератомы. При этом частота вихревидной кератопатии была ниже, чем при других фенотипах БФ и в контрольной группе.

Среди пациентов с церебральным фенотипом, у которых первым висцеральным проявлением БФ был инсульт, преобладали мужчины (61,9%), хотя их доля была ниже, чем среди пациентов с почечным фенотипом. Эту группу также составили пациенты молодого возраста (медиана 42 года), у которых отмечалось умеренное повышение содержания LysoGL3 (медиана 23 нг/мл). У большинства пациентов имелась нейропатическая боль, а частота вихревидной кератопатии была выше, чем в других группах. Примерно у трети пациентов была выявлена ангиокератомы и гипо- или ангидроз.

Симптомы кардиального фенотипа БФ включали в себя кардиалгии у 9 из 16 пациентов, одышку у 9, пере-

бои в работе сердца у 9 и фибрилляцию предсердий у 5. При эхокардиографии у всех пациентов была выявлена симметричная или асимметричная гипертрофия левого желудочка (≥15 мм), которая первоначально расценивалась кардиологами как гипертрофическая кардиомиопатия (гипертрофия левого желудочка неясного генеза). В отличие от других фенотипов, в этой группе преобладали женщины (68,7%) более старшего возраста (медиана 61 год). Медиана уровня LysoGL3 составила 11 нг/мл и была сопоставимой с таковой в контрольной группе и ниже, чем при других фенотипах БФ. В этой группе частота нейропатической боли и ангиокератом была несколько меньше, чем у пациентов с другими фенотипами.

Умерли 19 (8,7%) из 219 пациентов с БФ, в том числе 17 (29,8%) из 57 пациентов с почечным фенотипом, 1 (4,8%) из 21 пациента с церебральным фенотипом и 1 (0,8%) из 125 пациентов контрольной группы. Среди

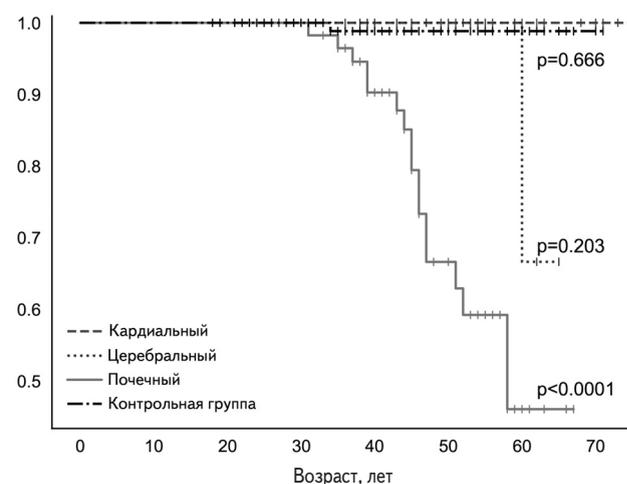


Рис. 2. Выживаемость пациентов с различными фенотипами БФ

пациентов с кардиальным фенотипом случаев смерти не было. Худшая выживаемость зарегистрирована среди пациентов с почечным фенотипом (рис. 2).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что у 42,3% взрослых пациентов с БФ, несмотря на молодой возраст (медиана 36 лет у мужчин и 44 года у женщин, определялось тяжелое поражение внутренних органов, в том числе почек (альбуминурия более 2 г/сут и/или ХБП 3б-5 стадии), сердца (выраженная гипертрофия миокарда, часто сопровождавшаяся нарушениями ритма, прежде всего фибрилляцией предсердий) или головного мозга (инсульт). Среди этих пациентов преобладали мужчины (86,2%), что отражает X-сцепленный тип наследования БФ. У женщин мутантный ген *GLA* на X-хромосоме всегда находится в гетерозиготном состоянии, а не в гемизиготном, как у мужчин, что определяет более медленное прогрессирование и более легкое течение заболевания у женщин. Тем не менее, в нашей выборке частота тяжелого поражения почек, сердца или головного мозга у женщин составила 11,5%. Эти данные еще раз подтверждают, что женщин не следует считать “здоровыми носительницами” мутантного гена. Развитие клинических проявлений БФ у гетерозиготных женщин считают следствием “смещенной” инактивации X-хромосом, сопровождающейся увеличением доли клеток (до 75-80%), в которых экспрессируется X-хромосома, несущая мутантный вариант гена *GLA* [5].

Как у мужчин, так и у женщин частота и тяжесть поражения органов-мишеней при БФ увеличиваются с возрастом. У детей и подростков наблюдаются только типичные ранние симптомы, в том числе ангиокератомы, нейропатическая боль и/или снижение или отсутствие потоотделения, в то время как признаки поражения почек, сердца и/или головного мозга обычно появляются после 20 лет и постепенно нарастают [1]. Это подтверждается и результатами нашего исследования: пациенты контрольной группы, у которых выраженные изменения со стороны органов-мишеней отсутствовали, были значительно моложе пациентов с выделенными нами фенотипами БФ (медиана возраста 34 против 42-61 года, соответственно). Мы определяли фенотип заболевания с учетом поражения первого органа-мишени. Очевидно, что фенотип БФ может со временем меняться за счет присоединения поражения других органов вследствие прогрессирующего накопления гликофинголипидов в клетках различных тканей. Развитие неблагоприятных исходов может быть обусловлено и другими причинами. Например, лечение гемодиализом способствует прогрессированию гипертрофии левого желудочка и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, а фибрилляция предсердий может осложниться кардиоэмболическим инсультом.

Наиболее частым клиническим вариантом БФ в нашей выборке был почечный фенотип, характеризовавшийся высокой альбуминурией (более 2 г/сут) или

чаще стойким снижением СКФ до 45 мл/мин/1,73 м² и менее (ХБП 3б-5 стадии) и развившийся у каждого четвертого взрослого пациента. В этой группе преобладали мужчины (91,2%) молодого возраста (медиана 43 года), причем большинство из них нуждались в заместительной почечной терапии (гемодиализ или трансплантация почки). Особенности нефропатии Фабри включают в себя развитие в молодом возрасте (20-30 лет), относительно медленное прогрессирование, отсутствие нефротического синдрома, выраженных изменений мочевого осадка и высокой артериальной гипертонии и неспецифичность результатов гистологического исследования почечного биоптата (обычно определяется фокальный сегментарный гломерулосклероз) [6]. Для морфологического подтверждения диагноза необходима электронная микроскопия нефробиоптата, позволяющая выявить типичные “зевровидные” включения в клетках почечных клубочков. У части пациентов с БФ с поражением почек мы наблюдали микрогематурию, которая чаще встречалась при длительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов по поводу нейропатической боли. Хотя альбуминурию относят к основным проявлениям поражения почек при БФ, прогрессирующее снижение СКФ возможно и при отсутствии протеинурии. Например, среди 1262 взрослых пациентов с БФ, включенных в Fabry Registry, протеинурия была менее 300 мг/сут у 11% мужчин и 27% женщин с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [7]. Сходные результаты были получены и в нашем исследовании. Практически у всех пациентов почечный фенотип проявлялся снижением расчетной СКФ, в том числе <15 мл/мин/1,73 м², в то время как высокая альбуминурия (более 2 г/сут) определялась в единичных случаях. При этом мы не наблюдали “развернутого” нефротического синдрома даже при наличии протеинурии нефротического уровня.

Вторым по частоте вариантом течения БФ был церебральный фенотип, проявлявшийся развитием инсульта в молодом возрасте (медиана 36 лет) и наблюдавшийся у 9,6% из 219 пациентов. Около трети пациентов этой группы составили женщины, хотя частота инсульта была ожидаемо выше у мужчин. Особенностью первого инсульта при БФ были относительно нетяжелое течение и полное или практически полное восстановление нарушенных неврологических функций. Тем не менее, повторный инсульт, который мы наблюдали в отдельных случаях, может привести к инвалидизации пациентов. Наши данные согласуются с результатами международного исследования, в котором частота инсульта, преимущественно ишемического, среди 2446 пациентов с БФ составила 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин, а медиана возраста на момент острого нарушения мозгового кровообращения — 39,0 и 45,7 лет, соответственно [8]. Более чем у двух третей пациентов инсульт был первым неблагоприятным исходом БФ. Следует отметить, что более частым признаком поражения головного мозга при БФ являются бессимптомные очаговые изменения в белом веществе, которые

определяются при МРТ более чем у половины мужчин и женщин [9].

Основной признак поражения сердца при БФ – гипертрофия левого желудочка, которая часто встречается как у мужчин, так и женщин. У большинства больных отмечается умеренное симметричное или асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки и/или стенки левого желудочка, которое не сопровождается клиническими симптомами. Тем не менее, в 7,3% случаев мы наблюдали кардиальный фенотип, имитировавший картину гипертрофической кардиомиопатии. В этих случаях основными симптомами были одышка, боли в сердце и/или аритмии, прежде всего фибрилляция предсердий, а при обследовании у всех пациентов определялась гипертрофия левого желудочка (≥ 15 мм) неясного происхождения [10,11]. Примерно в половине случаев пациентам была выполнена коронароангиография, позволившая исключить наличие стенозирующего коронарного атеросклероза. В отличие от других вариантов БФ, среди пациентов с кардиальным фенотипом преобладали женщины (69,7%), а медиана возраста (61 год) значительно превышала таковую пациентов с почечным и церебральным фенотипами (42-43 года). Приведенные данные свидетельствуют о том, что развитие гипертрофии миокарда неясного происхождения в старшем возрасте, особенно у женщин, может рассматриваться как дополнительным довод в пользу необходимости исключения БФ. Похожие данные были получены и в зарубежных исследованиях. В исследовании В. Sachdev и соавт. частота БФ среди мужчин с гипертрофической кардиомиопатией, диагностированной в возрасте ≥ 40 лет и < 40 лет, составила 6,3% и 1,4%, соответственно [12], а в исследовании у 34 женщин, у которых гипертрофическая кардиомиопатия была диагностирована в возрасте $50 \pm 13,6$ лет, частота БФ, подтвержденной при биопсии миокарда и молекулярно-генетическом исследовании, достигла 12% [13].

Хотя БФ прогрессирует медленнее, чем некоторые другие лизосомные болезни накопления, такие как мукополисахаридозы или цистиноз, тем не менее, смертность в нашей выборке составила 8,7%, причем большинство случаев смерти были зарегистрированы в трудоспособном возрасте (40-50 лет). Прогноз для жизни был самым неблагоприятным среди пациентов с почечным фенотипом, выживаемость которых была значительно ниже таковой пациентов с другими фенотипами. В нашем исследовании большинство умерших пациентов находились на лечении гемодиализом. Медиана срока наступления летального исхода у пациентов с БФ после начала лечения гемодиализом составляет 32 мес [14]. Следует отметить, что среди пациентов, которым была проведена трансплантация почки, летальных исходов мы не зарегистрировали [15]. Результаты зарубежных исследований также свидетельствуют о том, что оптимальным методом заместительной почечной терапии у пациентов с БФ является трансплантация почки. В исследовании Т. Shah и соавт.

пятилетняя выживаемость почечного трансплантата среди 197 пациентов с БФ была даже выше, чем среди пациентов с другими причинами хронической почечной недостаточности (74% и 69%, соответственно, $p=0,03$) [16].

БФ – это орфанное заболевание, которое обычно диагностируют поздно, иногда спустя десятилетия после появления первых симптомов. Основной “ключ” к диагностике БФ – типичные ранние симптомы, появляющиеся в детском или подростковом возрасте. В нашем исследовании они наблюдались у большинства пациентов с любыми фенотипами заболевания. Так, частота нейропатической боли (жжение в кистях и стопах, иногда интенсивное, которое обычно появляется в жаркую погоду, при физической нагрузке и/или повышении температуры тела и плохо купируется анальгетиками) у обследованных пациентов с разными фенотипами составила 50,0-73,7%, ангиокератом – 25,0-41,1%, гипо- или ангидроза – 38,1-75,4%. Еще одним классическим признаком БФ является вихревидная кератопатия, которая может быть выявлена при осмотре с помощью щелевой лампы и, наравне с ангиокератомами и нейропатической болью, рассматривается как клинический критерий диагностики болезни Фабри [17]. В нашем исследовании вихревидная кератопатия определялась у 45,2-66,7% пациентов с разными фенотипами БФ.

Подтвердить диагноз БФ несложно. Лабораторные признаки этого заболевания – снижение активности α -галактозидазы А у мужчин (у женщин активность фермента нередко остается нормальной или снижается незначительно), повышение содержания LysoGL3 (в большей степени у мужчин) и наличие патогенной мутации гена *GLA*. В России все необходимые исследования могут быть выполнены бесплатно с использованием сухих пятен крови, которые могут быть доставлены в лабораторию из любого региона страны. В последние годы для диагностики БФ, в том числе в скрининговых исследованиях, часто определяют содержание LysoGL3, которое не только является достаточно надежным маркером заболевания, но и ассоциируется с риском неблагоприятных исходов [18]. В нашем исследовании содержание LysoGL3 в высушенных пятнах крови было самым высоким у пациентов с почечным фенотипом. Вероятно, это было связано с преобладанием в этой группе мужчин, у которых содержание LysoGL3 многократно выше, чем у женщин.

Необходимость своевременной диагностики БФ определяется доступностью ферментозаместительной терапии рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А – агалсидазой альфа и агалсидазой бета [19]. Эффективность этих препаратов выше, если лечение начинают вскоре после появления симптомов или установления диагноза или в более молодом возрасте (до 40 лет). По данным международного регистра Fabry Outcomes Survey (FOS), ферментозаместительная терапия агалсидазой альфа, начатая в течение первых 2 лет

после появления симптомов БФ, привела к снижению риска сердечно-сосудистых и почечных исходов на 38% и 43% по сравнению с более поздней терапией [20]. Тем не менее, наличие тяжелого поражения органов-мишеней не исключает необходимость ферментозаместительной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование заболевания и предотвратить развитие его новых проявлений.

Заключение

В исследованной выборке пациентов с БФ самым распространенным был почечный фенотип (альбинурия более 2 г/сут и/или ХБП 3б-5 стадии), который наблюдался преимущественно у мужчин молодого возраста. Реже встречались церебральный (инсульт) и кардиальный фенотипы (выраженная гипертрофия миокарда, имитировавшая гипертрофическую кардиомиопатию). В отличие от двух других вариантов течения, кардиальный фенотип чаще встречался у женщин старшего возраста. Полученные данные подтверждают важную роль нефрологов в распознавании недиагностированной ранее БФ у взрослых пациентов.

Конфликт интересов: С.В. Моисеев принимал участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лектора при поддержке компаний Sanofi, Takeda, Chiezi и Петровакс. Е.А. Тао и Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании Takeda, А.С. Моисеев — компании Sanofi. Остальные авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
2. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet* 2018;55(4):261-8.
3. Тао Е.А., Моисеев А.С., Новиков П.И. и др. Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в Российской популяции. *Клин фармакол тер* 2020;29(2):34-39 [Тао Е, Моисеев А, Новиков П, et al. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. *Clin Pharmacol Ther* = *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2020;29(2):34-39 (In Russ.)].
4. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int* 2020;97(6):1117-29.
5. Viggiano E, Politano L. X chromosome inactivation in carriers of Fabry disease: Review and meta-analysis *Int J Mol Sci* 2021;22(14):7663.
6. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. *Клин фармакол тер* 2018;27(4):46-52 [Karovaikina EA, Moiseev SV, Bulanov NM, et al. Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(4):46-52 (In Russ.)].
7. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al; Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1600-7.
8. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009;40(3):788-94.
9. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):43-51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):43-51 (In Russ.)].
10. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии. *Клин фармакол тер* 2023;32(1):36-41 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):36-41 (In Russ.)].
11. Моисеев А.С., Мершина Е.А., Сафарова А.Ф. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. *Клин фармакол тер* 2022;31(3):22-29 [Moiseev A, Mershina E, Safarova A, et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckletracking echocardiography. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2022;31(3):22-29 (In Russ.)].
12. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry dis-

ease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105(12):1407-11.

13. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110(9):1047-53.
14. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2019;21(1):72-7 [Karovaikina E, Moiseev S, Bulanov N, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in patients with terminal renal failure. *Nephrology and dialysis* 2019;21(1):72-7 (In Russ.)].
15. Тао Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М. и др. Хроническая почечная недостаточность при болезни Фабри: общая выживаемость при использовании различных методов заместительной почечной терапии. *Клин фармакол тер* 2023;32(4):58-63 [Tao E, Moiseev A, Bulanov N, et al. Chronic renal failure in Fabry disease: the long-term survival on renal replacement therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):58-63 (In Russ.)].
16. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009;87(2):280-5.
17. Smid BE, Van Der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol* 2014;177:400-8.
18. Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, Kasper D, Warnock DG. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2022;59(3):287-93.
19. Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(4):28-34. [Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):28-34 (In Russ.)].
20. Hughes D, Linhart A, Gurevich A, et al. Prompt agalsidase alfa therapy initiation is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in a Fabry Outcome Survey analysis. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:3561-72.

Clinical phenotypes of Fabry disease in 219 adult patients

E. Tao¹, A. Moiseev¹, N. Bulanov¹, E. Mershina², S. Moiseev¹

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate clinical phenotypes of Fabry disease (FD) in the Russian population.

Material and methods. All adult consecutive FD patients were enrolled in our study. Clinical phenotypes, that is, cardiac (hypertrophic cardiomyopathy), cerebral (stroke) and renal (daily albuminuria >2 g and/or 3b-5 stage chronic kidney disease) were defined according to the first organ disease. Patients with only early signs and symptoms (neuropathic pain, angiokeratoma and/or cornea verticillata) and subclinical target organs involvement comprised the control group.

Results. Severe heart, brain or kidney disease was detected in 94 (42.3%) of 219 patients with FD. Renal phenotype manifested mostly by low estimated glomerular filtration rate (<45 ml/min/1.73 m²) was the most common (n=57; 27.0%), whereas cerebral (n=21; 9.6%) and cardiac (n=16; 7.3%) phenotypes occurred more rarely. Patients with renal phenotype were predominantly males (91.2%) of young age (median 43 years), whereas most patients with cardiac phenotype were elderly (median age 61 years) females (68.7%). Most patients with any phenotype of FD presented with early symptoms from childhood or adolescence.

Conclusion. Our findings confirm the important role of nephrologist in the identifying the undiagnosed FD in adult patients.

Key words. Fabry disease, clinical phenotypes, kidney,

brain, heart, diagnosis.

Conflict of interest: SM reported lecture fees from Sanofi, Takeda, Chiezi and Petrovax. ET and NM and DI reported lecture fees from Takeda. AS reported lecture fees from Sanofi. All others authors declared no conflict of interest.

Correspondence to: E. Tao. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. karovaikinaea@gmail.com.

To cite: Tao E, Moiseev A, Bulanov N, et al. Clinical phenotypes of Fabry disease in 219 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(2):56-62 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-56-62.