

# Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов

С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>, Е.А. Тао<sup>1</sup>, А.С. Моисеев<sup>1,2</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, Е.А. Мершина<sup>2</sup>,  
Д.М. Исмаилова<sup>3</sup>, А.Ф. Сафарова<sup>4</sup>, Н.Р. Носова<sup>1</sup>, А.М. Кучиева<sup>1</sup>,  
В.И. Шоломова<sup>1,2</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, Е.П. Павликова<sup>2</sup>, В.В. Фомин<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), <sup>2</sup>Факультет фундаментальной медицины, МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, <sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ глазных болезней», <sup>4</sup>Российский университет дружбы народов (РУДН), <sup>5</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Для корреспонденции:**  
А.С. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. moiseev7alexey@gmail.com.

**Для цитирования:**  
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.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-43-51.

**Цель.** Анализ клинических проявлений, течения и исходов болезни Фабри (БФ) у взрослых пациентов в российской популяции.

**Материал и методы.** В ретроспективное когортное исследование включали взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом БФ. При анализе течения болезни оценивали следующие исходы: хроническая почечная недостаточность, требующая почечной заместительной терапии (диализ или трансплантация почки), клинически значимые аритмии, хроническая сердечная недостаточность, инсульт, смерть. Частоту клинических проявлений и неблагоприятных исходов у мужчин и женщин анализировали отдельно.

**Результаты.** В исследование были включены 150 взрослых пациентов с БФ (98 мужчин и 52 женщины, медиана возраста 42,4 года). Только у 40 (26,7%) пациентов диагноз был заподозрен врачами на основании клинических проявлений, а в остальных случаях установлен в результате скрининга в российских диализных отделениях и семейного скрининга. Медиана срока от появления первых симптомов до установления диагноза составила около 20 лет, хотя у 87,3% больных наблюдался классический вариант БФ и с детского или подросткового возраста отмечались нейропатическая боль (74,0%), ангиокератомы (39,3%), сниженное потоотделение (54,0%) и/или желудочно-кишечные нарушения (28,0%). Неблагоприятные исходы заболевания были зарегистрированы у 47,7% пациентов. У мужчин они встречались достоверно чаще, чем у женщин (58,2% и 25,0%, соответственно;  $p < 0,01$ ), и развивались в более молодом возрасте (медианы 38,8 и 50,8 лет;  $p < 0,01$ ). Неблагоприятный прогноз в основном определялся поражением почек, в частности лечение программным диализом или трансплантация почки потребовались в 29,3% случа-

ев. Умерли 14 (9,3%) из 150 больных, в том числе 11 — в возрасте от 30 до 50 лет. Все умершие пациенты были мужчинами, а 12 из них находились на лечении программным гемодиализом.

**Заключение.** Неблагоприятные исходы наблюдались примерно у половины пациентов с БФ и часто развивались в молодом возрасте как у мужчин, так и у женщин.

**Ключевые слова.** Болезнь Фабри, исходы, терминальная хроническая почечная недостаточность, аритмии, инсульт.

Болезнь Фабри (БФ) — это редкое наследственное заболевание, причиной которой являются мутации гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме. В результате снижения или полного отсутствия активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А при БФ нарушается обмен гликофосфолипидов, которые накапливаются в различных органах и тканях, в том числе почках, сердце, центральной и периферической нервной системе, что приводит к нарушению их функции и развитию угрожающих жизни осложнений [1]. Патогенез БФ сложный и предполагает участие различных механизмов, в частности воспаления и других процессов, которые запускаются накапливающимися гликофинголипидами [2].

Выделяют две формы БФ — классическую и атипичную, или позднюю. При классическом варианте заболевания активность  $\alpha$ -галактозидазы А резко снижена или отсутствует, первые симптомы (нейропатическая боль в кистях и стопах, ангиокератомы, сниженное потоотделение, желудочно-кишечные нарушения, вихревидная кератопатия, лимфедема) появляются в детском или подростковом возрасте, а после 20 лет развивается поражение внутренних органов, в том

числе почек, сердца и головного мозга [3]. Для атипичного варианта характерно сохранение высокой активности  $\alpha$ -галактозидазы А, отсутствие ранних симптомов, позднее начало, обычно в возрасте 40-50 лет, и изолированное или преимущественное поражение одного органа, например, сердца. Поздний вариант БФ ассоциируется с определенными мутациями гена *GLA*, например, *IVS4+919G>A*, которая часто встречается у жителей Тайваня [4].

В настоящее время в Российской Федерации выявлено всего около 350 пациентов с установленным диагнозом БФ, включая взрослых и детей, хотя этот показатель составляет, вероятно, не более 15% от их истинного количества. Важность своевременной диагностики этого заболевания определяется возможностью эффективного лечения рекомбинантными препаратами  $\alpha$ -галактозидазы А. В настоящее время разрабатываются и другие препараты для лечения БФ, в том числе генная терапия.

Целью ретроспективного исследования был анализ клинических проявлений, течения и исходов БФ у взрослых пациентов в российской популяции.

### Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование включали всех пациентов с подтвержденным диагнозом БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Критериями диагноза БФ были снижение или отсутствие активности  $\alpha$ -галактозидазы А и мутация гена *GLA* в сочетании по крайней мере одним классическим симптомом (нейропатическая боль, ангиокератомы, *cornea verticillata*) и/или повышением содержания глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) и/или наличием родственника с определенным диагнозом БФ [5]. Активность  $\alpha$ -галактозидазы А измеряли в высушенных пятнах крови с помощью валидированной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии, а содержание Lyso-GL3 – с помощью тандемной масс-спектрометрии. Исследования проводились в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей. Всех индексных пациентов опрашивали, чтобы установить родственников, которые могли унаследовать мутантный ген с учетом X-сцепленного типа наследования. Им по возможности проводили необходимые исследования (определение мутаций гена *GLA*, активности  $\alpha$ -галактозидазы А и содержания Lyso-GL3) для исключения БФ независимо от наличия симптомов заболевания.

Основными органами-мишенями при БФ являются почки, сердце и головной мозг. Соответственно, всем пациентам проводили исследования для оценки состояния этих органов, в том числе анализ мочи (альбинурия/протеинурия), определение сывороточного уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием и МРТ головного мозга. Экскрецию альбумина/белка с мочой и функцию почек оценивали на основании рекомендаций KDIGO [6]. Наличие вихревидной кератопатии оценивал офтальмолог путем осмотра с помощью щелевой лампы. МРТ сердца выполняли на магнитно-резонансных томогра-

фах с напряженностью поля 1,5 Тл Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Германия) и Оптима 450 GE Healthcare, США) с использованием поверхностных радиочастотных катушек (16-канальных) и синхронизацией с ЭКГ. Для определения отсроченного контрастирования миокарда использовали гадолиний-содержащий контрастный препарат, который вводили внутривенно болюсно в дозе 0,15 ммоль/кг. Через 10 минут после его введения выполняли сканирование в режиме инверсии-восстановления. Исследование проводилось в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М.В. Ломоносова.

При анализе течения болезни оценивали следующие исходы: хроническая почечная недостаточность, требующая почечной заместительной терапии (диализ или трансплантация почки), клинически значимые аритмии, хроническая сердечная недостаточность, инсульт, смерть. Клинически значимыми считали фибрилляцию предсердий и пароксизмальную наджелудочковую или желудочковую тахикардию, а также любые аритмии, требующие инвазивного вмешательства (радиочастотная абляция, имплантация искусственного водителя ритма или кардиовертера/дефибриллятора). БФ – это наследственное заболевание, при котором накопление сфинголипидов в лизосомах различных органов и тканей начинается после рождения и продолжается на протяжении всей жизни. Соответственно, ключевое значение для оценки тяжести течения болезни имеет не частота осложнений за период наблюдения, а возраст, в котором регистрируется тот или иной исход. Мы фиксировали возраст, в котором наступали первый неблагоприятный исход и отдельные клинические исходы, а выживаемость анализировали отдельно, так как у пациентов с БФ смерти обычно предшествуют другие осложнения. У женщин БФ в целом характеризуется более благоприятным течением, чем у мужчин, так как у пациенток мутантный ген, сцепленный с X-хромосомой, находится в гетерозиготном состоянии. В связи с этим частоту клинических проявлений и неблагоприятных исходов у мужчин и женщин анализировали отдельно.

Для количественных переменных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, для качественных – частоту в процентах. Количественные переменные сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественные – с помощью точного метода Фишера. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

### Результаты

*Демографическая характеристика пациентов и путь к диагнозу.* В исследование были включены 150 взрослых пациентов с БФ, в том числе 98 мужчин и 52 женщины (табл. 1). Женщины были несколько старше мужчин, хотя медианы возраста пациентов разного пола достоверно не отличались.

Среди обследованных пациентов было 78 (52,0%) пробандов, в то время как у остальных больных диагноз БФ был установлен путем семейного скрининга. У 38 (48,7%) из 78 пробандов БФ была выявлена во время национального скрининга, проводившегося в российских отделениях гемодиализа. Таким образом, БФ была заподозрена врачами на основании тех или иных клинических проявлений, например, типичных ранних симптомов, гипертрофии левого желудочка неясного происхождения, острого нарушения мозгового кровообращения, развившегося в молодом возрасте, вихревидной кератопатии и др., только у 40 (26,7%) из 150

**ТАБЛИЦА 1. Клиническая и демографическая характеристика пациентов с БФ**

Показатели	Все (n=150)	Мужчины (n=98)	Женщины (n=52)	p
Возраст на момент обследования, лет	42,4 (33,0;51,0)	40,0 (34,0;48,0)	45,33 (33,0;58,5)	0,09
Возраст на момент установления диагноза, лет	37,4 (28,0;48,0)	35,2 (28,0;44,0)	41,4 (28,0;54,0)	0,03
Возраст на момент появления симптомов, лет	16,9 (7,0;20,0)	14,8 (7,0;17,0)	21,3 (7,0;35,0)	0,03
Время от появления симптомов до диагноза, лет	20,5 (10,0;29,0)	20,6 (11,0;29,0)	20,5 (8,0;29,0)	0,56
Классический фенотип, n (%)	131 (87,3)	86 (87,8)	45 (86,5)	0,15
Снижение $\alpha$ -галактозидазы А, n (%)	108/129 (83,7)	86/89 (96,6)	22/40 (55,0)	<0,01
Типы мутаций гена GLA, n (%)				
миссенс	95 (63,3)	66 (67,3)	29 (55,7)	0,11
нонсенс	25 (16,7)	14 (14,3)	11 (21,2)	0,19
другие	30 (20,0)	19 (19,4)	11 (21,2)	0,48
Повышение Lyso-GL3, n (%)	150 (100,0)	98 (100,0)	52 (100,0)	-
Ранние симптомы БФ, n (%)				
нейропатическая боль	111 (74,0)	76 (77,6)	35 (67,3)	0,12
ангиокератомы	59 (39,3)	50 (51,0)	9 (17,3)	<0,01
гипо-/ангидроз	81 (54,0)	63 (64,3)	18 (34,6)	<0,01
желудочно-кишечные	42 (28,0)	33 (33,7)	9 (17,3)	0,02
вихревидная кератопатия	80/126 (63,5)	45/76 (59,2)	35/50 (70,0)	0,15
артралгии	19 (12,7)	17 (17,3)	2 (3,8)	0,01
эпизоды субфебрилитета	22 (14,7)	22 (22,4)	0	<0,01
повышение в крови острофазовых показателей	21 (14,0)	19 (19,4)	2 (3,8)	<0,01
Поражение внутренних органов, n (%)				
умеренная альбуминурия/протеинурия (A2)	60 (40,0)	29 (29,6)	31 (59,6)	<0,01
выраженная протеинурия (A3)	26 (17,3)	19 (19,4)	7 (13,5)	0,25
протеинурия нефротического уровня	9 (6,3)	6 (6,1)	3 (5,8)	0,62
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	58 (38,7)	47 (47,9)	11 (21,2)	<0,01
гипертрофия ЛЖ	94 (62,7)	70 (71,4)	24 (46,2)	<0,01
очаги фиброза в ЛЖ (МРТ)	27/119 (22,7)	19/73 (26,0)	8/46 (17,4)	0,13
катаракта Фабри	26/126 (20,6)	25/76 (32,9)	1/50 (2,0)	<0,01
нейросенсорная тугоухость	33 (22,0)	28 (28,6)	5 (6,1)	<0,01
очаговые изменения белого вещества	76/138 (55,1)	52/89 (58,4)	24/49 (48,9)	0,19

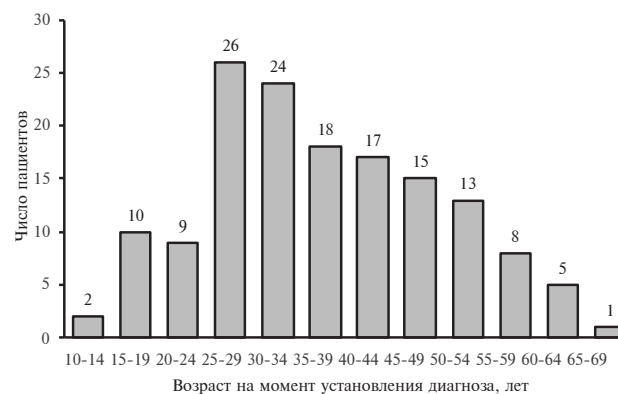
Примечание: приведены медианы и интерквартильный размах, если не указано иное. p – достоверность различий показателей у мужчин и женщин. Наличие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) оценивали при эхокардиографии и/или МРТ сердца. Умеренная альбуминурия/протеинурия (A2) – 30–299 мг/сут, выраженная протеинурия (A3) – 300 мг/сут и более, протеинурия нефротического уровня – >3500 мг/сут

пациентов. Медиана возраста на момент установления диагноза во всей выборке составила 37,4 года. У мужчин она была достоверно ниже, чем у женщин (35,2 и 41,4 года, соответственно;  $p=0,03$ ). Только у 12 (8,0%) из 150 пациентов диагноз был установлен в детском или подростковом возрасте (рис. 1), а медиана срока от появления первых симптомов до установлена диагноза была практически одинаковой у мужчин и женщин и составила около 20 лет.

У всех пациентов диагноз БФ был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании. Примерно у 2/3 больных были выявлены миссенс-мутации гена *GLA*, реже определялись нонсенс и другие мутации. Распределение типа мутаций гена *GLA* было сходным у 78 пробандов, у которых также чаще всего (57,7%) встречались миссенс-мутации. Следует отметить, что только 3 (3,8%) из 78 мутаций, выявленных у пробандов, определялись по крайней мере в двух семьях, не имеющих родственных связей. Активность  $\alpha$ -галактозидазы А была снижена практически у всех мужчин с БФ и только у половины женщин. В то же время содержание Lyso-GL3 было повышено у всех обследованных пациентов с БФ, у мужчин – в большей степени, чем у женщин (84,9 и 7,4 нг/мл, соответственно).

**Частота ранних симптомов БФ.** Ранние (“классические”) симптомы БФ появляются с детским или подростковом возрасте и включают в себя нейропатическую

боль, ангиокератомы, снижение или отсутствие потоотделения и желудочно-кишечные нарушения. Среди этих симптомов чаще всего (74,0%) встречалась нейропатическая боль (акропарестезии) – эпизоды жгучей боли в кистях и стопах, которые обычно возникают в жаркую погоду, а также при повышении температуры тела или физической нагрузке. Частота акропарестезий была практически одинаковой у мужчин и женщин, хотя у первых боль была более выраженной и, как пра-

**Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту на момент установления диагноза**

вило, требовала регулярного приема анальгетиков.

У 39,3% пациентов с БФ были выявлены ангиокератомы — скопления мелких темно-красных мягких узелков на различных участках тела, в том числе передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах. В большинстве случаев высыпания были распространенными, однако у отдельных пациентов наблюдались единичные ангиокератомы, например, внутри пупка или на слизистой оболочке полости рта. У мужчин частота кожных высыпаний была примерно в 3 раза выше, чем у женщин (51,0% и 17,3%, соответственно;  $p < 0,01$ ). Более половины (54,0%) пациентов с БФ жаловались на снижение или отсутствие потоотделения с детского возраста. Как и ангиокератомы, гипо- или ангидроз у мужчин встречались значительно чаще, чем у женщин (64,3% и 34,6%, соответственно;  $p < 0,01$ ). Реже (28,0%) у обследованных пациентов наблюдались желудочно-кишечные нарушения (поносы, запоры, боль в животе).

Еще одним классическим симптомом и одним из диагностических критериев БФ считают вихревидную кератопатию (*cornea verticillata*) — коричнево-золотистые отложения в роговице в виде волнообразных линий, исходящих из одной центральной точки [7]. Она не сопровождается снижением остроты зрения или другими симптомами и может быть выявлена только при офтальмологическом исследовании. Частота вихревидной кератопатии у 126 пациентов, осмотренных офтальмологом, составила 63,5%. В отличие от других типичных проявлений БФ, у женщин она встречалась несколько чаще, чем у мужчин, хотя разница не достигла статистической значимости. В то же время развитие катаракты Фабри наблюдалось у 32,9% мужчин и только у 2,0% женщин ( $p < 0,01$ ).

У 12,7% пациентов наблюдались боли в суставах, которые не сопровождалась их опуханием и развитием деструктивных изменений и деформации, а у 14,7% — эпизоды необъяснимого повышения температуры тела, как правильно, до субфебрильных цифр, которые часто сочетались с повышением, иногда стойким, содержания острофазовых показателей, в том числе СОЭ и С-реактивного белка (СРБ). Все эти проявления у мужчин встречались значительно чаще, чем у женщин.

**Частота поражения органов-мишеней.** Среди органов-мишеней при БФ чаще всего (87,3%) встречалось поражение почек, проявлявшееся протеинурией, чаще небольшой, и/или снижением расчетной СКФ (табл. 1). Частота альбуминурии/протеинурии у женщин была несколько выше, чем у мужчин, однако развитие хронической болезни почек (ХБП) 3-5 стадии (расчетная СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у мужчин наблюдалось в 2,5 раза чаще, чем у женщин (47,9% и 21,2%, соответственно;  $p < 0,01$ ). У 17 больных для уточнения диагноза проводилась биопсия почки, хотя электронно-микроскопическое исследование, необходимое для подтверждения БФ, было выполнено только в 10 случаях. У всех этих 10 больных были выявлены типичные “зembro-

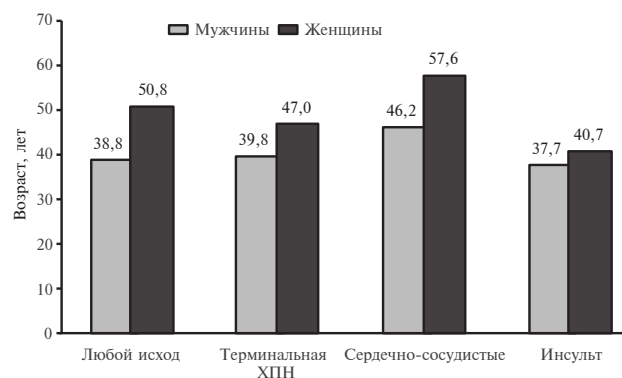


Рис. 2. Медиана возраста мужчин и женщин на момент развития неблагоприятных исходов

видные” включения в нефробиоптате.

Гипертрофия левого желудочка (увеличение толщины межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка  $\geq 12$  мм) при эхокардиографии и/или МРТ сердца отмечалась у 62,7% больных, и у мужчин встречалась достоверно чаще, чем у женщин (71,4% и 46,2%, соответственно;  $p < 0,01$ ). У мужчин был также достоверно выше индекс массы миокарда левого желудочка, рассчитанный при МРТ (медиана 135,0 и 91,2 г/м<sup>2</sup>, соответственно;  $p < 0,01$ ). В то же время частота очагов фиброза в миокарде левого желудочка (позднее накопление гадолиния при МРТ сердца) достоверно не отличалась у мужчин и женщин.

Частота поражения головного мозга в виде очаговых изменений на МРТ составила 55,1% и была сопоставимой у мужчин и женщин. Кроме того, у 22,0% пациентов наблюдалась нейросенсорная тугоухость, которая у мужчин встречалась почти в 5 раз чаще, чем у женщин.

**Исходы БФ.** Различные неблагоприятные исходы заболевания, в том числе хроническая почечная недостаточность, требовавшая заместительной почечной терапии, инсульт, сердечно-сосудистые осложнения (клинически значимые аритмии или хроническая сердечная недостаточность) и смерть, были зарегистрированы примерно у половины обследованных пациентов (47,7%) (табл. 2). У мужчин их частота была более чем в два раза выше, чем у женщин (58,2% и 25,0%, соответственно;  $p < 0,01$ ). Медиана возраста на момент наступления первого исхода во всей выборке составила 41,0 год, и у мужчин была достоверно ниже, чем у женщин (38,8 и 50,8 лет, соответственно) (рис. 2). В большинстве случаев неблагоприятные исходы развивались в возрасте старше 30 лет, однако у 6 пациентов они были зарегистрированы в более молодом возрасте (хроническая почечная недостаточность, требовавшая лечения гемодиализом, у 3 и инсульт у 3) (рис. 3).

В исследованной выборке неблагоприятный прогноз в основном определялся поражением почек, в частности лечение программным диализом или трансплантация почки потребовались почти в трети случаев (29,3%). Развитие терминальной хронической почечной недо-

**ТАБЛИЦА 2. Клинические исходы болезни Фабри и медианы возраста на момент наступления неблагоприятного события**

Исходы	Все (n=150)	Мужчины (n=98)	Женщины (n=52)	p
<i>Любой исход</i> , n (%)	70 (47,7)	57 (58,2)	13 (25,0)	<0,01
Медиана возраста, лет	41,0 (34,0;49,0)	38,8 (34,0;45,0)	50,8 (48,0;62,0)	<0,01
<i>Терминальная ХПН</i> , n (%)	44 (29,3)	42 (42,9)	2 (3,8)	<0,01
Медиана возраста, лет	40,1 (33,5;47,0)	39,8 (34,0;47,0)	47,0 (32,0;62,0)	0,69
<i>Сердечно-сосудистые исходы</i> , n (%)				
Клинически значимые аритмии	16 (10,6)	11 (11,2)	5 (9,6)	0,49
Фибрилляция предсердий	12 (8,0)	9 (9,2)	3 (5,8)	0,35
Пароксизмальная желудочковая тахикардия	2 (1,3)	1 (1,0)	1 (1,9)	0,34
Слабость синусового узла	1 (0,6)	1 (1,0)	0	0,65
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	1 (0,6)	0	1 (1,9)	0,35
Радиочастотная катетерная абляция	5 (3,3)	2 (2,0)	3 (5,7)	0,23
Имплантация водителя ритма,	5 (3,3)	2 (2,0)	3 (5,8)	0,23
Имплантация кардиовертера	1 (0,7)	0	1 (1,9)	0,35
Хроническая сердечная недостаточность	3 (2,0)	2 (2,0)	1 (1,9)	0,42
Медиана возраста, лет	50,6 (43,0;58,0)	46,2 (43,0;52,0)	57,6 (49,0;63,0)	<0,01
<i>Инсульт</i> , n (%)	28 (18,7)	23 (23,5)	5 (6,1)	0,03
Медиана возраста, лет	38,3 (32,0;39,0)	37,7 (32,0;49,0)	40,7 (23,0;51,0)	0,59
<i>Смерть</i> , n (%)	14 (9,3)	14 (14,3)	0	<0,01
Внезапная	11 (7,3)	11 (11,2)	-	-
Инсульт	2 (1,3)	2 (2,0)	-	-
Другие причины*	1 (0,6)	1 (1,0)	-	-
Медиана возраста, лет	44,4 (39,5;46,6)	44,4 (39,5;46,6)	-	-

Примечание: p – достоверность различий показателей у мужчин и женщин. \*инфекция. Терминальная ХПН – хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии

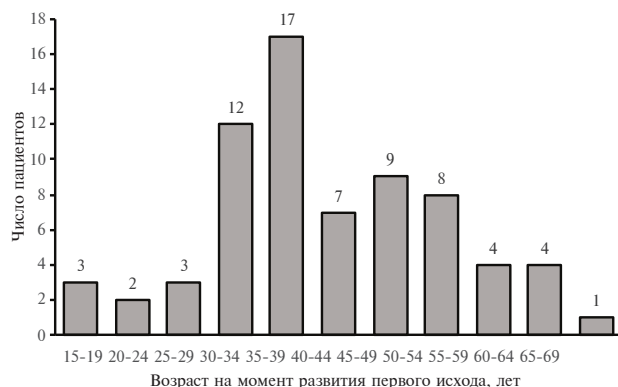
статочности наблюдалось у 42,9% мужчин и только у 3,8% женщин ( $p<0,01$ ), а медиана возраста на момент начала лечения диализом составила 39,8 и 47,0 лет, соответственно (различия недостоверны в связи с малым количеством женщин).

Вторым по частоте неблагоприятным исходом БФ был инсульт, который был зарегистрирован у 18,7% больных. Как и тяжелое поражение почек, у мужчин он встречался значительно чаще, чем у женщин (23,5% и 6,1%, соответственно;  $p=0,03$ ), однако медиана возраста на момент развития острого нарушения мозгового кровообращения была практически одинаковой (около 40 лет) у пациентов разного пола.

Хотя гипертрофия миокарда левого желудочка наблюдалась у 2/3 больных, включенных в исследование, она в большинстве случаев была умеренной и бессимптомной. Клинически значимые аритмии и хроническая сердечная недостаточность были зарегистрированы у 10,6% больных.

Среди аритмий чаще всего встречалась фибрилляция предсердий (в 12 из 16 случаев). Частота клинических проявлений поражения сердца была сходной у мужчин и женщин, хотя у первых они развивались в более молодом возрасте (медианы 46,2 и 57,6 лет;  $p<0,01$ ). Следует отметить, что у одного пациента выраженная гипертрофия миокарда сопровождалась обструкцией выносящего тракта левого желудочка, в связи с чем ему было выполнено иссечение части межжелудочковой перегородки.

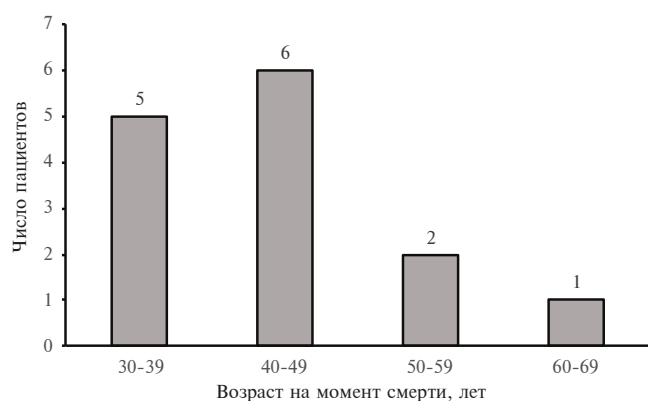
Среди обследованных пациентов умерли 14 (9,3%) из 150 больных (медиана возраста 44,4 года) в том числе 11 – в возрасте от 30 до 50 лет (рис. 4). Все умершие пациенты были мужчинами, а 12 из них находились на лечении программным гемодиализом. 11 больных, получавших почечную заместительную терапию, умерли внезапно, а 1 – от инфекции. Оставшиеся 2 пациентов умерли от инсульта.



**Рис. 3. Распределение пациентов по возрасту на момент развития первого исхода**

### Обсуждение

В настоящее исследование были включены большинство взрослых пациентов с БФ, выявленных в Российской Федерации за последние 9 лет. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что БФ характеризуется неблагоприятным прогнозом. Несмотря на достаточно молодой возраст обследованных пациентов (медиана 42 года), у половины из них были зарегистрированы различные исходы заболевания, такие как терминальная хроническая почечная недостаточность, инсульт, клинически значимые аритмии и хроническая сердечная недостаточность. Как и следовало ожидать с учетом X-сцепленного типа наследования, у мужчин течение БФ было более тяжелым, чем у женщин, в частности у пациентов мужского пола осложнения со стороны почек, сердца и головного мозга развивались



**Рис. 4. Распределение пациентов по возрасту на момент смерти**

чаще и/или в более молодом возрасте. Более того, среди женщин мы не зафиксировали ни одного летального исхода, в то время как среди мужчин смертность достигла 14,3%, причем большинство умерших больных были в возрасте от 30 до 50 лет. Однако было бы ошибкой считать женщин здоровыми носительницами мутантного гена. В исследованной когорте различные осложнения, в том числе клинически значимые аритмии или хроническая сердечная недостаточность, инсульт или хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, были зарегистрированы у 25,0% пациенток с БФ, а медиана возраста наступления неблагоприятных исходов составила всего около 50 лет. Сходные данные приводят и зарубежные авторы. Например, среди 1077 женщин с БФ, включенных в Fabry Registry, развитие осложнений со стороны головного мозга, сердца или почек было отмечено в 20% случаев, а медиана возраста на момент регистрации этих исходов составила 46 лет [8]. Одной из возможных причин развития клинических проявлений БФ у гетерозиготных женщин считают смещенную инактивацию X-хромосом в клетках. У женщин имеются две X-хромосомы, однако одна из них инактивируется во время раннего эмбрионального развития. Соответственно, для женщин характерен мозаицизм, т.е. наличие двух типов клеток, одни из которых экспрессируют материнскую X-хромосому, а другие — отцовскую. При “случайной” инактивации X-хромосом соотношение таких клеток составляет примерно 50:50, однако при “смещении” этого процесса доля клеток, экспрессирующих определенную X-хромосому, может увеличиваться до 75-80% и более [9]. Соответственно, смещенная инактивация X-хромосом может привести к увеличению доли клеток, в которых экспрессируется X-хромосома, несущая мутантный ген *GLA*. Это может быть причиной раннего появления симптомов БФ, более тяжелого ее течения или преимущественного поражения определенного органа у женщин [10].

В российской выборке пациентов с БФ тяжесть про-

гноза определялась поражением почек, в частности развитие хронической почечной недостаточности, потребовавшей лечения диализом или трансплантации почки, наблюдалось у 29,3% больных, в том числе у 42,9% мужчин. Кроме того, заместительная почечная терапия сопровождалась значительным увеличением риска смерти. Так, среди больных, получавших лечение диализом или перенесших трансплантацию почки, смертность составила 27,2% (12/44), а среди пациентов, не нуждавшихся в заместительной почечной терапии, — всего 1,9% (2/106). В крупном международном регистре пациентов с БФ частота заместительной почечной терапии была значительно ниже, чем в нашей когорте, и составила 14% у 1359 мужчин и 2% у 1353 женщин [11]. Вероятно, это объяснялось тем, что в нашем исследовании была высокой доля пациентов, у которых диагноз БФ был установлен во время скрининга, проводившегося в российских отделениях гемодиализа [12]. При этом медиана возраста, в котором пациенты с БФ начинали заместительную почечную терапию, оказалась практически одинаковой в Fabry Registry (38 лет) и в нашем исследовании (40 лет).

Основными проявлениями поражения почек при БФ были умеренная протеинурия/альбуминурия, которая только в единичных случаях достигала нефротического уровня, и прогрессирующее ухудшение функции почек. Случаев нефротического синдрома у пациентов с выраженной протеинурией мы не наблюдали. Среди обследованных больных частота нефропатии была высокой как среди мужчин, так и женщин, в частности умеренная и выраженная протеинурия/альбуминурия определялась у 49,0% и 73,1% пациентов мужского и женского пола, соответственно, а снижение расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — у 47,9% и 21,2%. Ранее мы показали, что у четверти больных с БФ наблюдается эритроцитурия, которая чаще встречалась у пациентов, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты по поводу нейропатической боли [13]. Нельзя исключить, что прогрессирующее ухудшение функции почек у части пациентов могло быть обусловлено не только естественным течением БФ, но и неблагоприятным действием регулярного приема обезболивающих препаратов. Следует учитывать, что ухудшение функции почек при БФ может наблюдаться и при отсутствии протеинурии. Например, среди 1262 взрослых пациентов с БФ, включенных в Fabry Registry, протеинурия <300 мг/сут определялась у 11% мужчин и 27% женщин с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [14].

Гипертрофия левого желудочка, которая является основным признаком поражения сердца при БФ, часто встречалась как у мужчин (71,4%), так и женщин (46,2%). У большинства больных она была умеренной и бессимптомной. Более выраженная гипертрофия миокарда отмечалась у мужчин, а также у пациентов с терминальной стадией ХБП. В отличие от гипертрофической кардиомиопатии, для БФ считают характерной симметричную гипертрофию миокарда, не сопровождающуюся обструкцией выносящего тракта левого

желудочка. Однако при МРТ сердца мы примерно в трети случаев наблюдали асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки [15], а у одного пациента был выявлен высокий градиент давления в выносящем тракте левого желудочка, в связи с чем ему проведено оперативное вмешательство. В регистре Fabry Outcomes Survey (FOS) частота гипертрофии левого желудочка, выявленной при эхокардиографии у 304 нелеченных пациентов с БФ, была ниже и составила 53% у мужчин и 33% у женщин [16]. В этом исследовании масса миокарда левого желудочка коррелировала с возрастом, а наличие гипертрофии миокарда сопровождалось значительным увеличением частоты симптомов со стороны сердца и аритмий. В нашем исследовании основными клиническими проявлениями поражения сердца при БФ были нарушения ритма сердца, прежде всего фибрилляция предсердий, в то время как сердечная недостаточность встречалась в единичных случаях. Частота аритмий была сопоставимой у мужчин и женщин. Мы не наблюдали случаев достоверного инфаркта миокарда у обследованных пациентов, хотя у некоторых больных боли в сердце и выраженные изменения на ЭКГ, связанные с гипертрофией миокарда, ошибочно трактовались врачами как проявления инфаркта. В регистре FOS частота инфаркта миокарда среди 704 пациентов с БФ составила всего 1,8%, а частота вмешательств на коронарных артериях — 0,7% [16]. При веденные данные свидетельствуют о том, что боль в сердце при БФ чаще связана с увеличением потребности миокарда в кислороде на фоне гипертрофии левого желудочка, а не с поражением коронарных артерий. В нашем исследовании были зарегистрированы 11 случаев внезапной смерти предположительно от аритмии. Все они наблюдались у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, которая ассоциируется с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин. Сходные данные были получены и в предыдущих исследованиях. Например, в Fabry Registry 57% больных, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний, получали заместительную почечную терапию [17].

Еще одним грозным осложнением БФ является инсульт, который в нашем исследовании развился у 23,5% мужчин и 6,1% женщин, а у 2 мужчин стал причиной смерти. Как у мужчин, так и у женщин инсульт наблюдался в молодом возрасте — медиана около 40 лет. Среди 2446 пациентов с БФ, включенных в международный Fabry Registry, частота инсульта, в основном ишемического, 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 [18]. У 70% больных инсульт был первым неблагоприятным исходом БФ. Более чем у половины пациентов, включенных в наше исследование, при МРТ головного мозга определялись бессимптомные очаговые изменения в белом веществе, частота которых была сопоставимой у мужчин и женщин. S. K. örveg и соавт. провели мета-анализ 46 исследований, в которых

изучали результаты МРТ головного мозга в целом у 1276 пациентов с БФ (средний возраст 38,8 лет) [19]. Очаговые изменения в белом веществе головного мозга определялись у 46% больных со сходной частотой и выраженностью у мужчин и женщин, хотя пациенты мужского пола на момент обследования были значительно моложе женщин. У четверти пациентов в течение 3 лет наблюдалось прогрессирование поражения головного мозга. В некоторых исследованиях, включенных в этот мета-анализ, была выявлена корреляция между наличием очаговых изменений в белом веществе головного мозга и развитием инсульта.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что информированность врачей о БФ остается низкой. Хотя за последние годы количество больных с диагнозом БФ в Российской Федерации значительно увеличилось, тем не менее, только у 26,7% пациентов диагноз был заподозрен врачом на основании клинических проявлений, в то время как во всех остальных случаях он был установлен в результате общенационального скрининга, проводившегося в российских отделениях гемодиализа [20], или семейного скрининга, т.е. обследования родственников пробанда. Хотя у большинства пациентов с детского или подросткового возраста наблюдались типичные клинические симптомы БФ, такие как нейропатическая боль, ангиоцератомы и/или сниженное потоотделение, медиана срока от появления симптомов до установления диагноза составила около 20 лет. Диагностика БФ, как и многих других редких заболеваний, остается поздней не только в России, но и в других странах. По данным регистра FOS, в 2007-2013 гг. медиана срока до установления диагноза БФ в Европе и других странах мира составила 10,5 лет у взрослых и 4,0 года у детей, причем эти показатели достоверно не изменились по сравнению с предыдущим 5-летним периодом [21].

Пациенты с недиагностированной БФ могут быть выявлены путем скрининга в группах риска, в том числе среди больных с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию, гипертрофии левого желудочка неясного происхождения или инсультом, развившимся в молодом возрасте (до 60 лет). Частота патогенных мутаций гена *GLA*, вызывающих развитие БФ, в подобных исследованиях составляла около 0,1-0,2% у пациентов диализных отделений и пациентов с ранним инсультом и примерно 1% у больных с гипертрофией левого желудочка [22]. Повысить эффективность скрининга в группах риска позволяет обследование родственников выявленных пациентов с БФ, которое дает возможность диагностики заболевания на более ранней стадии, в том числе у детей [23]. В Российской Федерации БФ была диагностирована у 141 (48,3%) из 292 обследованных членов семьи пробандов, включая 28 детей. За среднее число пациентов с БФ на одного пробанда составило 2,2±0,3 [24].

Предполагать диагноз БФ целесообразно в следующих ситуациях:

- нефропатия, проявляющаяся небольшой протеинурией и/или постепенным ухудшением функции почек;
- гипертрофия левого желудочка, не связанная с артериальной гипертензией, аортальным пороком сердца или другими известными причинами;
- инсульт или транзиторная ишемическая атака, развившиеся в возрасте до 60 лет.

Дополнительными доводами в пользу БФ служат типичные клинические симптомы, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение и/или желудочно-кишечные нарушения, появившиеся в детском или подростковом возрасте, системность заболевания, развитие поражения внутренних органов в молодом возрасте и наличие сходных или других проявлений БФ у родственников пациента. Следует учитывать, что ранние симптомы БФ могут трактоваться неправильно, например, акропарестезии у подростка иногда расценивались как боли в суставах, которые в сочетании с кожными высыпаниями, повышением температуры тела и острофазовых показателей были основанием для различных ревматологических диагнозов [25]. У взрослых пациентов “масками” БФ могут быть хронический пиелонефрит или гломерулонефрит, гипертрофическая кардиомиопатия и т.п. Подтвердить предполагаемый диагноз БФ в большинстве случаев несложно. Ключевое значение имеет наличие мутации гена *GLA*, хотя сегодня известно уже более 1000 мутаций этого гена, и не все они являются патогенными. У мужчин с классическим вариантом БФ во всех случаях отмечается снижение активности  $\alpha$ -галактозидазы А, в то время как у женщин нормальная активность этого фермента не исключает диагноз заболевания (в нашем исследовании она оставалась высокой у 45% обследованных пациенток). Достаточно чувствительным и специфическим биомаркером БФ, особенно у женщин, считают повышение содержания Lyso-GL3 [26], которое в нашей когорте отмечалось у всех обследованных пациентов, в том числе у женщин с нормальной активностью  $\alpha$ -галактозидазы А. Потенциальным критерием диагностики БФ считают также отношение содержания  $\alpha$ -галактозидазы А/Lyso-GL3 [27]. При диагностике БФ у пробанда следует учитывать не только лабораторные показатели, но и наличие классических симптомов, включая вихревидную кератопатию.

Основа лечения БФ – применение рекомбинантных препаратов  $\alpha$ -галактозидазы А – агалсидазы альфа (0,2 мг/кг) и агалсидазы бета (1 мг/кг), которые вводят внутривенно каждые 2 недели. В соответствии с клиническими рекомендациями, одобренными Минздравом РФ в 2019 г., у лиц мужского пола с классическим вариантом БФ ферментозаместительную терапию (ФЗТ) следует начинать сразу после установления диагноза [28], в то время как у женщин она обоснована при наличии симптомов, ухудшающих качество жизни, например, нейропатической боли, или признаков поражения почек, сердца или головного мозга. Среди обследо-

ванных пациентов ФЗТ была начата у 116 больных, в том числе агалсидазой альфа – у 59 и агалсидазой бета – у 57. В нашем исследовании мы не оценивали результаты ФЗТ, учитывая ее относительно небольшую продолжительность, а также тот факт, что многие пациенты еще не были обследованы повторно на фоне лечения. Однако эффективность и безопасность ФЗТ у детей и взрослых пациентов с БФ установлены в многочисленных рандомизированных и наблюдательных исследованиях, результаты которых были обобщены в недавно опубликованных систематизированных обзорах [29–31].

### Заключение

При обследовании 150 взрослых пациентов с БФ примерно в половине случаев были зарегистрированы неблагоприятные исходы, в том числе терминальная хроническая почечная недостаточность, инсульт, клинически значимые аритмии, хроническая сердечная недостаточность и смерть, которые развивались в молодом возрасте (медиана 42 года). Несмотря на наличие типичных клинических проявлений заболевания у большинства пациентов диагноз устанавливали спустя много лет после появления первых симптомов, чаще всего путем скрининга в отделениях гемодиализа или семейного скрининга. Необходимо увеличение информированности врачей разных специальностей, в том числе педиатров, нефрологов, кардиологов, невропатологов, офтальмологов и др., о БФ с целью более ранней ее диагностики и своевременного назначения ФЗТ для предотвращения развития необратимых последствий заболевания.

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

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
2. Pieroni M. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):6-16 [Pieroni M. Cardiomyopathy in Fabry disease: insights in the pathogenesis and new treatment options. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021; 30(2):6-16 (In Russ.)].
3. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(2):284-293.
4. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2554-63.
5. 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.
6. 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.
7. Моисеев С.В., Исмаилова Д.С., Моисеев А.С. и др. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. *Терапевтический архив* 2018;12:17-22 [Moiseev S, Ismailova D, Moiseev A, et al. Vortex keratopathy (cornea verticillata) in Fabry disease. *Terapevticheskiy arkhiv* 2018;12:17-22 (In Russ.)].
8. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93(2):112-28.



9. Orstavik KH. X chromosome inactivation in clinical practice. *Hum Genet* 2009;126(3):363-73.
10. Viggiano E, Politano L. X chromosome inactivation in carriers of Fabry disease: Review and meta-analysis *Int J Mol Sci* 2021;22(14):7663.
11. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transpl* 2009;25(3):769-75.
12. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. *Клин фармакол тер* 2017;26(2):27-33 [Moiseev SV, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2017;26(2):27-33 (In Russ.)].
13. 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.)].
14. 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.
15. Моисеев С.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражения сердца при болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2017;26(3):13-20 [Moiseev SV, Mershinina EA, Sinitin VE, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2017;26(3):13-20 (In Russ.)].
16. Linhart A, Kampmann C, Zamorano J, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28:1228-35.
17. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009;11(11):790-6.
18. 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.
19. Кьрвер С, Vergouwe M, Hollak CEM, et al. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review. *Mol Genet Metab* 2018;125(3):205-16.
20. Moiseev S, Fomin V, Savostyanov K, et al. The prevalence and clinical features of Fabry disease in hemodialysis patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Nephron* 2019;141(4):249-55.
21. Reisin R, Perrin A, Garcia-Pavita P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int J Clin Pract* 2017;71(1):e12914.
22. 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.
23. Germain DP, Moiseev S, Suarez-Obando F, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med* 2021;9(5):e1666.
24. Тао Е.А., Моисеев А.С., Новиков П.И. и др. Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в России среди населения. *Клин фармакол тер* 2020;29(2):34-9 [Tao E, Moiseev A, Novikov P, et al. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):34-9 (In Russ.)].
25. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Болезнь Фабри в практике ревматолога. *Клин фармакол тер* 2018;27(1):39-46 [Moiseev S, Novikov P, Bulanov N, et al. Fabry disease in rheumatology practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2018;27(1):39-46 (In Russ.)].
26. Balendran S, Oliva P, Sansen S, et al. Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease. *Clin Genet* 2020;97(4):655-60.
27. Baydakova GV, Ilyushkina AA, Moiseev S, et al.  $\alpha$ -Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females. *Clin Chim Acta* 2020;501:27-32.
28. Клинические рекомендации. Болезнь Фабри. 2019. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/318\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/318_1).
29. Spada M, Baron R, Elliott PM, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* 2019;126:212-23.
30. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100454.
31. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* 2018;126:224-35.

## Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients

S. Moiseev<sup>1,2</sup>, E. Tao, A. Moiseev<sup>1,2</sup>, N. Bulanov, E. Mershinina<sup>2</sup>, D. Ismailova<sup>2</sup>, A. Safarova<sup>2</sup>, N. Nosova<sup>2</sup>, A. Kuchieva<sup>1</sup>, V. Sholomova<sup>1,2</sup>, P. Novikov<sup>1</sup>, E. Pavlikova<sup>2</sup>, V. Fomin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University,

<sup>2</sup>Moscow State University, <sup>3</sup>Research Institute of Eye Diseases,

<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate clinical manifestations and outcomes of Fabry disease (FD) in adult patients in the Russian population.

**Material and methods.** In a retrospective cohort study, we recruited consecutive adult patients with established FD and evaluated the following outcomes: end-stage renal disease (ESRD) requiring renal replacement therapy (dialysis or kidney transplantation), clinically significant arrhythmias, chronic heart failure, stroke, and death. All outcomes were studied separately in males and females.

**Results.** 150 adults patients with FD (98 males and 52 females, median age 42.4 years) were enrolled in our study. Diagnosis was suspected clinically only in 40 (26.7%) patients, whereas in the other cases FD was diagnosed by nationwide screening in the Russian hemodialysis units or family screening. Median delay in diagnosis from the first symptoms was 20 years, although most patients (87.3%) had typical manifestations from childhood or adolescence, including neuropathic pain (74.0%), angiokeratoma (39.3%), hypohidrosis (54.0%) and/or gastrointestinal symptoms (28.0%). Unfavorable outcomes occurred in 47.7% of patients. In males, they were more common than in females (58.2% vs. 25.0%;  $p < 0.01$ ). Prognosis mostly depended on kidney disease, as renal replacement therapy was initiated in 29.3% of patients. Fourteen (9.3%) of 150 patients died at the median age of 44.4 years. All deceased patients were males, and 12 of them were treated with renal replacement therapy.

**Conclusion.** ESRD, clinically significant arrhythmias and/or stroke occurred in half of adults patients with FD and were common both in males and females.

**Key words.** *Fabry disease, outcomes, end-stage renal disease, arrhythmias, stroke.*

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

**Correspondence to:** A. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo 11/5, Moscow, Russia. moiseev7alexey@gmail.com.

**To cite:** 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.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-43-51.