



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов

С.В. Моисеев^{1,3}, Л.С. Намазова-Баранова²,
К.В. Савостьянов², А.С. Моисеев³, В.В. Фомин¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),

² Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава Российской Федерации,

³ Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Цель. Анализ распространенности и клинических проявлений болезни Фабри, диагностированной при скрининге, среди пациентов, получающих почечную заместительную терапию.

Материал и методы. Скрининг болезни Фабри в диализных отделениях проводили путем определения активности α -галактозидазы А методом тандемной масс-спектрометрии в высушенных каплях крови. Диагноз подтверждали с помощью молекулярно-генетического исследования.

Результаты. В различных регионах Российской Федерации в диализных отделениях были обследованы 5572 взрослых пациента, в том числе 3551 мужчина и 2021 женщина. Диагноз болезни Фабри был установлен у 20 (0,36%) диализных пациентов, в том числе у 19 мужчин и 1 женщины в возрасте от 28 до 58 лет (медиана – 43 года). У 6 (30,0%) больных заболевание почек было диагностировано на стадии терминальной хронической почечной недостаточности, в то время как у остальных пациентов лечение гемодиализом было начато через 3–13 лет после появления протеинурии (медиана 4 года). У подавляющего большинства пациентов почечная заместительная терапия была назначена в возрасте от 20 до 49 лет. У 16 (80,0%) из 20 пациентов имелись “классические” симптомы болезни Фабри, в том числе нейропатическая боль у 16, ангиокератомы у 7 и гипогидроз/ангидроз у 16, которые отмечались с детского возраста. У всех 20 больных при эхокардиографии определялась гипертрофия миокарда, а 8 (40,0%)

пациентов перенесли ишемический инсульт. Один из них умер от повторного острого нарушения кровообращения.

Заключение. У большинства диализных пациентов с болезнью Фабри, выявленной при скрининге, на протяжении многих лет отмечались типичные проявления болезни, поэтому для своевременной диагностики заболевания в первую очередь необходимо повышение информированности о нем нефрологов.

Ключевые слова. Болезнь Фабри, скрининг, гемодиализ, трансплантация почки.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 27–33.

Болезнь Фабри – это редкое наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, которое характеризуется снижением активности лизосомального фермента α -галактозидазы А, нарушением обмена гликофосфолипидов и их накоплением в различных органах и тканях [1]. Отложение гликофинголипидов в клубочках, мезангиальных и интерстициальных клетках почечной ткани и подоцитах, а также в канальцах, эндотелии и гладкомышечных клетках почечных артериол вызывает развитие гломерулосклероза и прогрессирующее ухудшение функции почек [2]. Частота и тяжесть нефропатии, как и других висцеральных проявлений болезни Фабри, увеличиваются с возрастом. У детей и подростков могут определяться микроальбуминурия или протеинурия, однако скорость клубочковой фильтрации (СКФ) практически всегда нормальная, в то время как после 40 лет частота хронической болезни почек (ХБП) 3–5 стадии у мужчин и женщин с болезнью Фабри достигает 45% и 20%, соответственно [3].

Адрес: Москва 119435, ул. Россолимо, 11/5, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

Типичные симптомы болезни Фабри, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение/отсутствие потоотделения, желудочно-кишечные расстройства, появляются в детском и подростковом возрасте и предшествуют развитию нефропатии, однако несмотря на это заболевание долгое время остается нераспознанным вследствие низкой осведомленности врачей о редких болезнях [4]. Поздняя диагностика может быть обусловлена и объективными причинами, в частности отсутствием классических симптомов у пациента с “изолированным” поражением почек. Более широкая диагностика болезни Фабри возможна путем скрининга, который проводится в определенных группах “риска”, в частности у диализных пациентов, больных с нефропатией неясного происхождения, гипертрофической кардиомиопатией или инсультом, развивающимся в молодом возрасте. Для скрининга у мужчин с предполагаемым диагнозом болезни Фабри определяют активность α -галактозидазы А в высушенных пятнах крови или лейкоцитах периферической крови. В случае ее снижения диагноз подтверждают путем молекулярно-генетического исследования. У женщин с болезнью Фабри активность α -галактозидазы А может оказаться нормальной, поэтому в таких случаях диагноз может быть установлен только на основании наличия мутации гена *GLA*, кодирующего синтез α -галактозидазы.

В Российской Федерации с 2014 года проводится скрининг болезни Фабри в отделениях гемодиализа. Целью исследования был анализ распространенности и клинических проявлений этого заболевания у пациентов, получающих почечную заместительную терапию.

Материал и методы

Скрининг болезни Фабри проводился путем определения активности α -галактозидазы А методом тандемной масс-спектрометрии с ионизацией распылением в высушенных каплях крови. Референсное значение составляло $>1,89$ кмоль/литр/ч.

На молекулярно-генетическую диагностику поступали образцы мужчин и женщин со сниженной активностью α -галактозидазы А. Для проведения секвенирования по Сэнгеру вся исходная геномная ДНК подвергалась амплификации на оборудовании ProFlex™ PCR System (Thermo Fisher Scientific, США). Продукты амплификации секвенировали при помощи набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit производства компании Thermo Fisher Scientific (США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя на оборудовании ABI 3500XL (Thermo Fisher Scientific, США). У всех пациентов методом прямого двунаправленного секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны (1-7) с прилегающими интронными областями гена *GLA*. Исследование проводилось в лаборатории Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава РФ.

Статистическая гипотеза не тестировалась, поэтому проводили описательный статистический анализ. Для количественных переменных рассчитывали медиану, для качественных — частоту и 95% доверительный интервал (ДИ). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

В различных регионах Российской Федерации в диализных отделениях были обследованы 5572 пациентов, в том числе 3551 мужчина и 2021 женщина. Мутации гена *GLA* были выявлены у 21 пациента. У 2 из них диагноз болезни Фабри как причины поражения почек был отвергнут. У одного мужчины отсутствовали типичные клинические проявления заболевания, а активность α -галактозидазы А и содержание глоботриазилсфингозина (lyso-GL3) в высушенных каплях крови были нормальными, в то время как у одной женщины причиной хронической болезни почек были другие заболевания. Патогенная мутация гена *GLA* была также установлена у родного брата диализного пациента. При поступлении в клинику у него была диагностирована терминальная стадия хронической болезни почек и начато лечение программным гемодиализом. Таким образом, мы анализировали клинические проявления у 20 диализных пациентов с болезнью Фабри, в том числе 19 мужчин и 1 женщины в возрасте от 28 до 58 лет (медиана — 43 года) (табл. 1). У всех пациентов, включая женщину, диагноз болезни Фабри подтверждался снижением активности α -галактозидазы А, а у части — повышением содержания lyso-GL3 в высушенных каплях крови.

Распространенность болезни Фабри у диализных пациентов. Частота болезни Фабри, диагностированной при скрининге в диализных отделениях, составила 0,36% (95% ДИ 0,20; 0,52), в том числе 0,53% (0,29; 0,78) среди мужчин и 0,05% (0; 0,16) среди женщин. Среди мужчин самой высокой распространенность болезни Фабри была в возрастной группе 40-49 лет и самой низкой в возрастных группах 18-29 и 50-59 лет (рис. 1). Среди мужчин в возрасте 60 лет и старше случаев болезни

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с болезнью Фабри

№	Пол	Возраст, лет*	Мутация	Гипогидроз	Ангио-кератомы	Акро-парестезии	Инсуль
1	М	28	<i>c.818T>C</i>	+	-	+	-
2	М	28	<i>c.161T>C</i>	+	-	+	-
3	М	31	<i>c.644A>G</i>	-	-	-	-
4	М	31	<i>c.400T>A</i>	+	+	+	-
5	М	31	<i>c.786delG</i>	+	+	+	-
6	М	33	<i>c.658C>T</i>	+	-	+	+
7	Ж	37	<i>c.658C>T</i>	+	-	+	-
8	М	40	<i>c.1025G>A</i>	+	-	+	+
9	М	42	<i>c.508G>T</i>	+	-	+	-
10	М	42	<i>c.1197G>A</i>	+	+	+	+
11	М	43	<i>c.679C>T</i>	+	-	+	+
12	М	45	<i>c.612G>C</i>	+	+	+	+
13	М	45	<i>c.19G>T</i>	-	-	-	-
14	М	47	<i>c.161T>C</i>	+	-	+	-
15	М	49	<i>c.161T>C</i>	+	+	+	-
16	М	49	<i>c.547G>A</i>	+	+	+	+
17	М	54	<i>c.109G>T</i>	-	-	-	+
18	М	58	<i>c.166T>A</i>	+	+	+	+
19	М	53	<i>c.203C>T</i>	+	-	+	-
20	М	51	<i>c.982G>C</i>	-	-	-	-

Примечание: *на момент скрининга. М — мужчины, Ж — женщины

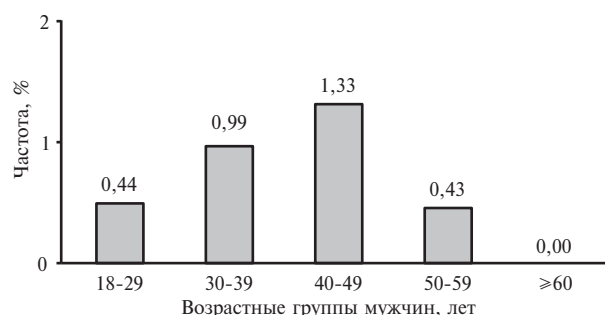


Рис. 1. Частота болезни Фабри в различных возрастных группах мужчин, получающих лечение гемодиализом

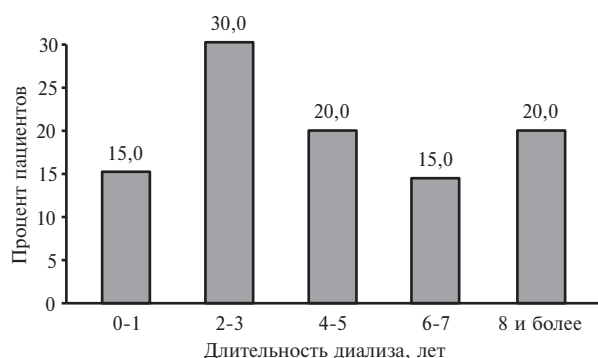


Рис. 2. Распределение пациентов по длительности лечения гемодиализом к моменту скрининга

Фабри не было.

Мутации гена GLA. У 20 пациентов были выявлены 18 мутаций гена GLA. Одна и та же мутация (*c.161T>C*) определялась только у 3 пациентов, включая двух братьев. Чаще всего встречались миссенс мутации (у 12; 60,0%), в результате которых измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту. Несколько реже определялись нонсенс-мутации (у 5; 25,0%), приводящие к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации синтеза белка. Пять мутаций не были ранее описаны у пациентов с болезнью Фабри (*c.166T>A*, *c.508G>T*, *c.818T>C*, *c.109G>T*, *c.786delG*). Все они были патогенными по данным компьютерного анализа (Alamut® Visual).

Течение хронической болезни почек. На момент скрининга длительность лечения гемодиализом у пациентов с болезнью Фабри составляла от 0 до 13 лет (медиана – 4 года). У 13 (65,0%) пациентов длительность лечения гемодиализом составляла 3 года и более (рис. 2). Трём пациентам была выполнена трансплантация почки.

Первые признаки поражения почек были выявлены в возрасте от 15 до 57 лет (медиана – 33,5 года). У 6 (30,0%) из 20 больных заболевание почек было диагностировано на стадии терминальной хронической почечной недостаточности, в то время как у остальных

пациентов лечение гемодиализом было начато через 3–13 лет после появления протеинурии (медиана 4 года). Возраст пациентов на момент начала лечения гемодиализом составлял от 15 до 56 лет (медиана – 40 лет). У подавляющего большинства пациентов почечная заместительная терапия была начата в возрасте от 20 до 49 лет (в основном от 30 до 39 лет; рис. 3). Медиана возраста пациентов к началу почечной заместительной терапии была сходной у пациентов с миссенс и нонсенс мутациями (41 и 39 лет, соответственно; рис. 4). Достоверной разницы этого показателя у пациентов, у которых имелись и отсутствовали ангиокератомы, также не выявили (43 и 34 года, соответственно).

У 7 пациентов данные о величине протеинурии до развития терминальной хронической почечной недостаточности отсутствовали. У 13 больных определялась протеинурия от 0,4 до 5,0 г/сут (медиана – 2,0 г/сут) при отсутствии гематурии и лейкоцитурии. У 9 (69,2%) из 13 пациентов максимальная протеинурия не превышала 2 г/сут. Только у 1 (7,8%) пациента она достигла нефротического уровня (5,0 г/сут), хотя признаки нефротического синдрома отсутствовали.

Клинические проявления болезни Фабри. У 16 (80,0%) из 20 пациентов имелись “классические” симптомы болезни Фабри, в том числе нейропатическая боль у 16 (80,0%), ангиокератомы у 7 (35,0%) и гипогидроз/ангидроз у 16 (80,0%). Все эти симптомы отмечались с детского возраста. Тем не менее, диагноз болезни Фабри до скрининга ни у кого из них не обсуждался. Только у 4 (20,0%) пациентов указанные проявления отсутствовали, однако диагноз не вызывал сомнения, учитывая результаты молекулярно-генетического исследования и снижение активности α-галактозидазы А, а также повышение содержания lyso-GL3 и/или наличие заболевания у родственников.

У всех 20 больных при эхокардиографии определялась гипертрофия миокарда. У 9 больных была выполнена магнитно-резонансная томография с контрастированием гадолинием, подтвердившая увеличение массы миокарда левого желудочка. Кроме того, у 4 (44,4%) из 9 пациентов определялись очаги позднего

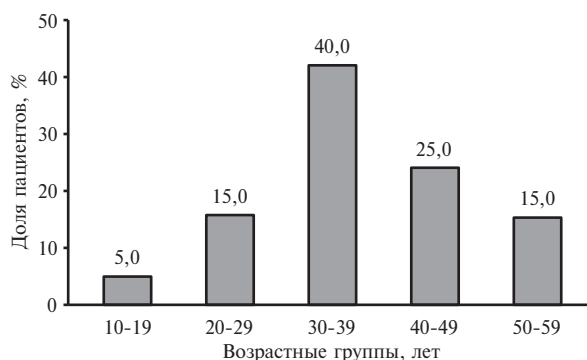


Рис. 3. Распределение пациентов по возрасту к началу лечения гемодиализом

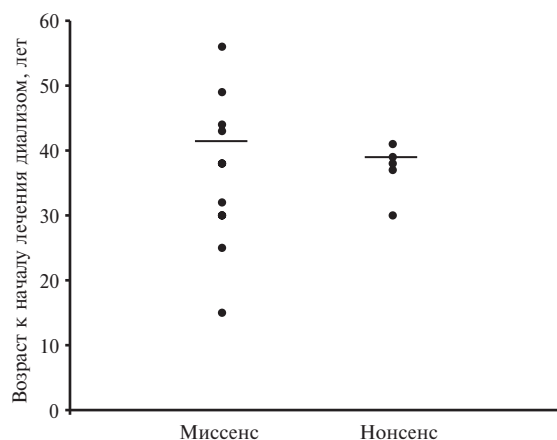


Рис. 4. Возраст к началу лечения гемодиализом у пациентов с различными типами мутаций гена *GLA*. Горизонтальная линия - медиана

накопления гадолиния, указывавшие на развитие интрамиокардиального фиброза. Восемь (40,0%) из 20 больных перенесли ишемический инсульт, в том числе повторный. Один из них умер от повторного острого нарушения кровообращения. При магнитно-резонансной томографии головного мозга у 11 (64,7%) из 17 пациентов определялись очаговые изменения в белом веществе головного мозга. Воротковая кератопатия была выявлена у 4 (44,4%) из 9 больных, осмотренных офтальмологом, а кисты в почках при ультразвуковом исследовании – у 8 (53,3%) из 15 пациентов.

Обсуждение

Распространенность болезни Фабри среди диализных пациентов составила в среднем 0,36%. Как и следовало ожидать, среди мужчин она была в 10 раз выше, чем среди женщин (0,53% и 0,05%, соответственно). Похожие результаты были получены в сходных исследованиях, выполненных в других странах. G. Linthorst и соавт. провели мета-анализ 20 скрининговых исследований, в 10 из которых обследовали как мужчин, так и женщин [5]. У мужчин, получавших лечение диализом, в целом частота болезни Фабри составила 0,33%, а у женщин – 0,10%. Указанные показатели соответствовали таковым в нашем исследовании. Хотя распространенность болезни Фабри в диализных отделениях оказалась относительно невысокой, тем не менее, проведение скрининга было оправданным, так как он позволил установить диагноз у значительного числа родственников диализных пациентов и своевременно назначить им ферментозаместительную терапию (ФЗТ) до развития необратимого поражения внутренних органов. Например, в одной семье было выявлено еще 5 случаев болезни Фабри, в том числе у детей.

При планировании семейного скрининга необходимо учитывать тип наследования, которое при болезни Фабри сцеплено с X-хромосомой. Мужчина может

получить X-хромосому с мутантным геном только от своей матери и передает ее своим дочерям. Таким образом, у матери и дочерей мужчины с болезнью Фабри фактически всегда можно выявить патогенную мутацию гена *GLA* (исключая редкие случаи мутаций *de novo*), в то время как его сыновья, наоборот, всегда здоровы. При этом необходимо обследовать также всех родственников пациента по материнской линии. Указывает ли мутация гена *GLA* у женщины на наличие болезни? В прошлом тип наследования при болезни Фабри считали X-рецессивным, а женщин – носительницами мутантного гена, однако сегодня эта точка зрения пересмотрена. Некоторые женщины с гетерозиготной мутацией гена *GLA* доживают до старческого возраста и не предъявляют каких-либо жалоб, характерных для болезни Фабри (например, мы выявили мутацию гена *GLA* у 80-летней бабушки пациента с классическим вариантом заболевания), тем не менее, у значительной части таких пациенток наблюдаются типичные клинические симптомы и поражение внутренних органов, однако они обычно появляются позднее и менее выражены, чем у мужчин [6]. В нашем исследовании болезнь Фабри в отделениях гемодиализа была диагностирована только у одной женщины – 38-летней пациентки, жаловавшейся на нейропатическую боль и снижение пототделения с детского возраста и находившейся на лечении гемодиализом в течение 7 лет. Диагноз подтверждался наличием нонсенс мутации гена *GLA* (*c.658C>T*), небольшим снижением активности α -галактозидазы А и повышением содержания lyso-GL3 в высушенных каплях крови. Такая же мутация была выявлена у 28-летней сестры пациентки, у которой отмечались сходные жалобы (нейропатическая боль и гипогидроз), а при обследовании определялись воронковидная кератопатия, характерная для болезни Фабри, и протеинурия около 3 г/сут. Диагноз поражения почек в рамках болезни Фабри был установлен при световой и электронной микроскопии почечного биоптата.

Подавляющее большинство пациентов с болезнью Фабри (80,0%) начинали лечение гемодиализом в возрасте от 20 до 49 лет и лишь в отдельных случаях – в возрасте от 50 до 59 лет. Сходные данные приводят и другие авторы [7]. Соответственно, скрининг болезни Фабри в диализных отделениях целесообразно проводить у мужчин молодого и среднего возраста (до 50 лет) [8]. Более чем у 80% диализных пациентов с болезнью Фабри, диагностированной в процессе скрининга, имелись классические проявления болезни, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы и/или снижение/отсутствие пототделения. Нейропатия характеризуется эпизодами жгучей боли в кистях и стопах, которая может возникать при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды. В некоторых случаях нейропатическая боль менее выражена, однако сохраняется практически постоянно, что вынуждает пациентов на протяжении многих лет регулярно принимать карбамазепин или габапентин. С возрастом акропарестезии могут умень-

шиться или полностью проходят, но не всегда. Причиной плохой переносимости жары является нарушение потоотделения, связанное с накоплением гликофинголипидов в потовых железах. Другой классический симптом – ангиокератомы, которые представляют собой поверхностные ангиомы, локализующиеся на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах.

Указанные симптомы появлялись задолго до начала лечения гемодиализом. Медиана срока от первых симптомов до начала почечной заместительной терапии составила 23 года, а у некоторых пациентов он превышал 40 лет. Тем не менее, ни в одном случае диагноз болезни Фабри не обсуждался ни до, ни после начала лечения гемодиализом. Приведенные данные лишней раз подтверждают, что тщательный сбор анамнеза и осмотр пациента – это основной путь к правильному диагнозу болезни Фабри, а лабораторные методы чаще всего необходимы лишь для его подтверждения.

Еще один типичный симптом болезни Фабри, имеющий важное диагностическое значение, – это воронковидная (или вортексная) кератопатия (*cornea verticillata*) – коричнево-золотистые отложения в роговице в виде изогнутых линий при отсутствии других причин сходных изменений, например, приема амиодарона или гидроксихлорохина [9]. В нашем исследовании она была выявлена только у 40% больных. Этот показатель явно не соответствует истинной частоте воронковидной кератопатии при болезни Фабри, которая превышает 70% как у мужчин, так и женщин [10]. Низкая частота выявления поражения роговицы, вероятно, отражала отсутствие соответствующего опыта у офтальмологов, проводивших исследование по месту жительства пациентов.

Можно ли предсказать развитие терминальной стадии хронической болезни почек у пациентов с болезнью Фабри? Как указано выше, мутация *c.161T>C* гена была выявлена у 3 пациентов, получавших лечение гемодиализом, в том числе 2 братьев в возрасте 47 и 48 лет. Их мать и дед по материнской линии также получали лечение гемодиализом и умерли в возрасте 51 и 57 лет, соответственно. Таким образом, некоторые мутации гена *GLA*, по-видимому, могут ассоциироваться с “почечным” вариантом болезни Фабри. Однако предсказать течение болезни Фабри на основании результатов молекулярно-генетического исследования сложно. В нашем исследовании у 17 из 20 пациентов мутации гена *GLA* не повторялись, а определенная мутация в одной семье могла ассоциироваться с различными клиническими фенотипами заболевания. Более того, сегодня известно более 600 мутаций гена *GLA*, которые могут привести к развитию болезни Фабри [11], а количество новых мутаций постоянно увеличивается. Мы также выявили 5 мутаций гена *GLA*, которые не были описаны ранее. Их патогенность подтверждалась результатами компьютерного тестирования с помощью специальной программы Alamut® Visual. Многие мута-

ции, ассоциировавшиеся с развитием болезни Фабри, были описаны у отдельных пациентов, что не позволяет оценить их связь с определенными проявлениями заболевания. В нашем исследовании у 60,0% пациентов определялись миссенс мутации, а у 25,0% – нонсенс мутации гена *GLA*. Возраст пациентов к началу лечения гемодиализом в этих двух группах существенно не отличался. Таким образом, тип мутации также не позволял предсказать более раннее начало почечной заместительной терапии и, соответственно, более тяжелое течение нефропатии.

Симптомом нефропатии у пациентов с болезнью Фабри была небольшая протеинурия, которая обычно не достигала нефротического уровня и не сопровождалась изменениями мочевого осадка и артериальной гипертензией. Бессимптомное течение поражения почек привело к тому, что у трети больных диагноз нефропатии был установлен на стадии терминальной хронической почечной недостаточности. В остальных случаях лечение гемодиализом было начато в течение в среднем 4 лет (от 3 до 13 лет) после выявления протеинурии. Появление протеинурии у пациента с болезнью Фабри имеет неблагоприятное прогностическое значение и ассоциируется со значительным увеличением темпа снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). R.Schiffmann и соавт. изучали естественное течение нефропатии у 447 пациентов с болезнью Фабри, в том числе 279 мужчин и 168 женщин [12]. Средняя скорость снижения расчетной СКФ составила 2,93 мл/мин/1,73 м² в год у мужчин и 1,02 мл/мин/1,73 м² у женщин. У мужчин без протеинурии (<0,1 г/сут) этот показатель равнялся 1,6 мл/мин/1,73 м² в год, а при наличии протеинурии 0,1-1,0 г/сут и >1,0 г/сут он увеличился в среднем до 3,3 и 6,9 мл/мин/1,73 м², соответственно. Таким образом, при появлении протеинурии, особенно более 1,0 г/сут, терминальная стадия хронической болезни почек может быть достигнута в течение нескольких лет, что подтверждают и наши данные. Ускорение темпов прогрессирования хронической болезни почек отмечается также у пациентов со сниженной СКФ.

Возраст диализных пациентов с болезнью Фабри, диагностированной при скрининге, составлял от 28 до 58 лет. К этому возрасту у большинства пациентов отложение гликофинголипидов отмечается не только в почках, но и в других органах, прежде всего сердце и головном мозге. Гипертрофия миокарда, характерная для болезни Фабри [13], была выявлена у всех обследованных пациентов, а очаговые изменения белого вещества головного мозга при МРТ – более чем у 60%. Более того, 40% больных перенесли ишемический инсульт, а один из них умер от повторного нарушения мозгового кровообращения. При МРТ сердца более чем у половины обследованных пациентов определялось позднее накопление гадолиния в миокарде, указывавшее на развитие интрамиокардиального фиброза.

Для лечения болезни Фабри на протяжении более 15 лет применяют рекомбинантные препараты α-галакто-

зидазы А – агалсидазу альфа (Реплагал) и агалсидазу бета (Фабразим), эффективность которых подтверждена результатами двойных слепых, плацебо-контролируемых и наблюдательных исследований [14]. У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек ФЗТ проводят для уменьшения нейропатической боли и/или профилактики прогрессирования поражения сердца и головного мозга. Почечная заместительная терапия не может служить основанием для отказа в ФЗТ [15] и не является противопоказанием к лечению рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А, так как их фармакокинетика не меняется у диализных пациентов [16,17].

Методом выбора почечной заместительной терапии у пациентов с болезнью Фабри считают трансплантацию почек. В США у пациентов с болезнью Фабри, не получавших ФЗТ, 3-летняя выживаемость на диализе была ниже, чем у пациентов с другими недиабетическими нефропатиями (63% и 74%, соответственно; $p=0,03$) [18], в то время как 5-летняя выживаемость реципиентов почечного трансплантата и самого трансплантата (83% и 75%, соответственно) была сходной с таковой в контрольной группе (82% и 67%) [19]. Более того, эффективность ФЗТ в профилактике сердечно-сосудистых исходов может быть выше после трансплантации почки. В пользу этого свидетельствуют результаты исследования R.Mignani и соавт., которые изучали результаты ФЗТ в течение около 4 лет у 34 больных, получавших лечение гемодиализом или перенесших трансплантацию почки [20]. Индекс массы миокарда левого желудочка увеличился у диализных пациентов, но оставался стабильным после трансплантации почки. В нашей выборке 3 больных перенесли трансплантацию почки. Все они получают ФЗТ.

Результаты наблюдения обследованных нами пациентов с болезнью Фабри свидетельствуют о достаточно высокой их выживаемости на фоне лечения гемодиализом. Только 1 из 20 пациентов умер через 1 год после начала почечной заместительной терапии. В целом медиана длительности лечения диализом составила 4 года. При этом у двух третей больных длительность почечной заместительной терапии на момент скрининга достигала 3 лет и более, а у трети – 5 лет и более (максимально – 13 лет).

Наше исследование имеет определенные ограничения. Скрининг проводился путем определения активности α -галактозидазы А, а молекулярно-генетическое исследование выполняли только при ее снижении. У женщин с болезнью Фабри активность фермента часто остается нормальной, поэтому частота заболевания у диализных пациенток была заниженной. Более перспективным методом скрининга у женщин является определение уровня lyso-GL3 в высушенных каплях крови [21]. Основное достоинство нашего исследования – обследование большого числа диализных пациентов во всех регионах России, которое позволяет судить о распространенности болезни Фабри среди пациентов, получающих лечение гемодиализом.

Заключение

Скрининг позволяет выявить болезнь Фабри примерно у 1 из 200 мужчин и у 1 из 2000 женщин, получающих лечение гемодиализом, а также своевременно установить диагноз у родственников пациентов. Скрининг целесообразно проводить у людей молодого и среднего возраста, так как в нашем исследовании возраст всех больных, у которых была диагностирована болезнь Фабри, не превышал 60 лет. У большинства диализных пациентов с болезнью Фабри имелись типичные проявления заболевания, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы и снижение/отсутствие потоотделения, т.е. диагноз можно было заподозрить клинически еще до развития терминальной стадии хронической болезни почек. Важное значение для более ранней диагностики болезни Фабри имеет анализ семейного анамнеза. Следует учитывать, что клинический фенотип заболевания у родственников пробанда может отличаться, поэтому необходимо обращать внимание на различные проявления, которые могут указывать на болезнь Фабри, такие как инсульт или внезапная смерть в молодом возрасте, “гипертрофическая кардиомиопатия”, кожная сыпь и т.п. При отсутствии признаков тяжелого и необратимого поражения головного мозга и сердца, например, деменции или хронической сердечной недостаточности IV функционального класса, диализным пациентам с болезнью Фабри показана ФЗТ с целью снижения риска сердечно-сосудистых исходов и уменьшения нейропатической боли.

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. Диагностика и лечение болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2013;22(2):11-20.
2. Моисеев С.В., Фомин В.В., Новиков П.И. и др. Поражение почек при болезни Фабри: проблемы диагностики и показания к ферментозаместительной терапии. *Клин фармакол тер* 2015;25(4):63-69.
3. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al on behalf of the 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;23:1600-7.
4. Пулин А.А., Фомин В.В., Бровко М.Ю. и др. Трудности диагностики и лечения болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2014;24(2):62-8.
5. Linthorst G, Bouwman M, Wijburg F, et al. Screening for Fabry disease in high risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010;47(4):217-22.
6. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: A multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Dec 15. pii: ASN.2016090964. [Epub ahead of print].
7. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002;61(1):249-55.
8. Terryn W, Cochat P, Froissart R, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(3):505-17.
9. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:36.
10. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):210-4.
11. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet* 2014;51(1):1-9.
12. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102-11.
13. Моисеев С.В. Поражение сердца при болезни Фабри: как заподозрить, диагностировать и лечить? *Клин фармакол тер* 2012;21(3):72-7.
14. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2016;25(4):65-70.
15. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:36.

16. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, et al. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1920–25.
17. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004;66:1279–82.
18. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002;61:249–55.
19. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000;69:2337–9.
20. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1628–35.
21. Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, et al. Screening of male dialysis patients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:629–36.

Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients

**S.V. Moiseev, L.S. Namazova-Baranova,
K.V. Savostyanov, A.S. Moiseev, V.V. Fomin**

Aim. To evaluate prevalence and clinical features of Fabry disease identified via screening in the Russian dialysis patients.

Material and methods. Screening for Fabry disease was performed by measuring the α -galactosidase A enzyme activity in the dried blood spots or plasma by tandem mass-spectrometry in the consecutive patients in dialysis units.

Diagnosis in all patients was confirmed by genetic testing.

Results. We screened 5572 dialysis patients (3351 males and 2021 females) in the different regions of the Russian Federation. Fabry disease was diagnosed in 20 (0.36%) patients, including 19 males and 1 female aged fo 28 to 58 years (median age 42 years). In 6 patients (30.0%), the duration of chronic kidney disease prior to initiation of renal replacement therapy was unknown, while the remaining patients started dialysis within 3 to 13 years (median of 4 years) after proteinuria was first detected. In the majority of patients, renal replacement therapy was initiated at the age of 20 to 49 years. Sixteen of 20 patients (80.0%) presented with classic symptoms of Fabry disease from childhood (neuropathic pain in 16, angiokeratoma in 7 and hypohidrosis/anhidrosis in 16). All patients had left ventricular hypertrophy on echocardiography, and 8 (40.0%) patients presented with a history of stroke (one of them died from recurrent stroke).

Conclusion. The majority of dialysis patients with Fabry disease that was detected by screening had early symptoms from childhood. A higher awareness of the Fabry disease among nephrologists is essential for timely diagnosis.

Key words. *Fabry disease, screening, hemodialysis, kidney transplantation.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 27-33.