

Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри

Е.А. Каровайкина¹, С.В. Моисеев^{1,2}, Н.М. Буланов¹, А.С. Моисеев¹,
Н.Р. Носова¹, В.В. Фомин¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Цель. Изучить основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри, а также распространенность различных стадий хронической болезни почек (ХБП) и ее исходы в данной популяции.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 95 пациентов с болезнью Фабри, диагноз которой был подтвержден при ферментном и молекулярно-генетическом исследовании. Стадию ХБП определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 года и Научного общества нефрологов России 2016 года. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. Для определения тяжести болезни Фабри использовали индекс Mainz Severity Score index (MSSI) и скорректированный по полу и возрасту MSSI.

Результаты. Поражение почек было выявлено у 83 (87,4%) пациентов (60 мужчин и 23 женщины) в возрасте в среднем $39,8 \pm 11,9$ лет. У мужчин частота поражения почек была достоверно выше, чем у женщин (93,8% и 74,2% соответственно, $p=0,01$). Первые симптомы поражения почек были обнаружены у мужчин в среднем на 10 лет раньше, чем у женщин ($p=0,01$). У большинства пациентов первым установленным симптомом вовлечения почек была протеинурия (59,0%). Практически у всех женщин с нефропатией (95,7%) имелась ХБП 1 и 2 стадии, в то время как у 53,3% мужчин диагностирована ХБП 1-3 стадии, а у 46,7% — 4 и 5 стадии. Вклад почечного компонента в суммарный балл MSSI был выше среди пациентов, получающих лечение гемодиализом ($p<0,0001$). Основными исходами заболевания у пациентов с болезнью Фабри была терминальная стадия хронической почечной недостаточности ($n=27$) и смерть ($n=7$).

Заключение. У российских пациентов с болезнью Фабри отмечается высокая распространенность поражения почек, которое определяет общую тяжесть течения заболевания. Необходимо проявлять повышенную настороженность в отношении болезни Фабри при выявлении протеинурии или снижения СКФ неясного происхождения у молодых мужчин.

Ключевые слова. Болезнь Фабри, нефропатия Фабри, хроническая болезнь почек.

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 46-52.

Болезнь Фабри — это орфанная X-сцепленная лизосомальная болезнь накопления, распространенность которой в популяции составляет 50-100 случаев на 1 млн населения [1]. В основе патогенеза заболевания лежит гетерозиготная мутация в гене GLA, приводящая к снижению или полному отсутствию активности фермента α -галактозидазы А и, как следствие, отложению гликофинголипидов в различных тканях и органах, в том числе в почках [2]. Накопление глоботриозилцерамида происходит во всех структурах нефрона: в подоцитах, проксимальных и дистальных канальцах, перитубулярных капиллярах, в интимах и меди сосудов, что ведет к формированию гиалиноза артерий, прогрессирующему склерозу клубочков и интерстициальному фиброзу [3].

При классическом варианте болезни Фабри первые типичные симптомы (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, желудочно-кишечные нарушения) появляются в возрасте 9-17 лет, а субклинические признаки поражения почек (альбуминурия и гиперфильтрация) обычно формируются позднее — в возрасте 20-30 лет [4]. При естественном течении болезни Фабри хроническая болезнь почек (ХБП) прогрессирует до терминальной стадии, требующей начала почечной заместительной терапии, к началу пятого десятилетия жизни [5]. Поражение почек нередко определяет прогноз пациентов, поскольку приводит к преждевременной инвалидизации и выраженному снижению качества жизни [6]. По данным российского исследования, распространенность болезни Фабри среди мужчин, получающих лечение программным гемодиализом, может достигать 0,5% [7].

Патогенетическая терапия болезни Фабри рекомбинантным ферментом α -галактозидазой А стала доступна с 2001 года [8,9]. В Российской Федерации зарегистрированы два препарата — агалсидаза альфа (Репла гал, Shire) и агалсидаза бета (Фабразим, Sanofi Genzyme). В Европейском Союзе для лечения болезни Фабри одобрен также мигаластат, который стабилизирует структуру α -галактозидазы А при определенных мутациях гена GLA [10-12]. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) замедляет скорость снижения функции почек у пациентов с болезнью Фабри [13-15]. Лечение более эффективно, если его начинают на ранних стадиях нефропатии, когда еще отсутствуют протеинурия и сни-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

жение СКФ [16,17]. Знание спектра клинических проявлений поражения почек при болезни Фабри облегчит раннюю диагностику этого редкого заболевания и будет способствовать своевременному назначению ФЗТ [18,19].

Целью исследования было изучить основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри, а также распространенность различных стадий хронической болезни почек (ХБП) и ее исходы в данной популяции.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали взрослых пациентов с болезнью Фабри, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева с 2010 г. по 2018 г. Диагноз болезни Фабри устанавливали на основании следующих критериев [20]:

- 1) наличие мутации гена GLA;
- 2) снижение активности α -галактозидазы А в высушенных каплях крови у мужчин;
- 3) наличие одного из следующих признаков:
 - a. по крайней мере одно типичное проявление болезни Фабри (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия);
 - b. повышение концентрации глоботриаозилсфингозина (лизо-GL3) в высушенных каплях крови;
 - c. наличие у родственника определенного диагноза болезни Фабри и такой же мутации гена GLA.

Активность α -галактозидазы А измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Ферментное и молекулярно-генетическое исследование проводили в лабораториях Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава РФ или Медико-генетического научного центра. Содержание лизо-GL3 измеряли методом тандемной масс-спектрометрии в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия) или Archimed Life Science GmbH (Вена, Австрия).

При отсутствии у пациента критериев определенного диагноза болезни Фабри и наличии ХБП для подтверждения диагноза проводили морфологическое исследование нефробиоптата с применением электронной микроскопии [21].

Стадию ХБП определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 года и Научного общества нефрологов России 2016 года [22,23]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI. Количественное определение альбуминурии проводили турбидиметрическим методом. Протеинурию определяли как суточную экскрецию белка с мочой $>0,3$ г. Протеинурия нефротического уровня считали суточную экскрецию белка с мочой $>3,5$ г.

Для оценки тяжести болезни Фабри использовали Mainz Severity Score index (MSSI), предложенный С. Whybra и соавт. [24]. Индекс тяжести болезни Фабри состоит из четырех компонентов, оценивающих по отдельности общие проявления болезни, признаки поражения почек, сердца и головного мозга. Протеинурия оценивается в 4 балла, снижение концентрационной функции почек или СКФ <60 мл/мин/1,73 м² – в 8 баллов, терминальная стадия хронической почечной недостаточности (тХПН) или повышение сывороточного уровня креатинина более 300 мкмоль/л – в 12 баллов, потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) – в 18 баллов. Максимальное значение почечного раздела индекса MSSI равно 18 баллам, а максимальное значение индекса MSSI – 76 баллов. Суммарное значение индекса MSSI <20 баллов расценивается как легкая тяжесть течения болезни Фабри, 20-40 баллов – как средняя, >40

баллов – как тяжелая. Для определения вклада поражения почек в общую тяжесть болезни Фабри рассчитывали отношение почечного индекса MSSI к суммарному значению индекса. Рассчитывали также скорректированный по полу и возрасту индекс MSSI, который был разработан D. Hughes и соавт. [25].

Описательный статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 (StaSoft Inc.). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные для количественных показателей с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Данные для количественных показателей с распределением, отличающимся от нормального, 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. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. В ретроспективное исследование были включены 95 пациентов с болезнью Фабри, в том числе 60 мужчин (табл. 1). Средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 11,9$ (от 19 до 70) лет и был сопоставимым у мужчин и женщин. У 27 (28,4%) пациентов диагноз болезни Фабри был установлен в результате скрининга, проводившегося в отделениях гемодиализа по всей России, а у 49 (51,6%) – с помощью семейного скрининга. У 86 (90,5%) пациентов имелись классические проявления болезни Фабри. Частота нейропатической боли (эпизоды жгучей боли в кистях и стопах, возникающей при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды, при отсутствии других причин нейропатии, в частности сахарного диабета или хронической алкогольной интоксикации) была сопоставимой у мужчин и женщин, в то время как ангиокератомы (поверхностные ангиомы, локализующиеся на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах) и сниженное потоотделение достоверно чаще встречались у мужчин, а вихревидная кератопатия (коричнево-золотистые отложения в роговице в виде волнообразных линий, исходящих из одной центральной точки) – несколько чаще у женщин. Более чем у 2/3 больных имелись признаки поражения центральной нервной системы (очаги в белом веществе головного мозга или инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе) и сердца (гипертрофия миокарда, очаги фиброза). На момент обследования 22 пациента получали ФЗТ в течение в среднем 28,5 месяцев (агалсидаза альфа – 12, агалсидазой бета – 10).

Поражение почек. Поражение почек было выявлено у 83 (87,4%) пациентов, в том числе у 60 мужчин и 23 женщин. Частота поражения почек у мужчин была достоверно выше, чем у женщин (93,8% и 74,2%, соответственно, $p = 0,01$). Первые симптомы поражения почек были обнаружены в возрасте 32 (25; 43) лет, при

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с болезнью Фабри

Показатели	Все (n=95)	Мужчины (n=64)	Женщины (n=31)	p
Возраст, лет	39 (31; 49)	39 (32; 47)	39 (30; 54)	0,44
Возраст дебюта болезни Фабри, лет	13 (7; 20)	11 (7; 17)	17 (10; 35)	0,031
Классические проявления, n (%)	86 (90,5)	57 (89,1)	29 (93,5)	0,39
Нейропатическая боль	76 (80,0)	51 (79,7)	25 (80,6)	0,57
Ангиокератомы	42 (44,2)	37 (57,8)	5 (16,1)	0,0001
Вихревидная кератопатия	46/75 (61,3)	25/46 (54,3)	21/29 (72,4)	0,093
Гипогидроз/ангидроз	51 (53,7)	41 (64,1)	10 (32,3)	0,0034
Поражение почек, n (%)	83 (87,4)	60 (93,6)	23 (74,2)	0,011
Поражение головного мозга, n (%)				
Очаги в белом веществе на МРТ	46/82 (56,1)	31/54 (57,4)	15/28 (53,6)	0,46
Инсульт	16 (16,8)	13 (20,3)	3 (9,7)	0,16
Поражение сердца, n (%)				
Гипертрофия миокарда	55 (57,9)	43 (67,2)	12 (38,7)	0,008
Очаги фиброза на МРТ	18/73 (24,7)	13/46 (28,3)	5/27 (18,5)	0,26
ФЭТ, n (%)	22 (23,2)	18 (28,1)	4 (12,9)	0,14
Агалсидаза альфа	12 (12,6)	9 (14,1)	3 (9,7)	0,40
Агалсидаза бета	10 (10,5)	9 (14,1)	1 (3,2)	0,10
Длительность лечения, месяцы	28,5 (12,5; 55)	39 (22,5; 57,5)	12,5 (10,5; 16,0)	0,038
Индекс MSSSI, n (%)				
<20	32/80 (40,0)	17/55 (30,9)	15/25 (60,0)	0,014
20-40	35/80 (43,8)	26/55 (47,3)	9/25 (36,0)	0,24
>40	13/80 (16,2)	12/55 (21,8)	1/25 (4,0)	0,039

этом у мужчин – в среднем на 10 лет раньше, чем у женщин ($p=0,01$) (табл. 2). У большинства пациентов первым установленным симптомом вовлечения почек были протеинурия (59,1%) или микроальбуминурия (24,1%), а у 12,1% – изолированное снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м².

У 14 пациентов проведено морфологическое исследование нефробиоптата. В 10 случаях при электронной микроскопии описана классическая картина поражения почек: наличие пенистых клеток, “зевровидных” включений и “миелоидных” тел (рис. 1 и 2). В 2 случаях биопсия оказалась неинформативной, а у 2 больных была выполнена только световая микроскопия, продемонстрировавшая картину нефросклероза.

Стадии ХБП и выраженность протеинурии. На момент обследования у большинства пациентов (59,0%) диагностировали ХБП 1 и 2 стадии, причем начальные стадии поражения почек среди женщин (82,6%) выявляли достоверно чаще, чем среди мужчин (50,0%; $p=0,0058$). Среднее значение протеинурии у пациентов

с ХБП 1 и 2 стадии составило 98,8 (57,4; 289,5) мг/сут и не отличалось у мужчин и женщин. Максимальное значение протеинурии за весь период наблюдения у пациентов, составляющих в настоящее время диализную когорту, было выше, чем у пациентов, не нуждающихся в ЗПТ (1,74 [0,85; 3,1] и 0,22 [0,1; 0,8] г/л, $p<0,001$, соответственно, табл. 2). Протеинурия нефротического уровня за все время болезни наблюдалась только у 6 (7,2%) пациентов, 4 из которых в настоящее время получают лечение программным гемодиализом. Случаев развернутого нефротического синдрома мы не наблюдали.

Выраженное снижение функции почек (СКФ<30 мл/мин/1,73 м²) у мужчин наблюдалось достоверно чаще (46,7%), чем у женщин (4,3%, $p=0,001$). Практически у всех женщин (95,7%) отмечено умеренное снижение СКФ, в то время как почти у половины (46,7%) мужчин диагностировали ХБП 4-5 стадии (табл. 1).

Индекс тяжести болезни Фабри (MSSSI). Медиана MSSSI среди пациентов с нефропатией Фабри ($n=69$)

ТАБЛИЦА 2. Почечные проявления у пациентов Фабри (n=83)

Показатели	Все (n=83)	Мужчины (n=60)	Женщины (n=23)	p
Возраст, лет	39 (31; 49)	39 (32; 48)	40 (30; 53)	0,44
Возраст дебюта болезни Фабри, лет	13 (7; 19)	11 (7; 17)	19 (11; 35)	0,03
Возраст на момент регистрации первого почечного симптома, лет	32,0 (25; 43)	29,5 (21; 39)	40,5 (28;50)	0,01
Первый симптом поражения почек, n (%)				
Микроальбуминурия	20 (24,1)	10 (16,7)	10 (43,5)	0,014
Протеинурия	49 (59,1)	38 (63,3)	11 (47,8)	0,15
Снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²	10 (12,1)	8 (13,3)	2 (8,7)	0,44
Стадии ХБП на момент обследования, n (%)				
С1	27 (32,5)	19 (31,6)	8 (34,8)	0,49
С2	22 (26,5)	11 (18,3)	11 (47,8)	0,0085
С3	5 (6)	2 (3,3)	3 (13)	0,13
С4	1 (1,2)	1 (1,6)	0	0,72
С5	28 (33,7)	27 (45)	1 (4,3)	0,0002
Лечение гемодиализом, n (%)	27 (32,5)	26 (43,3)	1 (4,3)	0,0003
Трансплантация почки, n (%)	3 (3,6)	3 (5)	0	0,37
Биопсия почки, n (%)	14 (16,9)	13 (21,7)	1 (4,3)	-
Картина болезни Фабри	10 (12,0)	9 (15,0)	1 (4,3)	-

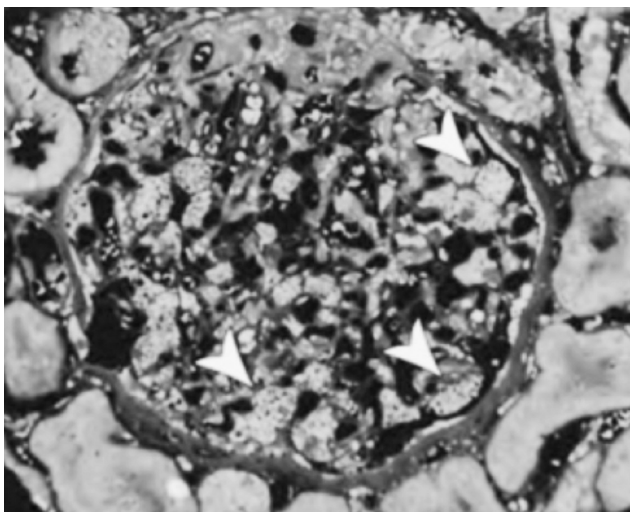


Рис. 1. Световая микроскопия нефробиоптата (краситель Ниссля, $\times 400$). Стрелкой указаны депозиты в подоцитах, мезангиальных и эндотелиальных клетках у мужчины с болезнью Фабри [3]

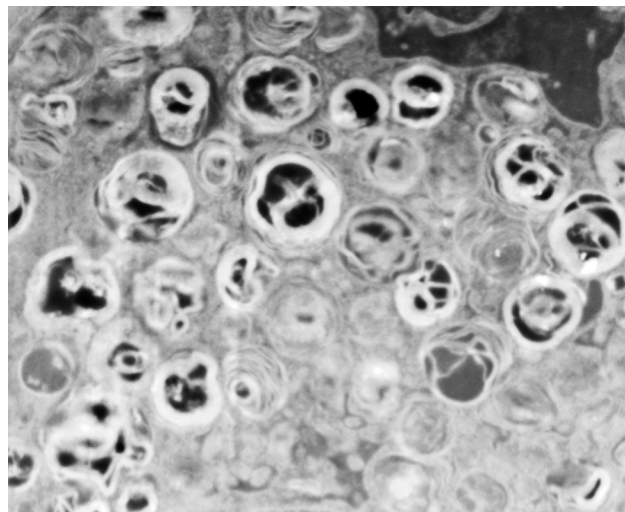


Рис. 2. Электронная микроскопия нефробиоптата ($\times 8000$). "Зебровидные" включения и "миелоидные" тела в цитоплазме подоцита

составила 27 (18; 38) баллов. У мужчин она была достоверно выше (29 [18; 40] баллов), чем у женщин (17 [14; 25] баллов; $p=0,0003$). При этом величина индекса MSSI у пациентов без тХПН ($n=53$) не различалась у мужчин и женщин и составила 18,5 (16; 27) баллов. Скоррек тированный по полу и возрасту индекс MSSI был достоверно выше в группе пациентов, получающих ЗПТ, по сравнению с таковым у больных без тХПН (19,6 [16,2; 21,8] и 8,1 [3,7; 12,5], соответственно; $p<0,0001$, табл. 3).

Вклад суммарного балла, отражающего степень поражения почек, в общее значение индекса MSSI составил 36,9% (20,5; 44,4) у мужчин и 25,0% (19,0; 27,5) у женщин, различия между группами были недостоверны ($p=0,1$). Тем не менее, вклад почечного компонента в

суммарный балл MSSI был достоверно выше в группе пациентов, получающих лечение гемодиализом (43,4%), по сравнению с пациентами без тХПН (22,2%; $p<0,0001$).

Исходы заболевания у пациентов с нефропатией. Лечение программным гемодиализом получали 27 (32,5%) пациентов, в том числе 26 мужчин. ЗПТ начинали в возрасте 39 (32; 45) лет. От момента регистрации первого почечного проявления до развития тХПН проходило в среднем 46 (6; 85) месяцев. У большинства пациентов, получавших ЗПТ, также как и у остальных пациентов, первым признаком поражения почек была протеинурия более 300 мг/сут ($n=19$). Однако у части больных в этой группе нефропатия проявлялась изолированным снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (досто-

ТАБЛИЦА 3. Сравнительная характеристика пациентов с тХПН и без тХПН

Показатели	тХПН (гемодиализ, $n=27$)	Без тХПН ($n=53$)	p
Возраст, лет	45 (36; 51)	37 (29; 47)	0,007
Мужчины, n (%)	26 (96,3)	31 (58,5)	0,0002
Первый симптом нефропатии, n (%)			
Микроальбуминурия	0	20 (37,7)	$<0,0001$
Протеинурия	19 (70,4)	29 (54,7)	0,13
Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	6 (22,2)	2 (3,8)	0,016
Классические проявления, n (%)			
Нейропатическая боль	21 (77,8)	45 (84,9)	0,31
Ангиокератомы	13 (48,2)	24 (45,3)	0,49
Вихревидная кератопатия	7/21 (33,3)	38/50 (76,0)	0,0009
Поражение ЦНС, n (%)			
Очаги в белом веществе	17/20 (85,0)	24/48 (50,0)	0,0063
Инсульт	8 (29,6)	6 (11,3)	0,045
Поражение сердца, n (%)			
Гипертрофия миокарда	24 (88,9)	33 (62,3)	0,011
Очаги фиброза на МРТ	6/13 (46,1)	8/48 (16,7)	0,035
Индекс MSSI, n (%)	$n=20$	$n=46$	
<20	0	24 (52,2)	$<0,0001$
20-40	9 (45,0)	22 (47,8)	0,52
>40	11 (55,0)	0	$<0,0001$
Максимальная протеинурия, г/л	1,74 (0,85; 3,10)	0,22 (0,10; 0,80)	$<0,0001$
Летальный исход, n (%)	7 (26)	0	0,0003

Примечание: из анализа исключены пациенты, перенесшие трансплантацию почки

верно чаще, чем у пациентов без тХПН; табл. 3).

Семь (7,4%) из 95 пациентов с болезнью Фабри умерли. Все они были мужчинами и получали лечение программным гемодиализом. Средний возраст на момент летального исхода составил 43 (39; 45) лет. Всем умершим пациентам диагноз болезни Фабри был установлен после начала ЗПТ в возрасте 40,4 (36; 43) лет; никто из них не получал ФЗТ. Средняя длительность лечения гемодиализом составила 48 месяцев (от 5 до 83 месяцев). Причинами смерти были внезапная сердечная смерть (n=5), острое нарушение мозгового кровообращения (n=1) и осложнение онкологического заболевания в виде перитонита (n=1).

Обсуждение

К настоящему времени в клинике им. Е.М. Тареева обследованы большинство российских взрослых пациентов с болезнью Фабри, у которых отмечена высокая распространенность ХБП (87,4%). Высокая частота ХБП была частично обусловлена тем, что у трети пациентов диагноз болезни Фабри был установлен в результате скрининга, проводившегося в отделениях гемодиализа по всей России [7]. По данным разных авторов, частота поражения почек при данном заболевании варьируется от 11 до 70% [4,26-29]. В большой выборке пациентов (n=366), включенных в международный регистр FOS (Fabry Outcome Survey), распространенность нефропатии составила 50% [30]. Следует отметить, что частота и тяжесть любых висцеральных проявлений болезни Фабри, в том числе почечных, нарастают с возрастом в результате прогрессирующего накопления гликофинголипидов в органах и тканях и, соответственно, зависят от демографических показателей исследованной выборки пациентов.

Распространенность ХБП при болезни Фабри достоверно выше среди мужчин и достигает 93,8% [4,31]. По данным Fabry Registry, среди 1262 пациентов с ХБП преобладали больные с начальными стадиями поражения почек (72% мужчин и 87% женщин), а группу пациентов с выраженным снижением СКФ составляли преимущественно мужчины [31]. В нашем исследовании были получены сходные результаты. Так, у большинства обследованных нами пациентов была диагностирована ХБП 1 и 2 стадии. Более того, в этой группе преобладали женщины. Напротив, практически у половины мужчин отмечено наличие тХПН, и почти все из них получали лечение программным гемодиализом на момент установления диагноза. У остальных мужчин наблюдалось начальное снижение функции почек.

Таким образом, большинство обследованных нами пациентов можно условно разделить на две группы: с начальными стадиями ХБП и с тХПН. Мужчины были достаточно равномерно представлены в обеих группах, в то время как практически все женщины вошли в группу пациентов с начальным снижением почечной функции (ХБП 1 и 2 стадии). Это наблюдение, может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых,

заболевание является сцепленным с X-хромосомой, поэтому у мужчин обычно отмечается более тяжелое течение болезни Фабри, в частности более быстрое прогрессирование поражения почек, чем у женщин. Во-вторых, тяжесть болезни увеличивается с возрастом [27,28]. Средний возраст пациентов на момент обследования не различался среди мужчин и женщин и составил $39,8 \pm 11,9$ лет. У мужчин к этому возрасту, как правило, уже имеется выраженное поражение почек, в то время как у женщин только появляются первые признаки нефропатии [27]. И наконец, у трети пациентов, среди которых практически все были мужчинами, диагноз был установлен в результате скрининга в отделениях гемодиализа, проводившегося путем измерения активности α -галактозидазы А в высушенных каплях крови. У мужчин с классическим вариантом болезни Фабри активность этого фермента всегда резко снижена или не определяется, в то время как у женщин она может быть нормальной по крайней мере в трети случаев. В связи с этим определение активности α -галактозидазы А сегодня не считают надежным методом скрининга болезни Фабри в различных группах риска, в частности среди пациентов диализных отделений.

В предшествующих исследованиях у мужчин первые признаки поражения почек выявляли на 10 лет раньше, чем у женщин [4], что подтверждается и нашими данными. Первые симптомы нефропатии у российских пациентов с болезнью Фабри были впервые зарегистрированы в возрасте 29 лет у мужчин и в возрасте 40 лет у женщин. По данным А. Mehta и соавт., наиболее частым первым признаком поражения почек является протеинурия [30]. Среди обследованных нами пациентов поражение почек также в большинстве случаев дебютировало с альбуминурии/протеинурии. В разных исследованиях было показано, что выраженность протеинурии ассоциируется с тяжестью течения нефропатии, темпом ее прогрессирования, а также худшим ответом на ФЗТ [13,32]. По данным Fabry Registry, уровень суточной экскреции белка с мочой на 1 стадии ХБП составил 629 ± 925 мг у мужчин и 402 ± 867 мг у женщин, а на терминальной стадии почечной недостаточности суточная протеинурия достигала 2368 ± 2418 мг у мужчин и 2672 ± 1825 мг у женщин [31]. В другом исследовании D. Warnock и соавт. выявили 112-кратный риск увеличения темпа прогрессирования почечной недостаточности у мужчин и 12-кратный — у женщин с соотношением альбумина/креатинина в моче более 1 г/г по сравнению с пациентами, у которых этот показатель был менее 0,3 г/г [16]. Необходимо отметить, что в российской когорте пациентов с болезнью Фабри максимальное значение протеинурии за весь период течения ХБП также было достоверно выше у пациентов, получающих в настоящее время ЗПТ. Протеинурия нефротического уровня встречалась довольно редко, поэтому представляется сложным оценить ее взаимосвязь с другими показателями.

Высокая распространенность ХБП в российской когорте пациентов с болезнью Фабри оказывала влия-

ние на общую тяжесть течения данного заболевания. Среди обследованных нами пациентов суммарный MSSI у мужчин был достоверно выше, чем у женщин (в среднем на 10 баллов). Таким образом, у мужчин наблюдалась в основном средняя степень тяжести течения болезни Фабри, а у женщин — легкая. Этот факт может быть обусловлен тем, что практически все пациенты, получающие ЗПТ, были мужчинами. При исключении из анализа диализной когорты пациентов MSSI не различался у мужчин и женщин и составил 18,5 (16; 27) баллов, что указывает на легкую степень тяжести болезни Фабри у пациентов без тХПН. Скорректированный по полу и возрасту MSSI в группе больных с тХПН (19,6 баллов) также был достоверно выше, чем у остальных пациентов (8,1 баллов). Вклад почечного балла в общее значение MSSI был достоверно выше среди пациентов, получающих лечение диализом, и достигал 43,4%. Таким образом, тяжесть течения болезни Фабри у российских пациентов в значительной мере определяется поражением почек.

Основными исходами у пациентов с нефропатией Фабри были тХПН, требующая начала лечения программным гемодиализом, и смерть. По данным Fabry Registry (n=1359), у 14% мужчин и 2% женщин с болезнью Фабри была начата ЗПТ в возрасте в среднем 38 лет. У 76% мужчин и 80% женщин СКФ в дебюте заболевания была ниже 60 мл/мин/1,73 м² [33]. В нашей популяции возраст пациентов на момент начала лечения программным гемодиализом был сходным, однако распространенность тХПН была значительно выше. Так, прогрессирование ХБП до терминальной стадии отмечено у 45% мужчин в течение 46 месяцев от момента регистрации первого почечного проявления. У 12% пациентов поражение почек проявлялось изолированным снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², что достоверно чаще регистрировали в диализной когорте больных.

В опубликованном ранее исследовании средняя продолжительность жизни мужчин с болезнью Фабри находилась в пределах 50 лет, причем риск смерти был на 10% выше, чем в популяции [5]. Резкое увеличение смертности происходило после 35 лет [6]. Тем не менее, риск смерти диализных пациентов с болезнью Фабри был на 30% ниже, чем пациентов с тХПН диабетической этиологии [34]. Среди наших диализных пациентов умерли 7 мужчин в возрасте в возрасте от 34 до 58 лет, в среднем, через 48 месяцев после начала лечения программным гемодиализом. Другие авторы отмечают более длительную выживаемость пациентов с тХПН. Так, в работе A.Ortiz и соавт. время от начала ЗПТ до смерти составило 11 лет, а основными причинами смерти были сердечно-сосудистые события (63%) и острое нарушение мозгового кровообращения (17%) [33]. Среди наших пациентов пятеро умерли внезапно, а один — от повторного инсульта.

Заключение

ХБП часто встречается у пациентов с болезнью Фабри, особенно у мужчин, и вносит существенный вклад в

общую тяжесть болезни. Наиболее частым ранним признаком нефропатии Фабри является альбуминурия/протеинурия. У мужчин отмечено более тяжелое течение заболевания с более быстрым развитием клинических исходов в возрасте до 50 лет. Подозревать болезнь Фабри необходимо, в первую очередь, у молодых мужчин при наличии протеинурии или снижения СКФ неясного происхождения. У большинства пациентов с нефропатией Фабри имелись классические проявления заболевания, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, снижение или отсутствие потоотделения, т.е. диагноз можно было заподозрить клинически на ранних стадиях заболевания. Для своевременной диагностики заболевания важное значение имеют также биопсия почки и анализ семейного анамнеза. Необходимо обращать внимание на различные проявления, которые могут указывать на болезнь Фабри, такие как тХПН, инсульт или внезапная сердечная смерть в молодом возрасте у близких родственников.

1. Meikle P, Hopwood J, Clague A, Carey W. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281(3):249-54.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. Диагностика и лечение болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2013;22(2):11-20.
3. Fogo A, Bostad L, Svarstad E, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: Report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2168-77.
4. Eng C, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis* 2007;30(2):184-92.
5. 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(7):2102-11.
6. MacDermot KD, Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38(11):750-60.
7. 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.
8. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743-9.
9. Eng CM, Guffon N, Wilcox RW, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 45(1):9-16.
10. Germain D, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;375(6):545-55.
11. Hughes D, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54(4):288-96.
12. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018; 123:416-27.
13. Germain D, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1547-57.
14. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009;374:1986-96.
15. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Reports* 2015;3:21-7.
16. Warnock D, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):1042-9.
17. Arends M, Biegsstraaten M, Hughes D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PLoS One* 2017;12(8):1-17.
18. 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.
19. 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;24(4):63-9.
20. Smid B, 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.
21. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: Approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab* 2015;114(2):242-7.

22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Intern Suppl* 2012;3(1):1–150.
23. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации, 2016.
24. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, et al. The Mainz Severity Score Index: A new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004; 65(4):299–307.
25. Hughes D, Ramaswami U, Barba Romero B, Deegan P. Age adjusting severity scores for Anderson-Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010;101:2–3.
26. Lenders M, Hennermann JB, Kurschat C, et al. Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):88.
27. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, et al. The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inher Metab Dis* 2007; 30(1):68–78.
28. Deegan P, Baehner Af, Barba Romero M-A, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006;43:347–52.
29. Jaurretche S, Antogiovanni N, Perreta F. Prevalence of chronic kidney disease in Fabry disease patients: Multicenter cross sectional study in Argentina. *Mol Genet Metab Reports* 2017;12:41–3.
30. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(3):236–42.
31. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al. 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.
32. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2220–8.
33. 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 Transplant* 2010;25(3):769–75.
34. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kindy Int* 2002;61:249–55.

Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in patients with Fabry disease

**E.A. Karovaikina, S.V. Moiseev, N.M. Bulanov,
A.S. Moiseev, N.R. Nosova, V.V. Fomin**

Aim. To study the clinical features of Fabry nephropathy and

to evaluate the prevalence of chronic kidney disease (CKD) and outcomes among these patients.

Material and methods. Ninety five adult patients with definite Fabry disease were enrolled in the retrospective study. The stages of CKD were defined according to the KDIGO classification (2012) and the Russian Nephrology Society guidelines (2016). Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula. Mainz Severity Score index (MSSI) and age-gender adjusted MSSI were calculated to determine the severity of Fabry disease.

Results. Renal involvement was found in 83 (87.4%) patients (60 males, median age of 39.8±11.9 years). Prevalence of kidney disease was higher in males than in females (93.8% and 74.2%, respectively, p=0.01). The first signs of renal involvement in males were revealed 10 years earlier than in females (p=0.01). The first detected symptom of renal impairment was usually proteinuria (50%). The majority of females (95.7%) had CKD 1-2 stages, while males had CKD 1-3 (53.3%) or 4-5 stages (46.7%). The contribution of renal score to general MSSI was higher among hemodialysis patients (p<0.0001). Outcomes included end-stage renal disease (n=27) and death (n=7).

Conclusion. CKD was one of the most frequent manifestations and was associated with the overall disease severity in the Russian cohort of patients with Fabry disease. A higher awareness of Fabry disease among nephrologists is essential for an earlier diagnosis.

Key words. *Fabry disease, Fabry nephropathy, chronic kidney disease.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 46-52.