

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Тао Екатерина Александровна

**Особенности клинического течения и прогностические факторы
поражения почек при болезни Фабри**

14.01.29 - Нефрология

14.01.04 - Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

член-корр. РАН, доктор медицинских

наук, профессор Фомин В. В.

доктор медицинских наук, профессор

Моисеев С. В.

Москва - 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Определение болезни Фабри (БФ)	12
1.2 Эпидемиология БФ	13
1.3 Патогенез поражения почек при БФ	14
1.4 Морфологическая картина поражения почек при БФ	18
1.5 Клинические особенности поражения почек при БФ	19
1.6 Предикторы почечной выживаемости у пациентов с БФ	23
1.7 Влияние почечного поражения на прогноз заболевания в целом	26
1.8 Определение типов мутаций гена GLA, активности АГАЛ и концентрации lyso-GI3 в диагностике и оценке тяжести БФ	28
1.9 Общие принципы лечения БФ	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1 Описание обследованной выборки пациентов.....	37
2.2 Оценка тяжести БФ	38
2.3 Оценка поражения почек	40
2.4 Другие методы исследования, в том числе специальные молекулярно- генетические	40
2.5 Статистический анализ	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
3.1 Общая характеристика пациентов с БФ	43
3.2 Частота и клинические особенности поражения почек у пациентов с БФ	46
3.3 Исходы поражения почек у пациентов с БФ	59

3.4 Значение специфических биомаркеров БФ как факторов, ассоциированных с тяжестью почечного повреждения	67
3.4.1 Взаимосвязь активности АГАЛ в сухих пятнах крови и типов мутаций гена GLA с показателями почечного повреждения	67
3.4.2 Взаимосвязь уровня lyso-Gl3 в сухих пятнах крови с показателями почечного повреждения	72
3.5 Влияние поражения почек на общий прогноз заболевания.....	75
3.5.1 Влияние почечного поражения, оцененного по индексу MSSl, на течение БФ	75
3.5.2 Факторы, ассоциированные с развитием жизнеугрожающих осложнений БФ	78
3.6 Характеристика лечения пациентов с БФ	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Болезнь Фабри (БФ) – орфанная наследственная лизосомная болезнь накопления, в основе патогенеза которой лежит мутация гена галактозидазы альфа (GLA), приводящая к снижению активности лизосомного фермента α -галактозидазы А (АГАЛ) и накоплению во всех клетках организма глоботриаозилцерамида и его деацетилированной формы лизо-глоботриаозилсфингозина (lyso-Gl3) [159]. Распространенность БФ в популяции составляет от 2,1 до 8,5 случаев на 1 млн населения [86, 106].

В отсутствие раннего начала лечения БФ характеризуется высокой смертностью и развитием тяжелых органных осложнений у молодых пациентов трудоспособного возраста [124]. Среди широкого спектра клинических проявлений поражение почек при данном заболевании является одним из основных факторов, определяющих прогноз и выживаемость больных [135]. Отложение гликосфинголипидов в различных клетках почечной ткани начинается с раннего возраста и в отсутствие своевременного лечения неизбежно приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) [138]. В большинстве случаев на момент генетического подтверждения диагноза у пациентов уже имеются признаки клинически значимого вовлечения почек. По данным международного регистра пациентов с БФ каждый пятый мужчина и каждая десятая женщина имели признаки поражения почек [33], а заместительная почечная терапия была начата у седьмой части всех пациентов к возрасту 38 лет [99]. В связи с этим важное значение приобретают ранняя диагностика и выявление факторов, ассоциированных с прогнозом заболевания.

Классические проявления БФ, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение потоотделения появляются в детском возрасте [33], однако диагноз обычно устанавливают поздно как в связи с недостаточной информированностью врачей о редких заболеваниях, так и в

связи с атипичным течением БФ у пациентов с изолированным поражением почек [91, 133]. Выделение групп больных с риском неблагоприятного прогноза важно для улучшения тактики ведения пациентов и более раннего начала патогенетического лечения.

Степень разработанности темы

Особенности клинического течения поражения почек у пациентов с БФ являются предметом активного изучения за рубежом последние десятилетия такими учеными как J. Alroy (2002), S. Nakao (2003), M. Ries (2004), R. Schiffmann (2004), R. Desnick (2004), C. Eng (2004), C. Kampmann (2006), C. Whybra (2006), M. Beck (2006), A. Ortiz (2007), D. Warnock (2007), C. Wanner (2007), A. Fogo (2010), A. Pisani (2014), A. Nowak (2017). Клинико-генетические особенности течения БФ варьируют в различных популяциях пациентов. Среди отечественных ученых теоретические основы нефропатии Фабри изучали Н.А. Мухин (2013), В.С. Моисеев (2013), Н.А. Томилина (2013). Существенный вклад в разработку темы внесли В.В. Фомин, С.В. Моисеев, Л.С. Намазова-Баранова, К.В. Савостьянов, которые выявили распространенность БФ среди пациентов отделений гемодиализа по всей России [88].

В отечественной практике на клиническом материале ранее не были охарактеризованы особенности поражения почек при БФ. Выявление наиболее частых симптомов поражения почек при данном заболевании, выделение атипичных вариантов течения нефропатии, выявление групп больных с риском неблагоприятного прогноза среди российских пациентов с БФ могут способствовать более ранней диагностике, а также улучшению тактики ведения пациентов в нашей стране с данным орфанным заболеванием. Вышесказанное определило актуальность выполнения данного исследования.

Цель исследования

Охарактеризовать особенности клинического течения поражения почек у пациентов с БФ и выявить наиболее значимые факторы, ассоциированные с почечной выживаемостью и прогнозом заболевания.

Задачи исследования

1. Уточнить частоту поражения почек у пациентов с БФ и ее зависимость от пола и возраста.
2. Выделить клинико-лабораторные варианты поражения почек при БФ.
3. Проанализировать исходы поражения почек при БФ (стадию хронической болезни почек) и выявить прогностически наиболее значимые факторы, ассоциированные с почечной выживаемостью у пациентов с БФ.
4. Оценить значение активности АГАЛ, различных мутаций гена GLA и концентрации lyso-Gl3 в сухих пятнах крови как маркеров тяжелого поражения почек.
5. Определить вклад поражения почек, оцененного по индексу MSSl (Mainz Severity Score Index – индекс тяжести БФ), в общую тяжесть БФ, а также влияние хронической болезни почек (ХБП) на прогноз заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение почек – частое висцеральное проявление БФ, наиболее распространенное среди мужчин и пациентов более старшего возраста (>32 лет), типично проявляющееся повышенной альбуминурией, протеинурией субнефротического уровня и снижением скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м².
2. Возможно изолированное поражение почек, без классических симптомов БФ и атипичное течение нефропатии, дебютирующее высокой протеинурией (>3 г/сут) у женщин, снижением рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² при отсутствии протеинурии и развитием тХПН в

молодом возрасте (<30 лет), при этом тХПН – наиболее частый исход БФ в российской популяции.

3. Мужской пол, более высокий уровень протеинурии, снижение $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в сочетании с вторичной АГ на момент регистрации первого почечного проявления являются факторами, ассоциированными с низкой почечной выживаемостью пациентов с БФ, при этом поражение почек – важнейший фактор риска прогрессирования не только почечных, но кардиальных и цереброваскулярных исходов.
4. Клиническое течение поражения почек не зависит от активности АГАЛ, типа мутации гена GLA и уровня lyso-Gl3 в сухих пятнах крови, однако высокая концентрация lyso-Gl3 может влиять на прогноз заболевания в целом.

Научная новизна

В исследовании впервые на большом клиническом материале оценена частота различных стадий ХБП у пациентов с БФ, охарактеризованы особенности поражения почек при данном заболевании. Показана необходимость включения БФ в круг заболеваний для дифференциальной диагностики при наличии у молодых пациентов, в особенности у лиц мужского пола, альбуминурии, протеинурии, снижения $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ или тХПН. В отечественной практике впервые выделен «почечный» фенотип БФ, а также атипичные варианты поражения почек (снижение $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ при отсутствии явной протеинурии, наличие высокой протеинурии у женщин, развитие тХПН в возрасте до 30 лет). Показана необходимость проведения морфологического исследования с обязательным применением электронной микроскопии нефробиоптатов для подтверждения диагноза БФ у пациентов с атипичным течением почечного поражения.

Особенностью работы является применение молекулярно-генетических и энзимологических методов, изучение роли определения концентрации в сухих пятнах крови биомаркера lyso-Gl3, применение высокоточных методов обследования у пациентов с БФ (определение альбуминурии, электронной микроскопии нефробиоптатов, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и головного мозга). Полученные данные свидетельствуют о существенном вкладе поражения почек в общую тяжесть БФ, что определяет необходимость ранней диагностики заболевания, когда еще отсутствуют необратимые изменения внутренних органов.

Практическая значимость

У пациентов с БФ отмечена высокая частота поражения почек, что требует определения альбуминурии для раннего выявления вовлечения почек, а также выполнения рутинных методов обследования (суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, МРТ сердца и головного мозга) для оценки тяжести БФ у всех пациентов с установленным диагнозом.

Выявление почечного фенотипа БФ, а также атипичных вариантов поражения почек (снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² при отсутствии явной протеинурии, наличие высокой протеинурии у женщин, развитие тХПН в возрасте до 30 лет) обосновывает пересмотр подходов к алгоритму обследования нефрологических пациентов, а именно, повышение осведомленности нефрологов о данном заболевании: включение в круг заболеваний для дифференциальной диагностики БФ при наличии у молодых пациентов, в особенности у лиц мужского пола, альбуминурии, протеинурии, снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или тХПН; применение электронной микроскопии нефробиоптатов; тщательный сбор семейного анамнеза и проведение целенаправленного поиска специфичных для БФ симптомов, при наличии которых оправдано проведение молекулярно-генетических

исследований. После установления диагноза БФ необходимо проведение семейного скрининга.

Выявление факторов, ассоциированных со снижением почечной выживаемости – мужской пол, наличие протеинурии, снижение $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в сочетании с вторичной АГ на момент регистрации первого почечного проявления, позволяет выделить группы пациентов с высоким риском развития тХПН, подлежащих тщательному наблюдению, может способствовать более раннему началу патогенетической терапии и улучшению прогноза заболевания у пациентов с БФ.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в работе ревматологического отделения клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебном процессе на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплексных методов теоретического и эмпирического исследования, репрезентативностью выборки (достаточный клинический материал – 112 пациентов, из которых 98 пациентов с поражением почек), использованием современных диагностических методик и статистической обработкой материала в лицензионной программе IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США).

Апробация работы проведена 10 октября 2019 г. на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и научно-исследовательского отдела Здоровьесберегающих технологий НТПБ

ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы диссертации представлены на научно-практической конференции ЦФО РФ Нефрологические и хирургические проблемы трансплантированной почки и диализа совместно с конференцией молодых ученых и специалистов «Молодая нефрология» (Московская область, Домодедово, 2018), IX съезде Научного общества нефрологов России (Москва 2019), на 55-м и 56-м Международных конгрессах Европейской Ассоциации Нефрологов-Европейской Диализной ассоциации (ERA-EDTA; Копенгаген, 2018; Будапешт, 2019), на 6-м Международном конгрессе по болезни Фабри (Fabry disease update; Прага, 2019), на ежегодном Европейском конгрессе ревматологов (EULAR; Амстердам 2018), на конгрессах Европейского общества кардиологов (ESC; Мюнхен, 2018; Париж, 2019).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан план, сформулированы цель и задачи исследования, а также выполнены основные этапы диссертационной работы (библиографический поиск, сбор, анализ и обобщение клинического материала). Автор принимала непосредственное участие в определении тактики обследования и лечения пациентов с БФ, госпитализированных в ревматологическое отделение клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Автором лично сделаны выводы и разработаны практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты исследования соответствуют формуле специальности 14.01.29 Нефрология, 14.01.04 Внутренние болезни. Диссертационная работа соответствует области исследования специальности,

в частности, пунктам 5, 7 паспорта специальности 14.01.29 Нефрология и пункту 2 паспорта специальности 14.01.04 Внутренние болезни.

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 3 публикации в зарубежных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 28 рисунков, 21 таблицу и 5 клинических наблюдений. Список литературы содержит 182 источника, среди них 22 отечественных.

База проведения

Исследование проводилось на базе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой – профессор, д.м.н. С.В. Моисеев.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение болезни Фабри

Болезнь Фабри (БФ), или болезнь Андерсона-Фабри – это орфанное наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. В 1898 году болезнь была впервые независимо описана двумя врачами Д. Фабри и В. Андерсоном, опубликовавшими клинические наблюдения двух пациентов с диффузной ангиокератомой туловища [3, 36].

Выделение и секвенирование гена галактозидазы альфа (GLA), расположенного на X-хромосоме, позволило улучшить представления о механизмах, лежащих в основе возникновения данного заболевания [12, 67]. Ген GLA экспрессируется во всех клетках организма человека. Случайные мутации, возникающие в этом гене, приводят к снижению или полному отсутствию активности лизосомного фермента α -галактозидазы А (АГАЛ). В результате недостаточной активности АГАЛ происходит нарушение обмена гликофинголипидов, лежащее в основе патогенеза заболевания. Нарушение обмена нейтральных гликофинголипидов, преимущественно глоботриаозилцерамида и его деацетилированной формы лизо-глоботриаозилсфингозина (lyso-Gl3), приводит к их избыточному накоплению в лизосомах клеток различных тканей и органов [159]. Так как ген GLA сцеплен с X-хромосомой, у мужчин мутация находится в гемизиготном состоянии, а у женщин – в гетерозиготном. Вследствие этого у трети женщин активность АГАЛ может оставаться нормальной, несмотря на наличие клинических проявлений БФ и повышенной концентрации в крови lyso-Gl3 [76].

Сфинголипиды начинают накапливаться в клетках организма еще во внутриутробном периоде [107, 142], однако самые ранние клинические проявления БФ регистрируют лишь на первом десятилетии жизни [51].

Выделяют различные фенотипы БФ. При классическом варианте заболевания у пациентов с раннего возраста отмечают типичные симптомы,

такие как нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия. У части пациентов с детства выявляют снижение потоотделения и желудочно-кишечные нарушения, такие как абдоминалгии, эпизоды диареи или рвоты [50]. Несколько позднее – в возрасте 20-40 лет – присоединяются симптомы, связанные с поражением внутренних органов, в том числе почек, центральной нервной системы и сердца [33].

Кроме того, выделяют поздний «кардиальный» фенотип БФ, характеризующийся отсутствием классических симптомов заболевания и преимущественным поражением сердца [19, 90]. Первым симптомом БФ при кардиальном фенотипе является гипертрофия миокарда левого желудочка, которая развивается в возрасте 40-50 лет. Отдельные авторы выделяют «почечный» фенотип БФ, при котором ведущим клиническим проявлением является поражение почек и, также как при кардиальном варианте, отсутствуют классические симптомы БФ [91].

В число более редких проявлений БФ входят артралгии, эпизоды лихорадки, повышение в крови уровня острофазовых показателей воспаления, нейросенсорная тугоухость, поражение легких [42], что может приводить к установлению неверного диагноза и назначению патогенетически необоснованного лечения [170]. В связи с наличием у пациентов множества неспецифических жалоб, а также отсутствием настороженности врачей в отношении БФ в клинической практике часто наблюдаются поздние диагностика заболевания и начало патогенетического лечения. Так, по данным крупного международного регистра пациентов с БФ (Fabry Registry) срок от появления первых клинических проявлений заболевания до установления верного диагноза составил, в среднем, 14 лет у пациентов мужского пола и 19 лет у пациентов женского пола [33].

1.2 Эпидемиология БФ

БФ относится к орфанным заболеваниям, поэтому данные о распространенности в общей популяции ограничены [165]. По результатам

эпидемиологических исследований распространенность БФ в популяциях разных стран варьировалась и составила от 2,1 до 8,5 случаев на 1 млн населения [78, 79, 86, 106]. По данным скрининга среди новорожденных мужского пола частота выявления мутаций гена GLA, ассоциированных с развитием классического фенотипа БФ, достигала 27-800 случаев на 1 млн новорожденных [56, 84, 132]. При численности населения в Российской Федерации (РФ) на 2019 год 146,8 млн человек [175] можно предполагать, что популяция пациентов с БФ составляет около двух тысяч человек. Однако количество пациентов с установленным диагнозом БФ значительно ниже расчетных цифр. Так, на 2018 год в РФ зарегистрировано около 200 пациентов с данным заболеванием [164].

Распространенность БФ гораздо выше среди групп пациентов с тяжелыми органными поражениями, возникшими в молодом возрасте. К таким группам относятся больные с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН) [65, 68, 75, 87, 156], гипертрофической кардиомиопатией неясной этиологии [89] и криптогенными инсультами у молодых пациентов [113]. В результате всероссийского национального скрининга среди пациентов, получавших лечение программным гемодиализом (ПГ), была установлена достаточно высокая распространенность БФ, достигавшая 0,53% среди мужчин и 0,05% среди женщин [88].

1.3 Патогенез поражения почек при БФ

Накопление гликофинголипидов происходит во всех структурах нефрона: в подоцитах, мезангиальных клетках, клетках париетального эпителия и канальцев, эндотелиальных и гладкомышечных клетках артериол. По данным гистологического исследования включения сфинголипидов в почечных клетках выявляют на самых ранних стадиях нефропатии Фабри, когда еще отсутствуют явная протеинурия и снижение функции почек [38, 138, 154].

J. Alroy выделил три механизма, лежащие в основе прогрессирования нефропатии и формирования гломерулосклероза при БФ: подоцитарное повреждение, тубулоинтерстициальный фиброз и повреждение почечных сосудов [2].

Предполагают, что патогенез подоцитопатии при БФ и других гломерулярных заболеваниях, а также при сахарном диабете сходен [150]. Иницирующим фактором, запускающим процесс подоцитарного повреждения при БФ, может служить избыточное накопление гликофинголипидов в подоцитах. Отложение депозитов сфинголипидов в лизосомах подоцитов ведет к нарушению структуры их цитоскелета, что приводит к распластыванию малых подоцитарных отростков с последующим формированием подоцитурии и прогрессирующей протеинурии [2]. Механическое растяжение подоцитов, а также прямое действие сфинголипидов индуцирует синтез ими ангиотензиногена II, который прямо или через трансформирующий фактор роста β_1 (ТФР- β_1) активирует процессы апоптоза, синтез провоспалительных цитокинов и матриксных белков, ускоряя тем самым формирование гломерулосклероза [120]. Подтверждением этому могут служить экспериментальные работы, в которых показано повышение экспрессии ТФР- β_1 и сосудистого эндотелиального фактора роста в мышечных почечных клетках в ответ на добавление к культуре клеток глоботриаозилцерамида [74].

В ответ на воздействие различных повреждающих факторов происходит компенсаторная гипертрофия подоцитов, которая, тем не менее, носит малоадаптивный характер. Вместе с гипертрофией снижаются адгезивные свойства подоцитов, из-за чего они отделяются от базальной мембраны клубочка и слущиваются в мочу. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано, что добавление глоботриаозилцерамида и его деацетилированной формы в культуру почечных клеток человека опосредованно через ТФР- β_1 может активировать механизмы эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации, которые

способствуют дальнейшей потере подоцитов, так как изменяют их эпителиальный фенотип, а также индуцируют экспрессию ими маркеров мезенхимальных клеток [58]. Таким образом, учитывая ограниченную способность подоцитов к пролиферации, в месте, где произошла потеря подоцита, гломерулярная базальная мембрана оголяется, и происходит ее сращение с клетками париетального эпителия капсулы Шумлянско-Боумана, в результате чего образуются синехии. Имеются данные о том, что потеря 20% подоцитов в клубочке сопровождается мезангиальной экспансией, при потере от 20 до 40% подоцитов формируются синехии с капсулой, утрата от 40 до 60% подоцитов приводит к развитию фокального гломерулосклероза, при выраженном истощении популяции подоцитов более 60% развивается глобальный гломерулосклероз [73, 153, 161, 177].

Другим механизмом прогрессирования почечного поражения при БФ является повреждение тубулоинтерстиция. При накоплении гликофинголипидов в клетках эпителия преимущественно дистальных канальцев происходит нарушение концентрационной функции почек с формированием ренального тубулярного ацидоза, а в ряде случаев синдрома Фанкони [102, 155, 157], в результате чего происходит развитие атрофии канальцев и фиброза интерстиция. По мере прогрессирования канальцевой атрофии часть нефронов перестает функционировать, в то время как в других происходит компенсаторная гипертрофия и гиперфльтрация, что приводит к формированию вторичного фокально-сегментарного гломерулосклероза [2]. Проксимальные канальцы чаще всего остаются интактными [45]. Косвенным свидетельством вовлечения тубулоинтерстициального компонента в патогенез поражения почек при БФ может служить выявление у пациентов с данным заболеванием тубулярных маркеров. В небольшой выборке пациентов с БФ было показано, что под воздействием ферментозаместительной терапии (ФЗТ), происходит снижение концентрации в моче маркеров тубулярного повреждения, таких как $\alpha 1$ -микроглобулин и иммуноглобулин G [108].

Еще одним важным механизмом прогрессирования нефропатии при БФ является отложение глоботриаозилцерамида в лизосомах эндотелиальных и гладкомышечных клеток артериол почки [114], что может приводить к их пролиферации и развитию эндотелиальной дисфункции с последующей активацией выработки цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и снижением активности эндотелиальной NO синтазы [59, 128]. В результате этого процесса происходит некроз меди и интимы сосудов, который приводит к склерозированию артериол почек и формированию фиброза интерстиция. Этот процесс может ухудшать течение артериальной гипертензии (АГ) у ряда пациентов с БФ на поздних стадиях хронической болезни почек (ХБП) [13].

Повреждение гликосфинголипидами эндотелия сосудов приводит к активации синтеза провоспалительных и протромботических факторов, что может играть важную роль в развитии у пациентов с БФ тромботических осложнений [24]. В недавнем исследовании с учетом коррекции на наличие ХПН выявлена взаимосвязь повышенного уровня мочевой кислоты с развитием жизнеугрожающих осложнений со стороны сердца, почек и головного мозга [112]. По мнению авторов, повышение уровня мочевой кислоты может быть связано именно с развитием эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса у пациентов с БФ [22], что инициирует каскад событий, приводящих к развитию катастрофических тромботических осложнений. Также авторы высказывают предположение, что повышенный уровень мочевой кислоты может отражать активность хронического воспалительного ответа, который в последнее время рассматривают как один из механизмов, лежащих в основе патогенеза БФ [18, 39, 117].

Наконец, имеются данные о том, что накопление гликосфинголипидов в лимфатических сосудах почек может приводить к нарушению регионарного лимфооттока [62]. Данный механизм, по мнению некоторых авторов, может лежать в основе образования парапельвикальных кист у пациентов с БФ [111]. На экспериментальных животных моделях была продемонстрирована роль нарушения метаболизма гликосфинголипидов в

патогенезе формирования почечных кист при поликистозной болезни почек [25, 93]. Содержание гликосфинголипидов, таких как глюкозилцерамид, галактозилцерамид и ганглиозид, было выше в почках мышей с поликистозной болезнью, чем в почках мышей, не содержащих кист [25]. Однако точные механизмы формирования почечных кист у пациентов с БФ остаются до конца не изученными.

1.4 Морфологическая картина поражения почек при БФ

При исследовании биоптатов почек с использованием светоптической микроскопии не выявляют специфических изменений. Клетки, содержащие гликосфинголипиды, выглядят вакуолизированными и растянутыми. Сфинголипиды не окрашиваются стандартными окрасками на липиды, такими как судан III или шик-реакция. Для их идентификации необходимо проводить окраску срезов толуидином синим, при которой видны темные зернистые включения гликосфинголипидов. В парафиновых срезах наиболее заполненными вакуолями выглядят подоциты и тубулярный эпителий. Частыми находками являются пенистые клетки и лимфомакрофагальная инфильтрация [45]. Некротизированные гладкомышечные клетки артериол определяются как округлые фибриноидные депозиты в артериях любого калибра, однако локализующиеся преимущественно в афферентных артериолах [37]. На поздних стадиях ХБП при БФ описывают морфологическую картину коллапса капиллярных петель, фокального и глобального гломерулосклероза, интерстициального фиброза [21].

При иммунофлюоресцентной микроскопии обычно не выявляют специфических изменений, однако у части пациентов может определяться неспецифическое зернистое свечение C3 компонента комплемента или иммуноглобулина М преимущественно в стенках капилляров и мезангиальной области клубочков [45].

При электронной микроскопии практически во всех клетках почек определяют аморфные плотные структуры, окруженные мембраной.

Некоторые из них располагаются параллельными округлыми слоями и напоминают луковую шелуху, а на некоторых срезах выглядят как полосатые округлые включения, в связи с чем их также называют «зебровидными». Другие образования заполнены гетерогенными плотными массами с пустотой в центре («миелиновые тельца»). В подоцитах выявляют наибольшее количество крупных включений размером 3-6 мк, преимущественно по типу «луковой шелухи», которые оттесняют ядра клеток к периферии. В эпителиальных клетках капсулы Боумена, мезангии, эндотелиальных и гладкомышечных клетках артериол включения значительно меньше в размере (0,3-2 мк) и представлены миелиновыми тельцами. В клетках проксимальных канальцев могут присутствовать единичные включения сфинголипидов, в то время как эпителий петли Генле и дистальных канальцев переполнен крупными гранулами, достигающими размера 10 мк. Базальная мембрана клубочков при электронной микроскопии выглядит неравномерно утолщенной с участками истончения. При прогрессирующих стадиях ХБП определяют распластывание ножек подоцитов. Экспансия мезангия и матрикса, а также расположенные субэндотелиально депозиты сфинголипидов создают картину двухконтурности капиллярных петель [45, 109].

При микроскопии мочевого осадка можно обнаружить вакуолизированные клетки тубулярного эпителия, содержащие гранулы гликосфинголипидов [2, 16].

1.5 Клинические особенности поражения почек при БФ

По данным различных авторов распространенность почечного поражения значительно варьирует. В среднем, вовлечение почек при БФ выявляют у 40-50% пациентов [23, 57, 85, 119]. В единственной опубликованной к настоящему времени отечественной работе данные о частоте ХБП у пациентов с БФ были сходными с результатами иностранных работ – поражение почек зарегистрировали в 68% случаев среди 25 больных

[163]. Однако по данным Fabry Registry в наиболее крупной выборке пациентов распространенность нефропатии была существенно ниже и составила 17% среди 713 мужчин и 11% среди 430 женщин [33].

У мужчин первые признаки почечного поражения обычно регистрируют в возрасте 20 лет [33]. У женщин вовлечение почек выявляют позднее, в среднем, в возрасте 37 лет. Хотя у пациенток женского пола наблюдают более позднее появление клинических проявлений нефропатии Фабри, ХБП у них также, как и у мужчин, имеет неуклонно прогрессирующее с возрастом течение [23].

Как правило, у мужчин нефропатия при БФ протекает тяжелее, чем у женщин. Более тяжелое течение заболевания у мужчин обусловлено характером наследования болезни. Мутантный ген GLA расположен на X-хромосоме, вследствие чего мутация у женщин всегда находится в гетерозиготном положении, а у мужчин – в гемизиготном. Несмотря на то, что по данным Fabry Registry, среди 1262 пациентов с ХБП преобладали больные с начальными стадиями поражения почек (72% мужчин и 87% женщин), группу пациентов с тяжелым почечным поражением составляли преимущественно мужчины [98].

Тем не менее, у лиц женского пола наблюдают выраженную вариабельность клинических проявлений БФ, которую ранее объясняли спонтанной инактивацией X-хромосомы [28, 30]. Однако в более позднем исследовании высказано сомнение о влиянии инактивации X-хромосомы на клиническое течение БФ у женщин [60]. По-видимому, факторы, определяющие фенотипические проявления БФ у женщин, на настоящий момент остаются мало изученными.

Несмотря на разнообразие клинических проявлений почечного вовлечения у женщин морфологические изменения по данным нефробиопсий у них сопоставимы с таковыми у мужчин [139, 140]. Более того, у женщин также как и мужчин могут наблюдаться серьезные органые поражения, хотя их частота значительно меньше. Так, в исследовании K. MacDermot и соавт.,

включившим 60 женщин с подтвержденным диагнозом БФ (средний возраст 45 лет), у 20 из них были зарегистрированы тяжелые проявления заболевания, в том числе у двух пациенток – тХПН [78].

Наиболее частым первым регистрируемым признаком поражения почек и основным фактором риска прогрессирования ХБП у пациентов с БФ является протеинурия. А. Ortiz и соавт. проанализировали клинические проявления поражения почек у 1265 взрослых пациентов с БФ, включенных в Fabry Registry. Уровень суточной экскреции белка с мочой нарастал по мере прогрессирования ХБП. На 1 стадии ХБП медиана протеинурии составила 240 мг/сут у мужчин и 140 мг/сут у женщин, а на 4-5 стадиях ХБП уровень протеинурии достигал 2074 мг/сут у мужчин и 2063 мг/сут у женщин. Среди пациентов, у которых не удалось выявить протеинурию, у половины мужчин и трети женщин отмечали наличие альбуминурии при применении более чувствительных методов исследования [98]. Протеинурию нефротического уровня, обычно не сопровождающуюся развитием развернутой картины нефротического синдрома, наблюдали примерно у пятой части пациентов. Выявление протеинурии нефротического уровня обычно предшествует формированию тХПН [13].

В ряде работ имеется информация о том, что на ранних стадиях БФ могут выявлять гиперфилтрацию [143], подобно тому, как и при диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и других нефрологических заболеваниях [46, 47, 118]. F. Perretta и соавт. проанализировали клинические проявления БФ у молодых женщин (средний возраст 37 лет) и девочек (средний возраст 9 лет), среди которых гиперфилтрация была выявлена у 42,9% пациентов, причем несколько чаще среди девочек, чем среди взрослых пациенток [104]. Эти результаты могут отражать естественное течение нефропатии при БФ и указывают на роль гиперфилтрации как наиболее раннего признака вовлечения почек. Похожие данные находят отражение и в других исследованиях. В работе E. Riccio и соавт. показана обратная взаимосвязь между расчетной скоростью

клубочковой фильтрации (pСКФ) и возрастом, протеинурией, а также развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО). На основании этого высказано предположение, что гиперфильтрация у пациентов с БФ ассоциирована с «предстадией» заболевания, и может свидетельствовать о возможных перспективах применения нефропротективной терапии у пациентов с ранними стадиями нефропатии при БФ [110].

Еще одним из характерных признаков вовлечения почек при БФ могут быть парапельвикальные кисты [7, 122]. По данным A. Pisani и соавт. в ретроспективной когорте пациентов с БФ парапельвикальные кисты были обнаружены у трети больных. Другую часть пациентов авторы наблюдали проспективно. У проспективной группы больных в условиях целенаправленного поиска парапельвикальные кисты выявляли гораздо чаще – у 43% пациентов с БФ и только у 1,5% пациентов из группы контроля [105]. Данное наблюдение подчеркивает важность осведомленности врача о возможных проявлениях БФ для проведения целенаправленного поиска симптомов и своевременной диагностики заболевания. Еще в одном исследовании для обнаружения кист почек выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) 76 мужчинам с классическими проявлениями БФ и 40 женщинам с подтвержденным диагнозом БФ. Частота выявления почечных кист достигала 47,3% среди мужчин и 37,5% среди женщин, однако, в отличие от предыдущей работы, наиболее часто обнаруживали кортикальные кисты (у 45,5% мужчин и у 41,2% женщин), несколько реже – парапельвикальные кисты (у 18,2% мужчин и у 35,3% женщин), а у трети пациентов кисты располагались как в синусах, так и в паренхиме почек [44]. Учитывая разнородность данных о частоте выявления парапельвикальных и паренхиматозных кист у пациентов с БФ, специфичность данного клинического проявления для этого заболевания предстоит изучить в дальнейшем.

У части пациентов с БФ выявляют вторичную АГ, которую чаще регистрируют на поздних стадиях ХБП, преимущественно у пациентов,

получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) [98, 124]. Среди пациентов с додиализными стадиями ХБП не было выявлено взаимосвязи рСКФ с наличием АГ [64].

Более редкими проявлениями нефропатии при БФ могут быть эритроцитурия и лейкоцитурия [42, 49, 71, 75, 127, 155]. В некоторых опубликованных к настоящему времени клинических наблюдениях наличие эритроцитурии объяснялось сосуществованием у одного пациента наряду с нефропатией, обусловленной БФ, другого заболевания почек – болезни тонких базальных мембран [15] или IgA-нефропатии [80, 152, 158]. Тем не менее, в экспериментальном исследовании показано, что повышенный уровень глоботриаозилцерамида в моче ассоциировался с наличием микрогематурии [40]. В отдельных случаях при микроскопии мочевого осадка пациентов с БФ можно обнаружить липидные включения, расположенные как отдельно, так и внутри слущенных клеток тубулярного эпителия [16, 155]. Наконец, в единичных клинических наблюдениях описано наличие у пациентов с БФ сниженной концентрационной функции почек, дистального канальцевого ацидоза, синдрома Фанкони, нефрогенного несахарного диабета [21, 102, 155, 157].

1.6 Предикторы почечной выживаемости у пациентов с БФ

Поражение почек при БФ неизбежно приводит к преждевременной инвалидизации пациентов, поскольку прогрессирование ХБП до терминальной стадии происходит к началу пятого десятилетия жизни, причем у мужчин на несколько лет раньше, чем у женщин. В выборке из 447 пациентов с БФ, возраст развития тХПН среди мужчин составил 39,5 лет, среди женщин – 42,4 года [124]. По данным Fabry Registry ЗПТ была начата у 186 (14%) из 1359 мужчин и 27 (2%) из 1353 женщин с БФ, в среднем, в возрасте 38 лет [99]. Таким образом, тяжелые органические осложнения БФ возникают у молодых людей трудоспособного возраста.

Оценка прогностической значимости демографических и клинических показателей позволяет выделить наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием тХПН у пациентов с БФ. Следует подчеркнуть, что основные предикторы формирования тХПН являются универсальными при различных заболеваниях почек, сопровождающихся развитием подоцитопатии. К настоящему времени имеются данные, что снижение рСКФ в дебюте заболевания, протеинурия и АГ являются факторами, ассоциированными с развитием тХПН при гломерулонефритах различной этиологии и сахарном диабете [5, 17, 69]. К основным факторам развития неблагоприятного почечного исхода при БФ также можно отнести мужской пол, более высокий уровень протеинурии и более низкие значения рСКФ на момент первой регистрации вовлечения почек. В отдельных исследованиях обсуждается роль АГ и типов мутаций гена GLA в прогрессировании ХБП при БФ (Таблица 1).

В работе С. Wanner и соавт. среди 462 пациентов с БФ, не получавших ФЗТ, были оценены темпы прогрессирования ХБП. Авторами выявлена прямая взаимосвязь уровня протеинурии с тяжестью почечного поражения при БФ и темпом прогрессирования ХБП. В зависимости от уровня протеинурии темп снижения рСКФ среди мужчин варьировал от $-0,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ до $-5,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ при отношении альбумин/креатинин $0,1$ г/г и $1,1$ г/г, соответственно. Скорость снижения рСКФ среди женщин была ниже, чем среди мужчин, однако также зависела от уровня протеинурии и варьировала от $0,3$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ до $-1,3$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ при отношении альбумин/креатинин $0,1$ г/г и $0,6$ г/г, соответственно [146]. В другом исследовании D. Warnock и соавт. выявили риск увеличения темпа прогрессирования ХБП в 112 раз у мужчин и в 12 раз у женщин при соотношении альбумин/креатинин в моче более 1 г/г по сравнению с пациентами, у которых этот показатель был менее $0,3$ г/г.

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с развитием почечных исходов

	C.Wanner [146]	D.Warnock [148]	A.Ortiz [99]	R.Schiffmann [124]	M.Arends [4]	M.Siegenthaler [129]
Число пациентов	462	213	2712	447	293	104
Конечная точка	темп снижения pСКФ	темп снижения pСКФ	тХПН	тХПН	комбинирован ная*	комбинирован ная*
ФЗТ	нет	да	нет	нет	да	да
Пол	+	+	нџ	+	+	нџ
Возраст	+	нџ	нџ	нџ	+	нџ
pСКФ на момент первой регистрации	+	+	+	+	+	+
Уровень протеинурии	+	+	нџ	+	—	—
ИММЛЖ	нџ	нџ	нџ	нџ	+	+
Фиброз миокарда	нџ	нџ	нџ	нџ	—	нџ
АД	+	—	нџ	+	+	нџ
Тип мутации	+	+	нџ	нџ	нџ	нџ
Фенотип БФ	нџ	нџ	нџ	нџ	+	нџ
Lyso-GI3	нџ	нџ	нџ	нџ	—	нџ
Нефропротекция	+	нџ	нџ	нџ	—	нџ

Примечание: *комбинированная конечная точка включала в себя тХПН, кардиальные и цереброваскулярные исходы

Другими значимыми факторами прогрессирования ХБП при БФ являются наличие хронической почечной недостаточности (ХПН) на момент первой регистрации поражения почек, а также более длительных срок от появления первых симптомов БФ до начала ФЗТ [148]. В различных работах отмечено, что пациенты с тХПН уже имели ХПН и протеинурию более 0,3 г/сут на момент регистрации первого почечного проявления [124]. Эти наблюдения подтверждаются данными Fabry Registry, где у большинства больных, получавших ЗПТ, при первой регистрации поражения почек уже имелась ХПН, а у третьей части пациентов диагноз БФ был установлен лишь на стадии тХПН [99]. Таким образом, худший ответ на патогенетическое лечение у пациентов с выраженной протеинурией и необратимость формирования тХПН у пациентов, у которых вовлечение почек выявлено уже на поздних стадиях ХБП, свидетельствуют о важности раннего выявления поражения почек у пациентов с БФ, для наиболее раннего начала нефропротективной терапии и патогенетического лечения [148, 167, 176].

1.7 Влияние почечного поражения на прогноз заболевания в целом

По данным различных авторов наличие ХБП оказывает негативное влияние на прогноз заболевания в целом [99, 129, 135, 146]. Развитие осложнений со стороны жизненноважных органов было связано с быстрым темпом снижения рСКФ, более старшим возрастом пациентов, а также мужским полом. Так, в исследовании С. Wanner и соавт. группа пациентов с неблагоприятными исходами БФ характеризовалась достоверно более низкими значениями рСКФ, преобладанием лиц мужского пола, а также более старшим возрастом, чем группа пациентов, у которых исходов зарегистрировано не было. Более того, по данным С. Wanner и соавт. среди пациентов женского пола с БФ зафиксирован единственный летальный исход у больной с наиболее быстрым темпом снижения рСКФ [146]. Наличие тХПН влияет на общую выживаемость пациентов и является важнейшим фактором риска развития ССО [135]. По данным Fabry Registry

жизнеугрожающие осложнения со стороны сердца и головного мозга возникали у пациентов с тХПН чаще и в более раннем возрасте, чем у пациентов без тХПН [99].

На прогноз заболевания оказывает неблагоприятное влияние не только прогрессирующая ХПН, но и начальное снижение почечной функции, которое является независимым фактором, ассоциированным с развитием осложнений. В исследовании Siegenthaler и соавт., включившим 104 пациента с БФ, было выявлено отрицательное влияние кардиоренального синдрома 5 типа на возникновение жизнеугрожающих осложнений заболевания. Кардиоренальным синдромом 5 типа авторы обозначили одновременное снижение рСКФ ниже $90 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ и повышение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) выше 107 г/м^2 . По данным авторов кардиоренальный синдром 5 типа был достоверным независимым предиктором развития комбинированной конечной точки, включившей в себя почечные, кардиальные, цереброваскулярные и летальные исходы, в регрессионной модели Кокса. Отношение альбумин/креатинин не влияло на развитие комбинированной конечной точки в данной выборке пациентов [129].

В работе американских авторов показано, что продолжительность жизни пациентов с БФ снижена по сравнению с продолжительностью жизни людей в общей популяции Соединенных штатов Америки у мужчин на 25 лет, а у женщин – на 10 лет [124]. Резкое увеличение смертности среди мужчин происходит после 35 лет [78]. Тем не менее, ХБП при БФ имеет более благоприятное течение, чем диабетическая нефропатия. Так, по данным американского диализного регистра трехлетняя выживаемость диализных пациентов с БФ (63%) была выше, чем трехлетняя выживаемость пациентов с тХПН диабетической этиологии (53%) [136].

В целом, факторы, ассоциированные с развитием ССО, являются сходными у пациентов с ХБП различной этиологии. Само по себе снижение почечной функции является независимым фактором, ассоциированным с

повышенным риском развития ССО [48, 94, 125]. В крупных популяционных исследованиях было показано, что риск развития неблагоприятных ССО повышается по мере снижения функции почек [70, 81]. Например, в исследовании по изучению рисков развития ССО среди 15350 пациентов риск ССО в группе пациентов с рСКФ в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/1,73м² составил 1,16 (95% ДИ 1,00-1,34; $p=0,045$), а в группе пациентов с рСКФ в диапазоне от 15 до 59 мл/мин/1,73м² – 1,38 (95% ДИ 1,02-1,87; $p=0,038$) [81]. Кроме того, показано, что при наличии тХПН вне зависимости от ее этиологии повышен риск развития фатальных осложнений [141]. Так, по данным российского регистра пациентов, получающих ЗПТ, ССО были наиболее частой причиной летального исхода [160].

1.8 Определение типов мутаций гена GLA, активности АГАЛ и концентрации lyso-Gl3 в диагностике и оценке тяжести БФ

К 2019 году описано более 800 мутаций гена GLA, из которых более половины являются патогенными, часть мутаций классифицируют как, вероятно, патогенные, а более чем у 100 мутаций значение не установлено [92]. Наиболее часто выявляют однонуклеотидные мутации (миссенс и нонсенс), протяженные делеции и инсерции встречаются реже [31]. Представляется трудным определить генофенотипические корреляции при БФ, так как большинство мутаций являются уникальными для каждой семьи. Более того, отмечается выраженный полиморфизм клинической картины БФ. Даже среди родственников с одной и той же мутацией заболевание может протекать с различной степенью вовлечения тех или иных органов [34, 66, 162].

В некоторых исследованиях было показано влияние различных мутаций на третичную структуру белка-фермента АГАЛ и, как следствие, на тяжесть течения БФ. Так, мутации, ассоциированные с тяжелым течением БФ, расположены в глубине белковой молекулы – активном сайте фермента, а мутации, приводящие к мягким формам заболевания, затрагивают

аминокислоты, находящиеся на поверхности белка [41]. Было обнаружено, что наиболее удаленные от активного центра мутации вызывают незначительные изменения структуры белка АГАЛ. Такой фермент по-прежнему продолжает вырабатываться, но разрушается гораздо быстрее, чем нормальный фермент [83]. Данные фундаментальных работ находят свое подтверждение в клинической практике. Так, в исследовании американских авторов среди 105 пациентов с БФ, группа пациентов с полным отсутствием активности АГАЛ по сравнению с группой пациентов с сохранной остаточной активностью фермента более 1%, характеризовалась достоверно более ранним развитием ХПН, а также более выраженными структурными изменениями клубочков почек и тубулоинтерстиция по данным нефробиопсий [13].

Исследователями предпринимаются попытки предсказать клиническое течение БФ на основании типов мутаций. Например, точечная миссен-мутация N215S традиционно ассоциируется с атипичным течением БФ, характеризующимся поздним дебютом клинических проявлений и преимущественным поражением сердца, так называемым «кардиальным фенотипом» [34]. По данным L. Lavalley и соавт. ХПН и протеинурия у пациентов с этой мутацией регистрировались примерно на 20 лет позднее, чем у пациентов с другими мутациями [72]. Однако в последнее время накапливаются данные о возможности развития у пациентов с мутацией N215S тяжелого вовлечения почек в молодом возрасте, сопоставимым с возрастом развития тХПН у пациентов с классическим фенотипом БФ. Так, например, опубликовано клиническое наблюдение мужчины с мутацией N215S и развитием тХПН в 36 лет [133]. Кроме того, в крупной когорте пациентов с БФ у 2 из 87 больных с мутацией N215S наблюдали развитие тХПН в возрасте 25 и 38 лет [72]. Стоит отметить, что остаточная активность АГАЛ широко варьировалась среди пациентов с данной мутацией, что могло оказывать влияние на разную степень выраженности клинических проявлений БФ у отдельных пациентов.

В отдельных исследованиях выявлена взаимосвязь типов мутаций со скоростью снижения СКФ. По данным D. Warnock и соавт. среди пациентов с наиболее быстрыми темпами прогрессирования ХБП преобладали больные с нонсенс мутациями, и, наоборот, среди мужчин с более низкими темпами снижения рСКФ выявляли преимущественно миссенс-мутации [146]. Однако генотип, по-видимому, не влияет на развитие неблагоприятных исходов БФ. Согласно Fabry Registry не было выявлено ассоциации генотипа с развитием тХПН [99]. Кроме того, тип мутации гена GLA не оказывал влияние на возникновение неблагоприятных кардиальных событий, таких как фибрилляция предсердий, требующая имплантации искусственного водителя ритма, сердечная недостаточность III/IV класса по NYHA (New York Heart Association) и внезапная сердечная смерть [103].

Закономерно выявлена взаимосвязь между генотипом БФ, активностью АГАЛ и уровнем lyso-Gl3. Показано, что уровень lyso-Gl3 выше среди мужчин с мутациями, вызывающими сдвиг рамки считывания (нонсенс-мутации, делеции, дупликации, инсерции), чем среди мужчин с точечными миссенс-мутациями [97, 121]. Также выявлена ассоциация концентрации lyso-Gl3 с полом и фенотипом БФ. Так, у пациентов с мутациями, ассоциирующимися с развитием классического фенотипа БФ и тяжелым течением заболевания, отмечали полное отсутствие активности АГАЛ и высокую концентрацию lyso-Gl3. И, наоборот, при мутациях, ассоциирующимися с поздним дебютом БФ и более легким течением заболевания, определяли сохранную остаточную активность АГАЛ и более низкое содержание lyso-Gl3 [27]. Таким образом, установлено, что уровень lyso-Gl3 выше среди пациентов с классическим фенотипом, чем с поздним дебютом БФ как среди мужчин, так и среди женщин. A. Nowak и соавт. предложено порговое значение lyso-Gl3, позволяющее классифицировать фенотип БФ на классический и поздний: 43,3 нг/мл для мужчин (показатель площади под кривой равен 0,98) и 9,9 нг/мл для женщин (показатель площади под кривой равен 0,81) [97]. Эти данные свидетельствуют о том, что

уровень lyso-Gl3 может быть диагностическим маркером классического и позднего фенотипа БФ, и, следовательно, отражать тяжесть вовлечения внутренних органов [1, 82].

В последнее время возрастает интерес к использованию концентрации lyso-Gl3 в качестве маркера, определяющего степень тяжести БФ. Показано, что у мужчин концентрация lyso-Gl3 значительно сильнее коррелирует, чем активность АГАЛ, со степенью тяжести БФ, оцененной при помощи индекса Mainz Severity Score index (MSSI). Однако среди женщин подобной корреляции авторы не выявили [101]. В исследовании A. Nowak и соавт. среди 28 мужчин и 41 женщины с БФ выявлена взаимосвязь концентрации lyso-Gl3 не только с полом и фенотипом БФ, но также с уровнем сывороточного креатинина, ИММЛЖ и частотой развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [97]. В других работах получены сходные данные, однако взаимосвязь уровня lyso-Gl3 с другими показателями тяжести течения заболевания проявлялась по-разному у мужчин и женщин. У мужчин концентрация lyso-Gl3 была ассоциирована с наличием очаговых изменений головного мозга, а у женщин – с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка [115].

Ассоциация уровня lyso-Gl3 со стандартными показателями тяжести БФ лучше прослеживалась у пациентов с поздним фенотипом заболевания. В группе, состоящей из 87 больных с мутацией N215S уровень lyso-Gl3 коррелировал с индексом тяжести MSSI, ИММЛЖ и pСКФ, однако у пациентов с другими мутациями не было выявлено статистически значимых взаимосвязей [72]. Более того, в крупной выборке тайваньских пациентов (n=191) с мутацией, ассоциированной с поздним кардиальным фенотипом БФ, также выявлена корреляция концентрации lyso-Gl3 с ИММЛЖ и индексом тяжести MSSI [6].

Таким образом, данные о влиянии типов мутаций гена GLA, активности АГАЛ и уровня lyso-Gl3 на тяжесть течения БФ остаются противоречивыми и пока не могут быть экстраполированы на всех

пациентов. По-видимому, остаются не в полной мере изученными факторы, определяющие развитие клинических проявлений заболевания. Оценка степени влияния генетических особенностей на течение БФ может зависеть от выборки пациентов, поэтому дальнейшее исследование влияния генетических маркеров на течение БФ представляет особый интерес для определения возможности их использования в прогнозировании тяжести течения БФ в различных популяциях пациентов.

1.9 Общие принципы лечения БФ

С 2001 г. в медицинской практике для лечения БФ стала доступна ФЗТ рекомбинантными препаратами АГАЛ. В настоящее время патогенетическая терапия рекомбинантным ферментом считается наиболее эффективным методом лечения БФ [32, 123]. В РФ зарегистрированы два рекомбинантных ферментных препарата для лечения пациентов с БФ. Данные препараты производят с применением различных генно-инженерных технологий, что обуславливает их различные режимы дозирования. Агалсидазу альфа (Реплагал[®], Shire) [179] получают с использованием культивированных фибробластов кожи человека и применяют в дозе 0,2 мг/кг массы тела внутривенно каждые две недели. Агалсидазу бета (Фабразим[®], Genzyme) [180] производят с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка и также вводят внутривенно каждые 2 недели, но в более высокой дозе – 1,0 мг/кг массы тела [9, 61, 147]. В настоящее время в РФ оба препарата включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

С 2016 года в Европейском союзе и с 2018 года в Соединенных штатах Америки для лечения БФ одобрена пероральная молекула-шаперон – мигаластат. Данный препарат стабилизирует структуру фермента, сохранившего остаточную активность, поэтому может использоваться только при определенных мутациях гена GLA [43, 55, 100, 181]. Однако в РФ на момент написания работы мигаластат не зарегистрирован.

Эффективность и безопасность рекомбинантных препаратов АГАЛ проанализирована в Кокрейновском систематическом обзоре, в котором были обобщены результаты 9 клинических исследований [26]. Было показано, что ФЗТ по сравнению с плацебо статистически значимо уменьшает количество эндотелиальных депозитов сфинголипидов, в почках, сердце, нервной системе и коже [11, 32], что может свидетельствовать о благоприятном влиянии ФЗТ на развитие жизнеугрожающих осложнений и неблагоприятных исходов БФ [8, 20, 52, 130, 166]. Кроме того, продемонстрировано улучшение качества жизни пациентов за счет уменьшения частоты приступов и выраженности нейропатической боли [54, 123]. Данных, указывающих на значимое превосходство одного из препаратов над другим, получено не было [144].

Своевременное начало ФЗТ способствует замедлению темпов снижения функции почек. Лечение наиболее эффективно, когда его начинают на ранних стадиях заболевания при отсутствии выраженной протеинурии и при сохранной почечной функции [4, 148, 171]. Beck et al. выявили более медленные темпы снижения рСКФ среди группы пациентов с БФ, получавших лечение агалсидазой альфа в течение 5 лет, по сравнению с ретроспективной группой нелеченных пациентов [10]. В другом ретроспективном исследовании среди 17 пациентов женского пола 13 пациенток получали ФЗТ в течение более 1 года и 4 пациентки были нелечеными [108]. Различий в темпах снижения рСКФ среди группы пациенток, получавших ФЗТ ($1,45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$; 95% ДИ 0,31-2,58), по сравнению с группой нелеченных пациенток ($0,89 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$; 95% ДИ -1,51-3,3; $p=0,68$) выявлено не было. Однако авторы данного исследования обнаружили положительное влияние ФЗТ на уровень протеинурии. Так, в группе пациенток, получавших ФЗТ, выявлено снижение отношения альбумин/креатинин в моче на 22% в год (95% ДИ 11-34%), а в группе нелеченных пациенток отмечено повышение отношения альбумин/креатинин на 39% в год (95% ДИ 15-67%), различия между группами были

статистически значимыми ($p < 0,0001$). В систематическом обзоре, в который включено 31 клиническое исследование, были отмечены более медленные темпы снижения рСКФ в группе мужчин с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², получавших ФЗТ (-6,8 мл/мин/1,73 м²; 95% доверительный интервал [ДИ] - 9,74-(-3,86)), по сравнению с группой мужчин с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², не получавших ФЗТ (-3,04 мл/мин/1,73 м²; 95% ДИ -4,99-(-1,09)). Однако среди мужчин с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² значимого эффекта от ФЗТ на функцию почек выявлено не было [116]. В других работах не было выявлено значимого влияния ФЗТ на течение нефропатии при БФ. В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании среди 82 пациентов с БФ и длительностью наблюдения 35 месяцев в группе лечения агалсидазой бета, по сравнению с группой плацебо было выявлено снижение уровня протеинурии, которое, однако, не достигало статистически значимого уровня [8]. По данным А. Nowak и соавт. Среди 67 пациентов, получавших ФЗТ, не было выявлено положительного влияния патогенетической терапии на функцию почек и уровень протеинурии. Кроме того, по данным авторов темп снижения функции почек не различался в группе пациентов с рСКФ в дебюте < 60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с группой пациентов с рСКФ в дебюте > 60 мл/мин/1,73 м² [95]. Таким образом, однозначные данные о влиянии ФЗТ на функцию почек и уровень протеинурии, в настоящее время отсутствуют.

Важное значение в повышении эффективности ФЗТ имеет сопутствующее лечение. У пациентов с поражением почек патогенетическая терапия обязательно должна сочетаться со стандартной нефропротективной терапией. В различных исследованиях показано, что ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы дополнительно уменьшают протеинурию и замедляют снижение функции почек у пациентов с БФ [8, 134, 149, 168].

Европейскими экспертами были сформулированы следующие цели комплексного лечения нефропатии при БФ [147]. Целью лечения на ранних

стадиях ХБП является поддержание рСКФ на соответствующем возрасту уровне. Стабилизацию функции почек определяют как снижение рСКФ не более чем на 1-3 мл/мин/1,73м² в год [146]. Более быстрый темп снижения рСКФ – более 3 мл/мин/1,73м² в год – определяют как прогрессирование ХБП. В этом случае целью лечения будет замедление скорости снижения рСКФ до оптимального уровня (1-3 мл/мин/1,73м² в год). При наиболее быстром снижении рСКФ (>5 мл/мин/1,73м² в год) положительным эффектом от лечения считают некоторое замедление времени наступления тХПН (Таблица 2).

Таблица 2. Цели лечения нефропатии при БФ [147]

Клинические проявления	Цель лечения
ХБП С1	Поддерживать СКФ на уровне, соответствующем возрасту
ХБП С2	Предотвратить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек
ХБП С3 а-б	Предотвратить прогрессирование ХБП и замедлить наступление тХПН
ХБП С4	Замедлить наступление тХПН
тХПН	•Заместительная почечная терапия •Продолжать ФЗТ для замедления прогрессирования поражения сердца и головного мозга
Альбуминурия <300 мг/сут >300 мг/сут	•Удерживать на максимально низком уровне •Нормализовать или стабилизировать •Снижать <300 мг/сут

При развитии у пациентов с БФ тХПН методом выбора ЗПТ является трансплантация почки. К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт почечной трансплантации у пациентов с БФ. По данным Fabry Registry трансплантация почки была выполнена у двух третей пациентов с БФ, нуждающихся в проведении ЗПТ [99]. Отдаленные результаты трансплантации почки у пациентов с БФ удовлетворительные. В

исследовании Т. Shah и соавт. пятилетняя выживаемость почечного трансплантата была выше среди 197 пациентов с БФ, чем среди пациентов с другими причинами развития тХПН (74% и 69%, соответственно, $p=0,03$), однако сопоставима с таковой среди групп пациентов, подобранных по возрасту ($p=0,64$). Пациенты с БФ имели более низкий относительный риск (ОР) развития дисфункции почечного трансплантата, потребовавшей начала ПГ, чем больные, перенесшие трансплантацию почки с другими причинами тХПН (ОР 0,59; 95% ДИ 0,39-0,88, $p=0,011$). Тем не менее, общая выживаемость среди группы пациентов с БФ, перенесших трансплантацию почки, была несколько ниже, чем среди группы пациентов с другими причинами тХПН, подобранных по возрасту (81% и 90%, соответственно, $p=0,002$) [126]. Удовлетворительные результаты трансплантации почки были показаны и в другом исследовании. Было продемонстрировано, что по данным нефробиопсий не обнаруживали отложений гликосфинголипидов в большинстве почечных трансплантатов пациентов с БФ, получавших ФЗТ после проведения трансплантации почки [35].

По мнению международных экспертов в области БФ, наличие тХПН не является основанием для отказа от начала или продолжения ФЗТ, учитывая ее благоприятное влияние на другие проявления заболевания, такие как нейропатическую боль или гипертрофию миокарда левого желудочка [135, 147, 174]. Тем не менее, решение о начале ФЗТ следует принимать индивидуально с учетом тяжести поражения других органов, а также желания пациента [172, 173].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Описание обследованной выборки пациентов

Обследовано 112 взрослых (старше 18 лет) пациентов с подтвержденным диагнозом БФ, в том числе 72 мужчины и 40 женщин (соотношение мужчины:женщины 1,8:1), медиана возраста 37 (29,0; 48,8) лет. Все пациенты проходили амбулаторное или стационарное лечение в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2010-2019 гг.

Диагноз БФ во всех случаях устанавливали с использованием трех критериев [131]:

- 1) наличие мутации гена GLA;
- 2) снижение активности АГАЛ в сухих пятнах крови у мужчин;
- 3) наличие одного из следующих признаков:
 - a. по крайней мере одно типичное проявление БФ (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия);
 - b. повышение концентрации lyso-GL3 в сухих пятнах крови;
 - c. наличие у родственника определенного диагноза БФ и такой же мутации гена GLA.

Необходимо отметить, что у трети женщин активность фермента может быть в пределах нормальных значений, поэтому второй критерий определенного диагноза БФ применим только для мужчин. Для выявления женщин с БФ при проведении скрининговых обследований необходимо выполнение молекулярно-генетического анализа, а также определение уровня lyso-Gl3 в сухих пятнах крови [76, 77].

При отсутствии у пациентов критериев определенного диагноза БФ и при наличии признаков поражения почек проводили морфологическую верификацию диагноза – исследование нефробиоптатов с применением электронной микроскопии [137].

У пациентов оценивали значение общих и специфических для БФ факторов: пол, возраст, длительность заболевания, возраст начала почечного анамнеза, тип мутации гена GLA, уровень lyso-GI3 в сухих пятнах крови, активность АГАЛ в сухих пятнах крови, наличие классических проявлений, поражение органов-мишеней, наличие в анамнезе неблагоприятных исходов, значение индекса MSSI, длительность ФЗТ. Все больные дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2.2 Оценка тяжести БФ

Для оценки тяжести БФ использовали индекс тяжести MSSI. [151]. Индекс MSSI состоит из четырех шкал, оценивающих по-отдельности общие проявления БФ, признаки поражения почек, сердца и головного мозга. Почечная шкала MSSI включает в себя следующие компоненты: протеинурия – 4 балла, ХПН или снижение концентрационной функции почек – 8 баллов, тХПН или повышение уровня сывороточного креатинина более 300 мкмоль/л – 12 баллов, потребность в ЗПТ – 18 баллов. Максимальное значение почечного раздела индекса MSSI равно 18 баллам, а максимальное значение индекса MSSI – 76 баллов (Таблица 3). Суммарное значение индекса MSSI менее 20 баллов расценивается как легкая степень тяжести БФ, от 20 до 40 баллов – средняя степень тяжести БФ, более 40 баллов – тяжелое течение БФ. Для определения вклада почечного поражения в общую тяжесть БФ рассчитывали отношение почечной шкалы индекса MSSI к суммарному значению индекса, выраженное в процентах. Для нивелирования влияния на оценку тяжести БФ пола и возраста пациентов использовали скорректированный по полу и возрасту индекс MSSI (ari-MSSI) [53].

Таблица 3. Индекс тяжести БФ – Mainz Severity Score index [151]

Симптом	Степень выраженности	Балл
Общая шкала (максимально 18 баллов)		
Грубые черты лица	-	1
Ангиокератомы	Единичные	1
	Множественные	2
Отеки	-	1
Мышечноскелетная боль	-	1
Вихревидная кератопатия	-	1
Потоотделение	Гипогидроз	1
	Ангидроз	2
Абдоминалгии	-	2
Диарея/запоры	-	1
Геморрой	-	1
Вовлечение легких	-	2
Класс сердечной недостаточности по NYHA	I	1
	II	2
	III	3
	IV	4
Почечная шкала (максимально 18 баллов)		
Признаки повреждения	Протеинурия >150 мг/сут	4
	Снижение концентрационной функции/ снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73м ²	8
	Терминальная почечная недостаточность	12
	Заместительная почечная терапия	18
Кардиальная шкала (максимально 20 баллов)		
Изменения миокарда левого желудочка	Утолщение стенки/ перегородки	1
	Признаки гипертрофии по ЭКГ	6
	Симметричная гипертрофия (<15 мм)	8
	Симметричная гипертрофия (≥15 мм)	12
Патология клапанов	-	1
Изменения на ЭКГ	-	2
Искусственный водитель ритма/ кардиовертер	-	4
Артериальная гипертензия	-	1
Неврологическая шкала (максимально 20 баллов)		
Шум в ушах	Слабый	1
	Выраженный	2
Головокружения	Слабые	1
	Выраженные	2
Нейропатическая боль	Периодически	3
	Постоянно	6
Болевые кризы		2
Цереброваскулярные осложнения	Очаговые изменения по МРТ/КТ	1
	Транзиторная ишемическая атака	3
	ОНМК	5
Депрессия	-	1
Слабость	-	1
Снижение физической активности	-	1

2.3 Оценка поражения почек

Для оценки характера и тяжести поражения почек определяли уровень сывороточного креатинина и рСКФ, рассчитанную по формуле СКD-EPI, показатели суточной протеинурии и альбуминурии, наличие эритроцитурии. Для выявления кист и структурных изменений почек применяли ультразвуковое исследование. Стадии ХБП определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 года и Научного общества нефрологов России 2016 года [63, 178]. ХПН устанавливали на основании стойкого снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73м² в течение ≥ 3 месяцев. Гиперфилтрацией считали повышение рСКФ выше 135 мл/мин/1,73м² [14]. Нефротический уровень протеинурии соответствовал экскреции с мочой более 3,5 г белка в сутки. Биопсия почки проведена у 17 (17,3%) пациентов среди 98 с вовлечением почек.

Почечным исходом считали наличие тХПН, требующей проведения ЗПТ в течение 6 и более месяцев.

2.4 Другие методы исследования, в том числе специальные молекулярно-генетические

Активность АГАЛ измеряли в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии. Ферментное и молекулярно-генетическое исследования проводили в лабораториях Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава РФ или Медико-генетического научного центра. Содержание lyso-Gl3 измеряли в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия) или Archimed Life Science GmbH (Вена, Австрия).

Для выявления поражения органа зрения всем пациентам проведено специализированное офтальмологическое обследование с использованием биомикроскопии глаза.

Степень повышения АД, а также классификацию АГ на симптоматическую (вторичную) и эссенциальную проводили в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества 2018 года [182].

Для выявления поражения сердца проводили электрокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, эхокардиографию и МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолинием. Поражение головного мозга выявляли по данным МРТ.

Кардиальные события включали в себя клинически значимые аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, АВ-блокады 2-3 степени), требующие проведения радиочастотной абляции, имплантации кардиовертера дефибриллятора или искусственного водителя ритма. К цереброваскулярным событиям относили транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ОНМК, подтвержденное клинически, а также данными МРТ.

2.5 Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы EXCEL из пакета Microsoft Office 2010 г. и IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm m$). Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха (Me (IQR)). Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах (n , %). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или U-критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Для выявления взаимосвязи между

количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера и лог-рангового теста. Для выявления факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами, использовали логистическую регрессионную модель. Для исключения влияния вмешивающихся факторов проводили коррекцию исходной регрессионной модели по полу и возрасту (Модель 1) и по полу, возрасту и наличию ФЗТ (Модель 2). Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости. Для коррекции при множественном попарном сравнении использовали поправку Бонферрони.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика пациентов с БФ

Половозрастная структура 112 пациентов с БФ на момент обследования представлена на Рисунке 1.

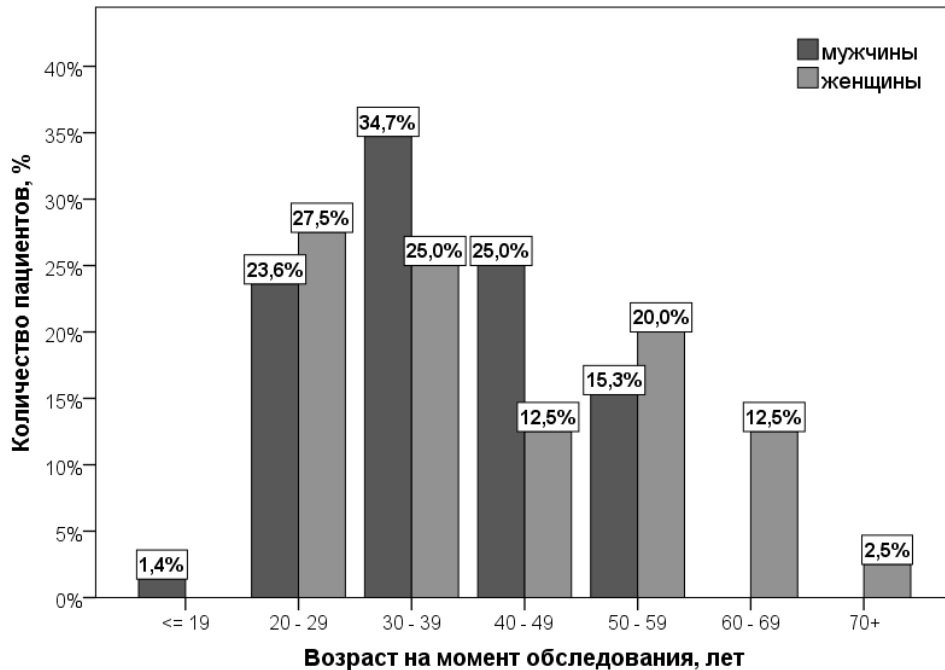


Рисунок 1. Половозрастная структура пациентов с БФ

Возраст первого клинического проявления БФ составил 12 (7; 20) лет, причем у мужчин первые симптомы возникали на 5 лет раньше, чем у женщин (в возрасте 10 лет и 15 лет, соответственно; $p=0,037$). Медиана срока до установления диагноза БФ составила 19 (9,3; 26,5) лет и не различалась среди мужчин и женщин. У 29 (25,9%) пациентов диагноз БФ был установлен в результате скрининга, проводившегося в отделениях гемодиализа по всей России, у 31 (27,7%) – диагноз заподозрен на основании клинических проявлений, а у 52 (46,4%) больных – с помощью семейного скрининга.

По крайней мере один классический признак БФ был выявлен у 88,4% пациентов. Наиболее частым классическим проявлением была нейропатическая боль (75,9%), которая с одинаковой частотой встречалась у мужчин и женщин (Таблица 4).

Поражение органа зрения выявлено у 60 из 89 пациентов, которые были осмотрены опытным офтальмологом. Вовлечение органа зрения с одинаковой частотой регистрировалось у мужчин (66,7%) и у женщин (68,4%). Наиболее часто выявляли вихревидную кератопатию, реже – катаракту Фабри (Таблица 4).

Поражение кожи (ангиокератомы) наблюдали почти у половины пациентов, достоверно чаще у мужчин, чем у женщин (Таблица 4). У 15 (13,4%) пациентов до постановки диагноза БФ ангиокератомы интерпретировали как проявления других заболеваний, таких как системные васкулиты (n=6), болезнь Рандю-Ослера (n=5), системная красная волчанка (n=4).

Снижение или полное отсутствие потоотделения отмечала половина больных с БФ, достоверно чаще мужчины, чем женщины (Таблица 4).

Приблизительно у 2/3 больных имелись признаки поражения сердца (гипертрофия миокарда, очаги фиброза, клинически значимое нарушение ритма) и центральной нервной системы (очаги в белом веществе головного мозга, ОНМК/ТИА в анамнезе). Гипертрофию миокарда левого желудочка чаще регистрировали среди мужчин, фиброз миокарда и признаки вовлечения головного мозга выявляли с одинаковой частотой у мужчин и женщин (Таблица 4).

Вовлечение желудочно-кишечного тракта регистрировали у 1/5 пациентов (Таблица 4). Наиболее частыми симптомами были боль в животе, эпизоды диареи или запора (другие заболевания органов брюшной полости были исключены).

Нейросенсорную тугоухость диагностировали у десятой части пациентов (Таблица 4).

У части пациентов с БФ имелись неспецифические проявления заболевания, такие как артралгии (n=8), повышение острофазовых показателей в сыворотке крови (n=12) и эпизоды лихорадки (n=11), последние чаще выявляли у мужчин, чем у женщин (Таблица 4).

Таблица 4. Частота внепочечных проявлений БФ

Показатели	Все (n=112)	Мужчины (n=72)	Женщины (n=40)	Достоверность различий
Возраст, лет	37,0 (29,0; 48,8)	36,5 (29,3; 45,8)	38 (28,0; 53,8)	0,209
Возраст развития первого клинического проявления БФ, лет	12 (7,0; 20,0)	10 (7,0; 17,5)	15 (9,0; 35,0)	0,037
Классический фенотип, n (%)	99 (88,4)	63 (87,5)	36 (90,0)	0,768
Ранние проявления БФ				
Нейропатическая боль, n (%)	85 (75,9)	56 (77,8)	29 (72,5)	0,645
Ангиокератомы, n (%)	47 (42,0)	41 (56,9)	6 (15,0)	<0,0001
Гипо-/ангидроз, n (%)	60 (53,6)	47 (65,3)	13 (32,5)	0,001
Желудочно-кишечные нарушения, n (%)	24 (21,4)	18 (25,0)	6 (15,0)	0,241
Офтальмологические проявления				
Вихревидная кератопатия, n (%)	58/89 (65,2)	32/51 (62,7)	26/38 (68,4)	0,656
Катаракта Фабри, n (%)	10/89 (11,2)	9/51 (17,6)	1/38 (2,6)	0,039
Поражение сердца				
Гипертрофия миокарда по данным ЭхоКГ или МРТ, n (%)	71/109 (65,1)	53/70 (75,7)	18/39 (46,2)	0,003
ИММЛЖ, г/м ²	104,5 (84; 142,3)	127 (97,5; 166,3)	86 (69,8; 115)	<0,0001
Очаги фиброза по МРТ, n (%)	20/89 (22,5)	13/53 (24,5)	7/36 (19,4)	0,615
Клинически значимые аритмии, n (%)	12 (10,7)	7 (9,7)	5 (12,5)	0,752
Поражение головного мозга				
Очаговые изменения по МРТ, n (%)	56/101 (55,4)	38/63 (60,3)	18/38 (47,4)	0,222
ОНМК/ТИА, n (%)	19 (17,0)	15 (20,8)	4 (10,0)	0,192
Нейросенсорная тугоухость, n (%)	14 (12,5)	11 (15,3)	3 (7,5)	0,372
Артралгии, n (%)	8 (7,1)	6 (8,3)	2 (5,0)	0,709
Эпизоды лихорадки, n (%)	11 (9,8)	11 (15,3)	0	0,007
Повышение в крови острофазовых показателей, n (%)	12 (10,7)	10 (13,9)	2 (5,0)	0,207

3.2 Частота и клинические особенности поражения почек у пациентов с БФ

Из 112 обследованных пациентов с БФ у 98 (87,5%) выявлено поражение почек, которое достоверно чаще наблюдали у мужчин, чем у женщин (Таблица 5).

Таблица 5. Частота поражения почек у пациентов с БФ

Показатели	Все (n=112)	Мужчины (n=72)	Женщины (n=40)	Достоверность различий
Поражение почек, n (%)	98 (87,5)	68 (94,4)	30 (75,0)	0,006

Первые симптомы поражения почек регистрировали в возрасте 32 (25; 43) лет, при этом у мужчин на 13 лет раньше, чем у женщин (Рисунок 2, Таблица 6).

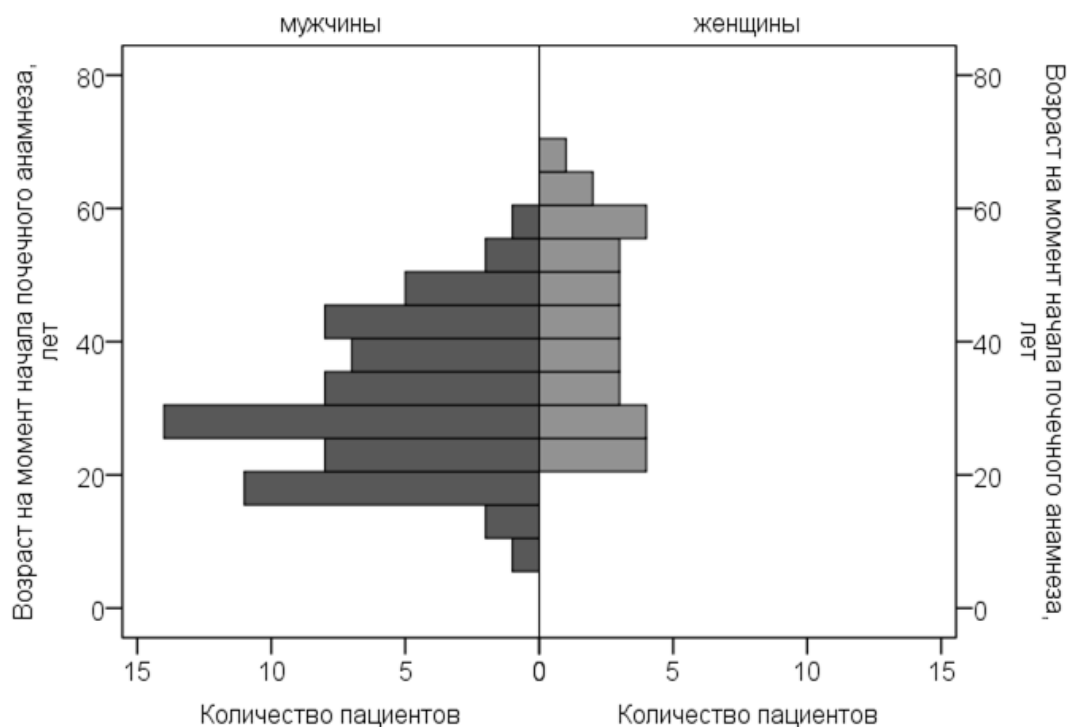


Рисунок 2. Возраст первого зарегистрированного почечного проявления у мужчин и женщин с БФ

Наиболее часто первыми установленными симптомами вовлечения почек были альбуминурия, протеинурия и начальное снижение функции

почек (Таблица 6). На момент первой регистрации поражения почек у мужчин чаще выявляли протеинурию более 0,3 г/л (60,3%), в то время как у женщин наиболее частым первым признаком вовлечения почек была альбуминурия менее 300 мг/л (73,3%). У 2 из 98 пациентов первым симптомом поражения почек была микрогематурия в сочетании со следовой протеинурией.

Таблица 6. Частота первых зарегистрированных симптомов поражения почек у пациентов с БФ

Показатели	Все (n=98)	Мужчины (n=68)	Женщины (n=30)	Достоверность различий
Возраст на момент регистрации первого симптома поражения почек, лет	32 (25,0; 43,5)	30 (22,0; 40,0)	43 (27,8; 54,5)	<0,0001
Протеинурия < 0,3 г/л, n (%)	39 (39,8)	17 (25,0)	22 (73,3)	<0,0001
Протеинурия > 0,3 г/л, n (%)	48 (49,0)	41 (60,3)	7 (23,3)	0,001
Гиперфилтрация, n (%)	2 (2,0)	2 (2,9)	0	1,0
рСКФ <90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	47 (47,9)	27 (39,7)	20 (66,7)	0,017
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	23 (23,5)	18 (26,5)	5 (16,7)	0,438
Эритроцитурия, n (%)	2 (2,0)	2 (2,9)	0	1,0

Почечный фенотип БФ и атипичные варианты поражения почек

У 8 (8,2%) из 98 пациентов (6 мужчин и 2 женщины) отмечали изолированное поражение почек без наличия классических проявлений – «почечный» фенотип БФ. Медиана возраста пациентов с почечным фенотипом составила 40 лет (диапазон от 20 до 60 лет) и не отличалась от медианы возраста обследованной когорты пациентов с БФ (p=0,765). Дебют БФ у пациентов с почечным фенотипом был на 12 лет позднее, чем у остальных пациентов с БФ (23,5 (18,8; 46,8) лет и 11,0 (7,0; 19,0) лет,

соответственно, $p=0,005$). У 3 из 6 мужчин с почечным фенотипом диагноз БФ установлен только после начала лечения ПГ.

Еще у 8 (8,2%) из 98 обследованных пациентов с БФ отмечены атипичные варианты поражения почек, у 6 из которых в сочетании с классическими проявлениями БФ. Атипичное течение нефропатии Фабри чаще сочеталось с нейропатической болью ($n=6$), гипогидрозом ($n=5$), вихревидной кератопатией ($n=4$) и ангиокеротомами ($n=3$). У 4 пациентов (1 мужчина и 3 женщины) зарегистрировано наличие ХПН при отсутствии протеинурии (менее 300 мг/сут). У 2 мужчин отмечалось достаточно раннее начало ПГ (в 16 и в 29 лет). У 2 женщин отмечали высокую протеинурию (более 3 г/сут) и ХБП 2-3а стадии. Приводим наблюдение пациентки с атипичным для БФ течением почечного поражения.

У пациентки Б. в возрасте 25 лет (2010 г.) впервые выявлена следовая протеинурия до 0,099 г/л, в дальнейшем не обследовалась.

В январе 2012 г. отмечено нарастание протеинурии до 2,4 г/л. В июне 2012 г. у пациентки во время первой беременности сохранялась протеинурия до 3 г/л при нормальном уровне белков сыворотки крови, появились отеки ног, лица, артериальное давление (АД) в пределах 120/80 мм рт.ст., функция почек была сохранной. Беременность завершилась выкидышем на сроке 19 недель (со слов пациентки), после чего было рекомендовано обследование в условиях нефрологического стационара.

В августе 2012 г. пациентка госпитализирована в городскую клиническую больницу №52, активно жалоб не предъявляла. Сохранялась суточная протеинурия до 2,4 г, выявлена эритроцитурия до 40 клеток в п.зр., уровень сывороточного креатинина 80 мкмоль/л, рСКФ по формуле СКД-ЕРІ 87 мл/мин/1,73 м², СОЭ 57 мм/ч. Отмечены эпизоды повышения АД (максимально до 180/130 мм рт.ст.). Исключалась системная красная волчанка (иммунологические маркеры отрицательные).

Для морфологической верификации диагноза проведена пункционная биопсия почки. Морфологическое заключение по данным световой

микроскопии нефробиоптатов: в препарате 16 клубочков, в одном из них крупный участок склероза капиллярных петель с адгезией к капсуле Боумена; оставшиеся клубочки увеличены в размерах, большинство из них гипертрофировано, в них мелковакуольная дистрофия висцерального эпителия; интерстиций не изменен; артерии и артериолы б/о, морфологическая картина наиболее характерна для вторичного фокально-сегментарного гломерулосклероза на фоне лизосомной болезни накопления.

Для подтверждения диагноза проведено молекулярно-генетическое исследование, выявившее гетерозиготную мутацию гена *GLA* (с.679C>T), а также повышение концентрации lyso-Gl3 в сухих пятнах крови до 5,4 нг/мл (0-3,5), что позволило диагностировать БФ у пациентки. Рекомендовано начало ФЗТ и нефропротективной терапии.

С ноября 2012 г. пациентка начала получать патогенетическое лечение БФ агалсидазой-альфа в дозе 0,2 мг/кг каждые 2 недели. При попытке приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, пациентка отмечала плохое самочувствие, эпизоды гипотензии, в связи с чем препараты данной группы не принимала.

При динамическом наблюдении в анализах от 2015 г. гемоглобин 111 г/л, СОЭ 30 мм/ч, креатинин 80-102 мкмоль/л, рСКФ по формуле СКD-EPI 82-63 мл/мин/1,73 м², сохранялась протеинурия до 1,65 г/л.

В сентябре 2018 г. впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При сборе анамнеза пациентка не отмечала нейропатической боли, потоотделение не изменено. Семейный анамнез по БФ не отягощен. При осмотре ангиокератом нет. Офтальмологом вкревидной кератопатии не обнаружено. Сохранялась протеинурия до 4 г/сут. Впервые отмечено нарастание сывороточного креатинина до 138 мкмоль/л, снижение рСКФ по формуле СКD-EPI до 47,6 мл/мин/1,73 м². По данным МРТ сердца гипертрофии миокарда и участков фиброза не обнаружено. По МРТ головного мозга – без патологии. Клинический диагноз сформулирован как БФ с поражением почек (ХБП С3аА4, нефробиопсия от 2012 г.). С

нефропротективной целью, учитывая непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, начато лечение блокаторами рецепторов ангиотензина, переносимость удовлетворительная. Рекомендовано продолжить прием лозартана в дозе 50 мг 2 р/сут, а также проведение ФЗТ в прежнем объеме.

Представленное наблюдение демонстрирует трудности диагностики БФ у пациентов с атипичным течением нефропатии, а также при отсутствии классических симптомов заболевания и изолированным поражением почек. В данном случае у пациентки с протеинурией субнефротического уровня только биопсия почки позволила установить правильный диагноз. На основании выявления мелковакуольной дистрофии клеток клубочков заподозрена лизосомная болезнь накопления. Диагноз был подтвержден на основании генетического исследования. Данное клиническое наблюдение демонстрирует важное значение пункционной нефробиопсии в диагностике атипичного течения БФ с изолированным поражением почек без классических симптомов заболевания. Правильный диагноз и своевременное назначение патогенетической и нефропротективной терапии несомненно позволит улучшить прогноз данной пациентки, затормозить прогрессирование почечной недостаточности и предотвратить вовлечение других органов-мишеней.

Морфологическая картина

У 17 из 98 пациентов (14 мужчин и 3 женщины) с поражением почек проведено морфологическое исследование нефробиоптатов, в том числе у 13 пациентов с классическим фенотипом БФ. У 5 из 17 пациентов на основании морфологического исследования нефробиоптатов впервые предположили наличие БФ. В остальных случаях нефробиопсию проводили для уточнения морфологического варианта нефропатии пациентам с высокой протеинурией (медиана 2,0 (1,6; 2,9) г/сут) и эритроцитурией до 50000 клеток в 1 мл (n=9).

Медиана рСКФ по формуле СКD-EPI среди данных пациентов на момент проведения нефробиопсии составила 87,2 (64,6; 116,6) мл/мин/1,73 м².

У 17 пациентов, которым проводили световую микроскопию нефробиоптатов, наиболее часто описывали неспецифические признаки: наличие гломерулосклероза или тубулоинтерстициального фиброза (n=11, в том числе в 2 случаях – глобального гломерулосклероза) и наличие «пенистых клеток» (n=10). В 4/17 (23,5%) случаях биопсия была неинформативна (Таблица 7).

По данным световой микроскопии только в 3/17 (17,6%) биоптатах почек обнаружены вакуольные включения в цитоплазме различных клеток клубочков, что позволило предположить наличие БФ (Рисунок 3).

В 10/17 (58,8%) случаях проводили электронную микроскопию нефробиоптатов, по данным которой у всех пациентов (100%) описана классическая картина поражения почек при БФ: наличие «зёбровидных» включений и «миелоидных» телец в цитоплазме различных клеток почек (Рисунок 4).

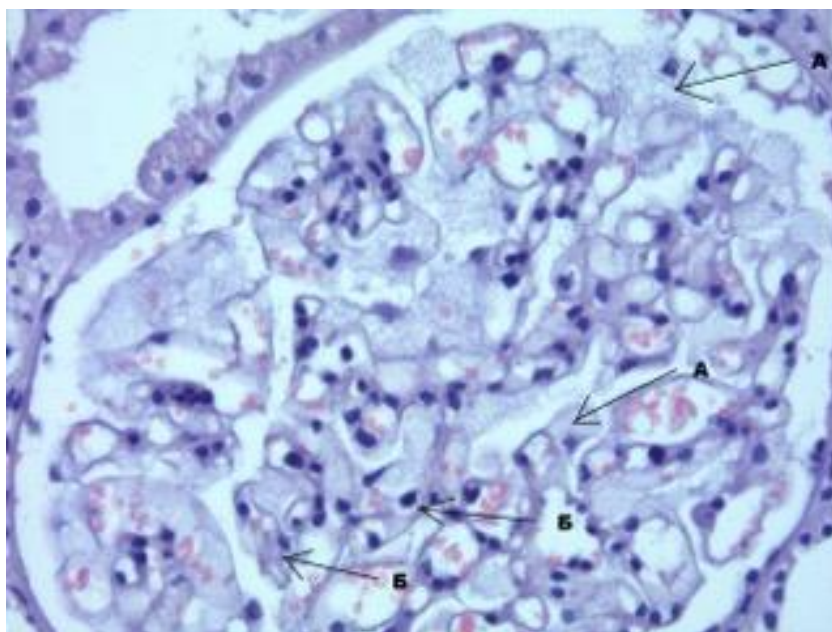


Рисунок 3. Световая микроскопия нефробиоптата (гематоксилин и эозин, x400). Микровезикулярные включения в цитоплазме мезангиальных клеток (А) и эндотелия клубочка (Б)

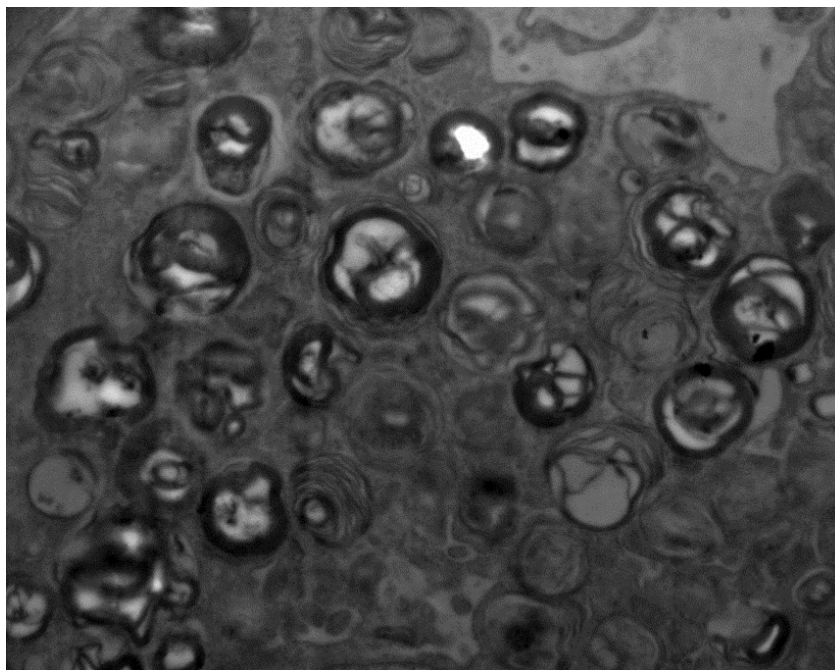


Рисунок 4. Электронная микроскопия нефробиоптата (x8000). “Зебровидные” включения и “миелоидные” тельца в цитоплазме подоцита

Протеинурия

У пациентов с БФ, в том числе до развития тХПН, протеинурию более 0,3 г/л (в среднем 1,0 (0,3; 1,9) г/л) за все время течения нефропатии выявляли с частотой 61,2%, достоверно чаще у мужчин, чем у женщин (Таблица 7). Максимальная величина протеинурии за весь период наблюдения также была достоверно выше у мужчин (0,6 (0,1; 1,5) г/л), чем у женщин (0,09 (0,05; 0,24) г/л; $p=0,001$; Рисунок 5). Протеинурия нефротического уровня (в среднем 4,0 (2,6; 5,3) г/л) за все время болезни была зарегистрирована только у 7 больных, среди которых на момент обследования 4 получали лечение ПГ, а у 3 была диагностирована ХБП 2-4 стадии (рСКФ по формуле СКД-ЕРІ 21,0; 47,6 и 98,1 мл/мин/1,73 м²). Случаев развернутого нефротического синдрома у обследованных нами больных отмечено не было (Таблица 7).

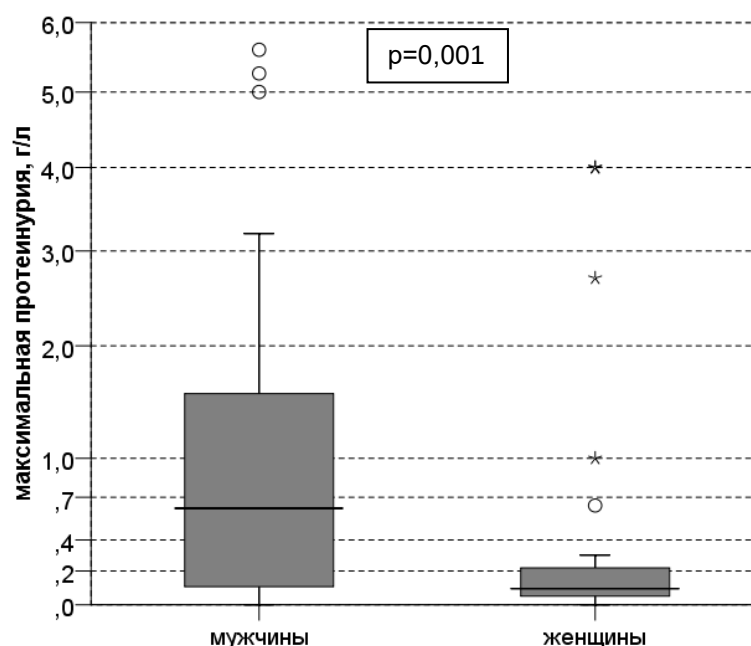


Рисунок 5. Уровень максимальной протеинурии за весь период наблюдения у мужчин и женщин, в том числе до развития тХПН (степенная шкала)

Кисты почек

У четверти пациентов с БФ обнаружены кисты почек, которые несколько чаще выявляли у мужчин, чем у женщин (Таблица 7). Среди 25 пациентов с кистами почек наиболее часто определяли паренхиматозные кисты, которые достоверно чаще регистрировали в группе пациентов с тХПН (10/17; 58,8%), чем в группе пациентов без тХПН (1/8; 12,5%; $p=0,042$). Множественные кисты, расположенные как в синусах, так и в паренхиме почек регистрировали с одинаковой частотой в группе пациентов с тХПН (6/17; 35,3%) и без тХПН (4/8; 50%; $p=0,667$). Парапельвикальные кисты обнаружили только у 4 из 25 больных, несколько чаще у пациентов без тХПН (3/8; 37,5%), чем у пациентов с тХПН (1/17; 5,9%), однако различия не достигали статистически значимого уровня ($p=0,081$).

Эритроцитурия

За все время течения БФ эритроцитурию наблюдали у 21 из 82 пациентов, с одинаковой частотой у мужчин и женщин (Таблица 7). У всех

пациентов микрогематурия (3000 (2375; 6500) клеток в 1 мл мочи) сочеталась с протеинурией различного уровня (от 37,5 мг/сут до 4,0 г/сут). Случаев макрогематурии у обследованных нами больных отмечено не было. На момент обследования у пациентов с БФ были исключены урологические причины гематурии. У 9 из 21 пациентов с микрогематурией проведено морфологическое исследование биоптатов почечной ткани, подтвердившее БФ и не выявившее других заболеваний почек.

Эритроцитурию чаще регистрировали у пациентов, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по поводу нейропатической боли (6/12 (50%) пациентов), по сравнению с пациентами, не принимавшими НПВП (15/70 (21,4%) пациентов), однако различия были статистически не значимы ($p=0,067$). Уровень эритроцитурии был выше у пациентов, длительно принимавших НПВП (2375 (688; 5625) клеток в 1 мл, $n=6$), по сравнению с пациентами, не принимавшими НПВП (500 (250; 938) клеток в 1 мл, $n=36$), различия были статистически значимы ($p=0,012$; Рисунок 6).

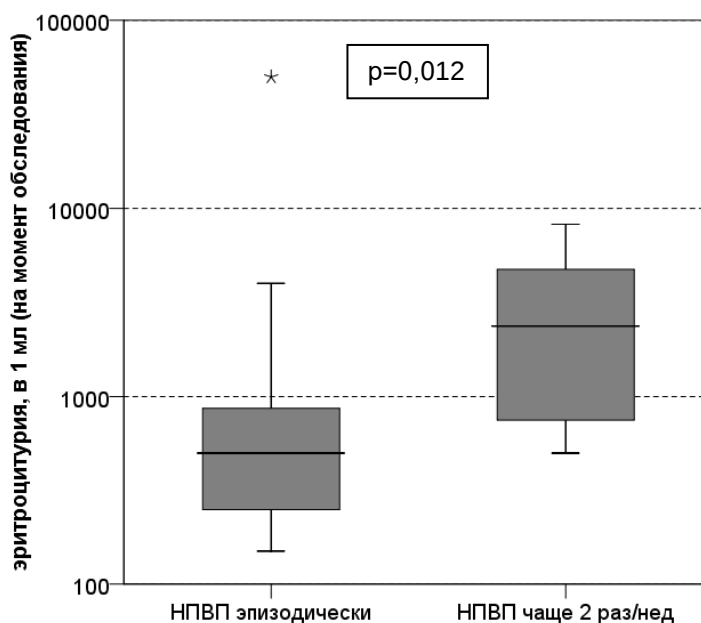


Рисунок 6. Уровень эритроцитурии (по Нечипоренко) у пациентов, длительно принимавших НПВП, и у пациентов, не принимавших НПВП (логарифмическая шкала)

Таблица 7. Частота почечных проявлений у пациентов с БФ

Показатели	Все (n=98)	Мужчины (n=68)	Женщины (n=30)	Достоверность различий
Протеинурия > 0,3 г/л за весь период наблюдения, n (%)	60 (61,2)	49 (72,1)	11 (36,7)	0,001
Протеинурия >3,5 г/л за весь период наблюдения, n (%)	7 (7,1)	5 (7,4)	2 (6,7)	1,0
Максимальная протеинурия за весь период наблюдения, г/л	0,3 (0,07; 1,3)	0,6 (0,1; 1,5)	0,09 (0,05; 0,24)	0,001
Эритроцитурия за все время, n (%)	21/82 (25,6)	15/53 (28,3)	6/29 (20,7)	0,598
Кисты почек, n (%)	25/89 (28,1)	21/60 (35,0)	4/29 (13,8)	0,045
Парапельвикальные, n (%)	4/89 (4,5)	3/60 (5,0)	1/29 (3,4)	1,0
Паренхиматозные, n (%)	11/89 (12,4)	10/60 (16,7)	1/29 (3,4)	0,095
Множественные, n (%)	10/89 (11,2)	8/60 (13,3)	2/29 (6,9)	0,489
Лечение гемодиализом, n (%)	31 (31,6)	30 (44,1)	1 (3,3)	<0,0001
Трансплантация почки, n (%)	4 (4,1)	4 (5,9)	0	0,309
Биопсия почки, n (%)	17 (17,3)	14 (20,6)	3 (10,0)	0,256
Картина болезни Фабри, n (%)	13 (13,3)	10 (14,7)	3 (10,0)	0,749
Неинформативна, n (%)	4 (4,1)	4 (5,9)	0	1,0

Артериальная гипертензия

Наличие АГ зарегистрировано у 39,8% пациентов (Таблица 8). У 20 из 39 пациентов уровень повышения АД достигал 3 степени (51,3%), реже выявляли АГ 2 (33,3%) и 1 степени (15,4%). Среди пациентов, у которых зарегистрировано наличие АГ, женщины были достоверно старше мужчин (50 (39;62) лет и 42 (36; 50) лет, соответственно, $p=0,039$). У трети пациентов с БФ поражение почек сопровождалось развитием вторичной АГ, а ее частота была достоверно выше у мужчин, чем у женщин (Таблица 8). Наоборот, у женщин чаще, чем у мужчин выявляли эссенциальную АГ, что, вероятно, связано с их более старшим возрастом.

Таблица 8. Частота развития артериальной гипертензии у пациентов с БФ и поражением почек

Показатели	Все (n=98)	Мужчины (n=68)	Женщины (n=30)	Достоверность различий
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (39,8)	30 (44,1)	9 (30,0)	0,263
Вторичная, n (%)	30 (30,6)	28 (41,2)	2 (6,7)	0,001
Эссенциальная, n (%)	9 (9,2)	2 (2,9)	7 (23,3)	0,003

Гиперфльтрация

Так как гиперфльтрация может наблюдаться на ранних стадиях заболевания, ее оценку проводили среди всех пациентов с БФ (n=76) после исключения 36 больных, получавших на момент обследования ЗПТ. Мужчины, не получавшие ЗПТ, были достоверно моложе женщин (Таблица 9). Повышение рСКФ >135 мл/мин/1,73 м² наблюдали у 2 (3,9%) пациентов мужского пола, из которых у обоих отмечали наличие протеинурии менее 0,3 г/л. Среди женщин увеличения рСКФ >135 мл/мин/1,73 м² отмечено не было.

При определении гиперфльтрации как повышения рСКФ >120 мл/мин/1,73 м² частота ее регистрации была несколько выше – у 9 (11,8%) больных, среди которых уровень протеинурии варьировался от 0 до 0,25 г/л (Таблица 9). Повышение рСКФ >120 мл/мин/1,73 м² регистрировали чаще среди мужчин (16,2%), чем среди женщин (7,7%), однако различия не достигали статистически значимого уровня (p=0,303).

Всех обследованных пациентов (n=76), не получавших на момент обследования ЗПТ, мы разделили на группы по полу и по медиане возраста (Таблица 9). Медиана возраста мужчин, не получавших на момент обследования ЗПТ, составила 31 (22; 40) год. Медиана возраста женщин, не получавших на момент обследования ЗПТ, составила 38 (28; 54) лет. Среди группы мужчин моложе 31 года по сравнению с группой мужчин старше 31 года чаще регистрировали гиперфльтрацию (p=0,09) и нормальбуминурию (p=0,405), однако различия не достигали статистически значимого уровня

(Таблица 9). Среди группы женщин моложе 38 лет по сравнению с группой женщин старше 38 лет чаще выявляли гиперфльтрацию ($p=0,089$), начальное снижение функции почек ($p=0,033$), а также нормальбуминурию ($p=0,255$) и достоверно реже регистрировали наличие альбуминурии менее 300 мг/сут ($p=0,001$, Таблица 9).

Мы выявили обратную корреляцию средней силы между возрастом и рСКФ ($r_s=-0,651$, $p<0,0001$; Рисунок 7). Однако корреляции между альбуминурией и рСКФ обнаружено не было ($r_s=-0,118$, $p=0,353$), а корреляция между уровнем альбуминурии и сывороточным креатинином была слабая ($r_s=0,256$, $p=0,041$; Рисунок 8).

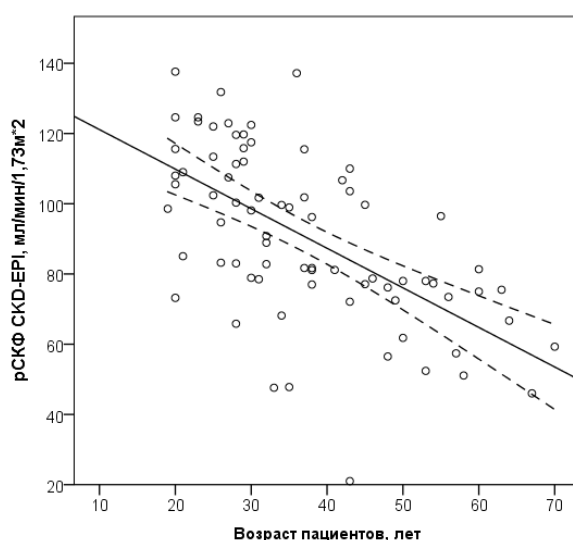


Рисунок 7. Взаимосвязь между возрастом пациентов и рСКФ

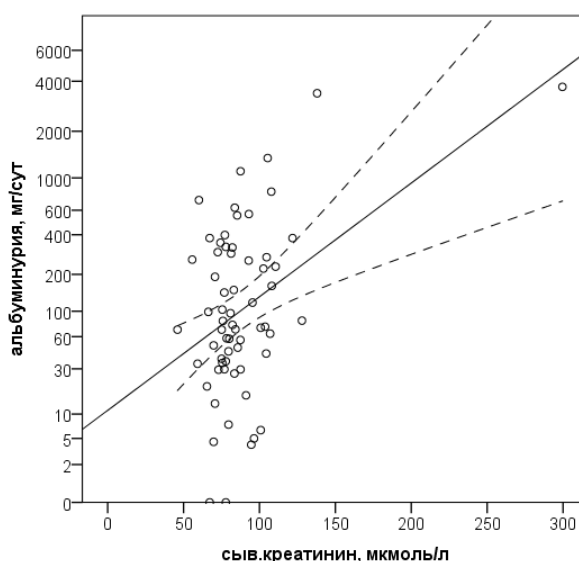


Рисунок 8. Взаимосвязь между уровнем альбуминурии и сывороточным креатинином (степенная шкала для оси Y)

Таблица 9. Уровень рСКФ и альбуминурии в зависимости от пола и возраста

Показатели	Все (n=76)	Мужчины			Женщины			Достоверность различий [¶]
		Все (n=37)	<31 года (n=18)	≥31 года (n=19)	Все (n=39)	<38 лет (n=18)	≥38 лет (n=21)	
Возраст, лет	34 (27,3; 45,8)	31,0 (22,0; 39,5)	22,0 [§] (20,0; 29,0)	38,0 [§] (35,0; 45,0)	38,0 (28,0; 54,0)	28,0 [§] (26,0; 32,0)	53,0 [§] (44,0; 60,0)	0,005
Классический фенотип, п (%)	66 (86,8)	31 (83,8)	16 (88,9)	15 (78,9)	35 (89,7)	15 (83,3)	20 (95,2)	0,511
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	80,7 (73,6; 94,2)	87,5 (75,9; 103,2)	81,8 (74,1; 92,4)	87,5 (80,4; 107,8)	77,8 (70,7; 85,3)	70,9* (66,1; 83,9)	79,6* (76,6; 89,3)	0,011
рСКФ мл/мин/1,73м ²	89,9 (75,7; 109,8)	101,7 (82,3; 115,7)	113,8** (103,8; 122,7)	96,2** (76,2; 101,7)	78,7 (68,2; 100,3)	99,2 [§] (82,1; 114,9)	75,5 [§] (60,6; 78,4)	0,002
рСКФ, п (%)								
>135 мл/мин/1,73м ²	2 (3,9)	2 (5,4)	1 (5,6)	1 (5,3)	0	0	0	0,234
>120 мл/мин/1,73м ²	9 (11,8)	6 (16,2)	5 (27,8)	1 (5,3)	3 (7,7)	3 (16,7)	0	0,303
90-119 мл/мин/1,73м ²	29 (38,2)	19 (51,4)	10 (55,6)	9 (47,4)	10 (25,6)	9 (50,0)**	1 (4,8)**	0,033
60-89 мл/мин/1,73м ²	29 (38,2)	9 (24,3)	3 (16,7)	6 (31,6)	20 (51,3)	5 (27,8)*	15 (71,4)*	0,019
30-59 мл/мин/1,73м ²	8 (10,5)	2 (5,4)	0	2 (10,5)	6 (15,4)	1 (5,6)	5 (23,8)	0,263
15-29 мл/мин/1,73м ²	1 (1,3)	1 (2,7)	0	1 (5,3)	0	0	0	0,487
Альбуминурия, мг/сут	79,4 (34,5; 295,1)	83,1 (37,5; 378,0)	70,1 (26,3; 356,3)	222,0 (70,7; 685,8)	69,6 (31,5; 223,7)	66,5 (14,8; 331,3)	69,6 (45,9; 209,0)	0,153
Альбуминурия, п (%)								
<30 мг/сут	15 (19,7)	6 (16,2)	4 (22,2)	2 (10,5)	9 (23,1)	6 (33,3)	3 (14,3)	0,588
30-300 мг/сут	42 (55,3)	19 (51,4)	9 (50,0)	10 (52,6)	23 (59,0)	7 (38,9)*	16 (76,2)*	0,645
>300 мг/сут	19 (25,0)	12 (32,4)	5 (27,8)	7 (36,8)	7 (17,9)	5 (27,8)	2 (9,5)	0,188

Примечания: мужчины и женщины разделены на 2 группы по медиане возраста; [¶] между всеми мужчинами и всеми женщинами; *p<0,05; **p<0,01; [§]p<0,0001

Заключение

Поражение почек является распространенным проявлением БФ и чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин. Частота поражения почек увеличивается с возрастом. Наиболее частыми симптомами вовлечения почек являются альбуминурия, протеинурия субнефротического уровня и ХПН. У мужчин поражение почек сопровождается более высоким уровнем протеинурии, прогрессирующим течением с более частым формированием тХПН и вторичной АГ, чем у женщин. У части пациентов может наблюдаться изолированное поражение почек, а также атипичное течение нефропатии в сочетании с классическими проявлениями БФ, что требует включения БФ в круг дифференциального диагноза при наличии у молодых пациентов, в особенности у лиц мужского пола, альбуминурии, протеинурии, снижения $\text{pСКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м² или тХПН. Применение электронной микроскопии нефробиоптатов позволяет с наибольшей вероятностью выявить специфические для БФ морфологические изменения, что особенно важно для пациентов с почечным фенотипом БФ и атипичным течением нефропатии Фабри. Эритроцитурия не является типичным проявлением нефропатии Фабри, однако, учитывая более высокую частоту эритроцитурии у пациентов, принимавших НПВП, можно обсуждать ее связь с регулярным использованием НПВП для купирования нейропатической боли.

3.3 Исходы поражения почек у пациентов с БФ

На момент обследования у 37 (37,8%) из 98 пациентов с поражением почек отмечена гиперкреатининемия (>133 мкмоль/л у мужчин и >124 мкмоль/л у женщин), которая чаще регистрировалась у мужчин (Таблица 10). Медиана концентрации креатинина в сыворотке крови у пациентов, не получавших на момент обследования лечение ПГ, была достоверно выше у мужчин (87,5 (77,6; 108,4) мкмоль/л), чем у женщин (77,8 (70,3; 85,5) мкмоль/л; $p=0,005$; Рисунок 9).

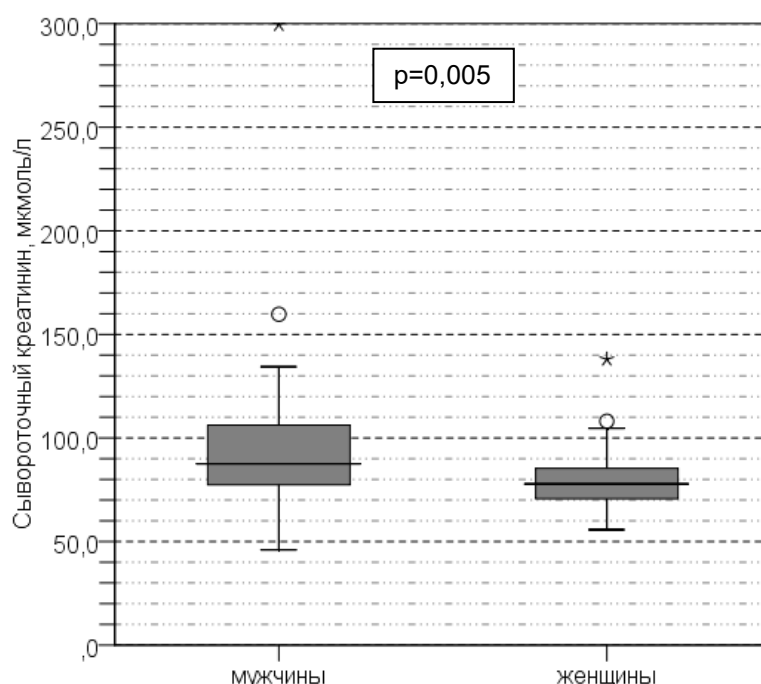


Рисунок 9. Сравнение креатинина сыворотки крови у мужчин и женщин, не получавших на момент обследования лечение ПГ

На момент проведения исследования более чем у половины пациентов (57,1%) диагностировали ХБП 1 и 2 стадии. Начальные стадии поражения почек выявляли чаще среди женщин (76,7%), чем среди мужчин (48,6%; $p=0,008$), и, наоборот, тХПН достоверно чаще наблюдали среди мужчин, чем среди женщин (Таблица 10). Практически у всех женщин (96,7%) диагностировали ХБП 1-3 стадии, в то время как почти у половины (47,1%) мужчин диагностировали ХБП 4-5 стадии (Таблица 10). Необходимо отметить, что мужчины с поражением почек (37,0 (30,3; 47,5) лет) были несколько моложе женщин с поражением почек (43,0 (31,5; 54,8) лет), однако различия не достигали статистически значимого уровня ($p=0,06$).

Темпы снижения рСКФ в год были несколько быстрее у мужчин (-6,7 (-17,6; -3,3) мл/мин/1,73 м² в год), чем у женщин (-3,9 (-16,9; 0,8) мл/мин/1,73 м² в год), однако различия были статистически не значимы ($p=0,158$).

Темпы снижения рСКФ были медленнее в группе пациентов, получавших ФЗТ (-2,7 (-5,2; 2,1) мл/мин/1,73 м² в год), чем в группе пациентов, не получавших

ФЗТ (-8,8 (-17,9; -3,8) мл/мин/1,73 м² в год), различия были статистически значимы (p=0,001).

Таблица 10. Частота и выраженность нарушения функции почек на момент обследования у пациентов с БФ

Показатели	Все (n=98)	Мужчины (n=68)	Женщины (n=30)	Достоверность различий
Повышение уровня креатинина в сыворотке крови, n (%)	37 (37,8)	35 (51,5)	2 (6,7)	<0,0001
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	93 (77; 618)	110 (82,9; 734,5)	78,1 (70,5; 87,5)	<0,0001
рСКФ на момент обследования				
>90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	31 (31,6)	22 (32,4)	9 (30)	1,0
60-89 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	25 (25,5)	11 (16,2)	14 (46,7)	0,002
30-59 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	9 (9,2)	3 (4,4)	6 (20)	0,022
15-29 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	1 (1,0)	1 (1,5)	0	1,0
<15 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	32 (32,7)	31 (45,6)	1 (3,3)	<0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	77,3 (8,9; 101,8)	73,2 (7,7; 105,1)	78 (61,2; 99)	0,231

На момент обследования тХПН, требующая проведения ЗПТ, диагностирована у 36 из 98 пациентов с поражением почек, в том числе у 35 мужчин и 1 женщины. Медиана возраста развития тХПН у мужчин составила 39 (33; 47) лет. У единственной женщины тХПН зарегистрирована в возрасте 32 лет. При оценке методом Каплана-Майера почечная выживаемость была достоверно ниже среди мужчин, чем среди женщин (Рисунок 10).

Возраст на момент установления диагноза БФ среди пациентов с тХПН – 41,5 (32,3; 49,0) лет. Медиана срока от момента регистрации первого почечного проявления до развития тХПН составила 47,5 (8,8; 150,0) месяцев. Длительность лечения ПГ на момент обследования составила 47,0 (17,0; 77,0) месяцев.

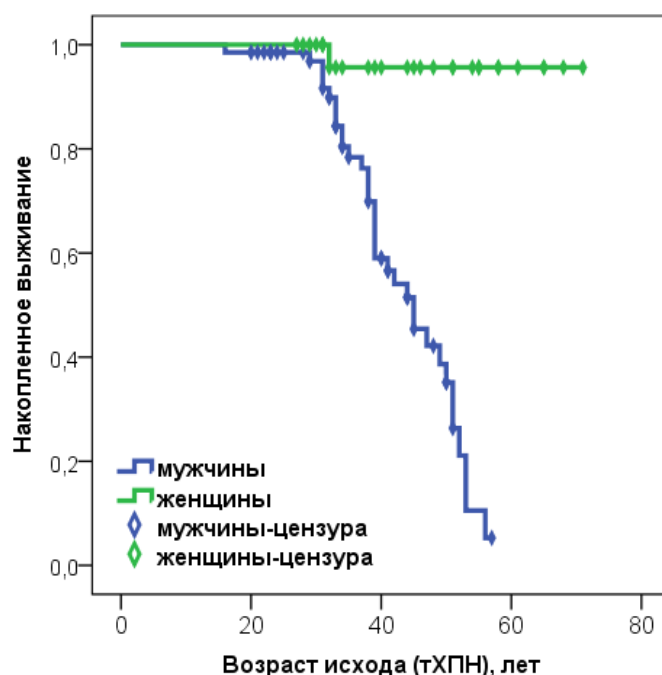


Рисунок 10. Почечная выживаемость в зависимости от пола (Log Rank (mantel-Cox) $\chi^2=24,896$, df 1, $p<0,0001$)

Четырем из 36 больных была выполнена трансплантация почки. У одного пациента БФ диагностировали после трансплантации почки, представляем данное клиническое наблюдение.

Пациент Ц. в возрасте 7 лет после острой респираторной вирусной инфекции отметил появление мелкоточечной сыпи темно-красного цвета вокруг пупка, внизу живота, на внутренней поверхности бедер, в области поясницы. С этого же времени заметил плохую переносимость жары, снижение потоотделения, стал отмечать покалывание в кончиках пальцев рук, возникающее при физической нагрузке. Обследования ребенка в связи с появлением данных симптомов не проводили. В дальнейшем вышеуказанные жалобы сохранялись.

С 2008 г. (34 года) стали беспокоить общая слабость, тошнота, головные боли, шум в ушах, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, повышение АД до 160/100 мм рт.ст. При обследовании по месту жительства впервые выявлено повышение уровня сывороточного креатинина, соответствующее ХБП 5 стадии (медицинская документация утеряна).

Для уточнения диагноза выполнена нефробиопсия с применением световой микроскопии, по данным которой описана картина глобального гломерулосклероза. Состояние было расценено как быстро прогрессирующий гломерулонефрит, по поводу чего проводилась «пульс»-терапия преднизолоном и циклофосфамидом в сверхвысоких дозах без эффекта в отношении функции почек (первичная медицинская документация утеряна).

В январе 2009 г. начато лечение ПГ. У пациента появились эпизоды лихорадки, повышение СОЭ до 50 мм/ч, повышение С-реактивного белка до 12 мг/л. Неоднократно проводились инфузии преднизолона в дозе 90 мг, прием преднизолона внутрь в дозе 5 мг/сут с положительным эффектом в виде нормализации температуры тела и снижения СОЭ до 24 мм/ч.

С 2012 г. пациент перенес 3 эпизода ТИА, сопровождающихся онемением руки слева, нарушением речи, левосторонним гемипарезом, сильными головными болями, шумом в ушах, после каждого эпизода ТИА происходил быстрый регресс симптомов с полным восстановлением чувствительных и двигательных функций. В сентябре 2014 г. перенес ОНМК по ишемическому типу.

В 2014 г. в городской клинической больнице №52 проходил обследование для уточнения диагноза. У пациента выявлены антитела к вирусу гепатита С, РНК вируса в крови не обнаружено. Исключался HCV-индуцированный криоглобулинемический васкулит и другие системные заболевания. Криоглобулины, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, волчаночный антикоагулянт, антитела к ДНК, антикардиолипиновые антитела IgG/IgM, антитела к миелопероксидазе и протеиназе-3, антитела к базальной мембране клубочков, С3 и С4 компоненты комплемента, IgG, IgM, IgA – в пределах нормальных значений. В связи с сохраняющимся субфебрилитетом проводился поиск источника инфекции, проведен онкопоиск, не выявивший злокачественных новообразований. Пациент продолжал ежедневный прием преднизолона в дозе 5 мг/сут. Была рекомендована трансплантация почки.

09.11.2014 г. выполнена трансплантация почки от трупного донора. Отмечалась отсроченная функция трансплантата. После операции назначена иммуносупрессивная терапия, выписан в удовлетворительном состоянии. После трансплантации отметил стабилизацию АД на уровне 130-140/90 мм рт.ст.

В апреле 2015 г. по программе всероссийского скрининга среди пациентов с тХПН проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация в гене *GLA* с.1025G>A, и снижение активности АГАЛ до 0.2 мкмоль/ч (норма >1,2), что позволило диагностировать БФ. После установления пациенту диагноза БФ был проведен семейный скрининг, не выявивший БФ у родственников.

В июне 2015 г. пациент впервые госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева. По-прежнему сохранялась плохая переносимость жары, снижение потоотделения, покалывание в кончиках пальцев рук. При осмотре отмечались ангиокератомы вокруг пупка, внизу живота, внутренней поверхности бедер, в области поясницы. При обследовании протеинурии нет, уровень сывороточного креатинина 95,5 мкмоль/л, рСКФ по формуле CKD-EPI 85,4 мл/мин/1,73 м². По данным МРТ сердца выявлена симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, участок интрамиокардиального фиброза в базальных отделах латерального сегмента левого желудочка. По МРТ головного мозга – очаговые изменения в правом полушарии, последствие лакунарного инфаркта в варолиевом мосту, очаги микроангиопатии в белом веществе. Клинический диагноз сформулирован как БФ с поражением почек (ХБП С2т А0, программный гемодиализ 2009-2014 гг., аллотрансплантация почки от 09.11.2014), центральной нервной системы (ОНМК от 2014 г., повторные ТИА), периферической нервной системы (нейропатическая боль), сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка, интрамиокардиальный фиброз), кожи (ангиокератомы), лихорадкой (анамнестически), гипогидрозом. Рекомендовано начало ФЗТ.

Представленное наблюдение демонстрирует случай поздней диагностики БФ уже на стадии тХПН после выполнения трансплантации почки. Выявление у

молодого пациента тХПН с системными проявлениями (кожных высыпаний, субфебрилитета) привело к ошибочной диагностике быстро прогрессирующего гломерулонефрита и безуспешной иммуносупрессивной терапии. Биопсия почки в данном случае также не позволила установить правильный диагноз, учитывая отсутствие специфических для БФ изменений в ткани почки по данным световой микроскопии. Диагноз БФ данному пациенту был установлен достаточно поздно – только после трансплантации почки от трупного донора. В случае проведения родственной трансплантации пациент мог получить трансплантат от родственника с начальными стадиями БФ, что, безусловно, могло ухудшить прогноз заболевания не только у нашего пациента, но и у его родственника. Таким образом, необходимо подчеркнуть важность ранней диагностики БФ с последующим проведением семейного скрининга.

Так как преобладающее количество пациентов с тХПН были мужского пола, дальнейший анализ проводился среди мужчин с поражением почек ($n=68$). Пациенты с тХПН были старше пациентов без тХПН (43 (35; 50) лет и 31 (23; 42) лет, соответственно, $p<0,0001$). Максимальное значение протеинурии за весь период течения ХБП было достоверно выше в группе мужчин с тХПН (1,4 (0,72; 2,3) г/л), чем в группе мужчин без тХПН (0,2 (0,07; 0,78) г/л, $p<0,0001$, Рисунок 11).

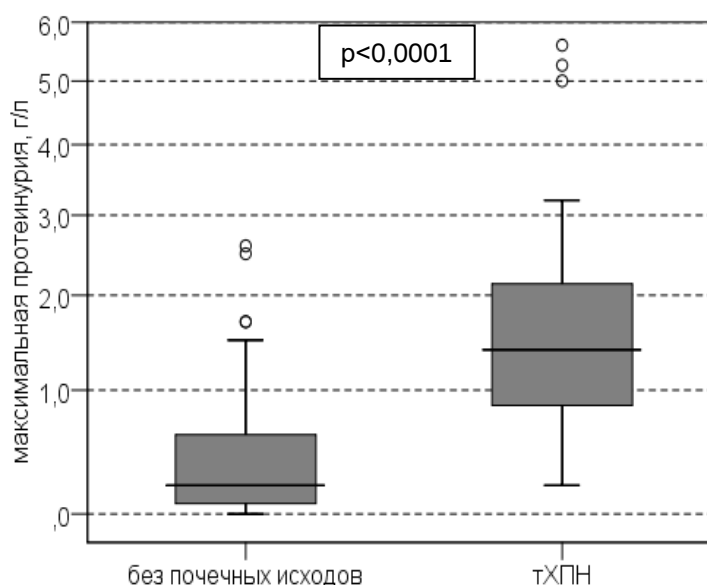


Рисунок 11. Сравнение максимальной протеинурии у мужчин с тХПН и мужчин без тХПН (степенная шкала)

Медиана рСКФ на момент первой регистрации поражения почек была ниже в группе мужчин с тХПН (24,7 (16,6; 59,1) мл/мин/1,73 м²), чем в группе мужчин без тХПН (101,2 (83,0; 115,5) мл/мин/1,73 м², $p < 0,0001$, Рисунок 12). Вторичная АГ достоверно чаще выявлялась в группе мужчин с тХПН (71,4%), чем в группе мужчин без тХПН (9,1%; $p < 0,0001$).

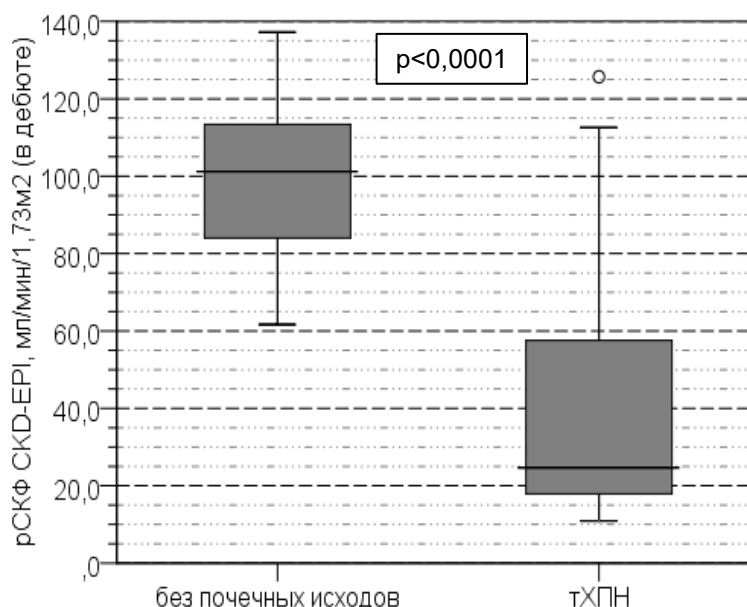


Рисунок 12. Сравнение рСКФ на момент первой регистрации поражения почек у мужчин с тХПН и мужчин без тХПН

На момент проведения исследования среди 112 пациентов с БФ умерли 11 (9,8%) пациентов мужского пола (Рисунок 13). Все умершие пациенты получали лечение ПГ. Медиана срока от начала лечения ПГ до наступления летального исхода составила 32 (6; 67) месяца. Медиана возраста умерших пациентов составила 43 (37; 46) года. Среди всех умерших пациентов только один пациент получал ФЗТ в течение 11 месяцев. Основными причинами летального исхода были внезапная сердечная смерть ($n=9$), ОНМК ($n=1$), осложнение сопутствующего онкологического заболевания ($n=1$).

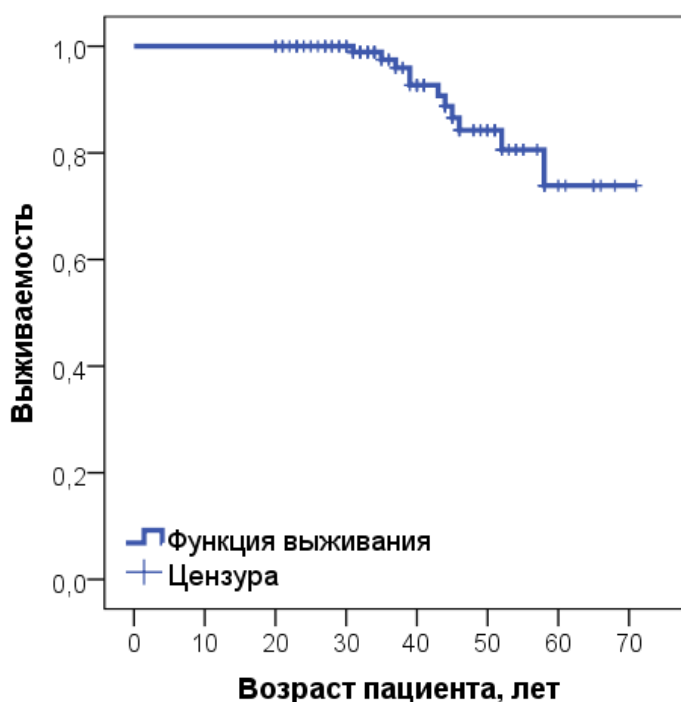


Рисунок 13. Общая выживаемость пациентов с БФ

Заключение

У мужчин поражение почек характеризуется более тяжелым течением с развитием тХПН и летального исхода в молодом возрасте. Развитие тХПН чаще регистрировали среди пациентов мужского пола, со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², с наличием вторичной АГ и более высоким уровнем протеинурии на момент регистрации первого почечного проявления. Летальный исход регистрировали только среди пациентов, получавших лечение ПГ. Наиболее частыми причинами смерти были сердечно-сосудистые осложнения. Для улучшения прогноза заболевания не только у пациентов, но и у их родственников важна ранняя диагностика БФ и проведение семейного скрининга.

3.4 Значение специфических биомаркеров БФ как факторов, ассоциированных с тяжестью почечного повреждения

3.4.1 Взаимосвязь активности АГАЛ в сухих пятнах крови и типов мутаций гена GLA с показателями почечного повреждения

У большинства пациентов с поражением почек (92,8%) уровень АГАЛ в сухих пятнах крови был снижен (Таблица 11).

Основной причиной БФ были миссенс мутации гена GLA (67,3%), которые несколько чаще выявлялись у мужчин, чем у женщин, однако различия не достигали статистически значимого уровня (Таблица 11). Нонсенс мутации определялись у третьей части женщин и у десятой части мужчин, различия были статистически значимы (Таблица 11). Делеции обнаружены у 14,3% пациентов с одинаковой частотой у мужчин и женщин (Таблица 11).

Таблица 11. Частота выявления сниженной активности АГАЛ в сухих пятнах крови и типов мутаций гена GLA у пациентов с БФ

Показатели	Все (n=98)	Мужчины (n=68)	Женщины (n=30)	Достоверность различий
Сниженная активность АГАЛ, n (%)	77/83 (92,8)	60/60 (100)	17/23 (73,9)	<0,0001
Тип мутации гена GLA				
Миссенс, n (%)	66 (67,3)	50 (73,5)	16 (53,3)	0,063
Нонсенс, n (%)	18 (18,4)	8 (11,8)	10 (33,3)	0,021
Делеция, n (%)	14 (14,3)	10 (14,7)	4 (13,3)	1,0

У всех мужчин активность АГАЛ в сухих пятнах крови была снижена.

Среди женщин с поражением почек, у которых известна активность фермента (n=23), у 6 пациенток уровень АГАЛ в сухих пятнах крови был в пределах нормальных значений. Все женщины с нормальной активностью АГАЛ имели классические проявления БФ. Значение альбуминурии на момент обследования было несколько выше среди женщин со сниженной активностью АГАЛ в сухих пятнах крови, чем среди женщин, у которых активность фермента была нормальной, однако различия были статистически не значимы (Таблица 12). Уровень сывороточного креатинина и рСКФ не различались среди пациенток с нормальной и сниженной активностью АГАЛ в сухих пятнах крови (Таблица 12).

Таблица 12. Значения альбуминурии и выраженность нарушения функции почек в зависимости от активности АГАЛ в сухих пятнах крови среди женщин с БФ

Показатели	Все (n=23)	АГАЛ снижена (n=17)	АГАЛ норма (n=6)	Достоверность различий
Альбуминурия, мг/сут	118,0 (58,0; 271,0)	256,0 (82,5; 398,0)	103,2 (51; 195,1)	0,098
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	78,0 (70,5; 87,5)	77,2 (68,9; 89,1)	78,9 (74,4; 97,7)	0,609
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,0 (61,2; 99,0)	78,0 (60,1; 104,9)	79,6 (56,1; 92,6)	0,919

Среди 68 мужчин с поражением почек не было выявлено различий в концентрации сывороточного креатинина и рСКФ в зависимости от типа мутаций гена GLA. При этом среди 40 мужчин, не получавших на момент обследования лечение ПГ, уровень протеинурии был выше у пациентов с нонсенс мутациями, чем у пациентов с делециями, однако различия не достигали статистической значимости (Таблица 13).

Таблица 13. Значения протеинурии и выраженность нарушения функции почек в зависимости от типа мутаций гена GLA среди мужчин с БФ

Группа пациентов	Миссенс (1) n=50	Нонсенс (2) n=8	Делеция (3) n=10	Достоверность различий
Протеинурия, г/сут	0,39 (0,09; 1,12)* n=30	0,44 (0,39; 1,02)* n=4	0,29 (0,12; 0,84)* n=6	p ₁₋₂ =0,352 p ₁₋₃ =0,581 p ₂₋₃ =0,095
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	110,6 (80,9; 731)	717,1 (97,5; 1057)	104,8 (86,2; 656,3)	p ₁₋₂ =0,135 p ₁₋₃ =0,930 p ₂₋₃ =0,220
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	73,2 (7,8; 110,2)	7,3 (4,6; 86,7)	83,9 (7,8; 101,8)	p ₁₋₂ =0,127 p ₁₋₃ =0,810 p ₂₋₃ =0,147

Примечание: *исключено 28 пациентов, получавших на момент обследования лечение ПГ; с учетом коррекции на множественные сравнения (поправка Бонферрони) различия достоверны при p<0,017

Среди 30 женщин с поражением почек не было выявлено различий в уровне альбуминурии, концентрации сывороточного креатинина и рСКФ в зависимости от типа мутаций гена GLA (Таблица 14).

Таблица 14. Значения альбуминурии и выраженность нарушения функции почек в зависимости от типа мутаций гена GLA среди женщин с БФ

Группа пациентов	Миссенс (1) n=16	Нонсенс (2) n=10	Делеция (3) n=4	Достоверность различий
Альбуминурия, мг/сут	167,2 (60,5; 351,5)	118,2 (69,3; 325,2)*	80,6 (46; 138,3)	$p_{1-2}=0,820$ $p_{1-3}=0,249$ $p_{2-3}=0,412$
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	78,4 (67,9; 85,0)	76,9 (68,2; 115,6)	80,7 (76,2; 99,1)	$p_{1-2}=0,586$ $p_{1-3}=0,494$ $p_{2-3}=0,733$
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	80,0 (68,1; 102,3)	76,2 (47,2; 103,5)	77,5 (57,6; 87,6)	$p_{1-2}=0,310$ $p_{1-3}=0,385$ $p_{2-3}=0,945$

Примечание: *исключена 1 пациентка, получавшая на момент обследования лечение ПГ; с учетом коррекции на множественные сравнения (поправка Бонферрони) различия достоверны при $p<0,017$

Мы не выявили различий в частоте типов мутаций гена GLA в группе пациентов с тХПН и в группе пациентов без тХПН (Таблица 15).

Таблица 15. Частота выявления различных типов мутаций гена GLA у пациентов с тХПН и у пациентов без тХПН

Показатели	Есть тХПН (n=36)	Без тХПН (n=62)	Достоверность различий
Тип мутации гена GLA			
Миссенс, n (%)	26 (72,2)	40 (64,5)	0,506
Нонсенс, n (%)	7 (19,4)	11 (17,7)	1,0
Делеция, n (%)	3 (8,3)	11 (17,7)	0,244

Далее представляем клиническое наблюдение семьи с мутацией N215S, которая по данным литературы обычно ассоциируется с поздним «кардиальным фенотипом» БФ.

У пациента Б. в 2003 г. (18 лет) впервые выявлена протеинурия и повышение уровня сывороточного креатинина (медицинская документация утеряна). В последующем не обследовался.

С 2009 г. стал отмечать эпизоды повышения АД до 160/90 мм рт.ст., однако антигипертензивную терапию не получал. При обследовании по месту жительства сохранялась протеинурия, гиперкреатининемия.

В 2013 г. в связи с персистирующей протеинурией по месту жительства была выполнена биопсия почки с применением световой микроскопии, которая оказалась неинформативной. Был диагностирован хронический гломерулонефрит, по поводу чего начато лечение азатиоприном в дозе 100 мг/сут.

С 2014 г. (29 лет) отмечено прогрессирующее снижение функции почек (креатинин 293 мкмоль/л, рСКФ по формуле CKD-EPI 23,8 мл/мин/1,73 м²).

С января 2016 г. (31 год) в связи с нарастанием азотемии начато лечение ПГ. В июле 2016 г. при проведении скрининга среди гемодиализных отделений у пациента была обнаружена мутация гена GLA N215S, выявлен сниженный уровень АГАЛ и умеренное повышение концентрации lyso-Gl3 в сухих пятнах крови (4,2 нг/л, норма <1,8), что позволило диагностировать БФ.

В августе 2016 г. пациент консультирован в клинике им. Е.М. Тареева. У больного обнаружены признаки умеренной гипертрофии миокарда левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки до 13 мм) и мелкоочаговые изменения белого вещества головного мозга по данным МРТ. Диагноз сформулирован как БФ с поражением почек (ХБП С5д, лечение программным гемодиализом с 28.01.2016), сердца (гипертрофия миокарда), центральной нервной системы (очаги в белом веществе головного мозга).

После установления диагноза БФ пациенту проведено обследование его родственников.

У старшего брата в возрасте 41 года выявлена та же мутация гена GLA, снижение активности АГАЛ и повышение концентрации lyso-Gl3 до 5 нг/мл (норма <1,8). При его обследовании в клинике выявлена незначительная

альбуминурия (до 35,5 мг/сут), сохранная функция почек (pСКФ по формуле CKD-EPI 106,7 мл/мин/1,73 м²), начальная гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки до 11 мм) и единичные мелкоочаговые изменения белого вещества головного мозга по данным МРТ.

У 63-летней матери пробанда также была выявлена мутация гена GLA N215S, сниженная активность АГАЛ, а уровень lyso-Gl3 составил 2,4 нг/мл (норма <1,8). При сборе анамнеза установлено, что у пациентки имелись классические проявления БФ – с детства отмечались нейропатические боли в кистях и стопах. При обследовании в клинике у пациентки выявлено преимущественное поражение сердца (толщина межжелудочковой перегородки до 15 мм, желудочковая экстрасистолия и имплантация кардиовертера-дефибриллятора). Кроме того, у пациентки зарегистрировано начальное снижение функции почек (pСКФ по формуле CKD-EPI 66,7 мл/мин/1,73 м²), альбуминурия до 96 мг/сут и множественное мелкоочаговое поражение белого вещества головного мозга по данным МРТ.

Всем 3 пациентам было рекомендовано начать ФЗТ.

Таким образом, несмотря на существующие данные у том, что мутация N215S ассоциируется с более мягким течением БФ, преимущественным поражением сердца и низким уровнем lyso-Gl3, в обследованной нами семье обнаружена значительная вариабельность клинических проявлений – от развития тХПН в молодом возрасте у пробанда до незначительных симптомов вовлечения почек у его старшего брата.

3.4.2 Взаимосвязь уровня lyso-Gl3 в сухих пятнах крови с показателями почечного повреждения

У большинства пациентов (70,4% из 98) с поражением почек была определена концентрация lyso-Gl3 в сухих пятнах крови, в том числе у 40 мужчин и 29 женщин. Медиана концентрации lyso-Gl3 была достоверно выше у мужчин с поражением почек (88,9 (63; 115,4) нг/мл), чем у женщин с поражением почек (7,6 (5,3; 11) нг/мл; $p < 0,0001$) (Рисунок 14).

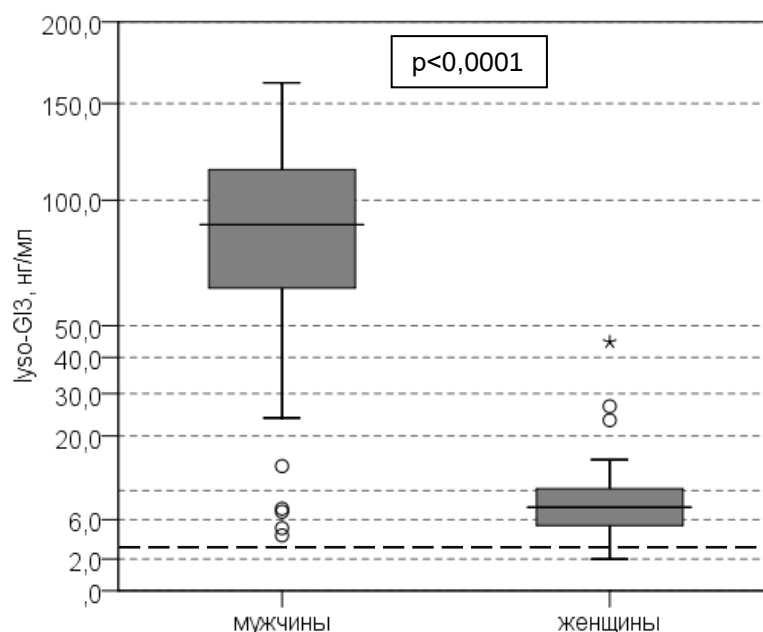


Рисунок 14. Концентрация lyso-Gl3 в сухих пятнах крови у мужчин и женщин с поражением почек (степенная шкала) , пунктирной линией обозначена верхняя граница нормального значения

Концентрация lyso-Gl3 в сухих пятнах крови была выше у пациентов с классическим фенотипом БФ (51,5 (8,2; 94,4) нг/мл), чем у пациентов с почечным фенотипом (5,4 (4,8; 27,9) нг/мл, $p=0,016$). Среди 40 мужчин уровень lyso-Gl3 был выше у пациентов с классическим фенотипом (90,2 (67,7; 116,0) нг/мл; $n=36$), чем у пациентов с почечным фенотипом (6,0 (4,4; 69,6) нг/мл; $n=4$; $p=0,013$). Среди 29 женщин концентрация lyso-Gl3 не различалась у пациенток с классическим (7,8 (5,2; 11,7) нг/мл; $n=27$) и почечным (5,3-5,4 нг/мл; $n=2$; $p=0,315$) фенотипом (Рисунок 15).

Концентрация lyso-Gl3 не различалась у пациентов мужского пола с тХПН (84,8 (52,8; 96,5) нг/мл; $n=20$) и у пациентов мужского пола без тХПН (99,7 (66,5; 121,2) нг/мл; $n=20$; $p=0,253$). При проведении корреляционного анализа среди мужчин мы не выявили взаимосвязей между уровнем lyso-Gl3 в сухих пятнах крови и возрастом ($r_s=-0,161$; $p=0,321$), протеинурией ($r_s=-0,143$; $p=0,525$), уровнем сывороточного креатинина ($r_s=-0,008$; $p=0,964$), pСКФ ($r_s=0,082$; $p=0,629$) и почечной шкалой индекса MSSSI ($r_s=-0,093$; $p=0,566$).

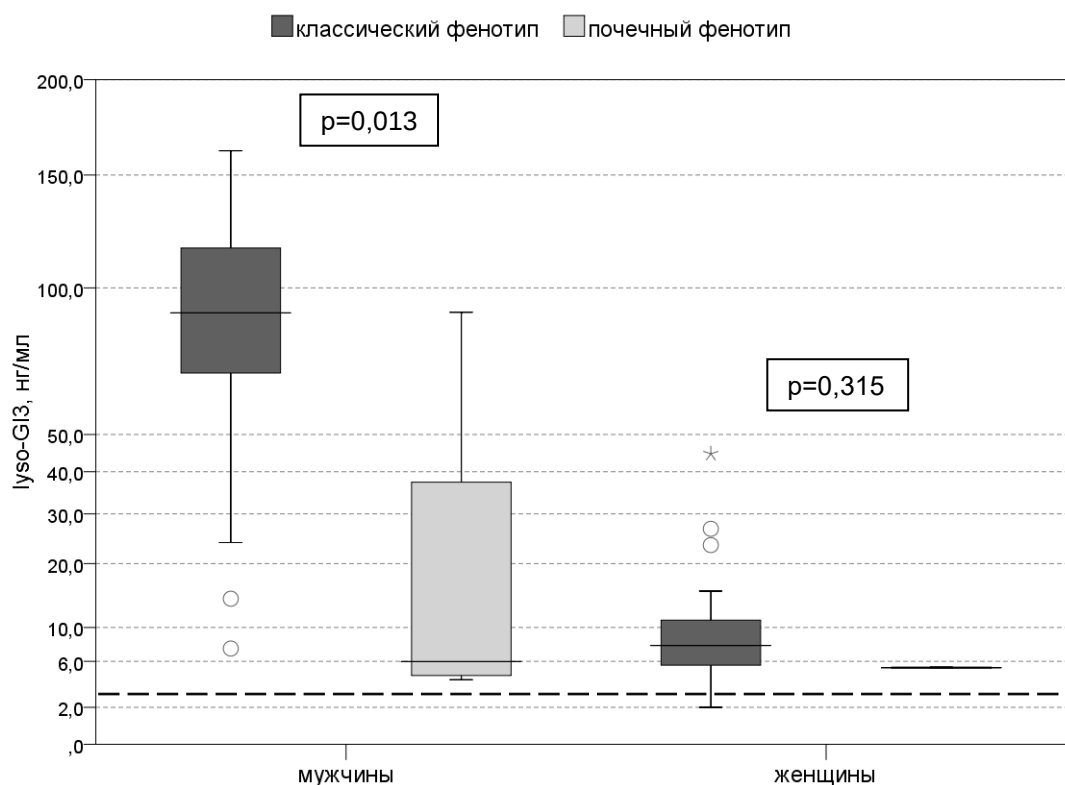


Рисунок 15. Концентрация lyso-Gl3 в сухих пятнах крови у мужчин и женщин с классическим и почечным фенотипом (степенная шкала), пунктирной линией обозначена верхняя граница нормального значения

При разделении мужчин на 2 группы по значению медианы концентрации lyso-Gl3 в сухих пятнах крови уровень альбуминурии, сывороточного креатинина и рСКФ не различались среди пациентов с высокой и низкой концентрацией lyso-Gl3 (Таблица 16).

Таблица 16. Значения альбуминурии и выраженность нарушения функции почек в зависимости от уровня lyso-Gl3 в сухих пятнах крови у мужчин с БФ

Показатели	Все (n=40)	lyso-Gl3 <88,9 нг/мл (n=20)	lyso-Gl3 ≥88,9 нг/мл (n=20)	Достоверность различий
Протеинурия, г/сут	0,4 (0,1; 1,1)	0,4 (0,08; 1,1)	0,67 (0,12; 1,1)	0,722
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	128 (87,5; 805,4)	243,4 (81,9; 842,6)	128 (87,5; 802,7)	0,730
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	56,5 (7,0; 104,2)	43,8 (6,9; 107,9)	56,5 (6,7; 101,7)	0,940

При проведении корреляционного анализа среди женщин мы не выявили взаимосвязей между уровнем lyso-Gl3 в сухих пятнах крови и возрастом ($r_s=0,009$; $p=0,969$), альбуминурией ($r_s=0,255$; $p=0,208$), уровнем сывороточного креатинина ($r_s=-0,075$; $p=0,699$), pСКФ ($r_s=0,079$; $p=0,685$) и почечной шкалой индекса MSSI ($r_s=0,266$; $p=0,163$).

Женщины были разделены на 2 группы по значению медианы концентрации lyso-Gl3 в сухих пятнах крови. Уровень альбуминурии был выше у пациенток с более высокой концентрацией lyso-Gl3, однако различия не достигали статистически значимого уровня (Таблица 17).

Таблица 17. Значения альбуминурии и выраженность нарушения функции почек в зависимости от уровня lyso-Gl3 в сухих пятнах крови у женщин с БФ

Показатели	Все (n=29)	lyso-Gl3 <7,6 нг/мл (n=13)	lyso-Gl3 ≥7,6 нг/мл (n=16)	Достоверность различий
Альбуминурия, мг/сут	130,6 (66,5; 285,2)	96,1 (57,4; 143,0)	191,3 (69,6; 378)	0,198
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	78,3 (70,9; 89,3)	79,6 (75,5; 90,6)	77,8 (61,9; 90,9)	0,449
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,0 (60,6; 99,9)	77,1 (62,1; 85,0)	78,5 (59,9; 109,4)	0,249

Заключение

Таким образом, мы не выявили убедительных данных, свидетельствующих о влиянии активности АГАЛ, типа мутации гена GLA и уровня lyso-Gl3 на клиническое течение поражения почек при БФ. Более того, среди родственников с одной и той же мутацией гена GLA клинические проявления БФ могут значительно варьировать.

3.5 Влияние поражения почек на общий прогноз заболевания

3.5.1 Влияние почечного поражения, оцененного по индексу MSSI, на течение БФ

На момент обследования величина индекса тяжести БФ (MSSI) определена у 95 пациентов с поражением почек (Таблица 18).

Таблица 18. Значение индексов MSSI и MSSI renal у пациентов с поражением почек на момент обследования

Показатель	Все (n=95)	Мужчины (n=66)	Женщины (n=29)	Достоверность различий
Индекс MSSI, n (%)				
<20	33 (34,7)	15 (22,7)	18 (62,1)	<0,0001
20-40	42 (44,2)	31 (47,0)	11 (37,9)	0,503
>40	20 (21,1)	20 (30,3)	0	<0,0001
Индекс MSSI, балл	25,0 (16,0; 38,0)	29,0 (20,0; 41,0)	16,0 (12,0; 25,5)	<0,0001
MSSI renal, % от MSSI	33,3 (22,2; 44,4)	39,6 (23,3; 44,6)	26,7 (22,2; 36,7)	0,112

Значение индекса MSSI среди пациентов с поражением почек было достоверно выше у мужчин, чем у женщин (Рисунок 16). У большинства мужчин отмечена средняя степень тяжести БФ, а более чем у половины женщин – легкая степень тяжести (Таблица 18). Величина индекса MSSI среди пациентов без тХПН (n=62), не различалась у мужчин и женщин и составила 18,0 (13,0; 25,3) баллов (p=0,27).

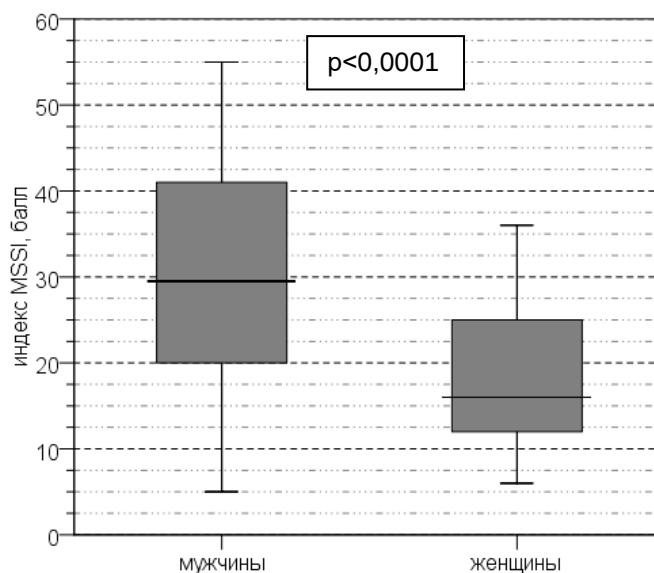


Рисунок 16. Значения индекса MSSI у мужчин и женщин на момент обследования

Среди пациентов мужского пола индекс MSSI был выше в группе с тХПН (41,0 (38,0; 43,5) балла), чем в группе без тХПН (20,0 (15,5; 25,5) баллов,

$p < 0,0001$, Рисунок 17). У большинства мужчин с тХПН отмечено тяжелое течение БФ, а у мужчин без тХПН отмечали легкую и среднюю тяжесть заболевания.

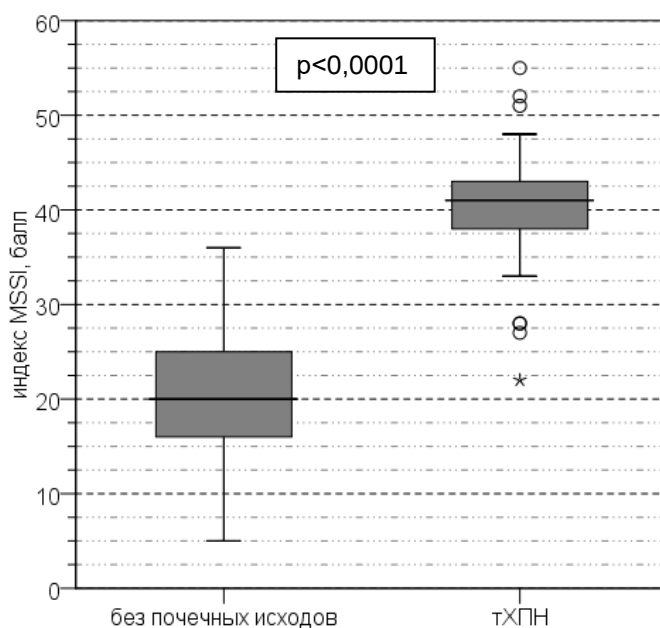


Рисунок 17. Значения индекса MSI у мужчин с тХПН и без тХПН

Величина скорректированного по полу и возрасту индекса MSI (ari-MSI) также была достоверно выше в группе пациентов с тХПН (20,0 (16,3; 23,9) баллов), по сравнению с величиной ari-MSI в группе пациентов без тХПН (4,5 (-1,5; 8,7) баллов, $p < 0,0001$, Рисунок 18).

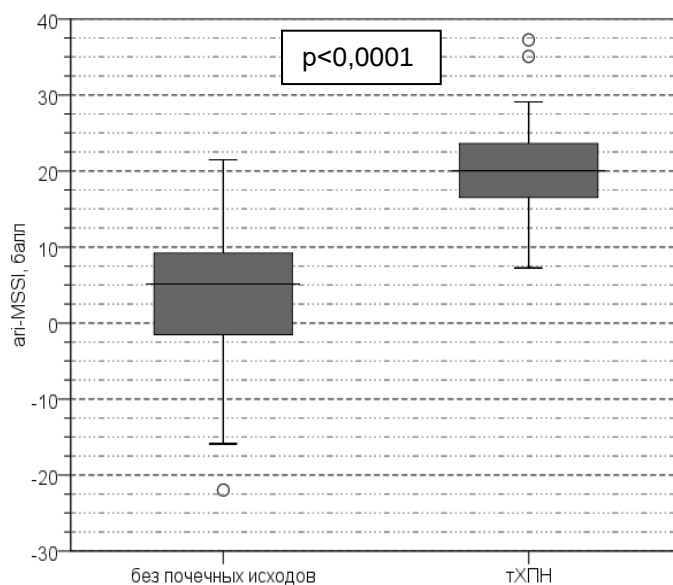


Рисунок 18. Значения индекса ari-MSI у пациентов с тХПН и пациентов без тХПН

Поражение почек (MSSI renal) внесло в суммарное значение индекса MSSI значительный вклад, который достигал 33,3% (22,2; 44,4). Вклад MSSI renal, в общее значение индекса MSSI был выше у мужчин, чем у женщин, однако различия между группами не достигали статистически значимого уровня (Таблица 18). Вклад поражения почек был наибольшим у пациентов с тяжелым течением БФ (Рисунок 19).

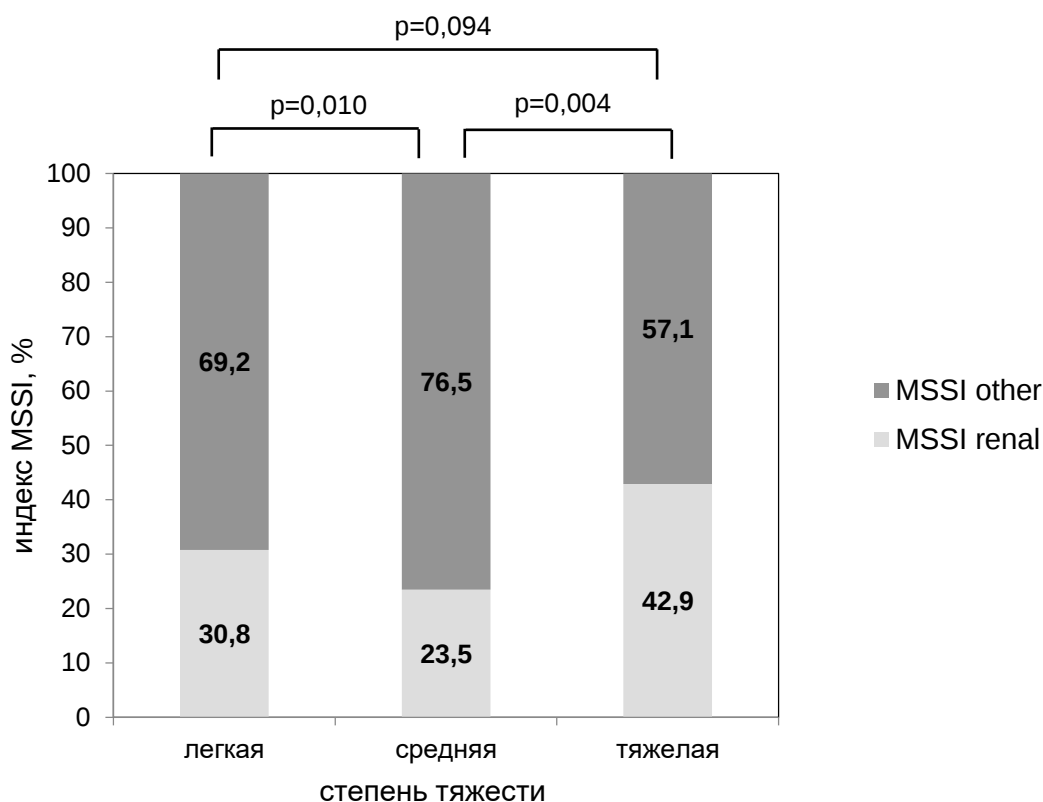


Рисунок 19. Вклад почечной шкалы индекса MSSI в общее значение индекса у пациентов с БФ

3.5.2 Факторы, ассоциированные с развитием жизнеугрожающих осложнений БФ

К моменту обследования наличие комбинированной конечной точки (почечные, кардиальные и цереброваскулярные осложнения) зарегистрировано у 50 из 112 пациентов (Таблица 19).

Таблица 19. Частота развития комбинированной конечной точки (почечные, кардиальные и цереброваскулярные осложнения) у пациентов с БФ

Показатель	Все (n=112)	Мужчины (n=72)	Женщины (n=40)	Достоверность различий
Комбинированная конечная точка [§] , n (%)	50 (44,6)	41 (56,9)	9 (22,5)	0,001
Почечный исход (тХПН), n (%)	36 (32,1)	35 (48,6)	1 (2,5)	<0,0001
Кардиальный исход (клинически значимые аритмии), n (%)	12 (10,7)	7 (9,7)	5 (12,5)	0,752
Цереброваскулярный исход (ОНМК/ТИА), n (%)	19 (17,0)	15 (20,8)	4 (10,0)	0,192

Примечания: §у одного пациента могло регистрироваться более одного исхода

Из 50 пациентов с зарегистрированными неблагоприятными событиями у 32 (64%) больных первым осложнением была тХПН, у 12 (24%) – цереброваскулярные и у 6 (12%) – кардиальные события. Медиана возраста наступления первого жизнеугрожающего осложнения БФ составила 39 (32; 49) лет. У мужчин первое осложнение БФ наступило на 11 лет раньше, чем у женщин, однако различия были статистически не значимы (38 (32; 45) лет и 49 (27,5; 62) лет, соответственно, $p=0,125$).

Жизнеугрожающие осложнения чаще развивались среди мужчин, чем среди женщин. В группе пациентов с жизнеугрожающими осложнениями по сравнению с группой пациентов без осложнений зарегистрирован более старший возраст пациентов, более высокая концентрация lyso-Gl3 в сухих пятнах крови, более высокий уровень протеинурии за все время течения заболевания, а также более низкая рСКФ на момент первой регистрации поражения почек (Таблица 20). Мы не выявили различий в частоте выявления типов мутаций гена GLA и классического фенотипа в группе пациентов с осложнениями БФ по сравнению с группой пациентов без осложнений БФ (Таблица 20).

Таблица 20. Сравнительная характеристика группы пациентов с жизнеугрожающими осложнениями БФ и группы пациентов без осложнений

Показатель	Исход (любой) + (n=50)	Исход (любой) – (n=62)	Достоверность различий
Возраст, лет	43,0 (33,8; 50,3)	32,5 (27,0; 43,0)	0,001
Мужчины, n (%)	41 (82,0)	31 (50,0)	0,001
ФЗТ на момент обследования, n (%)	11 (22,0)	7 (11,3)	0,195
Уровень lyso-Gl3, нг/мл	60,9 (12,9; 93,4)	8,7 (5,1; 80,5)	0,005
Тип мутации гена GLA, n (%)			
Миссенс	36 (72,0)	40 (64,5)	0,423
Нонсенс	8 (16,0)	10 (16,1)	1,0
Делеция	5 (10,0)	10 (16,1)	0,411
Дупликация	1 (2,0)	2 (3,2)	1,0
Классический фенотип, n (%)	47 (94,0)	52 (83,9)	0,139
Первый установленный признак, n (%)			
pСКФ<90 мл/мин/1,73м ²	29 (58,0)	19 (30,6)	0,004
pСКФ<60 мл/мин/1,73м ²	22 (44,0)	1 (1,6)	<0,0001
Протеинурия >0,3 г/л	29 (58,0)	19 (30,6)	0,004
Протеинурия < 0,3 г/л	9 (18,0)	30 (48,4)	0,001
Протеинурия за все время, n (%)	37 (74,0)	23 (37,1)	<0,0001
Максимальная протеинурия, г/л	0,86 (0,19; 1,9)	0,09 (0; 0,3)	<0,0001

Дальнейший анализ мы проводили отдельно у мужчин и женщин.

Среди мужчин концентрация lyso-Gl3 в сухих пятнах крови не различалась в группе с исходами БФ и в группе без исходов БФ (87,6 (52,3; 116,0) нг/мл и 85,7 (63,0; 113,0) нг/мл, соответственно, p=0,865; Рисунок 20).

В группе женщин с исходами БФ концентрация lyso-Gl3 в сухих пятнах крови была достоверно выше (11,8 (6,8; 23,5) нг/мл), чем в группе женщин без исходов БФ (6,8 (4,5; 9,1) нг/мл; p= 0,035; Рисунок 20).

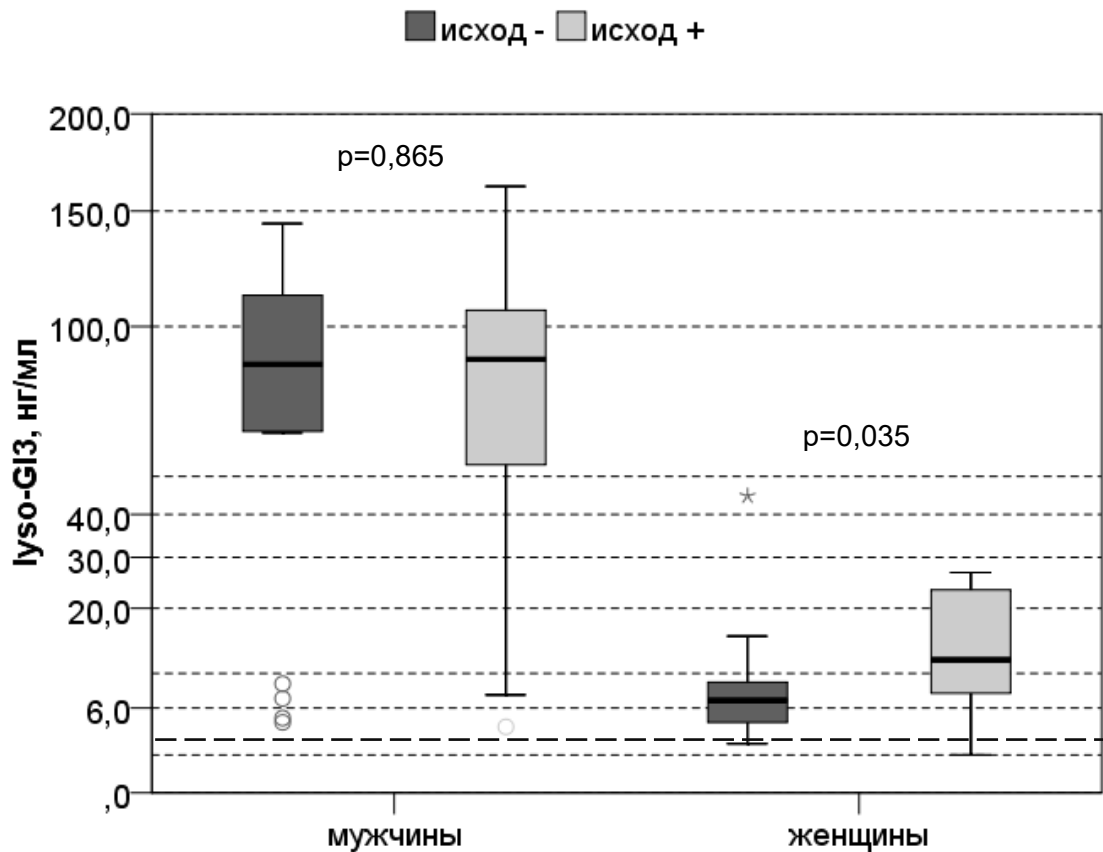


Рисунок 20. Концентрация lyso-Gl3 в сухих пятнах крови у мужчин и женщин с исходами БФ и без исходов БФ (степенная шкала), пунктирной линией обозначена верхняя граница нормального значения

В группе мужчин с исходами БФ рСКФ на момент первой регистрации поражения почек была ниже (54,7 (19,9; 90,2) мл/мин/1,73м²), чем в группе мужчин без исходов БФ (100,5 (86,7; 114,5) мл/мин/1,73м²; p=0,001; Рисунок 21).

В группе женщин с исходами БФ концентрация lyso-Gl3 в сухих пятнах крови была ниже (60,6 (39,2; 79,6) нг/мл/1,73м²), чем в группе женщин без исходов БФ (81,2 (76,6; 103,7) нг/мл/1,73м²; p= 0,018; Рисунок 21).

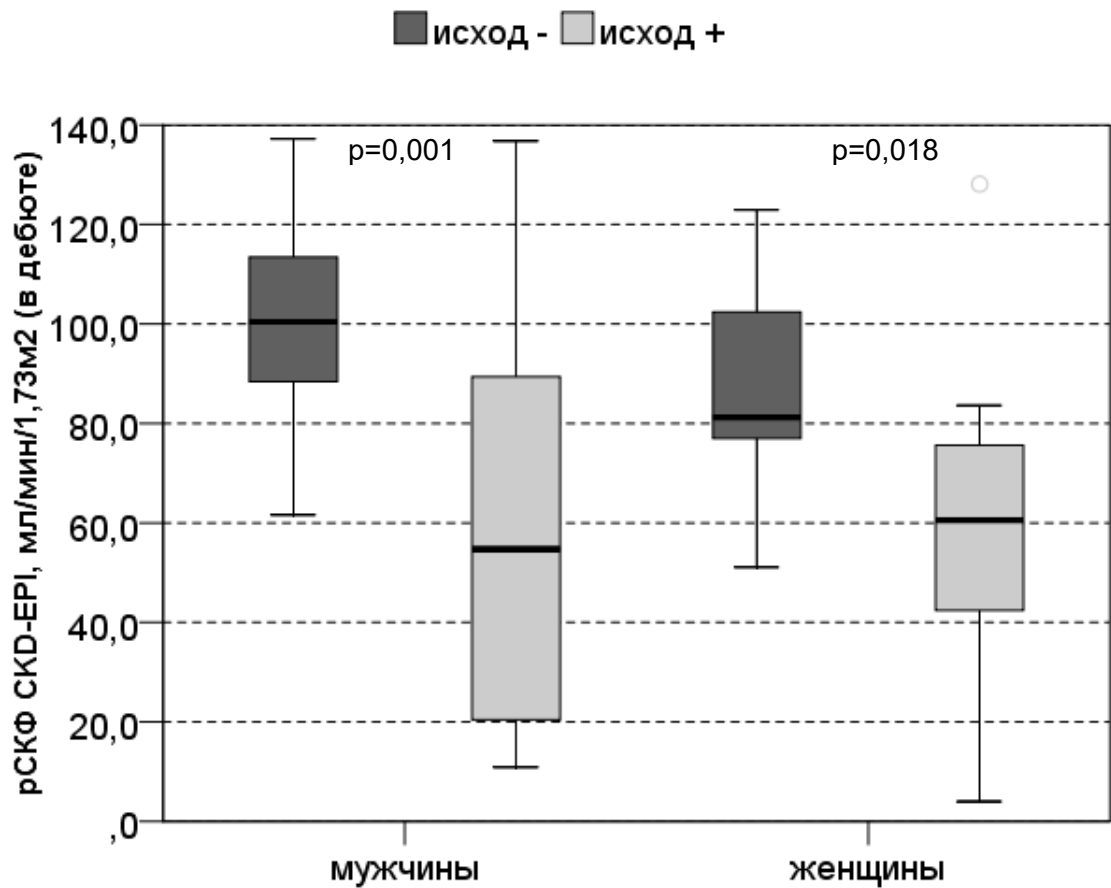


Рисунок 21. Величина рСКФ на момент первой регистрации поражения почек у мужчин и женщин с исходами БФ и без исходов БФ

В группе мужчин с исходами БФ величина максимальной протеинурии была выше (1,1 (0,5; 2,0) г/л), чем в группе мужчин без исходов (0,14 (0,06; 0,6); $p<0,0001$; Рисунок 22).

Величина максимальной протеинурии не различалась в группе женщин с исходами БФ и в группе женщин без исходов БФ (0,15 (0,03; 0,47) г/л и 0,05 (0; 0,10) г/л, соответственно, $p=0,138$; Рисунок 22).

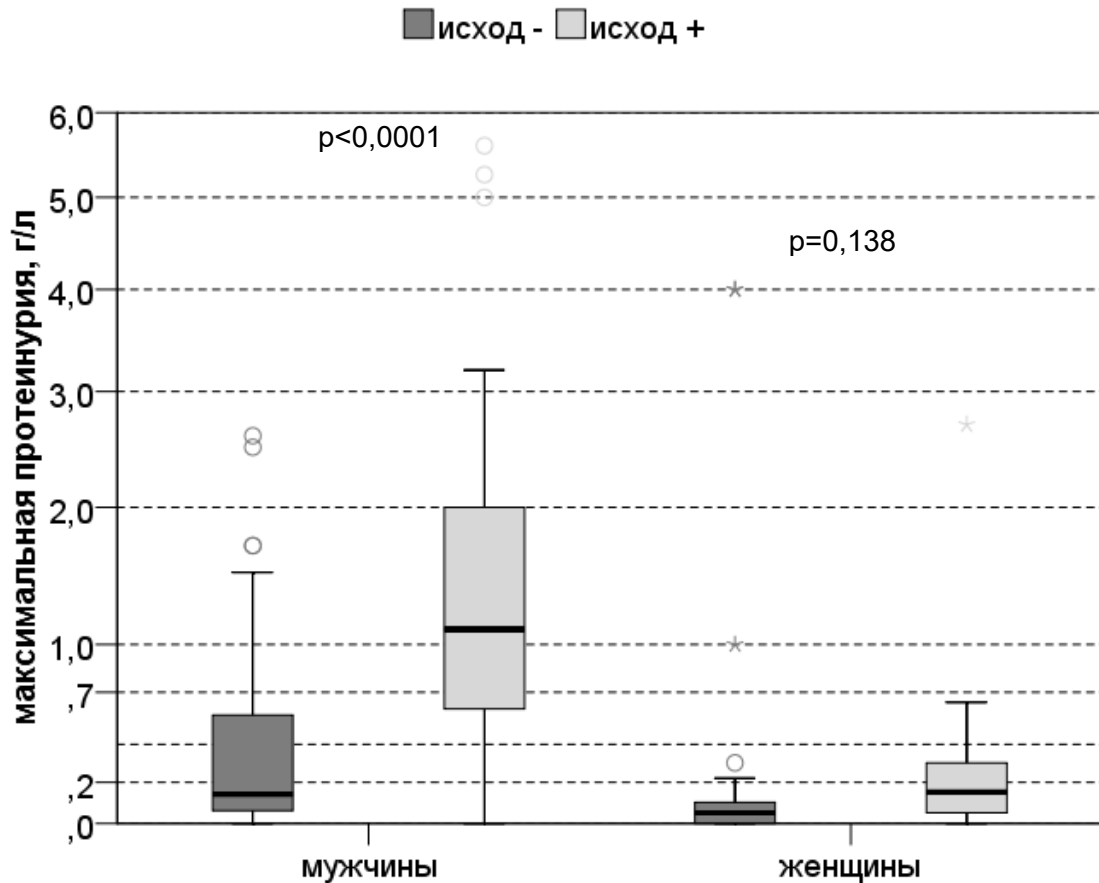


Рисунок 22. Величина максимального уровня протеинурии у мужчин и женщин с исходами БФ и без исходов БФ

При оценке методом Каплана-Майера срок до развития первого жизнеугрожающего осложнения был достоверно ниже среди мужчин, чем среди женщин (Рисунок 23); у пациентов, у которых снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² было первым установленным симптомом вовлечения почек (Рисунок 24); у пациентов с наличием протеинурии более 0,3 г/л за все время течения нефропатии (Рисунок 25).

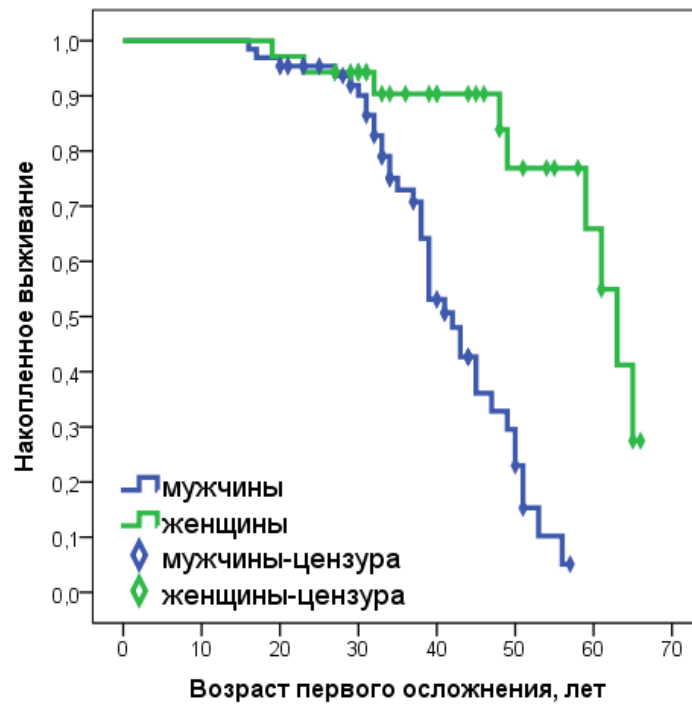


Рисунок 23. Возраст первого осложнения (комбинированной конечной точки) в зависимости от пола (Log Rank (mantel-Cox) $\chi^2=23,034$, df 1, $p<0,0001$)

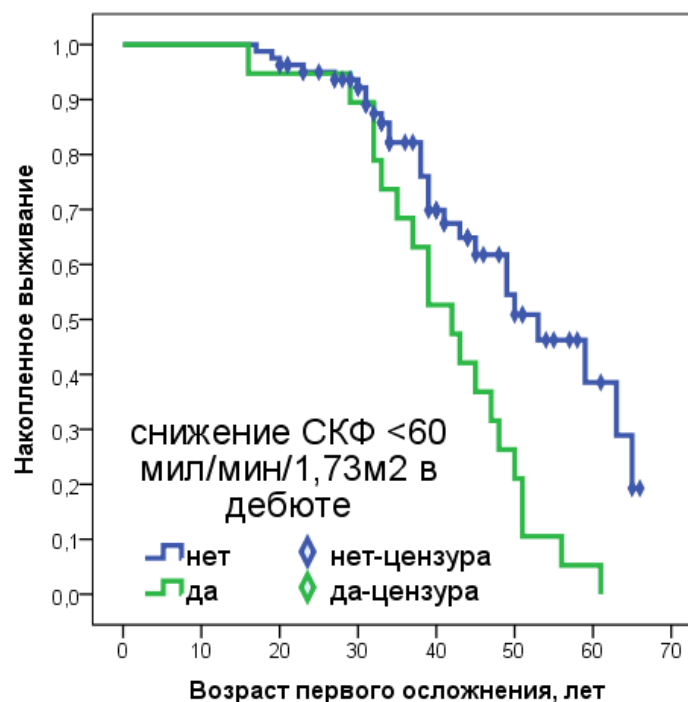


Рисунок 24. Возраст первого осложнения (комбинированной конечной точки) в зависимости от рСКФ на момент первой регистрации вовлечения почек (Log Rank (mantel-Cox) $\chi^2=7,202$, df 1, $p=0,007$)

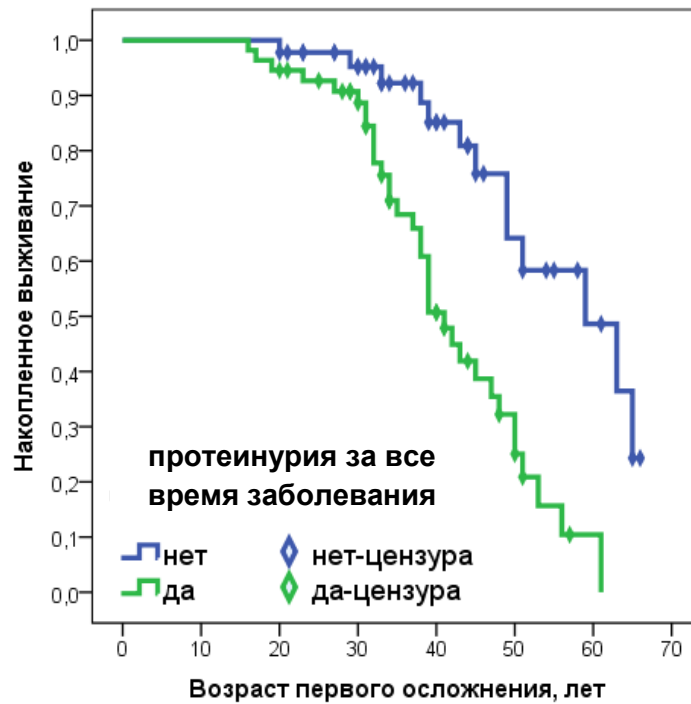


Рисунок 25. Возраст первого осложнения (комбинированной конечной точки) в зависимости от наличия протеинурии $>0,3$ г/л (Log Rank (mantel-Cox) $\chi^2=19,374$, df 1, $p<0,0001$)

В многофакторном регрессионном анализе после коррекции исходных моделей по полу, возрасту и получению на момент обследования ФЗТ ОР развития жизнеугрожающих осложнений повышался при наличии на момент регистрации первого признака вовлечения почек снижения рСКФ менее $90 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ (в 3,9 раз), снижения рСКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ (в 33,5 раза), более высоком уровне протеинурии (в 2,2 раза, Рисунок 26, Таблица 21).

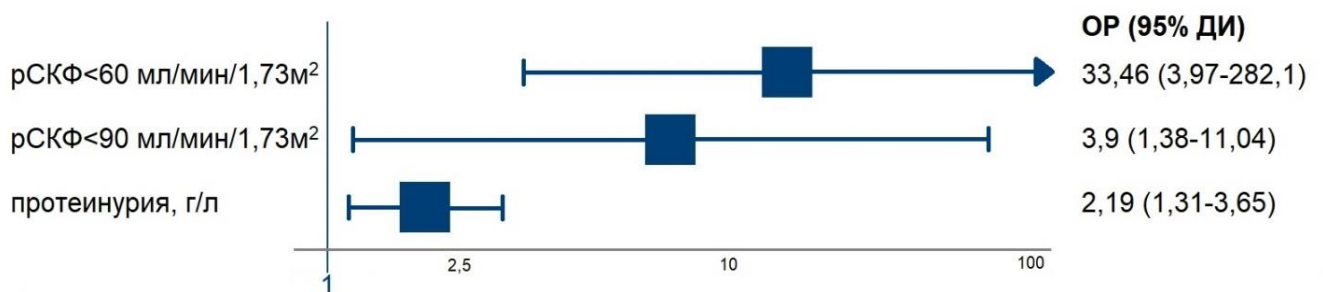


Рисунок 26. Относительный риск развития комбинированной конечной точки у пациентов с БФ в зависимости от уровня протеинурии и рСКФ на момент первой регистрации поражения почек

Таблица 21. Относительный риск развития комбинированной конечной точки в зависимости от выраженности поражения почек

Параметры	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОР (95% ДИ)	Достоверность различий	ОР (95% ДИ)	Достоверность различий	ОР (95% ДИ)	Достоверность различий
рСКФ<90 мл/мин/1,73м ²	3,13 (1,43-6,81)	0,004	3,71 (1,35-10,20)	0,011	3,90 (1,38-11,04)	0,010
Пол			0,07 (0,02-0,25)	<0,0001	0,07 (0,02-0,24)	<0,0001
Возраст			1,07 (1,03-1,12)	0,001	1,08 (1,03-1,13)	0,001
ФЗТ					3,52 (1,02-12,19)	0,047
рСКФ<60 мл/мин/1,73м ²	47,92 (6,15-373,55)	<0,0001	31,24 (3,73-261,77)	0,002	33,46 (3,97-282,10)	0,001
Пол			0,12 (0,04-0,42)	0,001	0,12 (0,03-0,44)	0,001
Возраст			1,06 (1,02-1,11)	0,009	1,08 (1,02-1,13)	0,004
ФЗТ					4,0 (1,09-14,64)	0,036
Максимальная протеинурия, г/л	1,99 (1,27-3,10)	0,003	2,0 (1,24-3,25)	0,005	2,19 (1,31-3,65)	0,003
Пол			0,21 (0,07-0,64)	0,006	0,19 (0,06-0,63)	0,007
Возраст			1,09 (1,04-1,14)	<0,0001	1,1 (1,05-1,16)	<0,0001
ФЗТ					5,44 (1,41-20,97)	0,014

Примечания: Модель 1: коррекция по полу и возрасту; Модель 2: коррекция по полу, возрасту и получению на момент обследования ФЗТ

Уровень lyso-Gl3 ассоциировался с более высоким риском развития осложнений в исходной регрессионной модели (ОР 1,01; 95% ДИ 1,001-1,02, $p=0,033$), однако становился незначимым фактором после коррекции модели по полу и возрасту (ОР 1,003; 95% ДИ 0,99-1,019, $p=0,702$). Классический фенотип БФ (ОР 3,01; 95% ДИ 0,78-11,6, $p=0,109$) и тип мутации гена GLA (ОР 1,41; 95% ДИ 0,63-3,17, $p=0,4$) не оказывали влияния на развитие жизнеугрожающих осложнений (Рисунок 27).

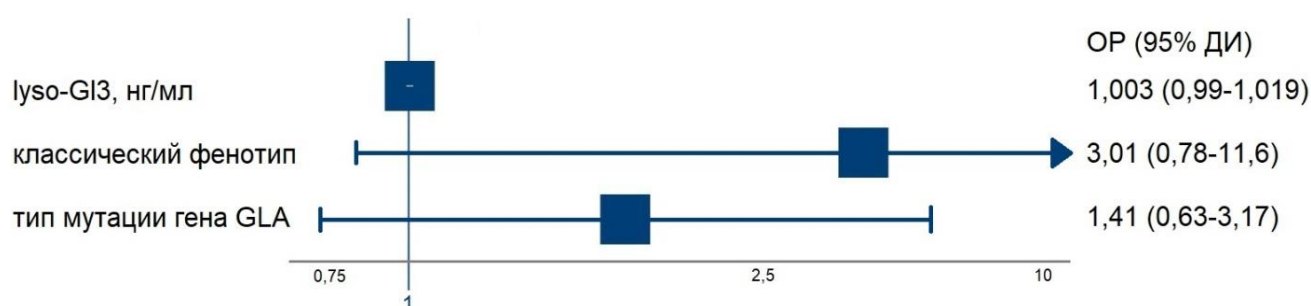


Рисунок 27. Относительный риск развития комбинированной конечной точки у пациентов с БФ в зависимости от уровня lyso-Gl3 в сухих пятнах крови (после коррекции модели по полу и возрасту), фенотипа БФ и типа мутации гена GLA

Заключение

Наиболее тяжелое течение БФ отмечено у мужчин и у пациентов с тХПН. Поражение почек в значительной мере определяет общую тяжесть БФ: вклад почечной шкалы в общий индекс MSSl достигает 42,9%. Снижение рСКФ менее 90 мл/мин/1,73м² (ОР 3,9 (95% ДИ 1,38-11,04)), снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (ОР 33,5 (95% ДИ 3,97-282,1)), более высокий уровень протеинурии (ОР 2,2 (95% ДИ 1,31-3,65)) являются факторами, ассоциированными с развитием жизнеугрожающих осложнений. Тяжесть поражения почек не зависит от активности АГАЛ, типа мутации гена GLA и уровня lyso-Gl3 в сухих пятнах крови; однако высокая концентрация lyso-Gl3 в крови ассоциирована с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений и может влиять на прогноз заболевания в целом.

3.6 Характеристика лечения пациентов с БФ

На момент обследования 17 из 98 пациентов (12 мужчин и 5 женщин) с поражением почек получали ФЗТ в течение 42,0 (23,5; 65,0) месяцев (11 агалсидазой альфа и 6 агалсидазой бета). Пациенты, получавшие ФЗТ, были на 7 лет моложе пациентов, не получавших патогенетического лечения, однако различия были статистически не значимы (34,0 (27,5; 46,0) лет и 41,0 (31,0; 49,5) лет, соответственно, $p=0,128$). Патогенетическую терапию чаще получали пациенты, у которых диагноз был установлен первично на основании клинических проявлений БФ (34,5%), чем пациенты, выявленные с помощью семейного и диализного скринингов (10,1%; $p=0,007$).

Пациенты с тХПН реже получали патогенетическое лечение, чем больные с ХБП 1-4 стадии, однако различия не достигали статистически значимого уровня (11,1% и 21,0%, соответственно, $p=0,275$). Однако следует принять во внимание, что согласно международным рекомендациям у пациентов, получающих ЗПТ, также необходимо начало/продолжение ФЗТ. Основными целями лечения пациентов с тХПН могут быть уменьшение степени выраженности проявлений БФ, оказывающих негативное влияние на качество жизни пациента, таких как нейропатическая боль и сниженное потоотделение, а также снижение риска развития ССО. Далее представлено клиническое наблюдение, иллюстрирующее положительное влияние ФЗТ у пациента, длительное время (более 10 лет) получавшего лечение ПГ.

Пациент М. с раннего детства отмечал жжение кожи в области ладоней при эмоциональных нагрузках, простудных заболеваниях, сниженное потоотделение. Ребенка по этому поводу не обследовали.

В 1994 г. (26 лет) при предоперационном обследовании (остеосинтез по поводу многооскольчатого перелома правого бедра) впервые выявлена протеинурия до 1 г/л, микрогематурия. В последующем нефрологического обследования не проводилось.

С 28 лет пациент стал отмечать головокружение, головную боль, сопровождающуюся повышением АД до 180/100 мм рт.ст. При обследовании по

месту жительства определялась протеинурия до 1,6 г/л, функция почек не известна. С целью уточнения диагноза выполнена нефробиопсия, которая оказалась неинформативной. Проводилась терапия эналаприлом в дозе 5 мг/сут, преднизолоном в дозе 50 мг/сут без значимого эффекта в отношении протеинурии и АД.

В 1997 г. (29 лет) при обследовании в НИИ нефрологии СПбГМУ им. И.П.Павлова, отмечено нарастание суточной протеинурии до 2,6 г, снижение азотовыделительной функции почек (медицинская документация утеряна). По данным электрокардиографии выявлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. При сборе анамнеза выяснилось, что родной брат пациента умер от осложнений ХПН. Высказано предположение о наличии наследственного заболевания, в связи с чем проведена повторная нефробиопсия с использованием электронной микроскопии. По данным морфологического исследования биоптатов почки выявлены характерные для БФ изменения – наличие в подоцитах множества миелиноподобных структур. Возможность проведения молекулярно-генетического исследования, а также получения ФЗТ на тот момент отсутствовала.

С 2001 г. (33 года) отмечено прогрессирующее снижение функции почек (креатинин 290 мкмоль/л, мочевины 7,6 ммоль/л, рСКФ по формуле СКD-EPI 23,4 мл/мин/1,73 м²). В связи с нарастанием азотемии 06.05.2006 г. начато лечение ПГ на базе Мариинской больницы. При проведении всероссийского скрининга среди отделений гемодиализа у пациента выявлено снижение активности АГАЛ до 5,4 нМ/мг/час (норма 26,20-93,80) и обнаружена мутация гена GLA R301L в гомозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз БФ.

В 2009-2010 гг. пациенту проводили ФЗТ препаратом агаласидазы бета, которая затем была прервана из-за отсутствия препарата в РФ. С 2011 г после прекращения ФЗТ пациент отметил нарастание нейропатической боли, снижение чувствительности нижних конечностей до уровня коленных суставов,

появление ангиокератомы дистальной фаланги I пальца правой стопы, снижение слуха.

С 2015 г. возобновлена ФЗТ агалсидазой бета (фабразим) в дозе 1 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели, инфузии проводили до процедуры гемодиализа (№18), затем во время процедуры гемодиафильтрации. Переносимость препарата удовлетворительная.

В октябре 2017 г. пациент впервые госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева. В результате лечения отметил улучшение потоотделения, уменьшение выраженности нейропатической боли, уменьшение ангиокератомы, АД стабилизировалось в пределах 130/90 мм.рт.ст. При обследовании офтальмологом выявлена катаракта Фабри. По данным МРТ головного мозга обнаружены единичные очаговые изменения белого вещества, при МРТ сердца – выраженная симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, участки интрамиокардиального фиброза в базальном переднебоковом сегменте, митральная и трикуспидальная регургитация 2 ст. Диагноз сформулирован как БФ с поражением почек (ХБП С5d, лечение программным гемодиализом с 06.05.2006, кисты почек), сердца (гипертрофия миокарда, участки фиброза), центральной нервной системы (микроангиопатия), периферической нервной системы (нейропатическая боль), кожи (ангиокератома), органа зрения (катаракта Фабри), органа слуха (нейросенсорная тугоухость слева), гипогидрозом. Пациенту рекомендовано продолжить ФЗТ пожизненно в прежнем объеме.

Семейный анамнез: дед умер в 35 лет от заболевания сердца (со слов пациента), брат умер в возрасте 32 лет от осложнений тХПН, родная дочь, две сестры, племянник и племянница – БФ, генетически подтвержденная (Рисунок 28).

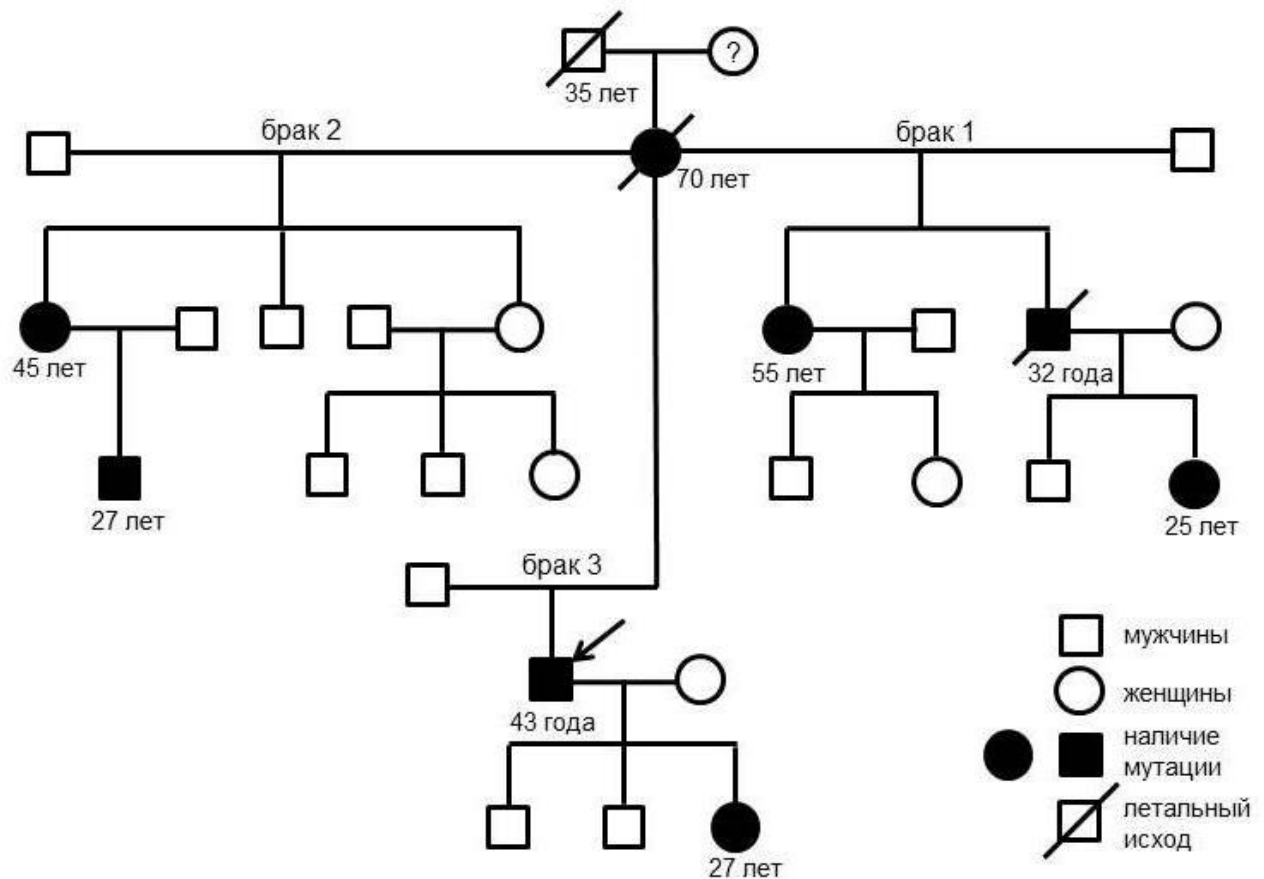


Рисунок 28. Генеалогическое дерево семьи пациента М. (пробанд указан стрелкой)

Клиническое наблюдение демонстрирует важность непрерывного проведения ФЗТ у пациентов с тХПН, поскольку лечение может оказывать положительное действие на другие проявления БФ, такие как нейропатическая боль и сниженное потоотделение, а также уменьшать риск развития жизнеугрожающих осложнений. Кроме того, на основании представленного генеалогического древа необходимо подчеркнуть важность проведения семейного скрининга для раннего выявления БФ у родственников. Учитывая Х-сцепленный характер наследования заболевания, у пробандов мужского пола необходимо обследовать всех родственников по женской линии, у пробандов женского пола необходимо обследовать родственников как по женской, так и по мужской линии.

Нефропротективное лечение получали 17 (20,5%) пациентов. До установления диагноза БФ потребность в регулярном приеме НПВП (чаще 2 раз в неделю) для уменьшения боли в кистях и стопах была отмечена у 13 (13,8%)

пациентов с поражением почек. После установления диагноза БФ прием препаратов для лечения нейропатической боли рекомендован 19 (20,2%) пациентам. Представляем клиническое наблюдение, иллюстрирующее важность ранней диагностики БФ для минимизации неблагоприятного воздействия на функцию почек патогенетически необоснованной терапии.

Пациент Б. с 14 лет стал отмечать высыпания на коже живота, а также абдоминалгии, не связанные с приемом пищи и проходящие после приёма НПВП.

В 1993 г. (18 лет) во время службы в вооружённых силах развился эпизод лихорадки. При обследовании выявлена эритроцитурия, протеинурия. Состояние было расценено как геморрагический васкулит, лечение не проводилось. В дальнейшем пациент анализы не контролировал. По поводу боли в животе регулярно принимал НПВП с кратковременным эффектом.

В 2007 г. (32 года) к описанным жалобам присоединилось онемение рук, артралгии, приходящая потеря слуха. Сохранились эритроцитурия (4100 клеток в 1 мл), протеинурия (1,6-3,9 г/л), повышение острофазовых показателей (СОЭ 55 мм/ч, СРБ 2,5N). При обследовании по месту жительства состояние было расценено как обострение геморрагического васкулита, по поводу чего была начата иммуносупрессивная терапия (пероральный прием преднизолона, а также сеансы сочетанной «пульс-терапии» преднизолоном и циклофосфамидом). В течение года суммарно введено 11 г циклофосфамида и 14,5 г преднизолона, однако эффекта от терапии не отмечалось.

В 2010 г. пациент впервые госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева. При поступлении выявлялись мелкоточечные темно-красные высыпания на коже живота, спины, груди, плеч, верхней трети бедер, в области паховых складок. Отмечались абдоминалгии, постоянные боли в кистях, стопах, тазобедренных суставах, снижение слуха. Сохранялось повышение острофазовых показателей (СОЭ 58 мм/ч, СРБ 4N)., эритроцитурия до 10000 клеток в 1 мл, протеинурия до 2 г/л, функция почек оставалась сохранной (сывороточный креатинин 85 мкмоль/л, рСКФ по формуле СКD-EPI 101,8 мл/мин/1,73 м²). Исключались системные заболевания. Исследуемые иммунологические маркеры –

криоглобулины, антитела к цитоплазме нейтрофилов, ревматоидный фактор, антитела к кардиолипинам, антитела к бета-2-гликопротеину, антитела к двухспиральной ДНК – были в пределах референсных значений. При исследовании биоптатов прямой кишки гистологических признаков амилоидоза не выявлено. При МРТ тазобедренных суставов диагностирован асептический некроз головки правой бедренной кости. При МРТ сердца отмечена гипертрофия миокарда левого желудочка, при МРТ головного мозга – мелкоочаговые изменения белого вещества. Офтальмологом обнаружена вихревидная кератопатия. Учитывая клинические проявления, отрицательные иммунологические тесты, неэффективность иммуносупрессивной терапии, впервые было высказано предположение о наличии БФ. Проведено молекулярно-генетическое исследование. Выявлена гетерозиготная мутация гена GLA L166V, а также снижение активности АГАЛ в сухих пятнах крови до 4.89 нмоль/пятно*20ч (норма 160 – 2000), что позволило подтвердить диагноз. Окончательный диагноз сформулирован как БФ с поражением почек (ХБП С1 А3), периферической нервной системы (полиневропатия), кожи (ангиокератомы), органа зрения (вихревидная кератопатия, ангиопатия сетчатки), центральной нервной системы (очаговые изменения белого вещества головного мозга, головная боль), сердца (симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка), суставов (артралгии, дефигурация), желудочно-кишечного тракта (абдоминалгии), органа слуха (левосторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость I ст.), гипогидрозом. Пациенту рекомендовано начало ФЗТ.

На момент начала ФЗТ в 2016 г. у пациента сохранялись выраженные акропарестезии, боли в животе, артралгии, требующие ежедневного приема НПВП. Прогрессировало снижение слуха. Персистировали маркеры острофазового воспаления, протеинурия до 4,8 г/сут, эритроцитурия до 8000 клеток в 1 мл. Впервые было отмечено начальное снижение функции почек (сывороточный креатинин 120,2 мкмоль/л, рСКФ по формуле СКD-EPI 65 мл/мин/1,73 м²). С июля 2016 г. пациент начал получать ФЗТ агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг в/в каждые 2 недели. В результате лечения отмечена

положительная динамика в виде уменьшения болей в животе и артралгий. Однако у пациента сохранялись выраженные боли в кистях и стопах, по поводу которых он продолжал ежедневно принимать НПВП.

При повторном обследовании в клинике им. Е.М. Тареева в 2018 г. уровень сывороточного креатинина составил 299,6 мкмоль/л (рСКФ по формуле CKD-EPI 21 мл/мин/1,73 м²), протеинурия до 3,25 г/сут, эритроцитурия до 10000 клеток в 1 мл. С целью уменьшения акропарестезий пациенту назначен противоэпилептический препарат – прегабалин в суточной дозе 150 мг, что позволило отказаться от приема НПВП. Рекомендовано продолжение ФЗТ.

Можно предположить, что у пациента в представленном клиническом наблюдении прогрессирующее снижение функции почек связано не только с течением БФ, но и с неблагоприятным действием регулярного приема НПВП. Снижение потребности в НПВП и благополучное назначение прегабалина дает надежду на некоторое дальнейшее замедление прогрессирования ХПН. Кроме того, необоснованное проведение иммуносупрессивной терапии вследствие неправильно установленного диагноза привело к развитию тяжелых нежелательных явлений в виде асептического некроза головки бедренной кости. Таким образом, данное наблюдение подчеркивает важность ранней корректной диагностики БФ для уменьшения неблагоприятных последствий патогенетически необоснованной терапии.

Заключение

Только пятая часть пациентов на момент обследования получала ФЗТ и нефропротективное лечение. До установления диагноза БФ потребность в регулярном приеме НПВП отмечена у 13,8% пациентов, что могло внести у этих пациентов дополнительный вклад в тяжесть поражения почек. Для минимизации неблагоприятного воздействия на функцию почек патогенетически необоснованного лечения важна ранняя диагностика БФ. Для ранней диагностики заболевания необходимо проведение семейного скрининга с учетом Х-сцепленного типа наследования БФ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты обследования крупной выборки пациентов с БФ (112 пациентов). Размер нашей выборки больных сопоставим с размерами выборок пациентов в других странах. Так, в Японии выявлено 196 пациентов с БФ [119], в Италии – 173 пациента [105], в Корее – 94 пациента [19], в Испании – 77 пациентов [145], в Аргентине – 60 пациентов [57]. В исследованной нами группе была проведена оценка характера, тяжести и исходов поражения почек, изучено влияние генетических маркеров БФ на характер течения почечного поражения, а также влияние ХБП на тяжесть заболевания в целом.

Возраст первых проявлений БФ в российской когорте больных не отличался от значений, полученных зарубежными исследователями. У подавляющего большинства обследованных больных был диагностирован классический фенотип заболевания. Однако время до установления диагноза в нашей когорте составило 19 лет, что несколько больше, чем в зарубежных работах (14 лет у пациентов мужского пола) [33]. При этом у части обследованных нами пациентов классические проявления БФ, такие как ангиокератомы, а также неспецифические симптомы, такие как лихорадка, артралгии, повышение острофазовых показателей, в течение длительного времени интерпретировались ошибочно, что приводило к постановке неверного диагноза и проведению патогенетически необоснованного лечения. Эти данные могут свидетельствовать о недостаточной информированности врачей о БФ и ее возможных проявлениях.

Поражение почек является одним из наиболее частых органных проявлений БФ и в существенной мере обуславливает тяжесть течения заболевания [29]. В нашей выборке пациентов распространенность ХБП среди пациентов с БФ составила 87,5%, а у мужчин достигала 94,4%. По данным других авторов распространенность поражения почек у пациентов с БФ была несколько ниже. В японской популяции вовлечение почек зарегистрировано у 50% из 95 мужчин и у 31% из 101 женщин с БФ [119]. В корейской популяции поражение почек

зарегистрировано у 51,3% из 94 пациентов с БФ [19], а в аргентинском исследовании ХБП диагностирована у 42% из 60 обследованных пациентов с БФ [57]. Столь высокая частота ХБП среди наших пациентов могла быть частично связана с тем, что у трети пациентов диагноз БФ был установлен в результате российского национального скрининга среди пациентов, получающих лечение ПГ [169]. Распространенность почечного поражения при БФ была выше среди мужчин, что является закономерным, учитывая X-сцепленный характер наследования заболевания.

У небольшого числа пациентов (8,2%) поражение почек было единственным проявлением БФ, еще у 8,2% больных отмечено атипичное течение нефропатии. В таких случаях согласно международным рекомендациям экспертов рекомендовано проведение морфологической верификации диагноза с помощью пункционной нефробиопсии с применением электронной микроскопии [137]. При использовании световой и иммунофлюоресцентной микроскопии часто не выявляют специфичных изменений [45]. Среди нашей когорты морфологическое исследование нефробиоптата было выполнено у 17 пациентов. Типичные для БФ изменения по данным морфологического исследования достоверно чаще описывали при применении электронной микроскопии нефробиоптатов, чем при использовании только световой микроскопии. А при применении световой микроскопии наиболее часто описывали признаки гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза, наличие пенистых клеток.

В ранее опубликованных работах первые симптомы поражения почек у мужчин регистрировали на 10 лет раньше, чем у женщин [33], что подтверждается и нашими результатами. Первые признаки ХБП у российских пациентов с БФ были впервые зарегистрированы в возрасте 30 лет у мужчин и в возрасте 43 лет у женщин. Таким образом, первые признаки поражения почек выявляли у наших пациентов только после 30 лет, что на 10 лет позднее, чем в зарубежных исследованиях [33]. Следует отметить, что тяжесть висцеральных проявлений БФ, в том числе почечных, нарастает с возрастом в результате прогрессирующего накопления гликосфинголипидов в органах и тканях. У большинства наших

пациентов вовлечение почек регистрировали достаточно поздно, при наличии признаков прогрессирования ХБП, что, вероятно, связано с более поздней диагностикой самого заболевания. Однако несмотря на более раннюю диагностику БФ за рубежом, в предшествующих исследованиях наиболее частым первым признаком почечного поражения также была протеинурия более 0,3 г/сут, а не альбуминурия [85].

У четверти наших больных выявлена эритроцитурия, которая редко отмечается при БФ [42, 75, 155]. На момент обследования у пациентов были исключены урологические причины гематурии, а у части пациентов с микрогематурией проведено морфологическое исследование нефробиоптатов, не выявившее других заболеваний почек. Эритроцитурию чаще регистрировали у пациентов, длительно принимавших НПВП по поводу нейропатической боли. Из чего можно сделать предположение, что прогрессирующее снижение функции почек у части пациентов обусловлено не только течением БФ, но и неблагоприятным действием регулярного приема обезболивающих препаратов. Это в очередной раз подчеркивает важность информирования врачей о БФ и необходимости целенаправленного выявления возможных проявлений заболевания.

Одним из признаков поражения почек при БФ являются парапельвикальные кисты, частота которых по данным различных авторов варьировала от 30 до 43% [105, 111]. Несмотря на это, в работе R. Glass и соавт. у пациентов с БФ чаще выявляли паренхиматозные кисты, а не парапельвикальные [44]. Среди наших пациентов кисты почек выявлялись значительно реже, чем в зарубежных работах – только у четверти пациентов, причем наиболее часто кисты определяли в паренхиме почек, а парапельвикальные кисты обнаружили только у 4,5% пациентов. Так как кисты часто появляются при развитии нефросклероза у больных ХПН, то развитие кист у пациентов с БФ тоже может быть результатом склерозирования почечной ткани. Хотя иностранными авторами подчеркивается важность целенаправленного выявления парапельвикальных кист, по-видимому, специфичность данного симптома для БФ остается не до конца подтвержденной.

Только у 3,9% пациентов мы выявили гиперфилтрацию, а у 11,8% пациентов рСКФ была более 120 мл/мин/1,73 м². Небольшая частота обнаружения гиперфилтрации, вероятно, обусловлена как более старшим возрастом наших пациентов (37 лет), так и преобладанием среди них мужчин, у которых к этому возрасту уже имеются выраженные стадии ХБП. Стоит отметить, что по данным зарубежных авторов гиперфилтрацию чаще выявляли среди детей и молодых женщин, то есть на самых ранних стадиях вовлечения почек [104, 110].

Вторичную АГ регистрировали у трети пациентов и чаще у мужчин, что может также отражает более тяжелое поражение почек в нашей выборке у мужчин, чем у женщин.

В нашей выборке у мужчин отмечали более тяжелое течение ХБП. Полученные данные сопоставимы с результатами опубликованных ранее работ [33, 98]. В крупной выборке пациентов из Fabry Registry группу пациентов с выраженным снижением СКФ составляли преимущественно мужчины, но, в целом, преобладали больные с начальными стадиями поражения почек (72% мужчин и 87% женщин) [98]. Структура распределения пациентов по стадиям ХБП в нашем исследовании сходна с таковой по данным международного регистра. У большинства обследованных нами пациентов диагностировали начальные стадии ХБП, а среди пациентов с ХБП 1 и 2 стадии преобладали женщины. Напротив, ХПН зарегистрирована практически у половины мужчин, из которых практически все на момент установления диагноза получали лечение ПГ. Чуть больше чем у половины оставшихся мужчин выявляли начальное снижение почечной функции.

Таким образом, большинство обследованных нами пациентов можно условно разделить на 2 группы: с начальными стадиями ХБП и с тХПН. Мужчины распределены достаточно равномерно между обеими группами, в то время как подавляющее большинство женщин составили группу с начальным снижением почечной функции. Данное наблюдение, может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, БФ сцеплена с X-хромосомой, поэтому у мужчин чаще, чем у женщин отмечается более тяжелое течение заболевания, в

частности, более быстрые темпы прогрессирования поражения почек. Во-вторых, тяжесть течения БФ увеличивается с возрастом [23, 143]. Средний возраст пациентов на момент обследования не различался у мужчин и женщин и составил 37 лет. У мужчин, как правило, к этому возрасту уже имеется выраженное поражение почек, в то время как у женщин только появляются первые признаки вовлечения почек [143]. Наконец, у половины пациентов, преимущественно женского пола, диагноз установлен на основании семейного скрининга, при котором обследовали согласно типу наследования всех родственников пробандов, в том числе не имеющих активных жалоб. А у четверти пациентов, из которых практически все были мужского пола, диагноз был установлен в результате скрининга в отделениях гемодиализа, проводившегося путем измерения активности АГАЛ в сухих пятнах крови. Здесь необходимо отметить, что у мужчин с классическим вариантом БФ активность этого фермента всегда резко снижена или не определяется, а у женщин она может быть нормальной по крайней мере в трети случаев, с чем может быть связана гиподиагностика БФ среди диализных женщин [76, 77]. В связи с этим определение активности АГАЛ в настоящее время не считают надежным методом скрининга БФ в различных группах риска, в частности среди пациентов диализных отделений.

При естественном течении БФ закономерным является прогрессирующее снижение почечной функции. У трети всех обследованных нами пациентов с БФ была диагностирована тХПН. Среди пациентов с тХПН подавляющее большинство были пациентами мужского пола, и только один пациент женского пола. По данным Fabry Registry распространенность тХПН была несколько ниже, чем в нашей популяции. ЗПТ получали 14% из 1359 мужчин и 2% из 1353 женщин [99]. Высокая распространенность тХПН, по-видимому также связана с тем, что у значительной части пациентов диагноз БФ был установлен в результате скрининга, проводившегося в российских гемодиализных отделениях.

По данным Fabry Registry (n=1359), у 14% мужчин и 2% женщин с болезнью Фабри ЗПТ была начата в возрасте 38 лет. У 76% мужчин и 80% женщин СКФ в дебюте заболевания была ниже 60 мл/мин/1,73м² [99]. 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 45,6% мужчин в течение 47 месяцев от момента регистрации первого почечного проявления.

Как и по данным Fabry Registry, в который вошли 2712 пациентов, первым и единственным неблагоприятным осложнением заболевания у большинства наших больных была тХПН [99]. В большинстве случаев БФ была диагностирована через 2 года после начала ЗПТ, а у одного пациента диагноз БФ установлен только после трансплантации почки от трупного донора. Необходимо повторить, что в случае проведения родственной трансплантации пациент мог получить трансплантат от родственника с начальными стадиями БФ, что могло ухудшить прогноз заболевания не только у пациента, но и у его родственника. Также следует отметить, что по данным Fabry Registry трансплантация почки была выполнена более чем у половины пациентов [99], так как данный метод считают методом выбора ЗПТ у пациентов с БФ [126]. В нашей группе больных трансплантация почки была проведена только в 4 случаях.

Необходимо отметить, что в российской когорте пациентов с БФ максимальное значение протеинурии за весь период течения ХБП было достоверно выше у пациентов с тХПН, чем у больных без почечных исходов. Протеинурия нефротического уровня встречалась довольно редко, поэтому представляется сложным оценить ее взаимосвязь с другими показателями. Кроме того, при первой регистрации почечного поражения снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² чаще диагностировали у пациентов, нуждавшихся на момент обследования в проведении ЗПТ, чем у пациентов без почечных исходов. Полученные результаты согласуются с зарубежными работами, где факторами прогрессирования ХБП были наличие ХПН на момент первой регистрации вовлечения почек и уровень протеинурии более 0,3 г/сут [124, 148].

У большинства обследованных пациентов причиной заболевания были точечные миссенс-мутации гена GLA, другие мутации выявляли значительно реже, что не отличается от результатов других работ [31]. Как и по данным

G. Linthorst и соавт. у трети женщин активность АГАЛ была сохранена в пределах нормальных значений [76, 77]. Среди них выявлена тенденция к выявлению более низких значений альбуминурии, что может свидетельствовать о существовании зависимости между активностью АГАЛ и степенью тяжести клинических проявлений БФ.

Также выявлена взаимосвязь между уровнем протеинурии у мужчин и типом мутации гена GLA. Протеинурия была выше у пациентов с нонсенс мутациями, чем у пациентов с делециями, однако различия не достигали статистической значимости. Тем не менее, сходные результаты получены и иностранными исследователями. Так, по данным D. Warnock и соавт. у мужчин с нонсенс мутациями наблюдали наиболее быстрые темпы прогрессирования ХБП, чем у пациентов с миссенс-мутацией [146]. Однако влияния типов мутаций гена GLA на развитие неблагоприятных исходов заболевания в других работах выявлено не было [99, 103]. Таким образом, учитывая большое количество различных мутаций гена GLA [92], а также вариабельность клинических проявлений БФ среди родственников с одной и той же мутацией, представляется трудным определить возможность прогнозирования тяжести течения заболевания, основываясь на типе выявленной мутации. Например, мутация N215S по данным литературы обычно ассоциируется с поздним «кардиальным» фенотипом БФ – с более мягким течением заболевания, преимущественным поражением сердца и низким уровнем lyso-Gl3 [34, 72]. В представленном нами клиническом наблюдении семьи с данной мутацией обнаружена значительная вариабельность симптомов БФ. У пробанда отмечено развития тХПН в молодом возрасте, у его матери – наличие классического фенотипа заболевания с преимущественным поражением сердца, а у брата – начальные симптомы вовлечения внутренних органов. Как и по данным других исследований уровень lyso-Gl3 у наших пациентов с мутацией N215S был низким [27, 96].

Среди обследованных нами пациентов с поражением почек мы не выявили зависимости между уровнем lyso-Gl3 и стандартными показателями тяжести почечного поражения, такими как концентрация сывороточного креатинина,

pСКФ, уровень протеинурии, а также почечной шкалой индекса тяжести БФ. Наши данные отличаются от зарубежных результатов, где была выявлена ассоциация концентрации lyso-Gl3 с уровнем сывороточного креатинина [97]. Также отмечено, что ассоциация уровня lyso-Gl3 со стандартными показателями тяжести БФ лучше просматривалась среди пациентов с поздним фенотипом заболевания [72]. В нашей выборке пациентов преобладали больные с классическими проявлениями БФ, а также значительная часть мужчин имела тХПН. Можно предположить, что на поздних стадиях заболевания уровень lyso-Gl3 уже не имеет такого прогностического значения, как на ранних этапах БФ. Таким образом, значение концентрации lyso-Gl3 в прогнозировании тяжелых осложнений БФ на ранних стадиях заболевания предстоит изучить в дальнейшем.

Высокая распространенность ХБП в российской когорте пациентов с БФ, несомненно, оказывает влияние на общую тяжесть течения заболевания. Среди обследованных нами больных суммарный индекс MSSI у мужчин был значительно выше, чем у женщин (в среднем на 13 баллов). Таким образом, на момент обследования у мужчин отмечена средняя степень тяжести течения БФ, а у женщин – легкая. На этот факт может влиять преобладание мужчин среди больных, получавших ЗПТ. При исключении из анализа диализной когорты пациентов MSSI не различался у мужчин и женщин. Индекс MSSI среди мужчин, а также скорректированный по полу и возрасту индекс MSSI среди всех пациентов был достоверно выше в группе больных с тХПН, чем у пациентов без почечных исходов на момент обследования. Вклад суммарного балла, отражающего степень поражения почек в общее значение индекса MSSI был достоверно выше среди пациентов, получавших лечение ПГ, и достигал 42,9%. У пациентов, не получавших ЗПТ на момент обследования, вклад почечного поражения был значительно ниже и составил лишь четвертую часть от общей тяжести заболевания. Более того, вклад почечного поражения нарастал по мере увеличения тяжести БФ. Таким образом, тяжесть течения БФ у российских пациентов в значительной мере определялась выраженностью почечного поражения.

Половина наших пациентов на момент обследования достигли комбинированной конечной точки (почечные, кардиальные и цереброваскулярные осложнения) к возрасту 39 лет. У мужчин первый исход заболевания наступил на 11 лет раньше, чем у женщин, однако различия не достигали статистически значимого уровня, что могло быть связано с преобладанием мужчин в нашей выборке. Сходные данные приводят и зарубежные авторы. В работе Schiffmann и соавт., включившей в себя 447 пациентов с БФ, у 50% мужчин первый исход заболевания наступил в возрасте 41 года, у женщин – 53 лет [124].

Хотя по данным Fabry Registry в качестве первого неблагоприятного осложнения заболевания наиболее часто регистрировали нарушение сердечного ритма (52% мужчин и 50% женщин) [146], среди нашей когорты пациентов первым осложнением БФ чаще была тХПН. Это наблюдение, по-видимому, связано с высокой распространенностью ХБП (87,5%) среди нашей когорты пациентов. По данным различных авторов ХБП часто ассоциировалась с худшим прогнозом заболевания. Разными авторами выявлена взаимосвязь развития органных осложнений с более быстрым темпом снижения рСКФ, а также более старшим возрастом и мужским полом [112, 146]. Полученные нами результаты согласуются с данными иностранных исследований. Среди российских больных с зарегистрированными жизнеугрожающими осложнениями БФ первым признаком вовлечения почек часто было наличие ХПН. Кроме того, неблагоприятные осложнения чаще регистрировали у пациентов с наличием в анамнезе протеинурии, а также у больных мужского пола. В многофакторной регрессионной модели относительный риск развития жизнеугрожающих осложнений увеличивался в 2,2 раза при наличии протеинурии, в 3,9 раза при снижении рСКФ ниже $90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и в 33,5 раза при наличии ХПН. Повышенный уровень lyso-Gl3 увеличивал риск развития неблагоприятных осложнений на 1%, однако данный фактор становился не значимым после коррекции регрессионной модели по полу и возрасту. Классический фенотип и тип мутации гена GLA не оказывали влияния на развитие осложнений БФ. Полученные нами результаты не противоречат зарубежным данным. В работе

Siegenthaler и соавт. риск развития комбинированной конечной точки повышался на 45% при снижении рСКФ <90 мл/мин/1,73м². Однако отношение альбумин/креатинин, по данным авторов, не влияло на развитие исходов заболевания [129].

На момент обследования пятая часть пациентов получали патогенетическое лечение. Пациенты, получавшие ФЗТ, были несколько моложе пациентов без патогенетического лечения, однако различия были не значимы. Кроме того, специфическую терапию чаще получали пациенты, у которых диагноз был заподозрен на основании клинических проявлений. К сожалению, такие пациенты составляли малую часть нашей выборки. Также более часто патогенетическое лечение получали пациенты с начальными стадиями поражения почек, однако различия были не значимы. Таким образом, у больных, у которых удалось установить диагноз, основываясь на типичных симптомах БФ, ФЗТ была начата на ранних стадиях заболевания. Это наблюдение еще раз подчеркивает важность распознавания ранних проявлений БФ для возможности своевременного начала патогенетического лечения.

Тем не менее, согласно международным рекомендациям, ЗПТ не является противопоказанием к началу ФЗТ [135, 147]. Нами представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее важность начала ФЗТ у пациентов с тХПН, поскольку лечение может оказывать положительное действие на другие проявления заболевания, такие как нейропатическая боль, непереносимость жаркой погоды из-за сниженного потоотделения, а также снижать риск развития жизнеугрожающих осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Поражение почек – одно из наиболее частых (87,5%) висцеральных проявлений БФ и достоверно чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин (соотношение 1,8:1), при этом количество диагностируемых новых случаев поражения почек увеличивается с возрастом.
2. К ранним симптомам поражения почек при БФ относится альбуминурия <300 мг/л (75,0%), на более поздних стадиях – протеинурия субнефротического уровня (61,2%) и снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (42,9%); реже выявляется эритроцитурия (25,6%).
3. У 8,2% пациентов с БФ наблюдается атипичное течение нефропатии, дебютирующее высокой протеинурией (>3 г/сут) у женщин, снижением рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² при отсутствии протеинурии и развитием тХПН в молодом возрасте (<30 лет); еще у 8,2% пациентов отмечается изолированное поражение почек при отсутствии классических проявлений БФ.
4. Развитие тХПН – наиболее неблагоприятное и частое осложнение БФ (32,1%) в российской популяции; статистически значимыми факторами риска прогрессирования почечной недостаточности являются мужской пол, высокий уровень протеинурии, снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и наличие вторичной АГ на момент регистрации первого проявления поражения почек.
5. Вклад поражения почек в общий индекс тяжести БФ MSSi составляет 42,9%; при этом риск развития не только почечных, но кардиальных и цереброваскулярных исходов повышается в 33,5 раза (95% ДИ 3,9-282,1) при снижении исходной рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и в 2,2 раза (95% ДИ 1,3-3,7) при наличии более высокой ПУ.
6. Тяжесть поражения почек не зависит от активности АГАЛ, типа мутации гена GLA и уровня lyso-Gl3 в сухих пятнах крови; однако высокая концентрация lyso-Gl3 в крови ассоциирована с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений и может влиять на прогноз заболевания в целом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. БФ необходимо включать в круг заболеваний для дифференциальной диагностики в случаях выявления альбуминурии, протеинурии, снижения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² или тХПН у молодых пациентов, в особенности у лиц мужского пола.
2. У пациентов с атипичным течением нефропатии и изолированным почечным фенотипом необходимо проведение биопсии почки с выполнением электронной микроскопии нефробиоптатов для подтверждения связи поражения почек с БФ и исключения других заболеваний почек.
3. Всем пациентам с установленным диагнозом БФ показано определение альбуминурии и СКФ как ранних маркеров вовлечения почек, а также динамическое выполнение рутинных методов обследования (суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, МРТ сердца и головного мозга) для оценки поражения органов-мишеней и тяжести БФ; всем пациентам с нефропатией Фабри помимо ФЗТ необходимо проведение нефропротективной терапии в соответствии с общими рекомендациями по ведению больных ХБП.
4. При выявлении у пациентов с БФ эритроцитурии необходимо провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями почек, а также тщательный сбор анамнеза на предмет регулярного использования НПВП для купирования нейропатической боли с целью минимизации неблагоприятного действия этих препаратов на функцию почек.
5. Для ранней диагностики и улучшения прогноза заболевания у пациентов и их родственников необходимо проведение семейного скрининга: у пробандов мужского пола необходимо обследовать всех родственников по женской линии, у пробандов женского пола необходимо обследовать родственников как по женской, так и по мужской линии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГАЛ – α -галактозидаза А

АД – артериальное давление

БФ – болезнь Фабри

ДИ – доверительный интервал

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

РФ – Российская Федерация

ПГ – программный гемодиализ

рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТФР- β_1 – трансформирующий фактор роста β_1

тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности

ФЗТ – ферментозаместительная терапия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ari-MSSI – скорректированный по полу и возрасту индекс MSSI

Fabry Registry – международный регистр пациентов с БФ

GLA – ген галактозидазы А

lyso-Gl3 – глоботриаозилсфингозин

MSSI – Mainz Severity Score index (индекс тяжести БФ)

MSSI renal – почечная шкала индекса MSSI

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alharbi F.J., Baig S., Auray-Blais C., Boutin M., Ward D.G., Wheeldon N., Steed R., Dawson C., Hughes D., Geberhiwot T. Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) as a biomarker for cardiac variant (N215S) Fabry disease // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018. № 2 (41). С. 239–247.
2. Alroy J., Sabnis S. and Kopp J. Renal pathology in Fabry disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002. № 3. С. 134–138.
3. Anderson W. A case of «Angeo-keratoma» // *British Journal of Dermatology*. 1898. № 10. С. 113–117.
4. Arends M., Biegstraaten M., Hughes D.A., Mehta A., Elliott P.M., Oder D., Watkinson O.T., Vaz F.M., van Kuilenburg A.B.P., Wanner C., Hollak C.E.M. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors // *PLoS ONE*. 2017. № 8 (12). С. e0182379.
5. Arroyo A.H., Bomback A.S., Butler B., Radhakrishnan J., Herlitz L., Stokes M.B., D'Agati V., Markowitz G.S., Appel G.B., Canetta P.A. Predictors of outcome for severe IgA nephropathy in a multi-ethnic U.S. cohort // *Clinical Nephrology*. 2015. № 09 (84). С. 145–155.
6. Auray-Blais C., Lavoie P., Boutin M., Ntwari A., Hsu T.-R., Huang C.K., Niu D.-M. Biomarkers associated with clinical manifestations in Fabry disease patients with a late-onset cardiac variant mutation // *Clinica Chimica Acta*. 2017. (466). С. 185–193.
7. Azancot M.A., Vila J., Domínguez C., Serres X., Espinel E. Multiple parapelvic cysts in Fabry disease // *Nefrologia*. 2016. № 3 (36). С. 310–312.
8. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S., Wilcox W.R., Whitley C.B., McDonald M., Finkel R., Packman S., Bichet D.G., Warnock D.G., Desnick R.J. Agalsidase-Beta therapy for advanced Fabry disease // *Annals of Internal Medicine*. 2007. № 2 (146). С. 77–86.
9. Beck M. Agalsidase alfa – a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson–Fabry disease // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2002. № 6 (11). С. 851–858.

10. Beck M., Hughes D., Kampmann C., Larroque S., Mehta A., Pintos-Morell G., Ramaswami U., West M., Wijatyk A., Giugliani R. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis // *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2015. №3 (2015). C. 21–27.
11. Bierter G., Balfe D., Wilcox W.R., Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2006. № 4 (29). C. 572–579.
12. Bishop D.F., Calhoun D.H., Bernstein H.S., Hantzopoulos P., Quinn M., Desnick R.J. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006. № 13 (83). C. 4859–4863.
13. Branton M.H., Schiffmann R., Sabnis S.G., Murray G.J., Quirk J.M., Altarescu G., Goldfarb L., Brady R.O., Balow J.E., Austin H.A., Kopp J.B. Natural history of Fabry renal disease: Influence of α -galactosidase a activity and genetic mutations on clinical course // *Medicine*. 2002. № 2 (81). C. 122–138.
14. Cachat F., Combescure C., Cauderay M., Girardin E., Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015. № 3 (10). C. 382–389.
15. Cai Z.Y., Zhang Y.K, Wang S.X., Fang Q.Y., Chen Y.Q. Diffuse thin glomerular basement membrane in association with Fabry disease in a Chinese female patient // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011. № 11 (26). C. 3813–3816.
16. Chatterjee S., Gupta P., Pyeritz R.E., Kwiterovich P.O. Immunohistochemical localization of glycosphingolipid in urinary renal tubular cells in Fabry's disease // *American Journal of Clinical Pathology*. 1984. № 1 (82). C. 24–28.
17. Chembo C.L., Marshall M.R., Williams L.C., Walker R.J., Lynn K.L., Irvine J., Pilmore H.L. Long-term outcomes for primary glomerulonephritis: New Zealand Glomerulonephritis Study // *Nephrology*. 2015. № 12 (20). C. 899–907.
18. Chen K.H., Chien Y., Wang K.L., Leu H.B., Hsiao C.Y., Lai Y.H., Wang C.Y., Chang Y.L., Lin S.J., Niu D.M. et al. Evaluation of proinflammatory prognostic

biomarkers for Fabry cardiomyopathy with enzyme replacement therapy // *Canadian Journal of Cardiology*. 2016. № 10 (32). C. 1221.e1-1221.e9.

19. Choi J.H., Lee B.H., Heo S.H., Kim G.H., Kim Y.M., Kim D.S., Ko J.M., Sohn Y.B., Hong Y.H., Lee D.H. et al. Clinical characteristics and mutation spectrum of GLA in Korean patients with Fabry disease by a nationwide survey // *Medicine (United States)*. 2017. № 29 (96). C. 1–5.

20. Clarke J.T.R., West M.L., Bultas J., Schiffmann R. The pharmacology of multiple regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease // *Genetics in Medicine*. 2007. № 8 (9). C. 504–509.

21. Colley J.R., Miller D.L., Hutt M.S.R., Wallace H.J., de Wardener H.E. The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum // *British Medical Journal*. 1958. № 5082 (1). C. 1266-1268.

22. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K., Nyby M.D., Makino H., Tuck M.L. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. // *Journal of hypertension*. 2008. № 2 (26). C. 269–275.

23. Deegan P.B., Baehner A.F., Romero M-A.B., Hughes D.A., Kampmann C., Beck M. on behalf of the European FOS Investigators. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey // *Journal of Medical Genetics*. 2006. № 4 (43). C. 347–352.

24. DeGraba T., Azhar S., Dignat-George F., Brown E., Boutière B., Altarescu G., McCarron R., Schiffmann R. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients // *Annals of Neurology*. 2000. № 2 (47). C. 229–233.

25. Deshmukh G.D., Radin N.S., Gattone V.H., Shayman J.A. Abnormalities of glycosphingolipid, sulfatide, and ceramide in the polycystic (cpk/cpk) mouse. // *Journal of lipid research*. 1994. № 9 (35). C. 1611–1618.

26. Dib R.El, Gomaa H., Carvalho R.P., Camargo S.E., Bazan R., Berretti P., Barreto F.C. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease (Review) // *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2016. (7). C. CD006663.

27. Duro G., Zizzo C., Cammarata G., Burlina A., Burlina A., Polo G., Scalia S., Oliveri R., Sciarrino S., Francofonte D. et al. Mutations in the GLA gene and lysoGB3: Is it really Anderson-Fabry disease? // International Journal of Molecular Sciences. 2018. № 12 (19). C. 3726.
28. Echevarria L., Benistan K., Toussaint A., Dubourg O., Hagege A.A., Eladari D., Jabbour F., Beldjord C., De Mazancourt P., Germain D.P. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease // Clinical Genetics. 2016. № 1 (89). C. 44–54.
29. Eikrem Ø., Skrunes R., Tøndel C., Leh S., Houge G., Svarstad E., Marti H.P. Pathomechanisms of renal Fabry disease // Cell and Tissue Research. 2017. № 1 (369). C. 53–62.
30. Elstein D., Schachamov E., Beer R., Altarescu G. X-inactivation in Fabry disease // Gene. 2012. № 2 (505). C. 266–268.
31. Eng C.M., Ashley G.A., Burgert T.S., Enriquez A.L., D'Souza M., Desnick R.J. Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. // Molecular medicine (Cambridge, Mass.). 1997. № 3 (3). C. 174–182.
32. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R., Germain D.P., Lee P., Waldek S., Caplan L., Linthorst G.E., Desnick R.J. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease // The New England Journal of Medicine. 2001. № 1 (345). C. 9–16.
33. Eng C.M., Fletcher J., Wilcox W.R., Waldek S., Scott C.R., Sillence D.O., Breunig F., Charrow J., Germain D.P., Nicholls K., Banikazemi M. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry // Journal of Inherited Metabolic Disease. 2007. № 2 (30). C. 184–192.
34. Eng C.M., Desnick R.J. Molecular basis of Fabry disease: Mutations and polymorphisms in the human α -galactosidase A gene // Human Mutation. 1994. № 2 (3). C. 103–111.
35. Ersözölü S., Desnick R.J., Huynh-Do U., Canaan-Kühl S., Barbey F., Genitsch V., Mueller T., Cheetham M., Flammer A., Schaub S., Nowak A. Long-term outcomes of

kidney transplantation in Fabry disease // *Transplantation*. 2018. № 11 (102). C. 1924–1933.

36. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae) [A contribution to knowledge on the purpura haemorrhagica nodularis (purpura papulosa haemorrhagica Hebrae)] // *Archiv für Dermatologie und Syphilis*. 1898. № 1 (43). C. 187–200.

37. Fischer E.G., Moore M.J., Lager D.J. Fabry disease: A morphologic study of 11 cases // *Modern Pathology*. 2006. № 10 (19). C. 1295–1301.

38. Fogo A.B., Bostad L., Svarstad E., Cook W.J., Moll S., Barbey F., Geldenhuys L., West M., Ferluga D., Vujkovic B. et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: Report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN) // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. № 7 (25). C. 2168–2177.

39. De Francesco P.N., Mucci J.M., Ceci R., Fossati C.A., Rozenfeld P.A. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: Role of globotriaosylceramide // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013. № 1 (109). C. 93–99.

40. Gaggl M., Hofer M., Weidner S., Kleinert J., Fauler G., Wallner M., Kotanko P., Paschke E., Sunder-Plassmann G. Interfering parameters in the determination of urinary globotriaosylceramide (Gb3) in patients with chronic kidney disease // *Journal of Nephrology*. 2015. № 6 (28). C. 679–689.

41. Garman S.C., Garboczi D.N. The molecular defect leading to Fabry disease: Structure of human α -galactosidase // *Journal of Molecular Biology*. 2004. № 2 (337). C. 319–335.

42. Germain D.P. Fabry Disease // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010. № 5 (30).

43. Germain D.P., Hughes D.A., Nicholls K., Bichet D.G., Giugliani R., Wilcox W.R., Feliciani C., Shankar S.P., Ezgu F., Amartino H. et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone Migalastat // *New England Journal of Medicine*. 2016. № 6 (375). C. 545–555.

44. Glass R.B.J., Astrin K.H., Norton K.I., Parsons R., Eng C.M., Banikazemi M., Desnick R.J. Fabry disease: renal sonographic and magnetic resonance imaging findings

- in affected males and carrier females with the classic and cardiac variant phenotypes // *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2004. № 2 (28). C. 158–168.
45. Gubler M.C., Lenoir G., Grunfeld J.P., Ulmann A., Droz D., Habib R. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease // *Kidney International*. 1978. № 3 (13). C. 223–235.
46. Helal I., Reed B., Mcfann K., Yan X.D., Fick-Brosnahan G.M., Cadnapaphornchai M., Schrier R.W. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011. № 10 (6). C. 2439–2443.
47. Helal I., Fick-Brosnahan G.M., Reed-Gitomer B., Schrier R.W. Glomerular hyperfiltration: Definitions, mechanisms and clinical implications // *Nature Reviews Nephrology*. 2012. № 5 (8). C. 293–300.
48. Henry R.M.A., Kostense P.J., Bos G., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D.A. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study // *Kidney International*. 2002. № 4 (62). C. 1402–1407.
49. Hiraizumi Y., Kanoh M., Shigematsu H., Yamashina M., Kondo T. A case of Fabry's disease with granulomatous interstitial nephritis // *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1995. № 11 (37). C. 655–661.
50. Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A., Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007. № 12 (5). C. 1447–1453.
51. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M., Clarke L., Eng C.M., Germain D.P., Lemay R., Tylki-Szymanska A., Wilcox W.R. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry // *Pediatric Research*. 2008. № 5 (64). C. 550–555.
52. Hughes D.A., Elliott P.M., Shah J., Zuckerman J., Coghlan G., Brookes J., Mehta, A.B. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa // *Heart*. 2008. № 2 (94). C. 153–158.

53. Hughes D.A., Ramaswami U., Barba Romero M.Á., Deegan P. Age adjusting severity scores for Anderson-Fabry disease // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010. № 2–3 (101). C. 219–227.
54. Hughes D.A., Deegan P.B., Milligan A., Wright N., Butler L.H., Jacobs A., Mehta A.B. A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of three dosing schedules of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013. № 3 (109). C. 269–275.
55. Hughes D.A., Nicholls K., Shankar S.P., Sunder-Plassmann G., Koeller D., Nedd K., Vockley G., Hamazaki T., Lachmann R., Ohashi T. et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study // *Journal of Medical Genetics*. 2017. № 4 (54). C. 288–296.
56. Hwu W.-L., Chien Y.-H., Lee N.-C., Chiang S.-C., Dobrovolný R., Huang A.-C., Yeh H.-Y., Chao M.-C., Lin S.-J., Kitagawa T. et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A) // *Human Mutation*. 2009. № 10 (30). C. 1397–1405.
57. Jaurretche S., Antogiovanni N., Perretta F. Prevalence of chronic kidney disease in fabry disease patients: Multicenter cross sectional study in Argentina // *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2017. № May (12). C. 41–43.
58. Jeon Y.J., Jung N., Park J.W., Park H.Y., Jung S.C. Epithelial-mesenchymal transition in kidney tubular epithelial cells induced by globotriaosylsphingosine and globotriaosylceramide // *PLoS ONE*. 2015. № 8 (10). C. 1–15.
59. Joly D.A., Grünfeld J.P. 3-Nitrotyrosine as a biomarker for vascular involvement in Fabry disease // *Kidney International*. 2014. № 1 (86). C. 5–7.
60. Juchniewicz P., Kloska A., Tylki-Szymańska A., Jakóbkiewicz-Banecka J., Węgrzyn G., Moskot M., Gabig-Cimińska M., Piotrowska E. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation // *Gene*. 2018. (641). C. 259–264.
61. Keating G.M., Simpson D. Agalsidase beta: A review of its use in the management of Fabry disease // *Drugs*. 2007. № 3 (67). C. 435–455.

62. Keyl M.J., Bell R.D., Parry W.L. Summary of renal lymphatic studies // *Journal of Urology*. 1973. № 3 (109). C. 325–329.
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International Supplements*. 2012. T. 3. № 1. 1–150 c.
64. Kleinert J., Dehout F., Schwarting A., de Lorenzo A., Ricci R., Kampmann C., Beck M., Ramaswami U., Linhart A., Gal A. et al. Prevalence of Uncontrolled Hypertension in Patients With Fabry Disease // *American Journal of Hypertension*. 2006. № 8 (19). C. 782–787.
65. Kleinert J., Kotanko P., Spada M., Pagliardini S., Paschke E., Paul K., Voigtländer T., Wallner M., Kramar R., Stummvoll H.-K. et al. Anderson-Fabry disease: A case-finding study among male kidney transplant recipients in Austria // *Transplant International*. 2009. № 3 (22). C. 287–292.
66. Knol I.E., Ausems M.G.E.M., Lindhout D., van Diggelen O.P., Verwey H., Davies J., Ploos van Amstel J.K., Poll-The B.T. Different phenotypic expression in relatives with fabry disease caused by a W226X mutation // *American Journal of Medical Genetics*. 1999. № 5 (82). C. 436–439.
67. Kornreich R., Desnick R.J., Bishop D.F. Nucleotide sequence of the human α -galactosidase a gene // *Nucleic Acids Research*. 1989. № 8 (17). C. 3301–3302.
68. Kotanko P., Kramar R., Devrnja D., Paschke E., Voigtlander T., Auinger M., Demmelbauer K., Lorenz M., Hauser A-C., Kofler H-J. et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004. № 5 (15). C. 1323–1329.
69. Krolewski A.S. Progressive renal decline: The new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2015. № 6 (38). C. 954–962.
70. Kurella Tamura M., Wadley V., Yaffe K., McClure L.A., Howard G., Go R., Allman R.M., Warnock D.G., McClellan W. Kidney function and cognitive impairment in US adults: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study // *American Journal of Kidney Diseases*. 2008. № 2 (52). C. 227–234.

71. Kuzman T., Juri J., Mrić M., Jeren-Strujić B., Mandić Z., Sikić J. Ocular findings in Fabry's disease // *Acta medica Croatica*. 2006. № 2 (60). C. 163–166.
72. Lavalley L., Thomas A.S., Beaton B., Ebrahim H., Reed M., Ramaswami U., Elliott P., Mehta A.B., Hughes D.A. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation // *PLoS ONE*. 2018. № 4 (13). C. e0193550.
73. Lee H.S. Mechanisms and consequences of TGF- β overexpression by podocytes in progressive podocyte disease // *Cell and Tissue Research*. 2012. № 1 (347). C. 129–140.
74. Lee M.H., Choi E.N., Jeon Y.J., Jung S.-C. Possible role of transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in Fabry disease nephropathy. // *International journal of molecular medicine*. 2012. № 6 (30). C. 1275–1280.
75. Lin C.-J., Chien Y.-H., Lai T.-S., Shih H.-M., Chen Y.-C., Pan C.-F., Chen H.-H., Hwu W.-L., Wu C.-J. Results of Fabry disease screening in male pre-end stage renal disease patients with unknown etiology found through the platform of a Chronic Kidney Disease Education Program in a Northern Taiwan Medical Center // *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018. № 5 (43). C. 1636–1645.
76. Linthorst G.E., Vedder A.C., Aerts J.M.F.G., Hollak C.E.M. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers // *Clinica Chimica Acta*. 2005. № 1–2 (353). C. 201–203.
77. Linthorst G.E., Poorthuis B.J.H.M., Hollak C.E.M. Enzyme Activity for Determination of presence of Fabry Disease in women results in 40% false-negative results // *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. № 21 (51). C. 2082.
78. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females // *Journal of Medical Genetics*. 2001. № 11 (38). C. 769–775.
79. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males // *Journal of Medical Genetics*. 2001. № 11 (38). C. 750–760.
80. Maixnerová D., Tesař V., Ryšavá R., Reiterová J., Poupětová H., Dvořáková L., Golán L., Neprašová M., Kidorová J., Merta M., Honsová E. The coincidence of IgA nephropathy and Fabry disease // *BMC Nephrology*. 2013. № 1 (14). C. 6.

81. Manjunath G., Tighiouart H., Coresh J., MacLeod B., Salem D.N., Griffith J.L., Levey A.S., Sarnak M.J. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly // *Kidney International*. 2003. № 3 (63). C. 1121–1129.
82. Maruyama H., Miyata K., Mikame M., Taguchi A., Guili C., Shimura M., Murayama K., Inoue T., Yamamoto S., Sugimura K. et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis // *Genetics in Medicine*. 2019. № 1 (21). C. 44-52.
83. Matsuzawa F., Aikawa S.I., Doi H., Okumiya T., Sakuraba H. Fabry disease: Correlation between structural changes in α -galactosidase, and clinical and biochemical phenotypes // *Human Genetics*. 2005. № 4 (117). C. 317–328.
84. Mechtler T.P., Stary S., Metz T.F., De Jesús V.R., Greber-Platzer S., Pollak A., Herkner K.R., Streubel B., Kasper D.C. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: Feasibility and incidence from a nationwide study in Austria // *The Lancet*. 2012. № 9813 (379). C. 335–341.
85. Mehta A., Ricci R., Widmer U., Dehout F., Garcia De Lorenzo A., Kampmann C., Linhart A., Sunder-Plassmann G., Ries M., Beck M. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey // *European Journal of Clinical Investigation*. 2004. № 3 (34). C. 236–242.
86. Meikle P., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders // *Jama*. 1999. № 3 (281). C. 249–254.
87. Merta M., Reiterova J., Ledvinova J., Poupětová H., Dobrovolný R., Ryšavá R., Maixnerová D., Bultas J., Motán J., Slivkova J. et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007. № 1 (22). C. 179–186.
88. Moiseev S., Fomin V., Savostyanov K., Pushkov A., Moiseev A., Svistunov A., Namazova-Baranova L. The prevalence and clinical features of Fabry disease in hemodialysis patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program // *Nephron*. 2019. № 4 (141). C. 249–255.

89. Monserrat L., Gimeno-Blanes J.R., Marín F., Hermida-Prieto M., García-Honrubia A., Pérez I., Fernández X., de Nicolas R., de la Morena G., Payá E. et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. № 25 (50). C. 2399–2403.
90. Nakao S., Takenaka T., Maeda M., Kodama C., Tanaka A., Tahara M., Yoshida A., Kuriyama M., Hayashibe H., Sakuraba H., Tanaka H. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy // *New England Journal of Medicine*. 1995. № 5 (333). C. 288–293.
91. Nakao S., Kodama C., Takenaka T., Tanaka A., Yasumoto Y., Yoshida A., Kanzaki T., Enriquez A.L.D., Eng C.M., Tanaka H. et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype // *Kidney International*. 2003. № 3 (64). C. 801–807.
92. National Center for Biotechnology Information ClinVar [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (дата обращения 02.09.2019).
93. Natoli T.A., Smith L.A., Rogers K.A., Wang B., Komarnitsky S., Budman Y., Belenky A., Bukanov N.O., Dackowski W.R., Husson H. et al. Inhibition of glucosylceramide accumulation results in effective blockade of polycystic kidney disease in mouse models // *Nature Medicine*. 2010. № 7 (16). C. 788–792.
94. Nitsch D., Dietrich D.F., von Eckardstein A., Gaspoz J.M., Downs S.H., Leuenberger P., Tschopp J.M., Brändli O., Keller R., Gerbase M.W. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: Results of the Swiss SAPALDIA study // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006. № 4 (21). C. 935–944.
95. Nowak A., Koch G., Huynh-Do U., Siegenthaler M., Marti H.P., Pfister M. Disease progression modeling to evaluate the effects of enzyme replacement therapy on kidney function in adult patients with the classic phenotype of fabry disease // *Kidney and Blood Pressure Research*. 2017. № 1 (42). C. 1–15.
96. Nowak A., Mechtler T.P., Desnick R.J., Kasper D.C. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017. № 1–2 (120). C. 57–61.

97. Nowak A., Mechtler T.P., Hornemann T., Gawinecka J., Theswet E., Hilz M.J., Kasper D.C. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018. № 2 (123). C. 148–153.
98. Ortiz A., Oliveira J.P., Waldek S., Warnock D.G., Cianciaruso B., Wanner C. Nephropathy in males and females with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008. № 5 (23). C. 1600–1607.
99. Ortiz A., Cianciaruso B., Cizmarik M., Germain D.P., Mignani R., Oliveira J.P., Villalobos J., Vujkovic B., Waldek S., Wanner C., Warnock D.G. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009. № 3 (25). C. 769–775.
100. Ortiz A., Germain D.P., Desnick R.J., Politei J., Mauer M., Burlina A., Eng C., Hopkin R.J., Laney D., Linhart A. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018. № 4 (123). C. 416–427.
101. Ouyang Y., Chen B., Pan X., Wang Z., Ren H., Xu Y., Ni L., Yu X., Yang L., Chen N. Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in chinese patients with fabry disease // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018. № 4 (15). C. 3733–3742.
102. Pabico R.C., Atanacio B.C., McKenna B.A., Pamukcoglu T., Yodaiken R. Renal pathologic lesions and functional alterations in a man with Fabry's disease // *The American Journal of Medicine*. 1973. № 3 (55). C. 415–425.
103. Patel V., O'Mahony C., Hughes D., Rahman M.S., Coats C., Murphy E., Lachmann R., Mehta A., Elliott P.M. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry disease // *Heart*. 2015. № 12 (101). C. 961–966.
104. Perretta F., Antongiovanni N., Jauretche S. Major organic involvement in women with Fabry disease in Argentina // *Scientific World Journal*. 2018. № May (2018). C. 1-6.

105. Pisani A., Annicchiarico L.P., Pellegrino A., Bruzzese D., Feriozzi S., Imbriaco M., Tedeschi E., Coccozza S., De Rosa D., Mignani R. et al. Parapelvic cysts, a distinguishing feature of renal Fabry disease // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018. № 2 (33). C. 318–323.
106. Poorthuis B.J.H.M., Wevers R.A., Kleijer W.J., Groener J.E.M., de Jong J.G.N., van Weely S., Niezen-Koning K.E., van Diggelen O.P. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands // *Human Genetics*. 1999. № 1–2 (105). C. 151–156.
107. Popli S., Leehey D.J., Molnar Z.V., Nawab Z.M., Ing T.S. Demonstration of Fabry's disease deposits in placenta // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990. № 2 (162). C. 464–465.
108. Prabakaran T., Birn H., Bibby B.M., Regeniter A., Sørensen S.S., Feldt-Rasmussen U., Nielsen R., Christensen E.I. Long-term enzyme replacement therapy is associated with reduced proteinuria and preserved proximal tubular function in women with Fabry disease // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014. № 3 (29). C. 619–625.
109. Rae A.I., Lee J.C., Hopper J. Clinical and electron microscopic studies of a case of glycolipid lipoidosis (Fabry's disease). // *Journal of clinical pathology*. 1967. № 1 (20). C. 21–27.
110. Riccio E., Sabbatini M., Bruzzese D., Annicchiarico Petruzzelli L., Pellegrino A., Spinelli L., Esposito R., Imbriaco M., Feriozzi S., Pisani A. Glomerular hyperfiltration: an early marker of nephropathy in Fabry disease // *Nephron*. 2019. № 1 (141). C. 10–17.
111. Ries M., Bove Bettis K.E., Choyke P., Kopp J.B., Austin H.A., Brady R.O., Schiffmann R. Parapelvic kidney cysts: A distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease // *Kidney International*. 2004. № 3 (66). C. 978–982.
112. Rob D., Marek J., Dostálová G., Golàò L., Linhart A. Uric acid as a marker of mortality and morbidity in fabry disease // *PLoS ONE*. 2016. № 11 (11). C. e0166290.
113. Rolfs A., Böttcher T., Zschiesche M., Morris P., Winchester B., Bauer P., Walter U., Mix E., Löhr M., Harzer K. et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: A prospective study // *Lancet*. 2005. № 9499 (366). C. 1794–1796.

114. Rombach S.M., Twickler Th.B., Aerts J.M.F.G., Linthorst G.E., Wijburg F.A., Hollak C.E.M. Vasculopathy in patients with Fabry disease: Current controversies and research directions // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010. № 2 (99). C. 99–108.
115. Rombach S.M., Dekker N., Bouwman M.G., Linthorst G.E., Zwinderman A.H., Wijburg F.A., Kuiper S., vd Bergh Weerman M.A., Groener J.E.M. et al. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease // *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2010. № 9 (1802). C. 741–748.
116. Rombach S.M., Smid B.E., Linthorst G.E., Dijkgraaf M.G.W., Hollak C.E.M. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: Effectiveness of ERT in different disease stages // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014. № 3 (37). C. 341–352.
117. Rozenfeld P., Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017. № 3 (122). C. 19–27.
118. Ruggenenti P., Porrini E.L., Gaspari F., Motterlini N., Cannata A., Carrara F., Cella C., Ferrari S., Stucchi N., Parvanova A. et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2012. № 10 (35). C. 2061–2068.
119. Sakuraba H., Tsukimura T., Togawa T., Tanaka T., Ohtsuka T., Sato A., Shiga T., Saito S., Ohno K. Fabry disease in a Japanese population-molecular and biochemical characteristics // *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018. № September (17). C. 73–79.
120. Sanchez-Niño M.D., Sanz A.B., Carrasco S., Saleem M.A., Mathieson P.W., Valdivielso J.M., Ruiz-Ortega M., Egido J., Ortiz A. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: Implications for Fabry nephropathy // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011. № 6 (26). C. 1797–1802.
121. Savostyanov K., Pushkov A., Mazanova N., Pak L., Kuzenkova L., Podkletnova T., Pakhomov A., Sukhozhenko A., Moiseev S. Lyso-Gb3 is as a primary biomarker for Fabry disease screening among high-risk contingents // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019. № 2 (126). C. S130.

122. Sayer J.A., Haslam P., Brennan P. Parapelvic cysts leading to a diagnosis of Fabry disease // *Kidney International*. 2008. № 10 (74). C. 1366.
123. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A., Sabnis S., Moore D.F., Weibel T., Balow J.E., Brady R.O. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. // *Jama*. 2001. № 21 (285). C. 2743–2749.
124. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M., Bultas J., Linthorst G.E., Packman S., Sorensen S.A., Wilcox W.R., Desnick R.J. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009. № 7 (24). C. 2102–2111.
125. Segura J., Campo C., Ruilope L.M. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension // *Kidney International, Supplement*. 2004. № 92 (66). C. 45–49.
126. Shah T., Gill J., Malhotra N., Takemoto S.K., Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with fabry disease // *Transplantation*. 2009. № 2 (87). C. 280–285.
127. Sheu S., Chan L.P., Liao S.C., Hsiao K.J., Shu K.H., Lu Y.S., Cheng C.H., Lian J.D. Fabry's disease: clinical, pathologic and biochemical manifestations in two Chinese males // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1994. № 5 (54). C. 368–372.
128. Shu L., Vivekanandan-Giri A., Pennathur S., Smid B.E., Aerts J.M.F.G., Hollak C.E.M., Shayman J.A. Establishing 3-nitrotyrosine as a biomarker for the vasculopathy of Fabry disease // *Kidney International*. 2014. № 1 (86). C. 58–66.
129. Siegenthaler M., Huynh-Do U., Krayenbuehl P., Pollock E., Widmer U., Debaix H., Olinger E., Frank M., Namdar M., Ruschitzka F., Nowak A. Impact of cardio-renal syndrome on adverse outcomes in patients with Fabry disease in a long-term follow-up // *International Journal of Cardiology*. 2017. (249). C. 261–267.
130. Sirrs S.M., Bichet D.G., Casey R., Clarke J.T.R., Lemoine K., Doucette S., West M.L. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014. № 4 (111). C. 499–506.

131. Smid B., Hollak C., Poorthuis B., Timmermans J., Linthorst G. Consensus recommendation on Fabry disease diagnosis in adult patients with left ventricular hypertrophy // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014. № 2 (111). C. S99.
132. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M., Tükel T., Thiagarajan G., Sakuraba H., Ponzone A., Desnick R.J. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening* // *The American Journal of Human Genetics*. 2006. № July (79). C. 31–40.
133. Sugarman M., Choudhury J., Jovanovic A. An atypical p.N215S variant of Fabry disease with end-stage renal failure // *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018. № June 2018 (15). C. 43–45.
134. Tahir H., Jackson L.L., Warnock D.G. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase- β // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007. № 9 (18). C. 2609–2617.
135. Talbot A.S., Lewis N.T., Nicholls K.M. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease // *Heart*. 2015. № 4 (101). C. 287–293.
136. Thadhani R., Wolf M., West M.L., Tonelli M., Ruthazer R., Pastores G.M., Obrador G.T. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States // *Kidney International*. 2002. № 1 (61). C. 249–255.
137. van der Tol L., Svarstad E., Ortiz A., Tøndel C., Oliveira J.P., Vogt L., Waldek S., Hughes D.A., Lachmann R.H., Terry W. et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: Approach to a correct diagnosis // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015. № 2 (114). C. 242–247.
138. Tøndel C., Bostad L., Hirth A., Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria // *American Journal of Kidney Diseases*. 2008. № 5 (51). C. 767–776.
139. Tosoni A., Nebuloni M., Zerbi P., Vago L., Comotti C., Sessa A. Ultrastructural study of renal involvement in two females with Anderson-Fabry disease // *Ultrastructural Pathology*. 2005. № 3–4 (29). C. 203–207.

140. Valbuena C., Carvalho E., Bustorff M., Ganhão M., Relvas S., Nogueira R., Carneiro F., Oliveira J.P. Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy // *Virchows Archiv*. 2008. № 4 (453). C. 329–338.
141. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., Spasovski G., Verbeke F., Lameire N. for the European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005. № April (20). C. 1048–1056.
142. Vedder A.C., Strijland A., vd Bergh Weerman M.A., Florquin S., Aerts J.M.F.G., Hollak C.E.M. Manifestations of Fabry disease in placental tissue // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2006. № 1 (29). C. 106–111.
143. Vedder A.C., Linthorst G.E., van Breemen M.J., Groener J.E.M., Bemelman F.J., Strijland A., Mannens M.M.A.M., Aerts J.M.F.G, Hollak C.E.M. The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb3 levels // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007. № 1 (30). C. 68–78.
144. Vedder A.C., Linthorst G.E., Houge G., Groener J.E.M., Ormel E.E., Bouma B.J., Aerts J.M.F.G., Hirth A., Hollak C.E.M. Treatment of fabry disease: Outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg // *PLoS ONE*. 2007. № 7 (2). C. e598.
145. Vieitez I., Souto-Rodrigue O., Fernandez-Mosquera L., San Millan B., Teijeira S., Fernandez-Martin J., Martinez-Sanchez F., Aldamiz-Echevarria L.J., Lopez-Rodriguez M., Navarro C., Ortolano S. Fabry disease in the Spanish population: Observational study with detection of 77 patients // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018. № 1 (13). C. 52.
146. Wanner C., Oliveira J.P., Ortiz A., Mauer M., Germain D.P., Linthorst G.E., Serra A.L., Maródi L., Mignani R., Cianciaruso B. et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. № 12 (5). C. 2220–2228.
147. Wanner C., Arad M., Baron R., Burlina A., Elliott P.M., Feldt-Rasmussen U., Fomin V.V., Germain D.P., Hughes D.A., Jovanovic A. et al. European expert

consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018. № 3 (124). C. 189–203.

148. Warnock D.G., Ortiz A., Mauer M., Linthorst G.E., Oliveira J.P., Serra A.L., Maródi L., Mignani R., Vujkovic B., Beitner-Johnson D. et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012. № 3 (27). C. 1042–1049.

149. Warnock D.G., Thomas C.P., Vujkovic B., Campbell R.C., Charrow J., Laney D.A., Jackson L.L., Wilcox W.R., Wanner C. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy // *Journal of Medical Genetics*. 2015. № 12 (52). C. 860–866.

150. Weidemann F., Sanchez-Niño M.D., Politei J., Oliveira J.-P., Wanner C., Warnock D.G., Ortiz A. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013. № 1 (8). C. 116.

151. Whybra C., Kampmann C., Krummenauer F., Ries M., Mengel E., Miebach E., Baehner F., Kim K., Bajbouj M., Schwarting A. 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 // *Clinical Genetics*. 2004. № 4 (65). C. 299–307.

152. Whybra C., Schwarting A., Kriegsmann J., Gal A., Mengel E., Kampmann C., Baehner F., Schaefer E., Beck M. IgA nephropathy in two adolescent sisters heterozygous for Fabry disease // *Pediatric Nephrology*. 2006. № 9 (21). C. 1251–1256.

153. Wiggins R.C. The spectrum of podocytopathies: A unifying view of glomerular diseases // *Kidney International*. 2007. № 12 (71). C. 1205–1214.

154. Wijburg F.A., Bénichou B., Bichet D.G., Clarke L.A., Dostalova G., Fainboim A., Fellgiebel A., Forcelini C., Haack K.A., Hopkin R.J. et al. Characterization of early disease status in treatment-naive male paediatric patients with fabry disease enrolled in a randomized clinical trial // *PLoS ONE*. 2015. № 5 (10). C. 1–19.

155. Wise D., Wallace H., Jellinek E. Angiokeratoma corporis diffusum: a clinical study of eight affected families // *QJM: An International Journal of Medicine*. 1962. № 2 (31). C. 177–206.

156. Yalln S.F., Eren N., Sinangil A., Yilmaz V.T., Tatar E., Ucar A.R., Sevinc M., Can Ö., Gurkan A., Arik N. et al. Fabry disease prevalence in renal replacement therapy in Turkey // *Nephron*. 2019. № 1 (142). С. 26-33.
157. Yeoh S.A., Asan P. Fabry's disease with renal tubular acidosis. // *Singapore Medical Journal*. 1967. № 4 (8). С. 275–279.
158. Yin G., Wu Y., Zeng C.H., Chen H.P., Liu Z.H. Coexistence of Fabry disease and IgA nephropathy: a report of two cases // *Irish Journal of Medical Science*. 2014. № 4 (183). С. 671–675.
159. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease // *The Lancet*. 2008. № 9647 (372). С. 1427–1435.
160. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998—2009 гг. // *Нефрология И Диализ*. 2011. № 3 (13). С. 150–264.
161. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов // *Нефрология*. 2015. № 2 (19). С. 33–44.
162. Голивец Л.Т., Федотов В.П., Созин С.Е., Салогуб Г.Н., Заклязьминская Е.В., Благова О.В., Соболева М.К., Удалова О.В., Захаринская О.Н., Данилова Л.Я. и др. Болезнь Фабри: молекулярный анализ и клинико-генетические сопоставления* // *Медицинская генетика*. 2012. № 5 (11). С. 29–37.
163. Голивец Л.Т. Болезнь Фабри: клинико-биохимический и молекулярно-генетический анализ у российских пациентов: автореф. дис. на соиск. степ. канд. мед. Наук (03.02.07) / Голивец Лидия Тухфатовна. – Москва, 2015. – С. 22.
164. Игнатьева В.И., Моисеев С.В., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А., Моисеев А.С. Моделирование влияния ферментозаместительной терапии на развитие жизнеугрожающих исходов у пациентов с болезнью Фабри // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018. № 4 (11). С. 62–70.
165. Министерство Здравоохранения Российской Федерации Перечень редких (орфанных) заболеваний [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048> (дата обращения 02.09.2019).

166. Моисеев С.В. Поражение сердца при болезни Фабри: как заподозрить, диагностировать и лечить? // Клиническая фармакология и терапия. 2012. № 3 (21). С. 72–77.
167. Моисеев С.В., Фомин В.В., Новиков П.И., Бровко М.Ю., Коптелова Н.В. Поражение почек при болезни Фабри: проблемы диагностики и показания к ферментозаместительной терапии // Клиническая фармакология и терапия. 2015. № 4 (24). С. 63–69.
168. Моисеев С.В., Новиков П.И., Бровко М.Ю., Коптелова Н.В., Фомин В.В. Отдаленные результаты ферментозаместительной терапии при болезни Фабри // Клиническая фармакология и терапия. 2015. № 3 (24). С. 34–40.
169. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Моисеев А.С., Фомин В.В. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов // Клиническая фармакология и терапия. 2017. № 2 (26). С. 27–33.
170. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Каровайкина Е.А., Фомин В.В. Болезнь Фабри в практике ревматолога // Клиническая фармакология и терапия. 2018. № 1 (18). С. 39–45.
171. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри // Клиническая фармакология и терапия. 2016. № 4 (25). С. 63–70.
172. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В., Фомин В.В., Кобалава Ж.Д., Пулин А.А. Диагностика и лечение болезни Фабри // Клиническая фармакология и терапия. 2013. № 2 (22). С. 11–20.
173. Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В., Густов А.В., Захарова Е.Ю., Кобалава Ж.Д., Максимова Ю.В., Моисеев В.С., Мухин Н.А., Семячкина А.Н., Соколов А.А. Федеральные клинические рекомендации по лечению болезни Фабри. – Москва, 2013. С. 26.
174. Пулин А.А., Фомин В.В., Бровко М.Ю., Гирина С.С., Моисеев С.В. Трудности диагностики и лечения болезни Фабри // Клиническая фармакология и терапия. 2014. № 2 (23). С. 62–68.

175. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации Демография. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.gks.ru/#> (дата обращения 14.09.2019).
176. Фомин В.В., Пулин А.А., Мухин Н.А. Нефропатия при болезни Фабри: возможности радикального улучшения прогноза при орфанных заболеваниях // Терапевтический архив. 2013. № 6 (85). С. 4–9.
177. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Лысенко Л.В. Роль подоцитарной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита // Терапевтический архив. 2018. № 6 (90). С. 92–97.
178. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации / Е.М. Шилов, А.В. Смирнов, Н.Л. Козловская, 2016. С. 808.
179. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал. РЛС №00551/09.
180. Инструкция по медицинскому применению препарата Фабразим. РЛС №003334/09.
181. Инструкция по медицинскому применению препарата Галафолд (Full prescribing information for GalafoldTM) // 2018.
182. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского кардиологического общества / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии // 2018.