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

АВТРОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор **Фомин Виктор Викторович**

доктор медицинских наук, профессор **Моисеев Сергей Валентинович**

Официальные оппоненты:

Цыгин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГАУ Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей Минздрава России, заведующий нефрологическим отделением, главный научный сотрудник

Харлап Мария Сергеевна – кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «08» сентября 2020 года в 12.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___»____________ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент **Брагина Анна Евгеньевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 деацитилированной формы лизо-глоботриаозилсфингозина (lyso-Gl3) (Zarate Y. and Hopkin R., 2008). Распространенность БФ в популяции составляет от 2,1 до 8,5 случаев на 1 млн населения (Meikle P. et al., 1999, Poorthuis B. et al., 1999).

Классические проявления БФ, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение потоотделения появляются в детском возрасте (Eng C. et al., 2007), 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 (Nakao S. et al., 2003, Sugarman M., Choudhury J. and Jovanovic A., 2018). В отсутствие раннего начала лечения БФ характеризуется высокой смертностью и развитием тяжелых органных осложнений у молодых пациентов трудоспособного возраста (Schiffmann R. et al., 2009). Среди широкого спектра клинических проявлений поражение почек при данном заболевании является одним из основных факторов, определяющих прогноз и выживаемость больных (Talbot A., Lewis N. and Nicholls K., 2015). Отложение гликосфинголипидов в различных клетках почечной ткани начинается с раннего возраста и при отсутствии своевременного лечения неизбежно приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности (Tøndel C. et al., 2008). В большинстве случаев на момент генетического подтверждения диагноза у пациентов уже имеются признаки клинически значимого вовлечения почек. По данным международного регистра пациентов с БФ у каждого пятого мужчины и каждой десятой женщины наблюдали признаки поражения почек (Eng C. et al., 2007), а заместительная почечная терапия (ЗПТ) была начата у седьмой части всех пациентов к возрасту 38 лет (Ortiz A. et al., 2009).

Характеристика особенностей поражения почек при БФ, выделение групп больных с риском неблагоприятного прогноза могут способствовать более ранней диагностике, а также улучшению тактики ведения пациентов в нашей стране с орфанным заболеванием. Вышесказанное определило актуальность выполнения данного исследования.

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.

Молекулярно-генетические и биохимические методы диагностики БФ в сухих пятнах крови в отечественную практику внедрили Е.Ю. Захарова и К.В. Савостьянов (2010). Теоретические основы нефропатии Фабри изучали Н.А. Мухин (2013), В.С. Моисеев (2013), Н.А. Томилина (2013). Распространенность БФ среди пациентов отделений гемодиализа по всей России выявили В.В. Фомин, С.В. Моисеев, Л.С. Намазова-Баранова (2017). В отечественной практике на клиническом материале ранее не были охарактеризованы особенности поражения почек при БФ.

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 MSSI (Mainz Severity Score Index – индекс тяжести БФ), в общую тяжесть БФ, а также влияние хронической болезни почек (ХБП) на прогноз заболевания.

Научная новизна

В отечественной практике 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 скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 $м^2$ или терминальной почечной недостаточности (тХПН).

В исследовании впервые выделен «почечный» фенотип БФ, а также атипичные варианты поражения почек (снижение рСКФ<60 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 поражения почек.

Особенностью работы является изучение роли молекулярно-генетических и биохимических маркеров БФ, применение высокоточных методов обследования (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 и рСКФ 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 $м^2$ 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 БФ в круг заболеваний для дифференциальной диагностики при наличии у молодых пациентов, в особенности у лиц мужского пола, альбуминурии, протеинурии, снижения рСКФ<60 мл/мин/1,73 $м^2$ 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 рСКФ <60 мл/мин/1,73$м^2$ в сочетании с вторичной артериальной гипертензией (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.

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 рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2.
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 м^2 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 рСКФ<60 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.

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 клинический 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.

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 клинический медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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 (3 из них индексируются в базах данных Scopus), и 3 публикации в зарубежных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Обследовано 112 взрослых (старше 18 лет) пациентов с подтвержденным диагнозом БФ (72 мужчины и 40 женщин; соотношение мужчины:женщины 1,8:1; медиана возраста 37 (29,0; 48,8) лет), проходивших амбулаторное или стационарное лечение в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2010-2019 гг. Все больные дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

У 29 (25,9%) пациентов диагноз БФ установлен в результате всероссийского скрининга в отделениях гемодиализа, у 31 (27,7%) – диагноз заподозрен на основании клинических проявлений, а у 52 (46,4%) больных – с помощью семейного скрининга. Таким образом, семейный скрининг позволил выявить значительную часть пациентов, что подчеркивает важность его проведения для выявления пациентов на ранних стадиях заболевания. С учетом Х-сцепленного характера 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.

Диагноз БФ во всех случаях устанавливали с использованием трех критериев (Smid B. et al., 2014): (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. При отсутствии у пациентов критериев определенного диагноза БФ и при наличии признаков вовлечения почек проводили морфологическую верификацию диагноза – исследование нефробиоптата с применением электронной микроскопии (van der Tol L. et al., 2015).

У пациентов оценивали значение общих и специфических для БФ факторов: пол, возраст, длительность заболевания, возраст начала почечного анамнеза, тип мутации гена GLA, уровень lyso-Gl3 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 ферментзаместительной терапии (ФЗТ).

Для оценки тяжести БФ использовали индекс тяжести MSSI, который состоит из четырех шкал, оценивающих по-отдельности общие проявления БФ, признаки поражения почек, сердца и головного мозга (Whybra C. et al., 2004). Почечная шкала MSSI включает в себя следующие компоненты: протеинурия – 4 балла, хроническая почечная недостаточность (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. 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) (Hughes D. et al., 2010).

Для оценки характера и тяжести поражения почек определяли уровень сывороточного креатинина и рСКФ, рассчитанную по формуле CKD-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) и Научного общества нефрологов России (2016). ХПН устанавливали на основании стойкого снижения рСКФ<60 мл/мин/1,73м^2 в течение ≥3 месяцев. Гиперфильтрацией считали повышение рСКФ >135 мл/мин/1,73м^2 (Cachat F. et al., 2015). 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.

Активность АГАЛ измеряли в сухих пятнах крови методом тандемной 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 тандемной масс-спектрометрии в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия) или Archimed Life Science GmbH (Вена, Австрия).

Для выявления поражения органа зрения проводили специализированное офтальмологическое обследование с использованием биомикроскопии глаза. Степень повышения артериального давления (АД), а также классификацию АГ на симптоматическую (вторичную) и эссенциальную проводили в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2018). 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, AV-блокады 2-3 степени), требующие проведения радиочастотной абляции, имплантации кардиовертера- дефибриллятора или искусственного водителя ритма. К цереброваскулярным событиям относили транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), подтвержденное клинически, а также данными МРТ.

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 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. 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); 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 (n=68; 94,4%), чем у женщин (n=30; 75,0%; p=0,006). Распространенность поражения почек у наших пациентов с БФ была несколько выше, чем по данным других авторов, что может быть связано с тем, что у 29 (25,9%) из 112 наших пациентов диагноз был установлен в результате российского национального скрининга среди пациентов, получавших лечение программным гемодиализом (ПГ) (Моисеев С.В. и др., 2017).

Первые симптомы поражения почек регистрировали в возрасте 32 (25; 43) лет, при этом у мужчин на 13 лет раньше, чем у женщин (Таблица 1). Наиболее часто первыми установленными симптомами вовлечения почек были альбуминурия, протеинурия и начальное снижение функции почек (Таблица 1). На момент первой регистрации поражения почек у мужчин чаще выявляли протеинурию >0,3 г/л, в то время как у женщин – альбуминурию <300 мг/л.

Таблица 1. Частота первых зарегистрированных симптомов поражения почек у пациентов с БФ

Показатели	Все (n=98)	Мужчины (n=68)	Женщины (n=30)	p
Возраст на момент регистрации первого симптома поражения почек, лет	32,0 (25,0; 43,5)	30,0 (22,0; 40,0)	43,0 (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**
Гиперфильтрация, 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 ангиокератомами (n=3). У 4 пациентов (1 мужчина и 3 женщины) зарегистрировано наличие ХПН при отсутствии протеинурии (альбуминурия 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 и 3а стадии.

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 CKD-EPI среди данных пациентов на момент проведения нефробиопсии составила 87,2 (64,6; 116,6) мл/мин/1,73 $м^2$.

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 2). 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 1).

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 «зебровидных» включений и «миелоидных» телец в цитоплазме различных клеток почек (Рисунок 1). Таким образом, 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.

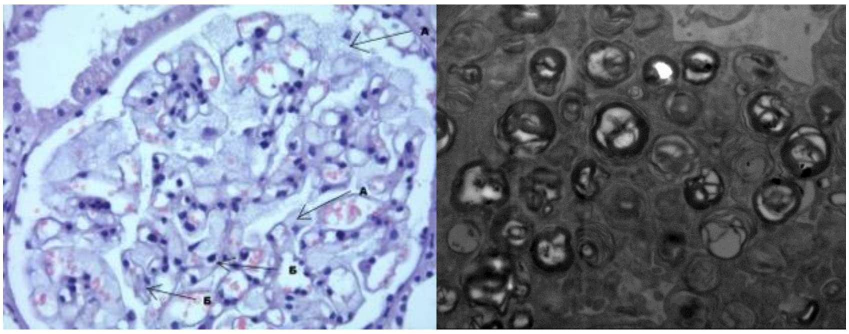

Рисунок 1. Световая (гематоксилин и эозин, х400) и электронная (х8000) микроскопия нефробиоптатов пациента с БФ

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 2). 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; р=0,001). 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 четверо получали лечение ПГ, а у троих была диагностирована ХБП 2-4 стадии (рСКФ по формуле CKD-EPI 21,0; 47,6 и 98,1 мл/мин/1,73 м^2). Случаев развернутого нефротического синдрома у обследованных нами больных отмечено не было (Таблица 2).

Кисты почек

Одним из характерных признаков поражения почек при БФ могут быть парапельвикальные кисты (Pisani A. et al., 2018, Ries M. Et al., 2004). У четверти обследованных нами пациентов с БФ обнаружены кисты почек, которые несколько чаще выявляли у мужчин, чем у женщин (Таблица 2). 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%; р=0,042). 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 (р=0,081). Так как развитие кист почек может быть результатом склерозирования почечной ткани, по-видимому, специфичность данного симптома для БФ остается не до конца подтвержденной.

Эритроцитурия

За все время течения БФ эритроцитурию наблюдали у 21 из 82 пациентов, с одинаковой частотой у мужчин и женщин (Таблица 2). Однако по данным литературы эритроцитурия не является типичным проявлением нефропатии Фабри, что требует исключения других заболеваний почек и мочевыводящих путей (Germain D. et al., 2010, Lin C. et al., 2018). У всех обследованных 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 наших 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.

Таблица 2. Частота почечных проявлений у пациентов с БФ

Показатели	Все (n=98)	Мужчины (n=68)	Женщины (n=30)	p
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/сут за весь период наблюдения, n (%)	7 (7,1)	5 (7,4)	2 (6,7)	1,0
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
Терминальная ХПН, n (%)	36 (36,7)	35 (51,5)	1 (3,3)	**<0,0001**
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

Эритроцитурию чаще регистрировали у пациентов, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по поводу нейропатической боли (6/12; 50%), по сравнению с пациентами, не принимавшими НПВП (15/70; 21,4%), однако различия были статистически не значимы (p=0,067). Учитывая возможную связь эритроцитурии с регулярным использованием НПВП, необходим тщательный сбор анамнеза для минимизации неблагоприятного действия НПВП на функцию почек.

Артериальная гипертензия

Наличие АГ зарегистрировано у 39 (39,8%) из 98 пациентов. У 20 из 39 пациентов уровень повышения АД достигал 3 степени (51,3%), реже выявляли АГ 2 (33,3%) и 1 степени (15,4%). У 30 (30,6%) из 98 пациентов с БФ поражение почек сопровождалось развитием вторичной АГ, а ее частота была достоверно выше у мужчин (41,2%), чем у женщин (6,7%; p=0,001).

Гиперфильтрация

Так как гиперфильтрация 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. Повышение рСКФ >135 мл/мин/1,73 $м^2$ наблюдали у 2 (3,9%) пациентов мужского пола, из которых у обоих уровень протеинурии был менее 0,3 г/л. Среди женщин увеличения рСКФ >135 мл/мин/1,73 $м^2$ отмечено не было. При определении гиперфильтрации как повышения рСКФ >120 мл/мин/1,73 $м^2$ частота ее регистрации была несколько выше – у 9 (11,8%) больных, среди которых уровень протеинурии также был менее 0,3 г/л. Небольшая частота обнаружения гиперфильтрации, вероятно, обусловлена как относительно старшим возрастом наших пациентов (37 лет), так и преобладанием среди них мужчин, у которых к этому возрасту уже имеется выраженное снижение функции почек. Стоит отметить, что по данным зарубежных авторов гиперфильтрацию чаще выявляли среди детей и молодых женщин, то есть на самых ранних стадиях вовлечения почек (Perretta F., Antongiovanni N. and Jaurretche S., 2018, Riccio E. et al., 2019).

Исходы поражения почек у пациентов с БФ

На момент обследования гиперкреатининемия (>133 мкмоль/л у мужчин и >124 мкмоль/л у женщин) чаще регистрировалась у мужчин (35/68; 51,5%), чем у женщин (2/30; 6,7%; p<0,0001). 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). Практически у всех женщин (29/30; 96,7%) диагностировали ХБП 1-3 стадии, в то время как почти у половины (32/68; 47,1%) мужчин диагностировали ХБП 4-5 стадии (p<0,0001). Структура распределения пациентов по стадиям ХБП в нашем исследовании сходна с таковой по данным международного регистра БФ (Ortiz A. et al., 2008).

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 диагностирована в возрасте 32 лет. При оценке методом Каплана-Майера почечная выживаемость была достоверно ниже среди мужчин, чем среди женщин (Log Rank (mantel-Cox) $\chi2$=24,896, df 1, p<0,0001). Медиана срока от момента регистрации первого почечного проявления до развития тХПН составила 47,5 (8,8; 150) месяцев. Четырем из 36 больных была выполнена трансплантация почки. Возраст на момент установления диагноза БФ среди пациентов с тХПН составил 41,5 (32,3; 49) лет, что свидетельствует о поздней диагностике БФ у большинства пациентов – после развития тХПН.

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). 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 м^2), чем в группе мужчин без тХПН (101,2 (83; 115,5) мл/мин/1,73 м^2, p<0,0001). Вторичная АГ достоверно чаще выявлялась в группе мужчин с тХПН (71,4%), чем в группе мужчин без тХПН (9,1%; p<0,0001). Следует отметить, что факторы, ассоциированные с развитием тХПН, такие как снижение рСКФ в дебюте заболевания, протеинурия и АГ, являются универсальными при гломерулонефритах различной этиологии и диабетической нефропатии (Arroyo A. et al., 2015, Chembo C. et al., 2015, Krolewski A., 2015).

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

У большинства пациентов с поражением почек (77/83; 92,8%) уровень АГАЛ в сухих пятнах крови был снижен. Основной причиной БФ были миссенс мутации гена GLA (66/98; 67,3%), другие мутации выявляли значительно реже. Мы не выявили различий в уровне альбуминурии, концентрации сывороточного креатинина и рСКФ в зависимости от типа мутаций гена GLA, а также различий в частоте типов мутаций гена GLA в группе пациентов с тХПН и в группе пациентов без тХПН.

У большинства пациентов (69/98; 70,4%) 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). 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), сывороточным креатинином (r_s=-0,008; p=0,964), рСКФ (r_s=0,082; p=0,629) и почечной шкалой (renal) индекса MSSI (r_s=-0,093; p=0,566). При проведении корреляционного анализа среди женщин мы также 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), сывороточным креатинином (r_s=-0,075; p=0,699), рСКФ (r_s=0,079; p=0,685) и MSSI renal (r_s=0,266; p=0,163).

Таким образом, мы не получили убедительных данных, свидетельствующих о влиянии активности АГАЛ, типа мутации гена GLA и уровня lyso-Gl3 на клиническое течение поражения почек при БФ. Наши данные отличаются от зарубежных результатов, где была выявлена ассоциация концентрации lyso-Gl3 с уровнем сывороточного креатинина у пациентов с поздним фенотипом БФ (Lavalle L. et al., 2018, Nowak A. et al., 2018). Однако наша выборка отличается преобладанием больных с классическими проявлениями БФ, а также значительным количеством мужчин с тХПН. Можно предположить, что на поздних стадиях заболевания уровень lyso-Gl3 уже не имеет такого прогностического значения, как на ранних этапах БФ.

Влияние поражения почек на общий прогноз заболевания

Значение индекса тяжести БФ MSSI среди пациентов с поражением почек было достоверно выше у мужчин, чем у женщин (Таблица 3).

Таблица 3. Значение индексов MSSI и MSSI renal у пациентов с поражением почек

Показатель	Все (n=95)	Мужчины (n=66)	Женщины (n=29)	p
Индекс MSSI, n (%)				
<20 баллов	33 (34,7)	15 (22,7)	18 (62,1)	**<0,0001**
20-40 баллов	42 (44,2)	31 (47,0)	11 (37,9)	0,503
>40 баллов	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

Высокая распространенность поражения почек в нашей когорте пациентов, несомненно, оказывает влияние на общую тяжесть БФ. Среди пациентов мужского пола индекс MSSI был выше в группе с тХПН (41 (38; 43,5) балла), чем в группе без тХПН (20 (15,5; 25,5) баллов, p<0,0001). Величина скорректированного по полу и возрасту индекса ari-MSSI также была выше в группе пациентов с тХПН (20 (16,3; 23,9) баллов), по сравнению с величиной ari-MSSI у пациентов без тХПН (4,5 (-1,5; 8,7) баллов, p<0,0001).

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 3). Вклад поражения почек был наибольшим у пациентов с тяжелым течением БФ (Рисунок 2).

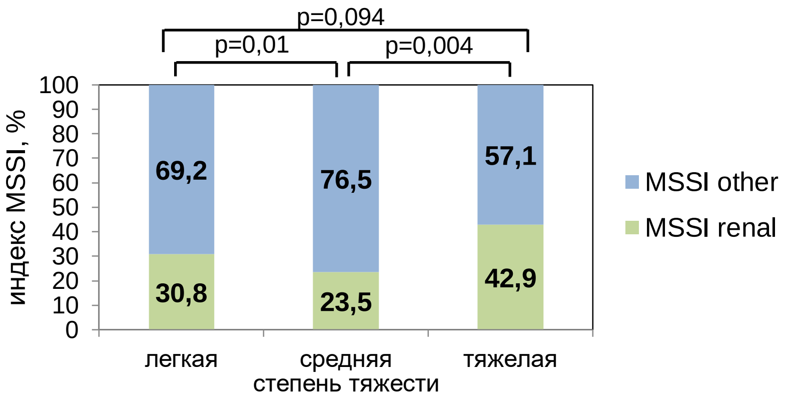

Рисунок 2. Вклад MSSI renal в общее значение индекса MSSI у пациентов с БФ

На момент проведения исследования среди 112 пациентов с БФ умерли 11 (9,8%) пациентов мужского пола (медиана возраста 43 (37; 46) года). Все умершие пациенты получали лечение ПГ. Медиана срока от начала лечения ПГ до наступления летального исхода составила 32 (6; 67) месяца. 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). Таким образом, в нашей когорте тяжесть течения БФ в значительной мере определялась выраженностью поражения почек.

Факторы, ассоциированные с развитием жизнеугрожающих осложнений БФ

К моменту обследования наличие комбинированной конечной точки (почечные, кардиальные и цереброваскулярные исходы) зарегистрировано у 50 из 112 пациентов (Таблица 4). 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).

Таблица 4. Частота развития комбинированной конечной точки у пациентов с БФ

Показатель	Все (n=112)	Мужчины (n=72)	Женщины (n=40)	p
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 (ТИА/ОНМК), n (%)	19 (17,0)	15 (20,8)	4 (10,0)	0,192

Примечания: §у одного пациента могло регистрироваться более одного исхода

Жизнеугрожающие осложнения (комбинированная конечная точка) чаще развивались среди мужчин, чем среди женщин (Таблица 5). 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 5). Мы не выявили различий в частоте выявления типов мутаций гена GLA и классического фенотипа в группе пациентов с исходами БФ по сравнению с группой пациентов без исходов БФ (Таблица 5).

Таблица 5. Сравнительная характеристика групп пациентов с жизнеугрожающими осложнениями БФ и без осложнений

Показатель	Исход (любой) + (n=50)	Исход (любой) – (n=62)	p
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**
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 (%)			
рСКФ<90 мл/мин/1,73м^2	29 (58,0)	19 (30,6)	**0,004**
рСКФ<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; 1,90)	0,09 (0; 0,30)	**<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 3). 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 3).

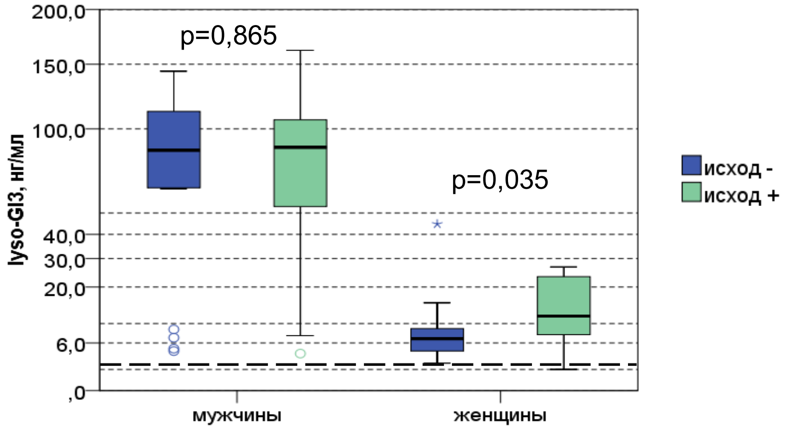

Рисунок 3. Концентрация lyso-Gl3 в сухих пятнах крови у мужчин и женщин с исходами БФ и без исходов БФ (степенная шкала), пунктирной линией обозначена верхняя граница нормального значения

В группе мужчин с исходами БФ рСКФ на момент первой регистрации поражения почек была ниже (54,7 (19,9; 90,2) мл/мин/1,73м^2), чем в группе мужчин без исходов БФ (100,5 (86,7; 114,5) мл/мин/1,73м^2; p=0,001; Рисунок 4А). В группе женщин с исходами БФ рСКФ на момент первой регистрации поражения почек была ниже (60,6 (39,2; 79,6) мл/мин/1,73м^2), чем в группе женщин без исходов БФ (81,2 (76,6; 103,7) мл/мин/1,73м^2; p=0,018; Рисунок 4А).

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) г/л; p<0,0001; Рисунок 4B). 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 4B).

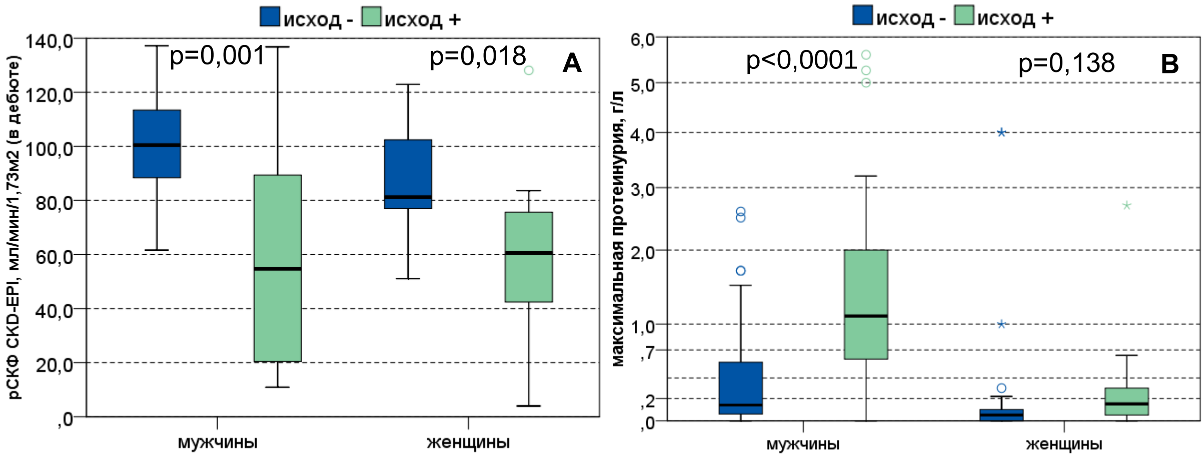

Рисунок 4. Величина (А) рСКФ на момент первой регистрации поражения почек и (В) максимальной протеинурии у мужчин и женщин с исходами БФ и без исходов БФ

При оценке методом Каплана-Майера срок до развития первого жизнеугрожающего осложнения был достоверно ниже среди мужчин, чем среди женщин (Рисунок 5А); у пациентов, у которых снижение рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 было первым установленным симптомом вовлечения почек (Рисунок 5В); у пациентов с наличием протеинурии более 0,3 г/л за все время течения нефропатии (Рисунок 5С).

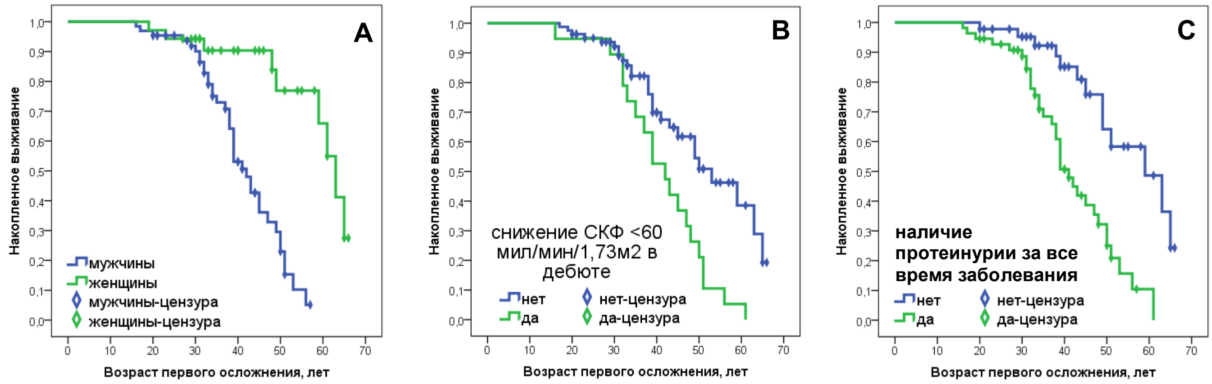

Рисунок 5. Возраст развития первого осложнения (комбинированной конечной точки) в зависимости от (А) пола (Log Rank (mantel-Cox) χ2=23,034, df 1, p<0,0001), (B) рСКФ на момент первой регистрации вовлечения почек (Log Rank (mantel-Cox) χ2=7,202, df 1, p=0,007), (C) наличия протеинурии >0,3 г/л (Log Rank (mantel-Cox) χ2=19,374, df 1, p<0,0001)

В многофакторном регрессионном анализе после коррекции исходных моделей по полу, возрасту и получению на момент обследования ФЗТ относительный риск (ОР) развития жизнеугрожающих осложнений повышался при снижении на момент регистрации первого признака вовлечения почек рСКФ менее 90 мл/мин/1,73м^2 в 3,9 раз, при снижении рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2 в 33,5 раза, при наличии более высокого уровня протеинурии в 2,2 раза (Таблица 6, Рисунок 6).

Таблица 6. Относительный риск развития комбинированной конечной точки в зависимости от выраженности поражения почек

Параметры	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
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)**	0,01
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 (6,15-373,6)	<0,0001	31,24 (3,73-261,8)	0,002	**33,46 (3,97-282,1)**	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
Протеинурия, г/л	1,99 (1,27-3,1)	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

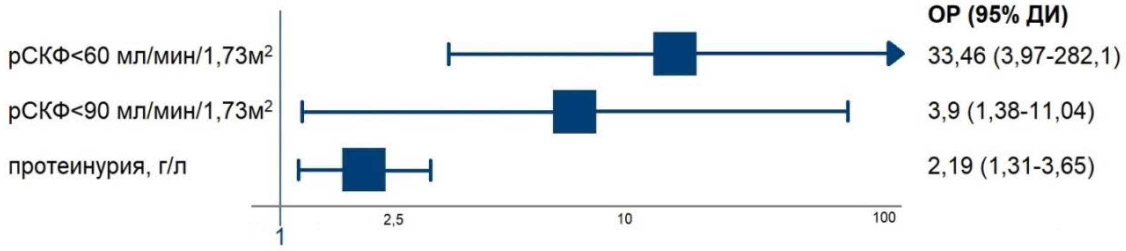

Рисунок 6. Относительный риск развития комбинированной конечной точки у пациентов с БФ в зависимости от уровня протеинурии и рСКФ на момент первой регистрации поражения почек

Уровень lyso-Gl3 ассоциировался с более высоким риском развития осложнений в исходной регрессионной модели (ОР 1,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,001-1,020; p=0,033), однако становился незначимым фактором после коррекции модели по полу и возрасту (ОР 1,003; 95% ДИ 0,990-1,019; 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 7).

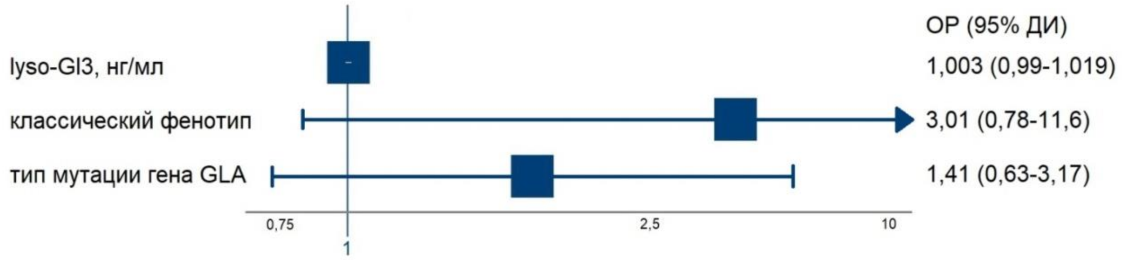

Рисунок 7. Относительный риск развития комбинированной конечной точки у пациентов с БФ в зависимости от уровня lyso-Gl3 в сухих пятнах крови, фенотипа БФ и типа мутации гена GLA

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 (23,5; 65) месяцев (11 агалсидазой альфа и 6 агалсидазой бета). 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%, соответственно, p=0,275). Нефропротективное лечение получали 17 (20,5%) пациентов. До установления диагноза БФ потребность в регулярном приеме НПВП (чаще 2 раз в неделю) для уменьшения нейропатической 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.

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 м^2 (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 $м^2$ 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 $м^2$ 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 $м^2$ и в 2,2 раза (95% ДИ 1,3-3,7) при наличии более высокой протеинурии.

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 $м^2$ или тХПН у молодых пациентов, в особенности у лиц мужского пола.

2. У пациентов с установленным диагнозом БФ и 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М., Моисеев А.С., **Каровайкина Е.А. (Тао Е.А.)**, Фомин В.В. Болезнь Фабри в практике ревматолога. **Клиническая фармакология и терапия**. 2018. 27(1):39-45.

2. **Каровайкина Е.А. (Тао Е.А.)**, Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Фомин В.В. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. **Клиническая фармакология и терапия**. 2018. 27(4):46-52.

3. Моисеев С.В., **Каровайкина Е.А. (Тао Е.А.)**, Буланов Н.М., Моисеев А.С., Фомин В.В. Стратегия лечения болезни Фабри. **Consilium medicum**. 2018. 20(12):94-98.

4. Моисеев С.В., Исмаилова Д.М., Моисеев А.С., Буланов Н.М., **Каровайкина Е.А. (Тао Е.А.)**, Носова Н.Р., Фомин В.В. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. **Терапевтический архив**. 2018. 90(12):17-22. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000003

5. **Каровайкина Е.А. (Тао Е.А.)**, Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Кучиева А.М., Фомин В.В. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. **Нефрология и диализ**. 2019. 21(1):72-77. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-72-77

6. Moiseev S., **Karovaikina E. (Tao E.)**, Novikov P., Ismailova D., Moiseev A., Bulanov N. What rheumatologist should know about Fabry disease. Annals of the Rheumatic Diseases. Published Online First: 30 April 2019. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-2154763.

7. Моисеев С.В., **Каровайкина Е.А. (Тао Е.А.)**, Буланов Н.М., Моисеев А.С., Фомин В.В. Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек. **Терапевтический архив**. 2019. 91(6):40-46. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000251

8. Moiseev S., **Karovaikina E. (Tao E.)**, Moiseev A., Bulanov N., Fomin V. Strategies of screening for Fabry disease in patients with unexplained left ventricular hypertrophy. Mayo Clinic Proceedings. 2019. 94(8):1644-1646. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.05.003

9. Moiseev S., **Karovaikina E. (Tao E.)**, Bulanov N., Moiseev A., Zykova A., Bobkova I. Glomerular hyperfiltration or microalbuminuria as an early marker of Fabry nephropathy. Nephron. 2019. 143:133–134. DOI: 10.1159/000502457

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГАЛ – α-галактозидаза А

АД – артериальное давление

БФ – болезнь Фабри

ДИ – доверительный интервал

ЗПТ – заместительная почечная терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ПГ – программный гемодиализ

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

ТИА – транзитоная ишемическая атака

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

GLA – ген галактозидазы А

lyso-Gl3 – глоботриаозилсфингозин

MSSI – Mainz Severity Score index (индекс тяжести БФ)

MSSI renal – почечная шкала индекса MSSI