

© К.А. Вишнеvский, Е.В. Фролова, О.М. Домашенко, Т.В. Прошина, О.В. Макарова, А.Ш. Румянцев, А.Ю. Земченков, 2019
УДК 616.5-008.921 : 575.1-07(470.2)

Для цитирования: Вишнеvский К.А., Фролова Е.В., Домашенко О.М., Прошина Т.В., Макарова О.В., Румянцев А.Ш., Земченков А.Ю. Скрининг-диагностика болезни Фабри среди пациентов с хронической болезнью почек в Северо-Западном регионе России. Нефрология 2019; 23 (1): 51–59. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-51-59

For citation: Vishnevskii K.A., Frolova E.V., Domashenko O.M., Proshina T.V., Makarova O.V., Rumyantsev A.Sh., Zemchenkov A.Yu. Screening diagnostics of Fabry disease among patients with chronic kidney disease in the North-Western region of Russia. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 51–59 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-51-59

*К.А. Вишнеvский^{*1}, Е.В. Фролова¹, О.М. Домашенко¹, Т.В. Прошина¹,
О.В. Макарова², А.Ш. Румянцев^{3,4}, А.Ю. Земченков^{5,6}*

СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ФАБРИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

¹Отделение хронического гемодиализа Городской больницы №15, Санкт-Петербург; ²Центр амбулаторного гемодиализа «Б. Браун Авитум Руссланд Клиник», Невский нефрологический центр, Санкт-Петербург; ³кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ⁴кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ⁵кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; ⁶кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*К.А. Vishnevskii^{*1}, E.V. Frolova¹, O.M. Domashenko¹, T.V. Proshina¹,
O.V. Makarova², A.Sh. Rumyantsev^{3,4}, A.Yu. Zemchenkov^{5,6}*

SCREENING DIAGNOSTICS OF FABRIC DISEASE AMONG PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN THE NORTH-WESTERN REGION OF RUSSIA

¹Hemodialysis unit City Hospital №15, Saint-Petersburg; ²Outpatient hemodialysis center "B. Brown Avitum Russland Clinics", Nevsky Nephrology Center, Saint-Petersburg; ³Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University; ⁴Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; ⁵Department of internal diseases and nephrology North-Western I.I.Mechnikov State medical university, Saint-Petersburg; ⁶Department of Nephrology and dialysis, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Болезнь Фабри (БФ) – прогрессирующее полиорганное заболевание, ведущее к развитию сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений, прогрессированию почечной недостаточности. Неспецифичность клинических признаков часто приводит к поздней диагностике БФ, что обуславливает высокую диагностическую ценность скрининга в группах высокого риска, особенно среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). По результатам программ скрининга во многих странах средняя распространенность БФ среди пациентов с ХБП составляет около 0,26 %. Целью этого исследования было исследование распространенности ФД у пациентов с ХБП в Северо-Западном регионе Российской Федерации. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** В проспективном исследовании определена активность α -галактозидазы А (α -Gal A) в высушенных пятнах крови у 1835 пациентов с ХБП С1–С5д (15 % – гемодиализные пациенты), 74 % мужчин, средний возраст 55 ± 12 лет. Обследование проводилось независимо от пола, возраста и первичного диагноза. Активность α -Gal A более 1,89 мкмоль/л/ч считалась нормальной. В случае выявления сниженной активности фермента выполнялся анализ мутации гена GLA. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Средний уровень α -Gal A составил $5,39 \pm 2,69$ мкмоль/л/ч. Активность α -Gal A была достоверно выше у пациентов с гемодиализными стадиями ХБП по сравнению с пациентами, получавшими диализ ($7,5 \pm 3$ против $4,3 \pm 2,3$ мкмоль/л/ч, $p < 0,001$), а также у мужчин выше, чем в женщин ($5,9 \pm 3,4$ против $3,4 \pm 2,3$ мкмоль/л/ч, $p < 0,001$). Снижение активности α -Gal A было обнаружено у 6 пациентов, из которых 3 имели мутации гена GLA (с.427G>A, с.818T>C, с.895G>C). Один пациент (с.508G>T) на момент скрининга имел подтвержденную БФ и получал фермент-замещающую терапию. Все выявленные больные были мужчинами, постоянно получали терапию гемодиализом. Таким образом, распространенность БФ у пациентов с ХБП С5д составила 1:392 (0,26%). Обследование родственников позволило выявить БФ в двух дополнительных случаях. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Распространенность БФ в обследованной группе пациентов с ХБП в Северо-Западном регионе Российской Федерации не отличается от среднего мирового уровня. Во всех случаях БФ не была своевременно диагностирована, что привело к тяжелому полиорганному повреждению и отсрочке начала ферментной заместительной терапии. Таким образом, скрининг БФ необходим на ранних стадиях ХБП.

Ключевые слова: Болезнь Фабри, хроническая болезнь почек, скрининг

*Вишнеvский К.А. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 4. Тел.: (812) 736-93-42. E-mail: hd15gb@mail.ru

ABSTRACT

Fabry disease (FD) is a progressive multi-organ disease leading to the development of cardiovascular and cerebrovascular complications and progression of renal failure. Nonspecificity of clinical signs often leads to late diagnosis of the FD that causes high diagnostic relevance of screening in high risk groups, particularly among patients with chronic kidney disease (CKD). According to the results of screening programs in many countries, the average prevalence of FD among patients with CKD is about 0.26%. *THE AIM* of this study was to investigate the prevalence of FD in patients with CKD in the northern west region of Russian Federation. *PATIENTS AND METHODS*. This prospective study assessed α -galactosidase A (α -Gal A) activity in dried blood spots in 1835 stage 1-5 CKD (85% – dialysis, 15% – pre-dialysis) patients, 74% males, mean age 55 ± 12 years. The survey was carried out regardless of gender, age and primary diagnosis leading to CKD. The activity of α -Gal A more than 1.89 umol/l/hr was considered as normal. In the case of identifying the decreased activity of the enzyme the diagnosis was confirmed by GLA gene mutation analysis. *RESULTS*. The average level of α -Gal A was $5.39 \pm 2.69 \text{ umol/l/h}$. The level of α -Gal A was significantly higher in patients with pre-dialysis stages of CKD compared with patients receiving dialysis (7.5 ± 3 vs $4.3 \pm 2.3 \text{ umol/l/h}$, $p < 0.001$) as well as in males higher than in females (5.9 ± 3.4 vs $3.4 \pm 2.3 \text{ umol/l/h}$, $p < 0.001$). The decrease in α -Gal A activity was detected in 6 patients, of which 3 had the GLA gene mutations (c.427G>A, c.818T>C, c.895G>C). One patient (p.508G>T) had a confirmed FD and received an enzyme-replacement therapy at the time of screening. All patients with identified FD were males treated by hemodialysis. Thus, the prevalence of FD in patients with CKD C5d was 1:392 (0.26%). A survey of relatives revealed the disease in two additional cases. *CONCLUSION*. The prevalence of Fabry disease in selected CKD patients of northern west region of Russian Federation is in the mean worldwide range. In all cases, the FD was not timely diagnosed, leading to serious organ damage and delaying the onset of enzyme replacement therapy. Thus, the screening of FD is necessary at the early stages of CKD.

Keywords: Fabry disease, chronic kidney disease, screening

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фабри (БФ) является прогрессирующим полиорганным заболеванием, обусловленным врожденным дефектом гена лизосомального фермента α -галактозидазы А (α -Gal A), принимающим участие в метаболизме гликофинголипидов. Дефицит α -Gal A приводит к прогрессирующему накоплению глоботриаозилцерамида (Gb3) в лизосомах различных типов клеток (эндотелиальные клетки капилляров, клетки почек, сердца, нервные клетки) [1]. Накопление гликофинголипидов ведет к необратимым фиброзным изменениям в органах-мишенях, развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, прогрессированию почечной недостаточности. Ввиду сцепленности наследования БФ с X-хромосомой, у мужчин изменение гена α -Gal A практически всегда приводит к прогрессирующему развитию данной болезни накопления, в то время как у женщин дефект гена α -Gal A может обусловить клинические проявления заболевания только вследствие инактивации X-хромосомы [2]. Ранние характерные симптомы заболевания, такие как ангиокератомы, акропарестезии, гипогидроз, нейропатическая боль, желудочно-кишечные симптомы, обычно проявляются уже в детском возрасте [3]. В дальнейшем в зависимости от фенотипа болезни наблюдается преимущественное поражение сердечно-сосудистой, центральной нервной системы, почек или сочетанное поражение органов-мишеней [4]. Типичные проявления БФ в зависимости от возраста пациентов представлены в табл. 1.

Следует отметить, что нарушение функции почек, вплоть до развития диализ-зависимой стадии

хронической болезни почек (ХБП С5д), наблюдается у большинства пациентов с БФ, что обуславливает высокую настороженность в отношении данного заболевания среди пациентов с ХБП, в особенности молодого возраста (до 40 лет) и с морфологически не верифицированной почечной патологией [6]. Ранние признаки поражения почек при БФ (альбинурия, гиперфильтрация [7]) не являются специфичными и позволяют заподозрить заболевание только при наличии совокупности симптомов. Специфичным критерием в этом случае является определение уровня Gb3 в моче, однако выполнение данного исследования также подразумевает наличие других симптомов БФ и требует участия специальной лаборатории.

Такие факторы, как неспецифичность большинства симптомов БФ, сложности в диагностике и дифференциальной диагностике, а также низкая осведомленность специалистов о характерных признаках болезни, обуславливают тот факт, что БФ редко *de novo* выявляется на ранних этапах заболевания. Часто наиболее эффективным методом выявления заболевания является скрининг-диагностика в группах высокого риска, в частности среди пациентов, уже получающих заместительную почечную терапию ввиду необратимой утраты функции почек. Более того, согласно рекомендациям European Renal Best Practice, у многих пациентов такая диагностика необходима: «...В нефрологических клиниках рекомендуется скрининг-диагностика болезни Фабри у пациентов, причина развития хронической болезни почек которых неизвестна: у мужчин моложе 50 лет и женщин любого возраста. У мужчин скрининг может быть выполнен путем измерения актив-

Таблица 1 / Table 1

Проявления болезни Фабри (адаптировано из Schiffmann R. et al., 2017) [5]
Manifestations of Fabry disease (adapted from Schiffmann R. et al, 2017) [5]

Возраст	Симптомы
Детство и юность (≤16 лет)	• Акропарестезии / болевые кризы: хронические или эпизодические ощущения жжения в ладонях рук и/или подошвах ног, усугубляется при изменениях температуры, лихорадке, стрессе, физических упражнениях • Ангиокератомы: небольшие темно-красные папулы на ягодицах, гениталиях, внутренних поверхностях бедер, спине, полости рта • Офтальмологические аномалии: воронковидная кератопатия (полосовидные помутнения роговицы), двустороннее помутнение задней капсулы хрусталика (катаракта Фабри), извилистые сосудистые поражения сетчатки и конъюнктивы, аневризматические расширения вен • Нейросенсорная потеря слуха • Гипогидроз или ангидроз • Альбуминурия • Неспецифические желудочно-кишечные симптомы • Слабость, повышенная утомляемость
Ранний зрелый возраст (17–30 лет)	• Распространение ангиокератом • Высокая альбуминурия (> 1 г / 24 ч) • Отеки или лимфедема • Лихорадка • Гипогидроз или ангидроз • Лимфаденопатия • Нарушение термочувствительности • Диарея, боли в животе • Сердечно-сосудистые симптомы: брадикардия, укороченный интервал PR, гипертрофия левого желудочка, нарушения проводимости
Поздний зрелый возраст (> 30 лет)	• Сердечно-сосудистые заболевания: гипертрофия левого и правого желудочков, аномалии клапанов сердца, аритмии, внезапная сердечная смерть, стенокардия, диастолическая сердечная недостаточность, необходимость трансплантации сердца • Хроническая болезнь почек, включая диализ-зависимую стадию хронической болезни почек или необходимость трансплантации почек • Инсульт или транзиторные ишемические атаки • Глухота

ности α -галактозидазы А в плазме, лейкоцитах или по методу сухого пятна крови». [8]

Программы скрининг-диагностики БФ среди пациентов, получающих программный гемодиализ, успешно были выполнены во многих странах и позволили не только выявить заболевание у больных, уже имеющих органные поражения в виде ХБП, но и диагностировать БФ у родственников пациентов, часто еще не имевших выраженных симптомов болезни [9]. Высокая актуальность скрининга также обусловлена тем, что выявление БФ на любом этапе заболевания позволяет назначить специфическую фермент-замещающую терапию (агальсидаза- α или - β) и значительно снизить темпы прогрессирования болезни.

Распространенность БФ в общей популяции различных стран значительно варьирует: от 1 на 3100 человек до 1 на 117000 человек [10]. Существенно различаются и результаты скрининговых исследований среди пациентов с ХБП С5д в разных странах, что не позволяет однозначно определить распространенность БФ в этой нозологической группе. В представленных на текущий момент работах распространенность БФ среди пациентов с ХБП С5д составляла от 0 до 1,17 % (табл. 2). С учетом различий в дизайнах

исследований, характеристиках пациентов и методах скрининга совокупный анализ данных не может являться полностью корректным, однако с известным допущением можно определить что среди скринированных пациентов с ХБП распространенность БФ составляет около 0,26 %, или 1 случай на 378 пациентов.

В недавно опубликованной работе С.В. Моисеева и соавт. (2017) скрининг-диагностика БФ была выполнена среди 5572 пациентов, получающих постоянную терапию диализом в России [12]. Учитывая число обследованных, данный скрининг можно считать самым крупным в мире на момент публикации материала. Однако следует отметить, что в формате описанного в данной статье скрининга, кроме больных с ХБП С5д, определение активности α -Gal А выполнялось также пациентам с додиализными стадиями ХБП. Кроме того, ввиду скудности клинических данных, скринируемых по причине отсутствия требований к анамнезу заболевания, или клинической картины на этапе лаборатории, нельзя исключить вероятности попадания в эту же выборку пациентов неврологического и кардиологического профиля без признаков ХБП. Тем не менее, по результатам данной работы БФ была диагностирована у 20 па-

циентов с ХБП С5д, распространенность заболевания по данным авторов составила 0,36 %.

Таким образом, по результатам скрининг-исследований в различных странах мира, в том числе в России, можно с уверенностью сказать, что встречаемость БФ среди пациентов с ХБП значительно выше, чем в общей популяции. Целью данной работы было уточнение распространенности БФ среди пациентов с различными стадиями ХБП в Северо-Западном регионе Российской Федерации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 1835 пациентов с ХБП из различных диализных и нефрологических центров Северо-Западного региона РФ (Республика Коми, Мурманск, Вологда, Череповец, Архангельск, Псков, Санкт-Петербург). Обследование выполнялось вне зависимости от пола, возраста и основного диагноза, приведшего к ХБП. Оценка активности α -Gal A выполнялась по методу тандемной масс-спектрометрии с ионизацией распылением в высушенных каплях крови, в аккредитованных лабораториях (Научный центр здоровья детей, лабораторный отдел НИИ педиа-

трии, лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии, Москва или ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва). Нормальной считалась активность фермента более 1,89 мкмоль/л/ч (0,8–15 мкмоль/л/ч). Одинаковое значение «отсечки» использовалось для женщин и мужчин. При выявлении снижения активности α -Gal A в той же лаборатории выполнялся анализ мутации гена GLA методом прямого автоматического секвенирования (экзоны 1–7 гена GLA, а также прилегающие интронные области). При обследовании членов семьи больных с БФ одновременно проводился как ферментативный, так и генетический анализ, учитывая более высокую вероятность заболевания и тот факт, что ферментативная активность может быть нормальной у женщин с БФ.

На поздних этапах скрининга у ряда пациентов, помимо исследования активности α -Gal A, также выполнялось количественное определение глоботриазилсфингозина (Lyso-Gb3). «Положительным» являлось выявление повышения Lyso-Gb3 более 5,0 нг/мл. Однако с учетом относительно небольшого числа выполненных анализов Lyso-Gb3 эти данные в приведенном анализе не учитывались.

Таблица 2 / Table 2

Общие данные по скрининг-исследованиям БФ среди больных с ХБП в различных странах (адаптировано из Trachoo O. et al., 2017) [11]

General data on screening studies of BF among patients with CKD in various countries (adapted from Trachoo O. et al., 2017) [11]

Страна	Пол	Число пациентов	Выявлено случаев БФ	Распространенность (%)	Ссылка
Япония	М и Ж	722	2	0,28	Utsumi et al., 2000
Япония	М	514	6	1,17	Nakao et al., 2003
Голландия	М	508	1	0,2	Linthorst et al., 2003
Австрия	М и Ж	2480	4	0,16	Kotanko et al., 2004
Франция	М и Ж	106	1	0,94	Bekri et al., 2005
Япония	М	450	1	0,22	Ichinose et al., 2005
Япония	М и Ж	696	5	0,72	Tanaka et al., 2005
Чехия	М и Ж	3370	5	0,15	Merta et al., 2007
Литва	М	536	0	0	Maslauskienė et al., 2007
Канада	М	499	0	0	Andrade et al., 2008
Бразилия	М	558	2	0,36	Porsch et al., 2008
Голландия	М и Ж	922	3	0,33	Terryn et al., 2008
Испания	М и Ж	911	5	0,55	Gaspar et al., 2010
Англия	М	155	0	0	Wallin et al., 2011
Япония	М и Ж	933	3	0,32	Nishino et al., 2012
Япония	М	1080	2	0,19	Doi et al., 2012
Турция	М	808	2	0,25	Kalkan Ucar et al., 2012
Япония	М	1453	3	0,21	Maruyama et al., 2013
Турция	М и Ж	1136	2	0,18	Okur et al., 2013
Ливан	М	275	0	0	Kabalan et al., 2013
Испания	М и Ж	3650	11	0,3	Hererra and Miranda, 2014
Тайланд	М и Ж	142	0	0	Trachoo et al., 2017
Итого		21904	58	0,26	

Диапазон нормальных значений α -Gal A и Lyso-Gb3 был предоставлен соответствующими лабораториями согласно используемым анализаторам и реактивам.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «SPSS 17.0, SPSS Ink» (США). Применяли стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения ($\bar{X} \pm \sigma$). Достоверность различий количественных параметров определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов, принявших участие в скрининге, составил 55 ± 12 лет, большинство (74 %) – мужского пола. 269 пациентов (15 % от общего числа) имели додиализные стадии ХБП. По результатам обследования средний уровень α -Gal A в когорте составил $5,39 \pm 2,69$ мкмоль/л/ч. Активность α -Gal A у додиализных пациентов была достоверно выше ($7,5 \pm 3$ мкмоль/л/ч), чем у больных, получающих постоянную ЗПТ ($4,3 \pm 2,3$ мкмоль/л/ч, $p < 0,001$). Также были выявлены достоверно более высокие значения α -Gal A у мужчин ($5,9 \pm 3,4$ мкмоль/л/ч) по сравнению с женщинами ($3,4 \pm 2,3$ мкмоль/л/ч, $p < 0,001$).

Снижение активности α -Gal A было выявлено у 6 пациентов, постоянно получавших ЗПТ. При генетическом исследовании у одного пациента обнаружен полиморфизм (с.-10C>T—с.640-16A>G—с.1000-22C>T – гемизигота, гаплотип, описанный у пациентов с фенотипическими проявлениями БФ [13]). Еще у двух пациентов при дальнейшем генетическом обследовании не было выявлено изменений, характерных для БФ. При генетическом обследовании троих пациентов выявлена ранее не диагностированная БФ (с.427G>A, с.818T>C, с.895G>C). Для валидного расчета распространенности заболевания в выбранном регионе в анализ был включен один больной с ХБП С5д с ранее диагностированной БФ с назначенной

фермент-замещающей терапией (с.508G>T). Ввиду отсутствия положительных результатов среди пациентов с додиализными стадиями ХБП, расчет распространенности БФ касался только больных с ХБП С5д ($n=1566$). Таким образом, распространенность БФ в изученной когорте больных составила 0,26 % (1/392).

Сводная информация по выявленным случаям БФ представлена в табл. 3. Пациент № 3 на момент выполнения скрининга длительно получал фермент-замещающую терапию, среди родственников мутация была выявлена еще в одном случае. Пациент № 4 от фермент-замещающей терапии категорически отказался, среди родственников новых случаев БФ выявлено не было.

Мы приводим более подробное описание двух клинических случаев (пациенты № 1 и 2) выявления БФ:

Больной Е., 1987 г.р., с детства предъявлял жалобы на низкое потоотделение, плохо переносил жару (повышение температуры тела до 38°C). С 9 лет беспокоили боли в кистях и стопах без видимой причины, продолжавшиеся до 1 нед и возникавшие один раз в 2–3 мес. Прием нестероидных противовоспалительных средств не помогал. С 10 лет отмечались задержка роста, изменения черт лица. С этого же момента – изменения в анализах мочи (протеинурия), поставлен диагноз: врожденная дисплазия почек. С 14 лет – снижение функции почек, артериальная гипертензия, анемия. Ввиду прогрессивного снижения функции почек, в 16 лет начата постоянная заместительная почечная терапия гемодиализом.

В 25 лет – повторные судорожные приступы, поставлен диагноз эпилепсии, назначена терапия трилепталом, после чего приступы не беспокоили. По результатам ЭКГ – признаки выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка. При эхокардиографии и МРТ сердца выявлено утолщение миокарда задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки до 14–15 мм. МРТ головного мозга – мелкая кавернома в левой центральной доле.

В 28 лет при скрининге выявлено снижение активности α -Gal A (0,93 мкмоль/л/ч) и мутация гена GLA (с.818T>C), установлен диагноз: болезнь Фабри (му-

Таблица 3 / Table 3

Информация по выявленным случаям БФ Information on identified cases of CF

№	Возраст, лет	Диагноз	Длительность ЗПТ на момент выявления БФ, лет	Активность α -Gal A, мкмоль/л/ч	Мутация гена GLA
1	28	Врожденная дисплазия почек	16	0,93	с.818T>C
2	35	Хронический нефритический синдром – неуточненное изменение	7	1,14	с.427G>A
3	29	Хронический гломерулонефрит	2	0,84	с.508G>T
4	68	Нефросклероз	1	1,04	с.895G>C

тация в гене GLA, снижение активности α -Gal A) с поражением почек (ХБП С5д, гемодиализ с 2003 г.), периферической нервной системы (acroparasthesia), сердца (концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка), гипогидрозом. При консультации окулистом вортексная кератопия не обнаружена. Назначена фермент-замещающая терапия: агалсидаза-альфа («Реплагал») в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед после сеанса гемодиализа. При обследовании родственников новых подтвержденных случаев БФ не выявлено.

Больной П., 1980 г.р. Подробное выяснение анамнеза заболевания и жизни затруднено ввиду интеллектуально-мнестических изменений. Терапия гемодиализом начата в 2009 году, основной диагноз – хронический нефритический синдром – неуточненное изменение. С 2005 года – эпилептическая болезнь, состоит на учете у эпилептолога. С противосудорожной целью постоянно назначен депакин, который принимает нерегулярно. На фоне нерегулярного приема депакина увеличилась судорожная активность, частота приступов достигает до 3 раз/нед в ходе процедуры ГД, о приступах в домашних условиях не сообщает. На фоне частых судорожных припадков произошли изменения личности: агрессия, расторможенность в поведении, снижение критики к своему состоянию, к окружающим. Дважды за период 2013–2015 гг. госпитализации в психоневрологический диспансер. В ходе госпитализации была суицидная попытка. Продолжает принимать противосудорожную, седативную терапию. По результатам ЭКГ – выраженная гипертрофия левого желудочка с дистрофией миокарда.

В 35 лет при скрининге выявлено снижение активности α -Gal A (1,14 мкмоль/л/ч) и мутация гена GLA (с.427G>A), установлен диагноз: болезнь Фабри (мутация в гене GLA, снижение активности α -Gal A) с поражением почек (ХБП С5д, гемодиализ с 2009 г.), центральной нервной системы (эпилептическая болезнь), сердца (концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка). При дальнейшем обследовании родственников у матери пациента П., 1961 года рождения, выявлена мутация с.427G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене p.Ala143Thr. Фермент-замещающая терапия не назначена ввиду выраженных интеллектуально-мнестических изменений и низкой комплаентности больного.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными результатами данного исследования можно считать следующие:

1. Распространенность болезни Фабри в изученной когорте больных ХБП С5д в Российской Федерации составила 0,26 % (1/392).

2. Определение активности α -Gal A в формате скрининга в группах высокого риска является эффективным способом выявления БФ.

3. Во всех случаях БФ не была своевременно диагностирована, что привело к тяжелым орган-

ным поражениям и отсрочке начала фермент-замещающей терапии.

Распространенность болезни Фабри по результатам скрининг-обследования в различных странах варьирует в широких пределах, что, однако, говорит скорее о эффективности определенного дизайна и методов исследования, чем о какой-либо эндемичности заболевания [11]. По результатам нашего исследования распространенность БФ в исследованной когорте в Российской Федерации составила 0,26 %, что достоверно не отличается от средних значений по результатам скрининга в других странах. В одном из выявленных по результатам скрининга случаев пациенту была начата фермент-замещающая терапия Агалсидазой-альфа (Реплагал), что способствует замедлению накопления гликофинголипидов и улучшает долгосрочный прогноз при БФ. Несмотря на то, что функция почек у данного пациента безвозвратно утрачена, назначение фермент-замещающей терапии в этом случае принципиально с позиции профилактики жизнеугрожающих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [14]. Кроме того, с учетом молодого возраста больного наличие диализной стадии ХБП ставит актуальный вопрос о трансплантации почки, результаты которой могут принципиально зависеть от проводимой фермент-замещающей терапии как профилактике рецидивов заболевания в трансплантате [15].

Часто диагноз болезнь Фабри ставится с опозданием, что подтверждают как данные нашего исследования, так и данные регистра БФ [9]. В двух описанных ранее случаях исходный диагноз не был подтвержден морфологически. К моменту выявления БФ оба пациента длительно получали заместительную почечную терапию, имели осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ГЛЖ), а также центральной нервной системы (эпилептическая болезнь). Таким образом, несвоевременное выявление БФ привело к развитию тяжелого полиорганного поражения.

Следует отметить, что в обоих случаях симптомы заболевания не были ярко специфичными и заподозрить БФ на ее ранних этапах было затруднительно. Тем более актуальным представляется скрининг-обследование на БФ больных с ХБП на самых ранних этапах развития заболевания. В нашем исследовании была убедительно продемонстрирована эффективность скрининга БФ с определением активности α -Gal A по методу «сухого пятна» у пациентов, получавших постоянную терапию гемодиализом. Во многих работах, связанных с выявлением БФ в группах высокого риска,

данный метод зарекомендовал себя положительно, как оправданный с позиции «затраты–эффективность», простой в выполнении, не требующий особых условий при транспортировке в лабораторию [16].

Необходимо подчеркнуть, что проблема скрининга БФ в группах высокого риска не ограничивается обследованием пациентов с ХБП. Полиорганный характер заболевания обуславливает различные фенотипические варианты течения, при которых манифестация болезни может проявиться в виде жизнеугрожающих сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий. Тот факт, что основная масса работ по скринингу БФ выполнена именно среди пациентов с ХБП, объясняется лишь тем, что при адекватной заместительной почечной терапии больные с БФ имеют относительно удовлетворительный прогноз для длительного лечения, а также сравнительной простотой в скрининге среди больных, регулярно посещающих процедуры гемодиализа. Однако наличие данных о выявлении БФ, как причине криптогенных инсультов [17], инфарктов и гипертрофической кардиомиопатии [18], рассеянного склероза [19], в особенности – у пациентов молодого возраста, обуславливает необходимость более широкого подхода в отношении выполнения программ скрининга в группах высокого риска по БФ.

В нашем исследовании имели место два основных ограничения. Во-первых, скрининг больных женского пола производился по стандартной методике с определением активности α -Gal A по методу «сухого пятна», в то время как, согласно рекомендациям European Renal Best Practice, «...У женщин необходимо проводить генетический анализ мутаций, так как исключительно измерение активности фермента может давать ложноотрицательный результат у более чем одной трети общего числа пациенток с болезнью Фабри» [8]. Кроме того, согласно некоторым недавним работам [20, 21], по сравнению с определением активности α -Gal A большей чувствительностью и специфичностью в отношении скрининг-выявления БФ, в том числе среди женщин, обладает методика количественного определения глоботриазилсфингозина (Lyso-Gb3), анализ которого производился лишь на поздних этапах скрининга. Таким образом, мы не исключаем возможности ложноотрицательных результатов в скринированной группе женского пола и необходимости дальнейшего их генетического обследования.

Вторым существенным ограничением может являться использование уровней скрининговой

«отсечки» (cutoff) α -Gal A и Lyso-Gb3 исходно соответствующих диапазону нормальных значений, предоставленных соответствующими лабораториями [активность фермента более 1,89 мкмоль/л/ч (0,8–15 мкмоль/л/ч), концентрация Lyso-Gb3 более 5,0 нг/мл]. В некоторых ранних работах использовались более низкие значения cutoff α -Gal A, такие как 1,5 мкмоль/л/ч [22, 23], и высокие значения диапазона нормы Lyso-Gb3, такие как диапазон от 3,88 до 9,87 нг/мл [24]. Согласно данным ряда недавних исследований, имеется тенденция к пересмотру уровня нормы либо к гендер-ориентированному подходу к скринингу с целью предупреждения ложноотрицательных результатов. Так, в работе Objoon Trachoo et al. (2017), в которой для выполнения скрининга использовался алгоритм диагностики БФ клиники Mayo [25], пороговыми значениями α -Gal A являлись 1,2 мкмоль/л/ч для мужчин и 2,8 мкмоль/л/ч для женщин [11]. В то же время, в работе Hiroki Maruyama et al. (2018) положительным считался результат определения α -Gal A меньше 4 мкмоль/л/ч и Lyso-Gb3 более 2 нг/мл [20]. Безусловно, выбор пороговых значений во многом определялся методикой, используемой в конкретной лаборатории. В большинстве скрининговых программ также учитывались вероятные популяционные вариации нормы. Полученные в нашем исследовании достоверные различия уровней α -Gal A у больных с ХБП С5д и додиализных пациентов могут говорить о необходимости дифференцированной трактовки результатов в этих группах, а различия в уровнях между мужчинами и женщинами подтверждают рекомендации Mayo по гендерным отличиям cutoff. Таким образом, мы не можем исключить ложноотрицательных результатов в процессе проведения скрининга с использованием выбранных диапазонов нормы, в особенности среди женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают тот факт, что болезнь Фабри среди пациентов с ХБП С5д не является столь редким заболеванием, как в общей популяции, и подтверждают необходимость скрининга в данной когорте высокого риска. Предпочтительным является осуществление скрининг-диагностики на ранних, додиализных стадиях развития как ХБП, так и болезни Фабри.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фомин ВВ, Пулин АА, Мухин НА. Нефропатия при болезни Фабри: возможности радикального улучшения

прогноза при орфанных заболеваниях. *Тер арх* 2013; 6: 4–9 [Fomin VV, Pulin AA, Mukhin NA. Nefropatiya pri bolezni Fabri: vozmozhnosti radikal'nogo uluchsheniya prognoza pri orfannykh zabolevaniyakh. *Ter arkh* 2013; 6: 4–9]

2. Mehta A, Beck M, Eyskens F et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103(9):641–659

3. Ramaswami U, Whybra C, Parini R et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95(1):86–92

4. Фомин ВВ, Пулин АА, Аксенова ОА и др. Тяжелое поражение подоцитов, выявленное при электронной микроскопии почечного биоптата, у пациента с болезнью Фабри без выраженных изменений мочи и почечной недостаточности. *Клин нефрол* 2012; 1: 55–58 [Fomin VV, Pulin AA, Aksenova OA i dr. Tyazheloye porazheniye podotsitov, vyuyavlennoye pri elektronnoy mikroskopii pochechnogo biopтата, u patsiyenta s boleznyu Fabri bez vyrazhennykh izmeneniy mochi i pochechnoy nedostatochnosti. *Klin nefrol* 2012; 1: 55–58]

5. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91(2):284–293. Doi: 10.1016/j.kint.2016.10.004

6. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 769–775

7. West M, Nicholls K, Mehta A et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1132–1139

8. Terryn W, Cochat P, Froissart R et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3):505–517

9. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:184–192

10. Barba-Romero MA, Rivera-Gallego A, Pintos-Morell G. Fabry disease in Spain: description of Spanish patients and a comparison with other European countries using data from the Fabry Outcome Survey (FOS). *Int J Clin Pract* 2011;65:903–910

11. Trachoo O, Jittorntam P, Pibalyart S et al. Screening of Fabry disease in patients with end-stage renal disease of unknown etiology: the first Thailand study. *J Biomed Res* 2016; 31(1):17–24 Doi: 10.7555/JBR.31.20160063

12. Моисеев СВ, Намазова-Баранова ЛС, Савостьянов КВ и др. Болезнь Фабри у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ* 2017; 3:382–388 [Moiseyev SV, Namazova-Baranova LS, Savost'yanov KV i dr. Bolezny' Fabri u patsiyentov, poluchayushchikh lecheniye programmnyy gemodializom. *Nefrologiya i dializ* 2017;3:382–388] Doi: 10.28996/1680-4422-2017-3-382-388

13. Bono C, Nuzzo D, Albeggiani G et al. Genetic screening of Fabry patients with EcoTILLING and HRM technology. *BMC Res Notes* 2011; 4:323. Doi: 10.1186/1756-0500-4-323

14. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8(9): 539–548

15. Niaudet P. Living donor kidney transplantation in patients with hereditary nephropathies. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(12): 736–743

16. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001; 308(1-2): 195–196

17. Shi Q, Chen J, Pongmoragot J et al. Prevalence of Fabry disease in stroke patients – a systematic review and metaanalysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(5): 985–992

18. Seo J, Kim M, Hong GR et al. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a practical approach to diagnosis. *J Hum Genet* 2016; 61(9): 775–780

19. Saip S, Uluduz D, Erkol G. Fabry disease mimicking multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109(4): 361–363

20. Maruyama H, Miyata K, Mikame M et al. Effectiveness of

plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. *Genet Med* 2018; 15. Doi: 10.1038/gim.2018.31. [Epub ahead of print]

21. Ouyang Y, Chen B, Pan X et al. Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in Chinese patients with Fabry disease. *Exp Ther Med* 2018;15(4):3733–3742. Doi: 10.3892/etm.2018.5889. Epub 2018 Feb 26

22. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(5):1323–1329

23. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):179–186

24. Kim JY, Hyun YY, Lee JE et al. Serum globotriaosylceramide assay as a screening test for fabry disease in patients with ESRD on maintenance dialysis in Korea. *Korean J Intern Med* 2010;25(4):415–421. Doi: 10.3904/kjim.2010.25.4.415. Ep

25. <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/89407>

Сведения об авторах:

Вишневский Константин Александрович, канд. мед. наук 198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Городская больница №15, заведующий отделением хронического гемодиализа; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)736-93-42, E-mail: hd15gb@mail.ru

Konstantin A. Vishnevskii, PhD 198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, head of hemodialysis unit; 197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L'va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, propedeutics of internal diseases chair. Phone: (812)7369342, E-mail: hd15gb@mail.ru

Фролова Екатерина Валентиновна 198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Городская больница №15, отделение хронического гемодиализа. Тел.: (812)736-93-42, E-mail: ekat_frolova@mail.ru

Ekaterina V. Frolova 198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, hemodialysis unit. Phone: (812)7369342, E-mail: ekat_frolova@mail.ru

Домашенко Ольга Михайловна 198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Санкт-Петербургское Городское Бюджетное Учреждение Здравоохранения «Городская больница №15», отделение хронического гемодиализа. Тел.: (812)736-93-42, E-mail: Dr-dialis@mail.ru

Olga M. Domashenko 198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, hemodialysis unit. Phone: (812)7369342, E-mail: Dr-dialis@mail.ru

Прошина Татьяна Викторовна 191104, Россия, Санкт-Петербург, ул. Жуковского, д. 1. Городской Нефрологический Центр. Тел.: (812)275-73-37, E-mail: little84@yandex.ru

Tatyana V. Proshina 191104, Russian Federation, St.-Petersburg, Zhukovsky str. 1, City Nephrology Center. Phone: (812)275-73-37, E-mail: little84@yandex.ru

Макарова Оксана Валерьевна

193318, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, корп. 1, лит А. Центр амбулаторного гемодиализа «Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс», Невский нефрологический центр. Тел.: (812) 640-13-04, E-mail: boicova_oksana@mail.ru

Oksana V. Makarova

193318, Russian Federation, St.-Petersburg, Badaeva str, 1/1, Lt A, Outpatient hemodialysis center "B. Brown Avitum Russland Clinics", Nevsky Nephrological Center, Phone: (812) 640-13-04, E-mail: boicova_oksana@mail.ru

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9. Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета. Тел.: (812)234-01-65, E-mail: rash.56@mail.ru

Alexander S. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci

197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L'va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, propedeutics of internal diseases chair; 199034, Russian Federation, St.-Petersburg, Universitetskaya emb. 7/9, Department of Faculty therapy St. Petersburg University, Phone: (812)2340165, E-mail: rash.56@mail.ru

Земченков Александр Юрьевич, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, доцент кафедры нефрологии и диализа; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии. Тел.: (812)275-73-28, E-mail: kletk@inbox.ru

Alexander Y. Zemchenkov, PhD

197022, Russian Federation, St.-Petersburg, L'va Tolstogo str. 17, First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, nephrology and dialysis chair; 191015, Russian Federation, St.-Petersburg, Kirochnaya str. 41, North-Western I.I.Mechnikov State medical university, internal diseases and nephrology chair. Phone: (812)2757328, E-mail: kletk@inbox.ru.

Конфликт интересов

Вишневский К.А. участвует в научных, исследовательских и образовательных проектах, поддерживаемых компанией «Шайер».

Поступила в редакцию: 10.12.2018

Принята в печать: 17.01.2019

Article received: 10.12.2018

Accepted for publication: 17.01.2019