

Вихревидная кератопатия (*cornea verticillata*) при болезни Фабри

С.В. Моисеев^{1,2}, Д.С. Исмаилова³, А.С. Моисеев², Н.М. Буланов¹, Е.А. Каровайкина¹, Н.Р. Носова¹, В.В. Фомин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

Резюме

Вихревидная кератопатия представляет собой коричнево-золотистые отложения в роговице в виде волнообразных линий, исходящих из одной центральной точки, и является специфичным признаком поражения органа зрения при болезни Фабри.

Цель исследования. Изучить частоту вихревидной кератопатии при болезни Фабри и ее связь с тяжестью заболевания и типами мутации гена *GLA*.

Материалы и методы. В исследование включены 69 взрослых (старше 18 лет) пациентов с классическим вариантом болезни Фабри, в том числе 39 мужчин и 30 женщин. Медиана возраста составила 39 лет [30,0; 50,0]. Диагноз подтвержден при ферментном и молекулярно-генетическом исследовании. Степень тяжести болезни Фабри оценивали с помощью индекса Mainz Severity Score Index (MSSI), который предполагает оценку основных проявлений болезни в баллах (максимальное значение – 76 баллов). В зависимости от величины MSSI выделяют три степени тяжести заболевания – легкую (<20 баллов), среднюю (20–40) и тяжелую (>40).

Результаты и обсуждение. По крайней мере один классический признак болезни Фабри имелся у 88,4% больных. Основной причиной болезни оказались миссенс-мутации гена *GLA*. Вихревидная кератопатия обнаружена у 65,2% пациентов – у 56,4% мужчин и 76,7% женщин ($p=0,07$). Только у 4,9% пациентов вихревидная кератопатия стала единственным классическим симптомом болезни Фабри, в то время как у остальных пациентов определялись ангиокератомы, нейропатическая боль и/или гипогидроз. Частота классических симптомов болезни Фабри, а также поражения почек (за исключением терминальной хронической почечной недостаточности), головного мозга и сердца у пациентов с вихревидной кератопатией и без поражения органа зрения сопоставима. Медианы индекса MSSI у больных с кератопатией и без кератопатии достоверно не различались (20,0 и 18,5 балла, соответственно; $p=0,92$). Сходные результаты получены у мужчин (26,5 и 30,0 балла; $p=0,97$) и женщин (16,0 и 16,0 балла; $p=0,45$). Частота вихревидной кератопатии сходна у пациентов с различными типами мутации гена *GLA*.

Заключение. Вихревидная кератопатия наблюдалась у 65% пациентов с болезнью Фабри, в большинстве случаев сочеталась с другими классическими симптомами заболевания и не ассоциировалась с тяжестью заболевания.

Ключевые слова: болезнь Фабри, вихревидная кератопатия, индекс MSSI.

Cornea verticillata in Fabry disease

S.V. Moiseev^{1,2}, D.S. Ismailova³, A.S. Moiseev², N.M. Bulanov¹, E.A. Karovaikina¹, N.R. Nosova¹, V.V. Fomin¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Cornea verticillata is the typical sign of ocular involvement in Fabry disease and manifests by the whorl-like, linear opacities in the inferior part of the cornea.

Aim. To study the frequency of cornea verticillata in patients with Fabry disease and its relation to the severity of the disease and the types of mutation in the *GLA* gene.

Materials and methods. We studied 69 adult (over 18 years) patients with a classic form of Fabry disease that was confirmed by enzymatic and molecular genetic studies. There were 39 males and 30 females. The median age was 39 years [30.0; 50.0]. The severity of Fabry disease was assessed using the Mainz Severity Score Index (MSSI) with a maximum value of 76 points. Depending on the MSSI score, patients were classified into mild (<20), moderate (20–40), and severe (>40) clinical categories.

Results and discussion. At least one classic symptom of Fabry disease was present in 88.4% of patients. The majority of patients had the missense mutations of the *GLA* gene. Cornea verticillata was found in 65.2% of patients and occurred with a similar frequency in males (56.4%) and females (76.7%; $p=0.07$). Cornea verticillata was the single classic symptom of Fabry disease in only 4.9% of cases, while the rest of the patients presented with angiokeratoma, neuropathic pain and/or hypohidrosis. The frequency of classic symptoms of Fabry disease, as well as renal disease (with the exception of terminal chronic renal failure), brain and heart damage was similar in patients with and without cornea verticillata. Median MSSI scores were also similar in patients with and without cornea verticillata (20.0 and 18.5 points, respectively; $p=0.92$). Similar results were obtained in males (26.5 and 30.0 points, $p=0.97$) and females (16.0 and 16.0 points, $p=0.45$). The frequency of cornea verticillata did not differ in patients with different types of mutations in the *GLA* gene.

Conclusion. Cornea verticillata occurred in 65% of adult patients with Fabry disease, was usually accompanied by the other classic symptoms of the disease, and was not associated with the severity of the disease.

Keywords: Fabry disease, cornea verticillata, MSSI index.

ДИ – доверительный интервал

Me – медиана

МРТ – магнитно-резонансная томография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХПН – хроническая почечная недостаточность

Болезнь Фабри относится к редким лизосомным болезням накопления и характеризуется нарушением обмена гликофосфолипидов вследствие недостаточности или отсутствия лизосомальной α -галактозидазы А [1]. Причи-

ной дефицита этого фермента являются мутации гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме [2]. Снижение активности α -галактозидазы А приводит к накоплению глоботриазилсфингозина и родственных гликофосфолипидов

в лизосомах клеток различных органов и тканей, в том числе органа зрения. У пациентов с классическим вариантом болезни Фабри первые симптомы, в частности нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение или отсутствие потоотделения, желудочно-кишечные нарушения, появляются в детском или подростковом возрасте, а в возрасте 20–40 лет развивается поражение внутренних органов, в том числе сердца (гипертрофия миокарда), почек (протеинурия и прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ) и центральной нервной системы (транзиторные ишемические атаки и инсульт) [3]. Реже встречается атипичный вариант заболевания, когда у пациентов в возрасте 40–50 лет и старше выявляют поражение сердца при отсутствии «ранних» симптомов болезни Фабри [4].

Проявления поражения органа зрения при болезни Фабри включают в себя вихревидную кератопатию (cornea verticillata), извитость сосудов конъюнктивы и/или сетчатки и катаракту [5]. Вихревидная кератопатия представляет собой коричнево-золотистые отложения в роговице в виде волнообразных линий, исходящих из одной центральной точки. Это самый частый признак поражения органа зрения при болезни Фабри, который наблюдается более чем у половины больных (см. рис. 1 на цветной вклейке). Сходные изменения в роговице могут наблюдаться при лечении некоторыми лекарственными препаратами, в частности амиодароном или гидроксихлорохином [6]. Вихревидная кератопатия не влияет на зрение, но, наряду с другими типичными симптомами болезни Фабри, такими как ангиокератомы или нейропатическая боль (акропарестезии), имеет важное диагностическое значение [7]. Более того, результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что наличие вихревидной кератопатии ассоциируется с более тяжелым течением заболевания [8].

Цель исследования – изучить частоту вихревидной кератопатии при болезни Фабри и ее связь с тяжестью заболевания и типами мутации гена *GLA*.

Материалы и методы

В исследование включены 69 взрослых (старше 18 лет) пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева в 2014–2018 гг., в том числе 39 (56,5%) мужчин и 30 (43,4%) женщин. Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста составили 39 [30,0; 50,0] лет и сопоставимы у мужчин и женщин. Критериями диагноза служили снижение активности α -галактозидазы А (у мужчин) в высушенных каплях крови или лейкоцитах и патогенная мутация гена *GLA*, а также наличие по крайней мере одного типичного симптома болезни Фабри, в том числе

нейропатической боли (эпизоды жгучей боли в кистях и стопах, возникающей при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды, при отсутствии других причин нейропатии, в частности сахарного диабета или хронической алкогольной интоксикации) или ангиокератом (поверхностные ангиомы, локализующиеся на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах). При отсутствии указанных симптомов необходимыми для установления диагноза критериями стали наличие классического варианта болезни Фабри у родственников пациента, результаты гистологического исследования ткани почек (зебровидные включения при электронной микроскопии) и/или повышение содержания глоботриаозилсфингозина (lyso-GL3) в высушенных каплях крови.

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

Степень тяжести болезни Фабри оценивали с помощью индекса Mainz Severity Score Index (MSSI) [9]. Индекс MSSI состоит из четырех частей (общей, неврологической, сердечно-сосудистой и почечной) и предполагает оценку основных проявлений болезни в баллах. Максимальное значение индекса составляет 76 баллов. В зависимости от величины MSSI выделяют три степени тяжести заболевания – легкую (<20 баллов), среднюю (20–40) и тяжелую (>40). При расчете индекса наличие вихревидной кератопатии не учитывали.

Болезнь Фабри характеризуется прогрессирующим течением, причем у женщин поражение внутренних органов развивается позднее и нарастает медленнее, чем у мужчин. Чтобы учесть эффект возраста пациентов, предложено рассчитывать скорректированный по возрасту индекс aaFOS-MSSI, который может иметь как положительное, так и отрицательное значение [10]. Положительное значение индекса указывает на более тяжелое течение заболевания, чем можно ожидать у пациента соответствующего возраста, в то время как отрицательное значение свидетельствует о том, что тяжесть болезни меньше ожидаемой.

Статистический анализ. Выполнен описательный статистический анализ. Нормальность распределения проверяли с помощью метода Колмогорова – Смирнова. Для количественных переменных рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили], для качественных – частоту и 95% доверительный интервал (ДИ). Для сравнения частоты номинальных показателей между двумя группами применяли точный тест Фишера. Количественные переменные сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для корреляционного анализа использовали метод Спирмена. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

Контактная информация:

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(916)696-41-66; e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

Сведения об авторах:

Исмаилова Дилара Султанмуратовна – с.н.с. НИИ Глазных болезней Моисеев Алексей Сергеевич – студент факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Буланов Николай Михайлович – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Каровайкина Екатерина Александровна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Носова Надежда Рудольфовна – врач отделения ревматологии УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Фомин Виктор Викторович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с болезнью Фабри

Показатели	Все пациенты (n=69)	Мужчины (n=39)	Женщины (n=30)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	39,0 [30,0; 50,0]	37,9 [30,0; 45,0]	43,5 [30,0; 57,0]
Типичные симптомы, n (%):			
нейропатическая боль	54 (78,3)	31 (79,5)	23 (76,7)
ангиокератомы	27 (39,1)	22 (56,4)	5 (16,6)
ангидроз/гипогидроз	31 (44,9)	23 (58,9)	8 (26,6)
Поражение почек, n (%):			
микроальбуминурия	43 (62,3)	23 (58,9)	20 (66,7)
протеинурия	27 (39,1)	13 (33,3)	14 (46,7)
снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	15 (21,7)	12 (30,8)	3 (10,0)
терминальная ХПН	11 (15,9)	11 (28,2)	0
Поражение головного мозга, n (%):			
очаги в белом веществе на МРТ	32 (46,4)	17 (43,6)	15 (50,0)
инсульт	9 (13,0)	6 (15,4)	3 (10,0)
Поражение сердца, n (%):			
гипертрофия миокарда	29 (42,0)	22 (75,9)	7 (23,3)
очаги фиброза	11 (15,9)	7 (17,9)	4 (13,3)
Тип мутации гена GLA, n (%):			
миссенс	47 (68,1)	28 (71,8)	19 (63,3)
нонсенс	13 (18,8)	5 (12,8)	8 (26,7)
дупликация	3 (4,4)	1 (2,6)	2 (6,6)
делеция	6 (8,7)	5 (12,8)	1 (3,3)
Индекс MSSSI, баллы, n (%):			
<20	35 (50,7)	15 (38,5)	20 (66,7)
20–40	25 (36,2)	16 (41,0)	9 (30,0)
>40	9 (13,1)	8 (20,5)	1 (3,3)

Примечание. рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная с помощью формулы EPI-CKD, ХПН – хроническая почечная недостаточность, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Результаты

По крайней мере один классический признак болезни Фабри имелся у 61 (88,4%) из 69 больных, в том числе у 36 (92,3%) мужчин и 25 (83,3%) женщин (табл. 1). У большинства больных отмечалась нейропатическая боль, которая одинаково часто встречалась у мужчин и женщин. Несколько реже наблюдались ангиокератомы и снижение потоотделения, частота которых у мужчин выше, чем у женщин. У 79,5% мужчин и 96,7% женщин значение индекса MSSSI не превышало 40, что указывало на легкую и умеренную тяжесть болезни. Однако доля пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами болезни Фабри среди мужчин примерно в 2 раза больше, чем среди женщин. Следует отметить, что величина индекса MSSSI отражает поражение различных органов и систем, поэтому наличие терминальной ХПН само по себе не позволяет классифицировать состояние больного как тяжелое. Основная причина болезни – миссенс-мутации гена GLA. Нонсенс и другие мутации определялись существенно реже.

Вихревидная кератопатия обнаружена у 45 человек (65,2%), в том числе у 22 (56,4%) из 39 мужчин и 23 (76,7%) из 30 женщин ($p=0,07$). Только у 3 (4,9%) пациентов вихревидная кератопатия оказалась единственным классическим симптомом болезни Фабри, в то время как у остальных пациентов определялись ангиокератомы, нейропатическая боль и/или гипогидроз. Медиана возраста паци-

ентов с кератопатией и без кератопатии достоверно не различалась (табл. 2). Среди пациентов с кератопатией доля женщин больше, чем среди больных без кератопатии, однако разница не достигла статистической значимости. Частота классических симптомов болезни Фабри, а также поражения почек (за исключением терминальной ХПН), головного мозга и сердца в двух группах сопоставима.

Медианы индекса MSSSI у больных с кератопатией и без кератопатии также достоверно не различались (20,0 и 18,5 балла, соответственно; $p=0,92$). Сходные результаты получены у мужчин (26,5 и 30,0 балла; $p=0,97$) и женщин (16,0 и 16,0 балла; $p=0,45$). Доля пациентов со значением индекса MSSSI ≥ 20 среди больных с кератопатией и без кератопатии сходная (51,1 и 45,8%, соответственно). Медиана индекса aaFOS-MSSSI у больных с кератопатией примерно в 3 раза выше, чем у пациентов без кератопатии, однако разница между группами оказалась недостоверной (8,9 и 2,6 балла; $p=0,41$). Индекс MSSSI увеличивался с возрастом, у пациентов с кератопатией несколько в большей степени, чем у больных без кератопатии (рис. 2).

Как и во всей выборке, у больных с кератопатией и без кератопатии чаще всего встречались миссенс-мутации (рис. 3). При этом частота мутаций различных типов достоверно не различалась между двумя группами. Кератопатия выявлена у 29 (61,7%) больных с миссенс-мутацией, у 10 (76,9%) – с нонсенс-мутацией, у 3 (50,0%) – с делецией и 3 (100%) – с дупликацией.

Таблица 2. Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов с кератопатией и без кератопатии

Показатели	Пациенты с кератопатией (n=45)	Пациенты без кератопатии (n=24)	p
Женщины, n (%)	23 (51,1)	7 (29,2)	0,07
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	34,0 [29,0; 48,0]	41,5 [29,0; 49,5]	0,43
Типичные симптомы, n (%):			
нейропатическая боль	36 (80,0)	18 (75,0)	0,42
ангиокератомы	21 (46,7)	6 (25,0)	0,07
ангидроз/гипогидроз	21 (46,7)	10 (41,7)	0,44
Поражение почек, n (%):			
микроальбуминурия	23 (51,1)	9 (37,5)	0,21
протеинурия	22 (48,9)	14 (58,3)	0,31
снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	8 (17,8)	6 (25,0)	0,34
терминальная ХПН	4 (8,9)	7 (29,2)	0,03
Поражение головного мозга, n (%):			
очаги в белом веществе на МРТ	21 (46,7)	11 (45,8)	0,57
инсульт	7 (15,6)	2 (8,3)	0,33
Поражение сердца, n (%):			
гипертрофия миокарда	16 (35,6)	13 (54,2)	0,11
очаги фиброза	7 (15,6)	4 (16,7)	0,58
Тип мутации гена GLA, n (%):			
миссенс	29 (64,4)	18 (75,0)	0,27
нонсенс	10 (22,2)	3 (13,5)	0,26
дупликация	3 (6,7)	0	0,27
делеция	3 (6,7)	3 (13,5)	0,34
Индекс MSSI, баллы, n (%):			
<20	22 (48,9)	13 (54,2)	0,43
20–40	20 (44,4)	5 (20,8)	0,04
>40	3 (6,7)	6 (25,0)	0,04

При наличии миссенс-мутации медиана индекса aaFOS-MSSI у пациентов с кератопатией недостоверно выше, чем у больных без кератопатии (7,8 против 1,7; $p=0,28$). У пациентов с другими типами мутаций зависимость тяжести болезни Фабри от наличия кератопатии и типа мутации не анализировали, учитывая небольшое число обследованных больных.

Обсуждение

В наше исследование включены 69 пациентов с классическим вариантом болезни Фабри, который характеризовался типичными симптомами, появившимися в детском или молодом возрасте, и прогрессирующим поражением внутренних органов. Самый частый классический симптом болезни Фабри – нейропатическая боль, которая наблюдалась примерно у 80% пациентов и одинаково часто встречалась у мужчин и женщин. Более чем у половины мужчин имелись ангиокератомы и сниженное потоотделение, которые у женщин наблюдались в 2–3 раза реже. Среди висцеральных проявлений чаще всего определялось поражение почек (альбуминурия/протеинурия, снижение функции почек, в том числе терминальная ХПН), несколько реже – центральной нервной системы (бессимптомные очаги в белом веществе головного мозга и/или инсульт) и сердца (гипертрофия миокарда). Высокая доля мужчин с терминальной ХПН среди обследованных пациентов определялась тем, что диагноз болезни Фабри у них установлен в результате скрининга, проводившегося в российских диализных отделениях [11].

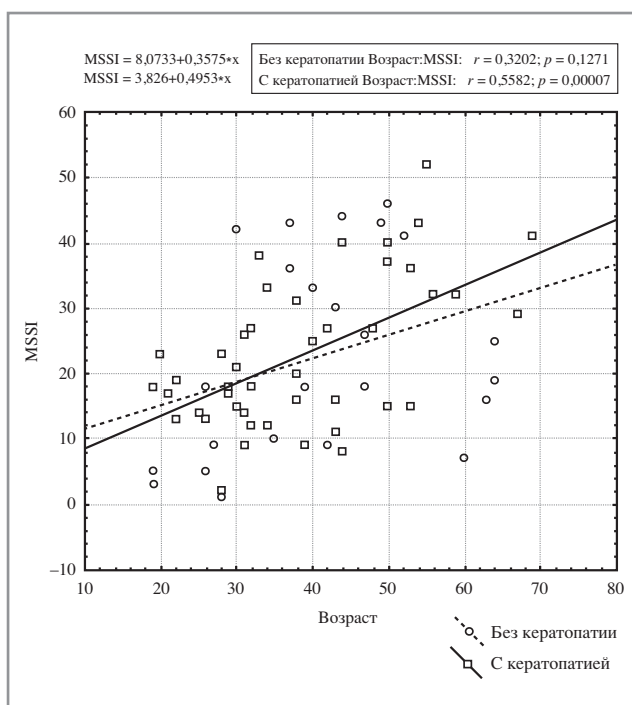


Рис. 2. Зависимость индекса FOS-MSSI от возраста. Сплошная линия (квадраты) – пациенты с кератопатией, пунктирная (кружки) – без кератопатии.

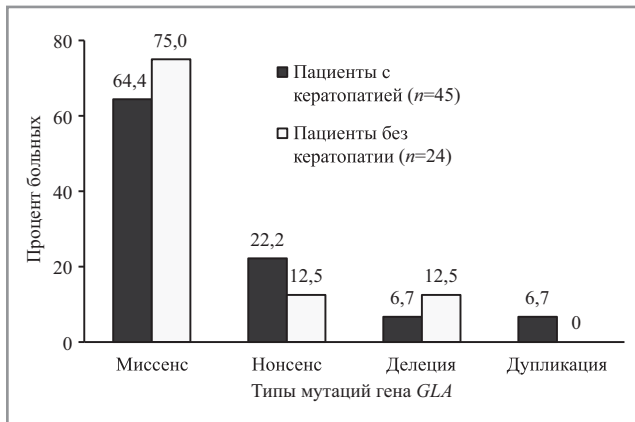


Рис. 3. Частота мутаций различных типов у пациентов с кератопатией и без кератопатии.

У $2/3$ больных причиной болезни Фабри стали миссенс-мутации гена *GLA*, в результате которых измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту. Реже определялись нонсенс-мутации, приводящие к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации синтеза белка. Другие мутации встречались в единичных случаях.

Мутантный ген при болезни Фабри расположен на X-хромосоме, поэтому у мужчин мутация всегда находится в гемизиготном положении, а у женщин – в гетерозиготном. Соответственно, у мужчин болезнь Фабри в целом характеризуется более тяжелым течением, чем у женщин. Для оценки тяжести заболевания мы использовали индекс MSSI, который позволяет учесть наличие различных проявлений болезни Фабри, каждому из которых соответствует определенное число баллов. Доля пациентов с величиной индекса MSSI ≥ 20 (среднетяжелая и тяжелая формы болезни) среди мужчин примерно в два раза больше, чем среди женщин.

Вихревидная кератопатия выявлена у 65% пациентов с болезнью Фабри. У женщин ее частота несколько выше, чем у мужчин, однако разница не достигла статистической значимости. Сходные данные приводят и другие авторы. L. van der Toi и соавт. проанализировали частоту вихревидной кератопатии в 21 когорте у 753 пациентов с болезнью Фабри, в том числе 330 мужчин [7]. В целом она составила 69% и существенно не различалась у мужчин и женщин. В самой крупной когорте вихревидная кератопатия выявлена примерно у половины из 1203 пациентов с болезнью Фабри, включенных в регистр FOS, и одинаково часто встречалась у мужчин и женщин [8]. Частота вихревидной кератопатии выше (64,5–79,2%) у мужчин и женщин с нонсенс- и миссенс-мутациями, которые преобладали у обследованных нами пациентов. В нашей выборке частота вихревидной кератопатии не зависела от типа мутаций. Однако эти данные следует интерпретировать осторожно, так как у подавляющего большинства обследованных нами пациентов определялись миссенс- и нонсенс-мутации, а доля больных с другими типами мутаций оказалась низкой. У пациентов, включенных в регистр FOS, катаракта встречалась редко (6,7%), что соответствует результатам нашего исследования.

Как указано выше, вихревидная кератопатия не приводит к снижению остроты зрения. Тем не менее ее наличие имеет важное значение, так как позволяет подтвердить диагноз болезни Фабри в сомнительных случаях. Следует отметить, что сегодня известно более 900 мутаций гена *GLA*, а клиническое значение многих из них остается неизвестным. Соответственно, мутация гена *GLA* сама по себе недостаточна для установления диагноза, особенно у женщин, у которых активность α -галактозидазы А по крайней мере в трети случаев остается нормальной даже при наличии классического варианта болезни Фабри. Однако в нашем исследовании вихревидная кератопатия стала единственным клиническим признаком болезни Фабри только в 5% случаев, в то время как у остальных пациентов наблюдались другие классические симптомы, такие как ангиокератомы, нейропатическая боль и/или сниженное потоотделение.

В регистре FOS вихревидная кератопатия служила маркером более тяжелого течения болезни Фабри [8]. Медиана индекса MSSI у пациентов с вихревидной кератопатией достоверно превышала таковую у больных без поражения органа зрения (20,0 и 11,0, соответственно; $p < 0,001$). Эти данные подтверждены при анализе значения индекса с поправкой на возраст пациентов. У обследованных нами пациентов с вихревидной кератопатией медиана индекса MSSI соответствовала таковой в регистре FOS. Однако у пациентов без вихревидной кератопатии медиана индекса сходная, что указывало на сопоставимую тяжесть болезни Фабри в двух группах. Скорректированное по возрасту значение индекса MSSI у пациентов с вихревидной кератопатией превышало таковое у пациентов без кератопатии, однако разница между группами оказалась недостоверной. Таким образом, результаты нашего исследования не подтвердили, что вихревидная кератопатия является маркером более тяжелого течения болезни Фабри.

Основным ограничением нашего исследования стал относительно небольшой размер выборки. Часть пациентов исключены из анализа, так как их не осмотрел опытный офтальмолог. Однако болезнь Фабри относится к орфанным заболеваниям, а в исследование включены около $2/3$ взрослых пациентов, у которых в Российской Федерации к 2018 г. диагностирована эта болезнь.

Заключение

Вихревидная кератопатия наблюдается примерно у $2/3$ взрослых пациентов с классическим вариантом болезни Фабри. Результаты нашего исследования не подтвердили, что она служит маркером тяжести заболевания. Клиническое значение вихревидной кератопатии определяется тем, что она является достаточно специфичным симптомом болезни Фабри и может использоваться для подтверждения диагноза в сомнительных случаях.

Конфликт интересов: профессор С.В. Моисеев при поддержке компаний Shire и Sanofi-Genzyme принимает участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лектора. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(4):63-70 [Moiseev SV, Novikov PI, Fomin VV. Treatment for Fabry disease. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2016;25(4):63-70 (In Russ.)].
- Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. Диагностика и лечение болезни Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(2):11-20 [Mukhin NA, Moiseev VS, Moiseev SV, et al. Diagnosis and treatment of Fabry disease. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2013;22(2):11-20 (In Russ.)].

3. Моисеев С.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражения сердца при болезни Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(3):13-20 [Moiseev SV, Merzhina EA, Sinitsyn VE, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2017;26(3):13-20 (In Russ.)].
4. 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):284-93.
5. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Brit J Ophthalmol*. 2007;91(2):210-4. doi: 10.1136/bjo.2006.100602
6. Nielsen CE, Andreasen F, Bjerregaard P. Amiodarone induced cornea verticillata. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1983 Jun;61(3):474-80.
7. Van der Tol L, Sminia ML, Hollak CE, Biegstraaten M. Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):3-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306433
8. Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, et al. Ocular Signs Correlate Well with Disease Severity and Genotype in Fabry Disease. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120814. doi: 10.1371/journal.pone.0120814
9. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet*. 2004;65:299-307.
10. Hughes DA, Ramaswami U, Barba Romero MA, Deegan P. Age adjusting severity scores for Anderson-Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2010;101:219-27.
11. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Моисеев А.С., Фомин В.В. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(2):27-33 [Moiseev SV, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, Moiseev AS, Fomin VV. Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2017;26(2):27-33 (In Russ.)].

Поступила 30.07.2018