

Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек

С.В. Моисеев^{1,2}, Е.А. Каровайкина¹, Н.М. Буланов^{1,2}, А.С. Моисеев², 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

Резюме

Болезнь Фабри (БФ) – орфанное заболевание, которое характеризуется высокой частотой развития тяжелых осложнений у молодых пациентов.

Цель. Выявить предикторы клинических исходов БФ.

Материалы и методы. В исследование включено 100 взрослых (старше 18 лет) пациентов с БФ, диагноз подтвержден при молекулярно-генетическом и ферментном исследовании. Комбинированная конечная точка состояла из терминальной стадии почечной недостаточности, кардиальных (нарушение ритма и имплантация кардиовертера-дефибриллятора/электрокардиостимулятора) и цереброваскулярных событий (транзиторная ишемическая атака, инсульт). Для оценки выживаемости использовали анализ Каплана–Мейера. Предикторы развития исходов анализировали в регрессионной модели Кокса.

Результаты и обсуждение. Комбинированной конечной точки достигли 47 из 100 пациентов (38 мужчин и 9 женщин). Медиана возраста наступления первого исхода среди всех пациентов составила 39 [32; 49] лет. При анализе методом Каплана–Мейера возраст первого исхода оказался ниже среди мужчин, чем среди женщин ($p < 0,0001$), у пациентов, у которых снижение скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) стало первым установленным симптомом вовлечения почек ($p = 0,002$), и у больных с наличием протеинурии ($p < 0,0001$). При анализе регрессионной модели Кокса рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [относительный риск (ОР) 3,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,87–7,66; $p < 0,0001$], высокая протеинурия (ОР 1,29; 95% ДИ 1,04–1,59; $p = 0,022$) и повышенный индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ; ОР 1,01; 95% ДИ 1,002–1,02; $p = 0,015$) выступали в качестве предикторов наступления комбинированной конечной точки после коррекции исходной модели по полу и возрасту. Умерли 11 мужчин, все они получали лечение программным гемодиализом. Предикторы летального исхода – высокая протеинурия (ОР 1,57; 95% ДИ 1,05–2,35; $p = 0,029$) и повышенный ИММЛЖ (ОР 1,006; 95% ДИ 1–1,012; $p = 0,038$), в том числе после коррекции по полу, однако данные параметры утрачивали свой эффект при коррекции по длительности гемодиализа. Тип мутации гена *GLA* не влиял на развитие исходов.

Заключение. Хроническая болезнь почек является важнейшим фактором риска развития тяжелых осложнений БФ. Повышенный ИММЛЖ и высокая протеинурия – достоверные предикторы летального исхода и комбинированной конечной точки. Снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на момент регистрации первого почечного проявления также служит предиктором развития комбинированной конечной точки.

Ключевые слова: болезнь Фабри, хроническая болезнь почек, выживаемость, факторы риска.

Для цитирования: Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М. и др. Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 40–46. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000251

Predictors of clinical events in patients with Fabry disease: the role of chronic kidney disease

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

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Fabry disease is a rare disorder characterized by high frequency of severe organ manifestations in young patients.

Aim. To determine predictors of clinical events in patients with Fabry disease.

Materials and methods. We recruited 100 adult (over 18 years) patients with Fabry disease that was confirmed by enzymatic and genetic studies. The main outcome was a composite of end-stage renal disease, cardiac (arrhythmia and cardioverter/pacemaker implantation) and cerebrovascular (transient ischemic attack, stroke) events. Kaplan–Meier analysis was performed for event-free survival. Cox regression model was used to examine the risk of composite endpoint.

Results and discussion. Forty-seven of the 100 patients (38 males and 9 females) experienced clinical events. The median age of the first event was 39 [32; 49] years. In Kaplan–Meier analysis, the age of the first event was significantly lower among men than women ($p < 0.0001$), patients with decreased glomerular filtration rate (eGFR) at the time of first detected kidney involvement ($p = 0.002$) and patients with proteinuria ($p < 0.0001$). Using Cox regression analysis, eGFR < 60 ml/min/1.73 m² (HR 3.79, 95% CI 1.87–7.66, $p < 0.0001$), high proteinuria (HR 1.29, 95% CI 1.04–1.59, $p = 0.022$) and increased left ventricular myocardial mass index (LVMMI, HR 1.01, 95% CI 1.002–1.02, $p = 0.015$) were associated with greater risk of developing a composite event after adjustment for gender and age. Eleven males were died. All deceased patients had end-stage renal disease. High proteinuria (HR 1.57, 95% CI 1.05–2.35, $p = 0.029$) and increased LVMMI (HR 1.006, 95% CI 1–1.012, $p = 0.038$) were predictors of death after adjustment for gender, but lost its effect on event occurrence after adjustment for hemodialysis duration. The type of mutation in the *GLA* gene was not a predictor of clinical events.

Conclusion. Chronic kidney disease was an important risk factor of clinical events. Increased LVMMI and high proteinuria were both predictors of death and composite event. Estimated GFR lower than 60 ml/min/1.73 m² at the time of first detected kidney involvement was also associated with greater risk of developing a composite event.

Key words: Fabry disease, chronic kidney disease, survival, risk factors.

For citation: Moiseev S.V., Karovaikina E.A., Bulanov N.M., et al. Predictors of clinical events in patients with Fabry disease: the role of chronic kidney disease. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 40–46. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000251

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
МРТ – магнитно-резонансная томография
рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТИА – транзиторная ишемическая атака
тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭхоКГ – эхокардиография

Болезнь Фабри – лизосомная болезнь накопления, в основе которой лежит мутация гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме. В результате генетического дефекта снижается функция фермента α -галактозидазы А, что приводит к нарушению метаболизма гликофинголипидов и их накоплению в лизосомах клеток различных тканей и органов [1]. Избыточное накопление глоботриаилсфингозина и родственных гликофосфолипидов в почках, сердце, клетках центральной и периферической нервной системы определяет разнообразную клиническую картину заболевания.

Классический фенотип болезни Фабри характеризуется развитием у пациентов типичных симптомов, таких как нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, снижение или отсутствие потоотделения, начиная с детского или подросткового возраста [2]. Позднее, в возрасте 20–30 лет, выявляют вовлечение внутренних органов, в том числе почек (протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ), сердца (нарушение ритма, гипертрофия и участки фиброза миокарда) и центральной нервной системы (инсульт, транзиторная ишемическая атака – ТИА – и очаговые изменения белого вещества головного мозга) [3]. При отсутствии специфического лечения наблюдают прогрессирующее поражение внутренних органов с развитием жизнеугрожающих осложнений на четвертом десятилетии жизни, что приводит к преждевременной инвалидизации и летальности пациентов молодого возраста [4, 5]. Поражение почек – одно из наиболее частых проявлений болезни Фабри, определяющих общую тяжесть заболевания [6].

Цель исследования. Выявить предикторы клинических исходов болезни Фабри.

Материалы и методы

В исследование включали взрослых (старше 18 лет) пациентов с болезнью Фабри, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева с 2010 по 2018 г. Диагноз болезни Фабри устанавливали на основании наличия мутации гена *GLA* и снижения активности α -галактозидазы А в высушенных каплях крови у мужчин, а также одного из следующих признаков: по крайней мере одно типичное проявление болезни Фабри (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия), повышение концентрации глоботриаилсфингозина (lyso-GI3) в высушенных каплях крови

или наличие у родственника определенного диагноза болезни Фабри и такой же мутации гена *GLA* [7]. При отсутствии у пациента критериев определенного диагноза болезни Фабри и наличии хронической болезни почек (ХБП) для подтверждения диагноза проводили морфологическое исследование нефробиоптата с применением электронной микроскопии.

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-GI3 измеряли методом тандемной масс-спектрометрии в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия) или Archimed Life Science GmbH (Вена, Австрия). ХБП определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 г. и Научного общества нефрологов России 2016 г. [8, 9]. Расчетную СКФ (рСКФ) определяли по формуле CKD-EPI. Для выявления поражения сердца проводили электрокардиографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием гадолинием. Поражение головного мозга выявляли по данным МРТ.

Почечным исходом считали наличие терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН), требующей проведения заместительной почечной терапии в течение 6 мес и более. Кардиальные события включали в себя клинически значимые аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени), требующие проведения радиочастотной абляции, имплантация кардиовертера-дефибриллятора или искусственного водителя ритма. К цереброваскулярным событиям относили ТИА и острое нарушение мозгового кровообращения, подтвержденное клинически, а также данными МРТ.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 22. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана–Майера и лог-рангового теста. Для оценки предикторов развития исходов использовали однофакторную регрессионную модель Кокса. Для исключения влияния вмешивающихся факторов проводили коррекцию модели по полу, возрасту и наличию протеинурии. Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$.

Сведения об авторах:

Каровайкина Екатерина Александровна – м.н.с. НИО Здоровьесберегающих технологий НТПБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Буланов Николай Михайлович – с.н.с. НИО Здоровьесберегающих технологий НТПБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Моисеев Алексей Сергеевич – ординатор каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Фомин Виктор Викторович – проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Контактная информация:

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

Таблица 1. Характеристика пациентов с болезнью Фабри

Показатель	Все (n=100)	Мужчины (n=65)	Женщины (n=35)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [32; 50,8]	39 [33; 47]	41 [31; 55]
Уровень lyso-GI3, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,5 [6; 86]	84 [29; 114]*	7,2 [4,6; 10]*
Тип мутации гена <i>GLA</i> , n (%):			
миссенс	69 (69)	49 (76,6)	20 (58,8)
нонсенс	18 (18)	8 (12,5)	10 (29,4)
делеция	7 (7)	5 (7,8)	2 (5,9)
дупликация	3 (3)	1 (1,6)	2 (5,9)
Классический фенотип, n (%):	89 (89)	58 (89,2)	31 (88,6)
нейропатическая боль	77 (77)	52 (80)	25 (71,4)
ангиокератомы	42 (42)	37 (56,9)*	5 (14,7)*
вихревидная кератопатия	53/81 (65,4)	30/48 (62,5)	23/33 (69,7)
гипогидроз/ангидроз	54 (54)	43 (67,2)*	11 (31,4)*
Поражение почек, n (%)	87 (87)	61 (93,8)*	26 (74,3)*
Максимальная протеинурия, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,2 [0,05; 1,04]	0,57 [0,1; 1,6]	0,09 [0; 0,2]
Снижение рСКФ <90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	65 (65)	42 (64,6)	23 (65,7)
Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	37 (37)	32 (49,2)*	5 (14,3)*
Поражение сердца, n (%):			
гипертрофия миокарда	58/95 (61,1)	44/61 (72,1)**	14/34 (61,1)**
очаги фиброза по МРТ	19/79 (24,1)	13/48 (27,1)	6/31 (19,4)
Очаги в головном мозге по МРТ, n (%)	52/89 (58,4)	35/56 (62,5)	17/33 (51,5)

Примечания. * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.

Таблица 2. Клинические исходы болезни Фабри

Показатели	Все (n=100)	Мужчины (n=65)	Женщины (n=35)
Комбинированная конечная точка [§] , n (%)	47 (47)	38 (58,5)*	9 (25,7)*
Почечный исход (тХПН), n (%)	33 (33)	32 (49,2)**	1 (2,9)**
Кардиальный исход (аритмия), n (%):	10 (10)	5 (7,7)	5 (14,3)
радиочастотная абляция	3 (3)	1 (1,5)	2 (5,7)
кардиовертер-дефибриллятор	1 (1)	0	1 (2,9)
искусственный водитель ритма	3 (3)	1 (1,5)	2 (5,7)
Цереброваскулярный исход, n (%):	18 (18)	14 (21,5)	4 (11,4)
ТИА	2 (2)	2 (3,1)	0
инсульт	16 (16)	12 (18,5)	4 (11,4)
повторные инсульты [§]	7 (7)	5 (7,7)	2 (5,7)
Летальный исход, n (%)	11 (11)	11 (16,9)*	0*

Примечания. [§] – у одного пациента могло регистрироваться более одного исхода; * $p < 0,01$; ** $p < 0,0001$.

Результаты

Характеристика пациентов. В исследование включены 100 пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри, в том числе 65 мужчин и 35 женщин (табл. 1). Медиана возраста всех пациентов составила 40 [32; 50,8] лет и сопоставима у мужчин и женщин. По крайней мере один классический признак болезни Фабри имелся у 89% пациентов. У большинства пациентов (87%) выявлено пораже-

ние почек, которое чаще наблюдалось у мужчин, чем у женщин (см. табл. 1). Также среди мужчин чаще регистрировали гипертрофию миокарда левого желудочка и более высокий уровень lyso-GI3. Основная причина болезни – миссенс-мутации гена *GLA*. Другие мутации определялись значительно реже.

Анализ комбинированной конечной точки. Комбинированной конечной точки (почечные, кардиальные и цереброваскулярные события) достигли 47 из 100 пациентов (табл. 2). Медиана возраста наступления первого исхода болезни Фабри среди всех пациентов составила 39 [32; 49] лет. У мужчин первый исход наступил на 11 лет раньше, чем у женщин, однако различия не достоверны (38 [32; 45] и 49 [27,5; 62] лет, $p=0,121$). Почечный исход чаще регистрировали у мужчин, а кардиальные и цереброваскулярные события одинаково часто встречались у мужчин и женщин. У 30 (63,8%) больных первым исходом стала тХПН, у 11 (23,4%) – цереброваскулярные и у 6 (12,8%) – кардиальные события. Пациенты, у которых наступил какой-либо исход заболевания, были старше и имели более высокую концентрацию lyso-GI3, чем те, у кого исходов не зарегистрировано. Фенотип болезни Фабри и тип мутации гена *GLA* не различались среди данных групп больных (табл. 3). При проведении анализа Каплана–Майера возраст первого исхода достоверно ниже среди мужчин, чем среди женщин ($p < 0,0001$); у пациентов, у которых снижение рСКФ стало первым установленным симптомом вовлечения почек ($p=0,002$); у пациентов с наличием протеинурии ($p < 0,0001$; рис. 1).

При анализе однофакторной регрессионной модели Кокса рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² на момент регистрации первого признака вовлечения почек являлась достоверным независимым предиктором наступления комбинированной конечной точки, в том числе после проведения коррекции исходной регрессионной модели по полу, возрасту и наличию протеинурии. Максимальный уровень протеинурии и ИММЛЖ по данным МРТ служили предикторами наступ-

Таблица 3. Характеристика пациентов с наличием и отсутствием комбинированной конечной точки

Показатели	Исход (любой) + (n=47)	Исход (любой) – (n=53)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45 [35; 52]	34 [30; 44,5]	0,003
Мужчины, n (%)	38 (80,9)	27 (50,9)	0,002
Уровень lyso-Gl3, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,2 [12; 93,4]	7,6 [4,9; 63]	0,004
Тип мутации гена GLA, n (%):			
миссенс	34 (72,3)	35 (68,6)	0,429
нонсенс	8 (17)	10 (19,6)	0,473
делеция	3 (6,4)	4 (7,8)	0,546
дупликация	1 (2,1)	2 (3,9)	0,531
Классический фенотип, n (%)	44 (93,6)	45 (84,9)	0,142
<i>Почки</i>			
Первый установленный признак, n (%)			
рСКФ <90 мл/мин/1,73 м ²	26 (55,3)	16 (30,2)	0,01
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	19 (40,4)	0	<0,0001
протеинурия >0,3 г/л	27 (57,4)	17 (32,1)	0,009
Протеинурия за все время, n (%)	34 (72,3)	21 (39,6)	0,001
Максимальная протеинурия, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,86 [0,16; 1,9]	0,1 [0; 0,34]	<0,0001
<i>Сердце</i>			
Гипертрофия миокарда, n (%)	37/42 (88,1)	21/53 (39,6)	<0,0001
Очаги фиброза миокарда по МРТ, n (%)	11/30 (36,7)	8/49 (16,3)	0,039
ИММЛЖ (ЭхоКГ), n=82	n=34	n=48	
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	159,5 [121; 196,8]	100 [83,5; 122,8]	<0,0001
ИММЛЖ (МРТ), n=71	n=26	n=45	
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	153 [102; 203,5]	92 [77,5; 121,5]	<0,0001
<i>Головной мозг</i>			
Очаговые изменения по МРТ, n (%)	32/39 (82,1)	20/50 (40)	<0,0001

Примечание. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЭхоКГ – эхокардиография.

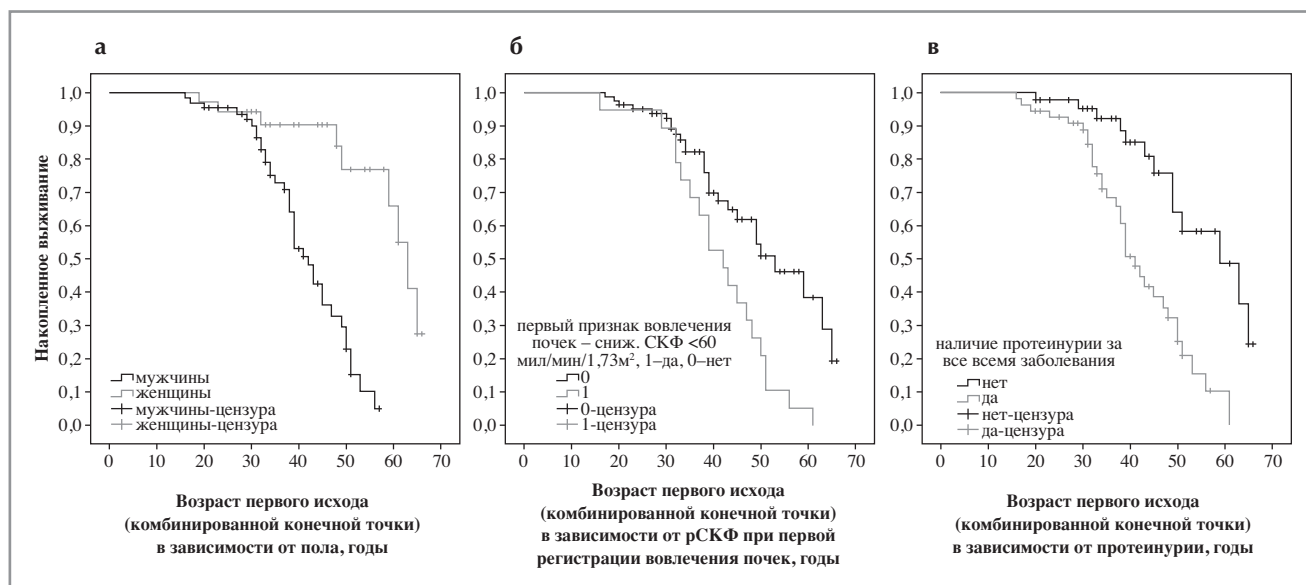


Рис. 1. Возраст первого исхода (комбинированной конечной точки) в зависимости от пола (а), рСКФ при первой регистрации вовлечения почек (б) и протеинурии (в).

ления комбинированной конечной точки после проведения коррекции исходной регрессионной модели по полу и возрасту, но теряли эффект при коррекции по рСКФ (табл. 4). Уровень lyso-Gl3 ассоциировался с более высоким риском развития осложнений в исходной регрессионной модели Кокса: относительный риск (ОР) 1,01; 95% доверительный

интервал (ДИ) 1,002–1,02 ($p=0,014$) – однако был незначимым после коррекции по полу и возрасту. ИММЛЖ, рассчитанный по данным ЭхоКГ (ОР 1,003; 95% ДИ 0,99–1,007; $p=0,096$), рСКФ <90 мл/мин/1,73 м² на момент регистрации первого признака вовлечения почек (ОР 1,62; 95% ДИ 0,62–4,19; $p=0,322$), наличие очаговых изменений головного мозга

Таблица 4. Относительный риск развития комбинированной конечной точки в зависимости от рСКФ (регрессионная модель Кокса)

Параметры	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	2,49 95% ДИ 1,38–4,52	0,003	3,7 95% ДИ 1,88–7,48	<0,0001	3,79 95% ДИ 1,87–7,66	<0,0001
Пол			0,37 95% ДИ 0,14–0,98	0,025	0,5 95% ДИ 0,19–1,37	0,179
Возраст			0,81 95% ДИ 0,76–0,87	<0,0001	0,8 95% ДИ 0,74–0,86	<0,0001
Протеинурия за все время					2,62 95% ДИ 1,27–5,38	0,009
ИММЛЖ (МРТ), г/м ²	1,008 95% ДИ 1,002–1,02	0,016	1,01 95% ДИ 1,002–1,02	0,015	1,002 95% ДИ 0,9–1,01	0,732
Пол			0,545 95% ДИ 0,15–1,89	0,331	0,62 95% ДИ 0,17–2,3	0,472
Возраст			0,83 95% ДИ 0,75–0,91	<0,0001	0,8 95% ДИ 0,71–0,89	<0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73м ²					0,98 95% ДИ 0,97–0,99	0,004
Максимальная протеинурия, г/л	1,46 95% ДИ 1,2–1,79	<0,0001	1,29 95% ДИ 1,04–1,59	0,022	0,85 95% ДИ 0,62–1,17	0,318
Пол			0,37 95% ДИ 0,14–1,009	0,052	0,9 95% ДИ 0,28–2,93	0,857
Возраст			0,84 95% ДИ 0,78–0,91	<0,0001	0,78 95% ДИ 0,71–0,86	<0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73м ²					0,97 95% ДИ 0,95–0,99	<0,0001

на МРТ (ОР 1,45; 95% ДИ 0,63–3,35; $p=0,379$), классический фенотип (ОР 1,57; 95% ДИ 0,49–5,08; $p=0,449$) и тип мутации гена *GLA* (ОР 1,25; 95% ДИ 0,65–2,38; $p=0,507$) не оказывали влияния на развитие исходов заболевания (рис. 2).

Предикторы летального исхода. Из 100 пациентов умерли 11 мужчин, среди которых у всех диагностирована тХПН. Средний возраст умерших пациентов составил 43 [37; 46] года. Основными причинами летального исхода стали внезапная сердечная смерть ($n=9$), острое нарушение мозгового кровообращения ($n=1$), осложнение онкологического заболевания ($n=1$). При анализе однофакторной регрессионной модели Кокса максимальный уровень протеинурии (ОР 1,57; 95% ДИ 1,05–2,35; $p=0,029$) и ИММЛЖ по данным ЭхоКГ (ОР 1,006; 95% ДИ 1–1,012; $p=0,038$) служили достоверными независимыми предикторами наступления летального исхода, в том числе после коррекции по полу, однако теряли свой эффект при коррекции по длительности гемодиализа. Уровень lyso-GI3 после коррекции по полу (ОР 1,003; 95% ДИ 0,99–1,02; $p=0,726$), рСКФ на момент регистрации первого признака вовлечения почек (ОР 3,08; 95% ДИ 0,941–10,1; $p=0,064$), классический фенотип (ОР 1,15; 95% ДИ 0,15–9,04; $p=0,897$) и тип мутации гена *GLA* (ОР 1,25; 95% ДИ 0,33–4,75; $p=0,749$) не влияли на развитие летального исхода (рис. 3).

Обсуждение

В наше исследование включены 100 пациентов с болезнью Фабри, большинство из которых имели классический фенотип заболевания. Наиболее частым висцеральным проявлением оказалось поражение почек (протеинурия и снижение функции почек, в том числе тХПН). Несколько реже выявлялось вовлечение сердца (гипертрофия миокарда, участки фиброза, нарушение ритма) и центральной нервной системы (мелкоочаговые изменения белого веще-

ства головного мозга, ТИА, инсульт). Высокая распространенность ХБП может быть частично обусловлена тем, что у многих больных диагноз болезни Фабри установлен в результате скрининга, проводившегося среди российских гемодиализных отделений [10].

У 69% больных причиной болезни Фабри являлись миссенс-мутации гена *GLA*, в результате которых измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту. Реже определялись нонсенс-мутации (18%), приводящие к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации синтеза белка. Делеции и дупликации встречались в единичных случаях. Мы не выявили влияния типа мутации, а также фенотипа заболевания на возникновение исходов, что находит подтверждение в работах других авторов [11, 12].

Половина наших пациентов достигли комбинированной конечной точки (почечные, кардиальные и цереброваскулярные события) к возрасту 40 лет. У мужчин первый исход заболевания наступил на 11 лет раньше, чем у женщин, однако различия недостоверны, что может быть связано с небольшим количеством женщин в нашей выборке. Сходные данные приводят и другие авторы. В работе R. Schiffmann и соавт., включившей 447 пациентов с болезнью Фабри, у 50% мужчин первый исход заболевания наступил в возрасте 41 года, у женщин – 53 лет [5]. Более тяжелое течение заболевания у мужчин обусловлено характером наследования болезни. Мутантный ген расположен на X-хромосоме, поэтому у мужчин мутация всегда находится в гемизиготном положении, а у женщин – в гетерозиготном.

Хотя по данным регистра пациентов с болезнью Фабри в качестве первого исхода заболевания наиболее часто регистрировали нарушение сердечного ритма (52% мужчин и 50% женщин) [13], среди нашей когорты пациентов в качестве первого исхода заболевания чаще выступала тХПН. Это наблюдение может быть объяснено высокой распространенностью

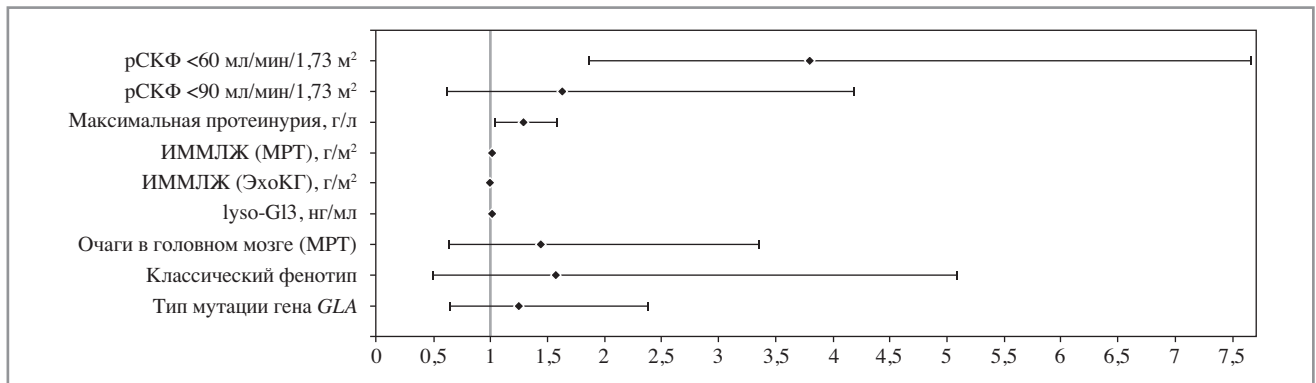


Рис. 2. Относительный риск развития комбинированной конечной точки.

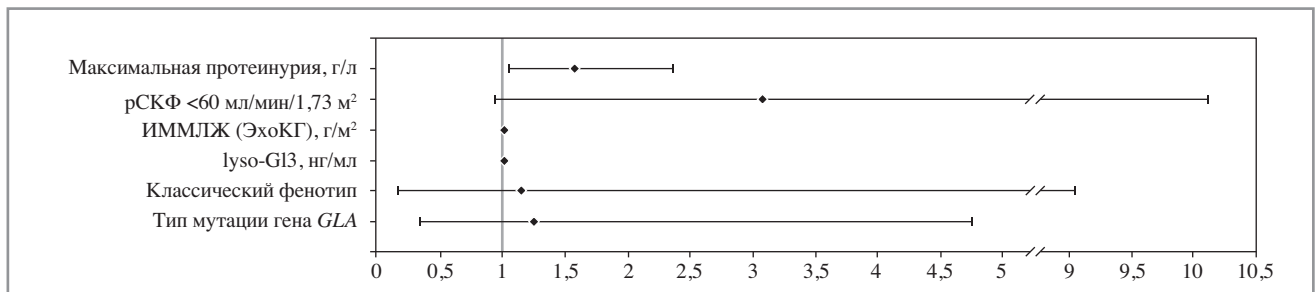


Рис. 3. Относительный риск развития летального исхода.

ХБП (87%) среди нашей когорты пациентов. По данным разных исследований, ХБП часто ассоциировалась с худшим прогнозом заболевания. Разными авторами выявлена взаимосвязь развития органных осложнений с более быстрым темпом снижения рСКФ, а также более старшим возрастом и мужским полом [13, 14]. Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований. В российской когорте больных у пациентов с зарегистрированными исходами заболевания первым признаком вовлечения почек часто служило снижение рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². Также почечные, кардиальные и цереброваскулярные события чаще выявлялись у мужчин и у пациентов старшего возраста.

В исследовании M. Siegenthaler и соавт., включавшем 104 пациентов, у 27 (26%) больных зарегистрирована комбинированная конечная точка (почечные, кардиальные, цереброваскулярные и летальные исходы). Достоверными независимыми предикторами развития комбинированной конечной точки являлись ИММЛЖ >107 г/м² и рСКФ <90 мл/мин/1,73 м². Отношение альбумин/креатинин не влияло на развитие исходов заболевания [15]. По нашим данным, более выраженное снижение рСКФ оказывало влияние на развитие органных осложнений. Риск развития почечных, кардиальных и цереброваскулярных исходов повышался в 3,8 раза при снижении рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² на момент регистрации первого почечного проявления. При наличии повышенного ИММЛЖ (по данным МРТ) риск наступления комбинированной конечной точки повышался на 1%, а при высокой протеинурии – на 29%.

Наличие ХБП не только увеличивает риск развития осложнений со стороны других органов и систем, но и определяет общую выживаемость пациентов. По данным регистра пациентов с болезнью Фабри, почечная недостаточность являлась главным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе внезапной сердечной смерти [16]. Среди обследованных нами пациентов все умершие больные имели тХПН, а самой частой причиной летального исхода оказалась внезапная сер-

дечная смерть. Риск летального исхода увеличивался на 57% при наличии высокой протеинурии и на 0,6% при повышенном ИММЛЖ (по данным ЭхоКГ), однако при коррекции исходных регрессионных моделей по длительности гемодиализа влияние этих показателей становилось не значимым. ИММЛЖ, рассчитанный по данным МРТ, не оказывал влияния на развитие летального исхода, что необходимо интерпретировать с осторожностью, так как МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолинием выполнена только у половины пациентов с тХПН.

Ограничением исследования является относительно небольшая выборка пациентов, из-за чего мы были вынуждены использовать комбинированную конечную точку для усиления репрезентативности данных. Другое ограничение – ретроспективный характер исследования, в связи с чем представлялось трудным объективно оценить и стандартизировать определение некоторых клинко-лабораторных данных.

Заключение

ХБП является важнейшим фактором риска развития тяжелых осложнений болезни Фабри и наиболее частым висцеральным проявлением заболевания в российской когорте пациентов. Достоверным предиктором развития комбинированной конечной точки (почечные, кардиальные и цереброваскулярные события) являлось снижение рСКФ на момент регистрации первого почечного проявления ниже 60 мл/мин/1,73 м². Повышенный ИММЛЖ и высокая протеинурия были достоверными предикторами развития комбинированной конечной точки и летального исхода.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 2008;372(9647):1427-35. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5
2. 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 Inher Metab Dis*. 2007;30(2):184-92. doi: 10.1007/s10545-007-0521-2
3. 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* = *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2013;22(2):11-20 (In Russ.)].
4. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. 2001;38(11):750-60. doi: 10.1136/jmg.38.11.750
5. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2102-11. doi: 10.1093/ndt/gfp031
6. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):46-52 [Karovaikina EA, Moiseev SV, Bulanov NM, et al. Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in Fabry patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(4):46-52 (In Russ.)].
7. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):400-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.001
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Intern Suppl*. 2012;3(1):1-150.
9. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 808 с. [Nefrologiya. *Klinicheskiye rekomendatsii* [Nephrology. Clinical guidance]. E.M. Shilov, A.V. Smirnov, N.L. Kozlovskiy, eds. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 808 p. (In Russ.)].
10. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. 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, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;26(2):27-33 (In Russ.)].
11. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart*. 2015;101(12):961-6. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306782
12. 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*. 2009;25(3):769-75. doi: 10.1093/ndt/gfp554
13. Wanner C, Oliveria JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2220-8. doi: 10.2215/CJN.04340510
14. Rob D, Marek J, Dostálová G, et al. Uric acid as a marker of mortality and morbidity in fabry disease. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166290. doi: 10.1371/journal.pone.0166290
15. Siegenthaler M, Huynh-Do U, Krayenbuehl P, et al. Impact of cardio-renal syndrome on adverse outcomes in patients with Fabry disease in a long-term follow-up. *Int J Cardiol*. 2017;249:261-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.027
16. Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. *Heart*. 2015;101(4):287-93. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306278

Поступила 14.02.2019