

# Скрининг на болезнь Фабри среди диализных пациентов в РФ

С.В. Моисеев

*Клиника им. Е.М. Тареева, Сеченовский университет*

*Дата разработки: ноябрь 2019 г., номер: VV-MEDCOM-17797*

Доклад Моисеева С.В.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

Сергей Валентинович Моисеев

д.м.н., проф.  
21-23 ноября 2019 г.

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и  
пульмонологии

Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ

Принимаю участие в исследованиях и мероприятиях,  
проводимых компаниями Такеда, Санофи

XIV Общероссийская научно-  
практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

# Этиология и патогенез болезни Фабри

XIV Общероссийская научно-

Мутации гена GLA на X-хромосоме



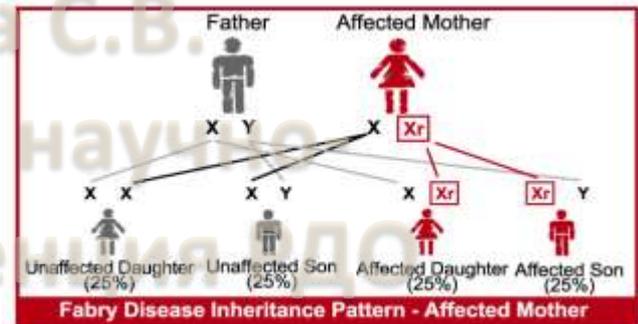
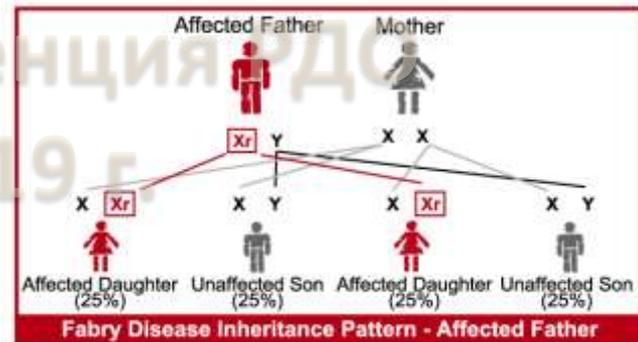
Дефицит фермента  
лизосомальной альфа-галактозидазы A



Накопление гликофосфолипидов в лизосомах  
клеток сердца, сосудов, почек и нервной системы

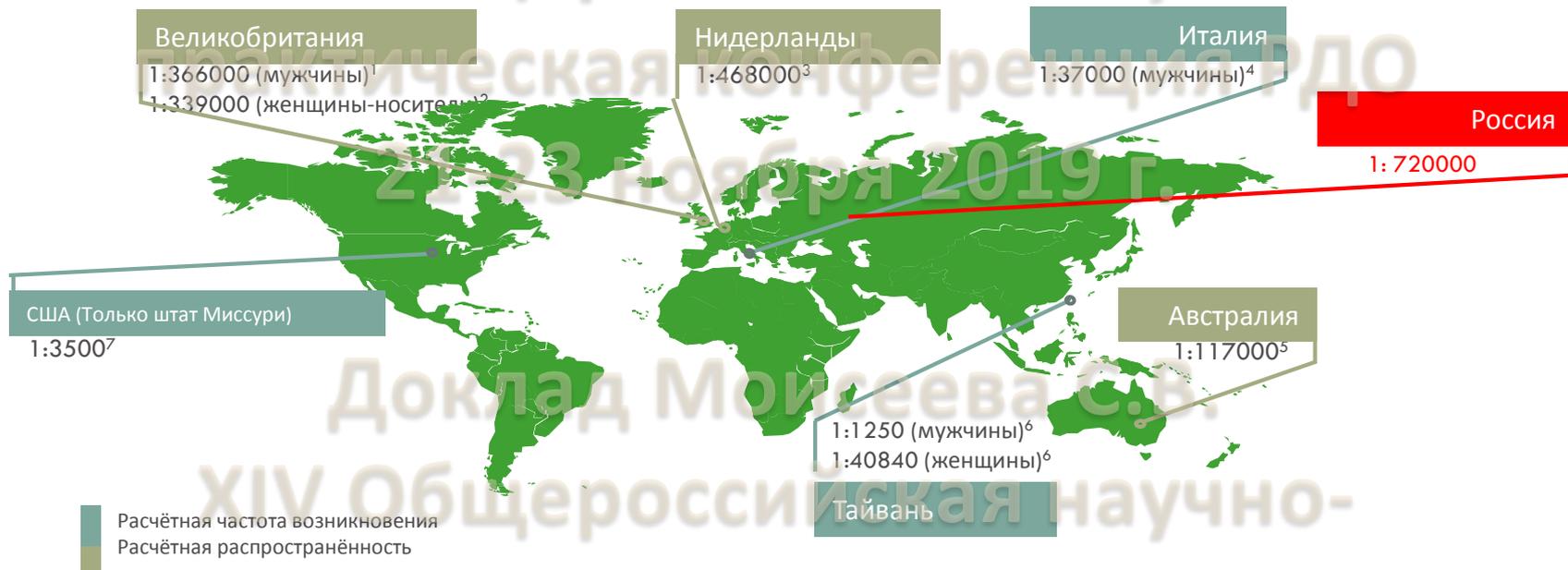


Фиброз и нарушение функции  
жизненно важных органов



# Распространенность болезни Фабри

XIV Общероссийская научно-



Распространенность: 1 на 50 000-100 000 населения

1. MacDermot et al. J Med Genet. 2001;38:750–760; 2. MacDermot et al. J Med Genet. 2001;38:769–775; 3. Poorthuis et al. Hum Genet. 1999;105:151–156; 4. Spada et al. Am J Hum Genet. 2006;79:31–40; 5. Meikle et al. JAMA. 1999;281:249–254; 6. Hwu et al. Hum Mutat. 2009;30:1397–1405; 7. Atherton et al. Presented at: the WORLDSymposium 2015; February 9–13, 2015; Orlando, FL. Abstract 12

# Течение болезни Фабри

## Ранние симптомы:

- нейропатическая боль
- ангиокератомы
- воронковидная кератопатия
- нарушение слуха
- гипогидроз

Поражение сердца

Поражение ЦНС

Поражение почек

Нейропатическая боль

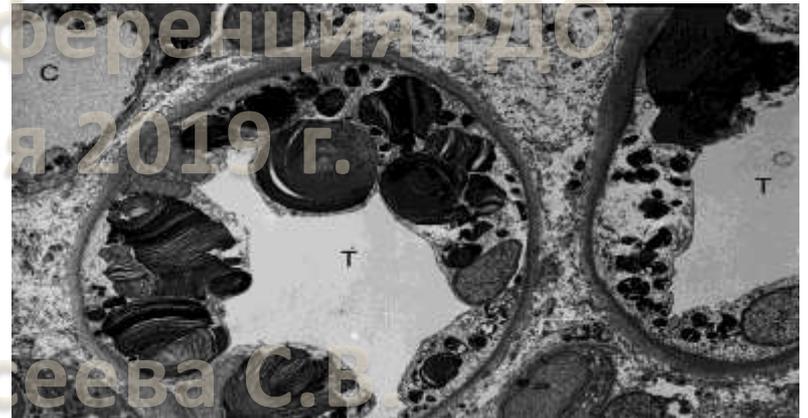
0

Возраст, лет

40

# Варианты поражения почек при болезни Фабри

- Микроальбуминурия и протеинурия, в том числе нефротическая
- Снижение скорости клубочковой фильтрации
- Терминальная ХПН (диализ, трансплантация)
- Артериальная гипертония
- Кисты в почках



Электронная микроскопия биоптата почки при болезни Фабри

# Частота клубочковой гиперfiltrации и альбуминурии у пациентов с болезнью Фабри



Гиперfiltrация – рСКФ > 130 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, микроальбуминурия – 30-300 мг/сут

# Характеристика пациентов с болезнью Фабри (n=100)

Показатели	Мужчины (n=65)	Женщины (n=35)
Возраст, лет	39 (33;47)	41 (31;55)
Нейропатическая боль	52 (80,0)	25 (71,4)
Ангиокератомы	37 (56,9)	5 (14,7)
Вихревидная кератопатия	30/48 (62,5)	23/33 (69,7)
Гипогидроз	43 (67,2)	11 (31,4)
<b>ХБП 3-5 стадии</b>	<b>32 (49,2)</b>	<b>5 (14,3)</b>
Гипертрофия миокарда	44/61 (72,1)	14/34 (61,1)
Инсульт	12 (18,5)	4 (11,4)
Очаги в головном мозге на МРТ	35/56 (62,5)	17/33 (51,5)

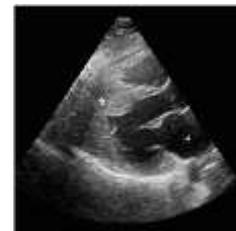
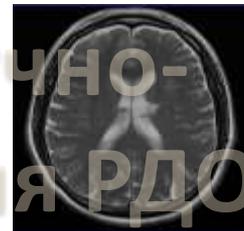
# Скрининг в группах риска

## ◆ Установленные группы риска

- ❖ Терминальная ХПН – диализные отделения
- ❖ Инсульт в молодом возрасте (до 50 лет)
- ❖ Гипертрофия левого желудочка неясного генеза

## ◆ Возможные группы риска

- ❖ Любая нефропатия неясного генеза
- ❖ Ранний недифференцированный артрит
- ❖ Дети с хронической болью в конечностях



# Скрининг в диализных отделениях

XIV Общероссийская научно-



- 27 исследований
- Скринированы: 23954 мужчин и 12866 женщин
- Распространенность болезни Фабри в диализных отделениях 1:490 у мужчин и 1:670 у женщин

Исключены непатогенные мутации: p.E66Q, p.R118C, c.870G>C, c.1-10C>T, p.F229V и p.R356Q

# Скрининг у диализных пациентов в России

XIV Общероссийская научно-

- ◆ 5572 взрослых диализных пациентов (3551 мужчина и 2021 женщина)
- ◆ Альфа-галактозидаза А в высушенных каплях крови
- ◆ Патогенная мутация гена *GLA* для подтверждения диагноза

nephron  
Clinical  
Practice

Clinical Practice: Original Paper

Nephron  
DOI: 10.1159/000495886

Received: Jan 25, 2018  
Accepted after revision: November 26, 2018  
Published online: January 24, 2019

## The Prevalence and Clinical Features of Fabry Disease in Hemodialysis Patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program

Sergey Moiseev<sup>a,c</sup>, Victor Fomin<sup>a</sup>, Kirill Savostyanov<sup>b</sup>, Alexander Pushkov<sup>b</sup>,  
Alexey Moiseev<sup>c</sup>, Andrey Svistunov<sup>a</sup>, Leyla Namazova-Baranova<sup>b</sup>

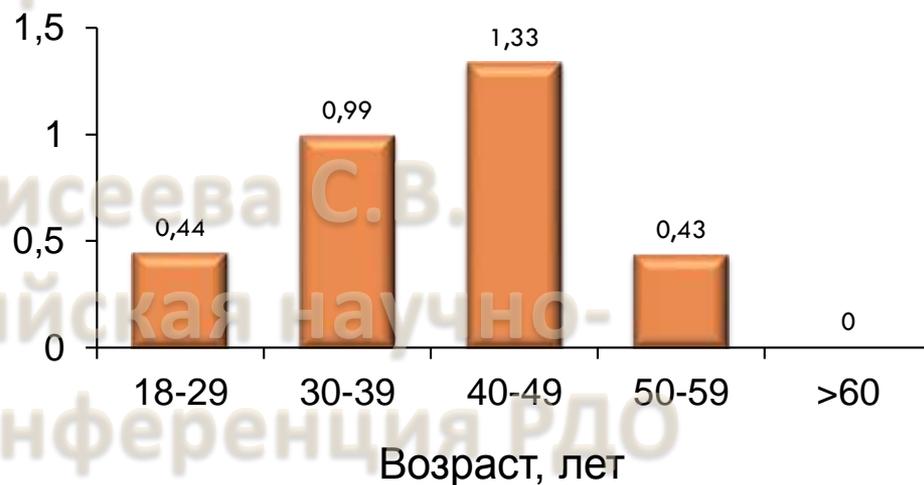
<sup>a</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>b</sup>National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia; <sup>c</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

# Частота болезни Фабри у диализных пациентов

Частота болезни Фабри у мужчин и женщин, %



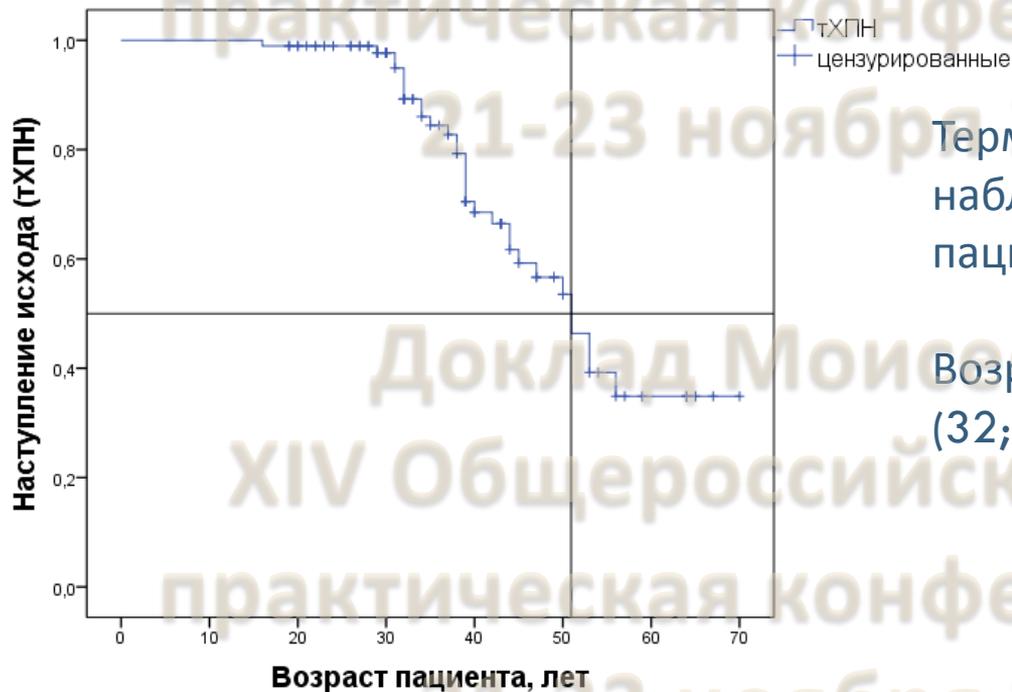
Частота болезни Фабри у мужчин разного возраста, %



# Классические проявления болезни Фабри у диализных пациентов (n=33)



# Почечная выживаемость (n=100)



Терминальная ХПН за время наблюдения развилась у 33 (33%) пациентов, среди них 32 мужчины

Возраст начала лечения диализом – 39 (32; 45) лет

# Сравнительная характеристика пациентов с тХПН и без тХПН

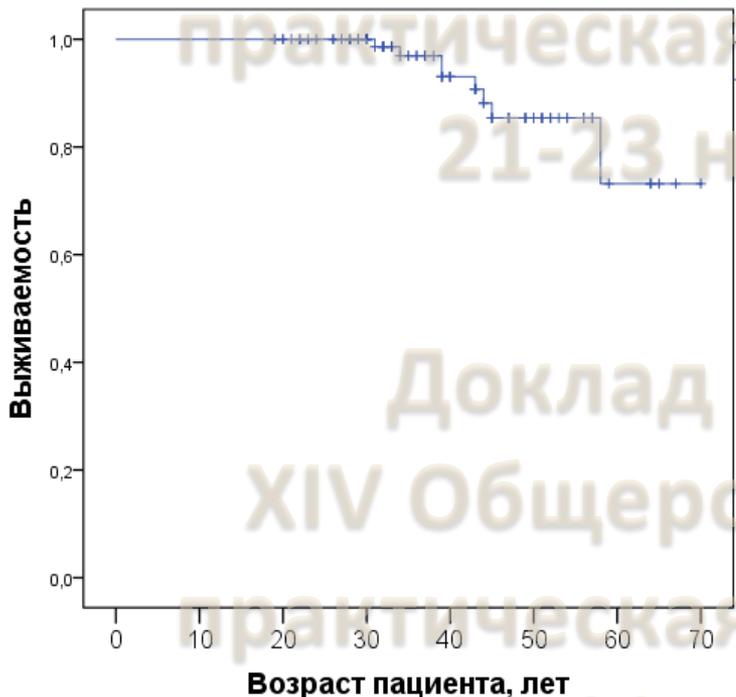
XIV Общероссийская научно-

Показатели	тХПН (n=33)	Без тХПН (n=64)	p
Возраст, лет	44 (36; 51)	34,5 (29; 46,5)	0,007
Мужчины, n (%)	32 (96,9%)	34 (53,1%)	<0,0001
Первый зарегистрированный симптом, n (%)			
Альбуминурия <300 мг/сут	0	21 (32%)	-
Альбуминурия >300 мг/сут	23 (69,7%)	28 (43,7%)	0,024
Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	20 (60,6%)	2 (3,1%)	<0,0001
Максимальная протеинурия, г/л	1,87 (1,1; 3,1)	0,2 (0,1; 0,6)	<0,0001
Летальный исход, n (%)	11 (33,3%)	0	-

21-23 ноября 2019 г.

# Выживаемость пациентов с болезнью Фабри

XIV Общероссийская научно-



Летальный исход – 11 (9,8%) пациентов

- Внезапная сердечная смерть (n=9)
- Инсульт (n=1)
- Осложнение сопутствующего онкологического заболевания (n=1)

Все умершие – мужчины, получавшие лечение программными гемодиализом

Возраст летального исхода 43 (37; 46) лет

# Смертность среди пациентов с тХПН

## XIV Общероссийская научно-

Суммарный срок наблюдения пациентов с БФ – 1 49,1 пациенто-лет

**Смертность при БФ – 7,38/100 пациенто-лет (95% ДИ 7,33-7,42)**

**По данным российского регистра пациентов с тХПН смертность при:**

- диабетическом нефросклерозе – 13,1/100 пациенто-лет [95% ДИ 11,9-14,3]
- гипертензивном нефросклерозе – 11,2/100 пациенто-лет [95% ДИ 10,2-12,2]
- хроническом гломерулонефрите – 5,4/100 пациенто-лет [95% ДИ 5,0-5,7]
- поликистозной болезни почек – 4,8/100 пациенто-лет [95% ДИ 4,2-5,4]

# Результаты семейного скрининга

Пробанды - 62

Родственники - 492

Обследованы - 319

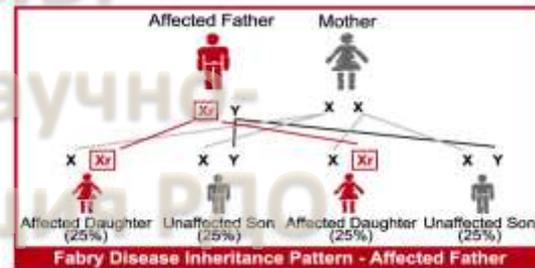
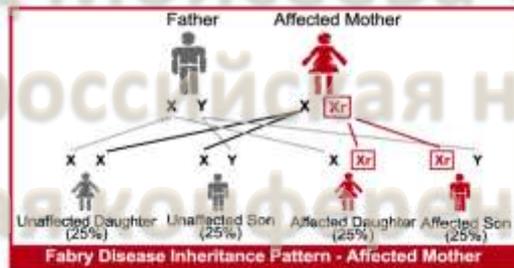
Болезнь Фабри - 136

**Основные результаты:**

Диагноз у 42% обследованных

От 1 до 11 пациентов в семье (медиана 2,4)

На 1 пробанда **2,2** пациента



# Эффекты ФЗТ при болезни Фабри

- ◆ Уменьшение симптомов, в том числе нейропатической боли, желудочно-кишечных нарушений и др.
- ◆ Улучшение качества жизни
- ◆ Регресс гипертрофии миокарда или профилактика ее прогрессирования
- ◆ Профилактика прогрессирования почечной недостаточности
- ◆ Улучшение исходов (данные регистров)

# Когда подозревать болезнь Фабри?

**Нефропатия неясного генеза, проявляющаяся  
небольшой протеинурией и/или снижением рСКФ**

Начало заболевания в детском возрасте

Наличие заболевания у родственников

Характерные ранние симптомы

(акропарестезии, ангиокератомы, гипогидроз и др.)

Системность поражения

(почки, сердце, нервная система, кожа)

# Как подтвердить диагноз болезни Фабри?

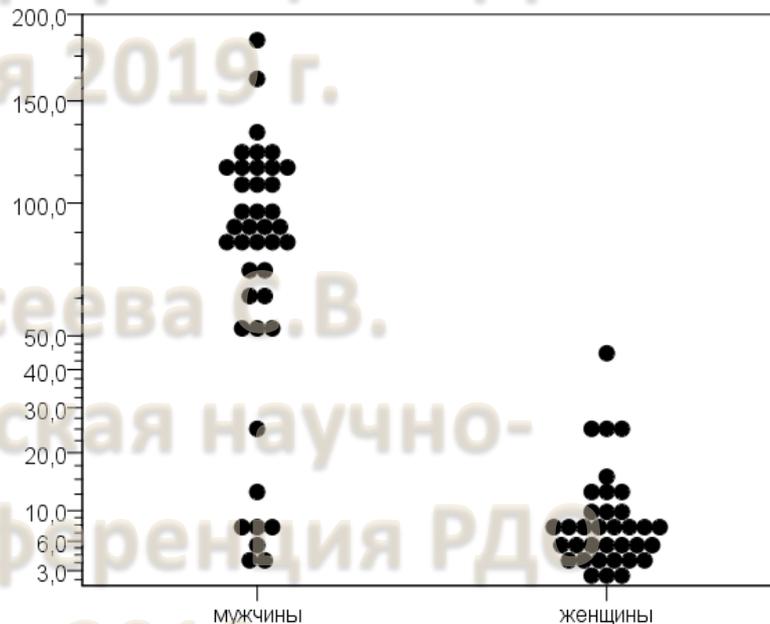
XIV Общероссийская научно-

- ◆ Снижение активности альфа-галактозидазы А
- ◆ Повышение уровня Lyso-GL3
- ◆ Мутация гена GLA
- ◆ Биопсия почки



Электронная микроскопия биоптата почки при болезни Фабри

Уровень LysoGL3 у мужчин и женщин (нг/мл)



[www.tareevclinic.ru](http://www.tareevclinic.ru) (8 495 248 53 33)

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.



Е.М.Тареев



Н.А.Мухин



21-23 ноября 2019 г.