

# Клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

Е.А. Каровайкина<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, А.С. Моисеев<sup>2</sup>, А.М. Кучиева<sup>3</sup>, В.В. Фомин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119435 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1 Москва, Россия

<sup>3</sup> Клиника нефрологии, ревматологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119435 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, г. Москва, Россия

## Clinical manifestations and outcomes in patients with Fabry disease and end-stage renal failure

E. Karovaikina<sup>1</sup>, S. Moiseev<sup>1,2</sup>, N. Bulanov<sup>1</sup>, A. Moiseev<sup>2</sup>, A. Kuchieva<sup>3</sup>, V. Fomin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University, 11/5, Rossolimo str., Moscow, 119435, Russian Federation

<sup>2</sup> Faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State University, 27/1, Lomonosovsky pr-kt, Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>3</sup> Tareev clinic of internal diseases Sechenov 3rd university clinic First Moscow State Medical University, 11/5, Rossolimo str., Moscow, 119435, Russian Federation

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, нефропатия Фабри, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, заместительная почечная терапия

### Резюме

**Цель:** изучить клинические проявления и исходы болезни Фабри (БФ) у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН) и сравнить смертность гемодиализных пациентов с БФ и другими заболеваниями.

**Материалы и методы:** в исследование включали взрослых пациентов (старше 18 лет) с БФ, диагноз которой был подтвержден при ферментном и молекулярно-генетическом исследовании. тХПН диагностировали в соответствии с рекомендациями Научного общества нефрологов России (2016) и KDIGO (2012).

**Результаты:** среди обследованных 100 взрослых пациентов с БФ 33 получали заместительную почечную терапию (ЗПТ), в том числе 32 мужчины. Медиана возраста пациентов с тХПН составила 44 (35,5; 51) года. Почечный исход (тХПН) наступил раньше других тяжелых органных проявлений (инсульт, клинически значимое нарушение ритма сердца, имплантация кардиовертера дефибриллятора/искусственного водителя ритма) у 30 (90,9%) пациентов. Медиана возраста начала ЗПТ составила 39 (32,5; 44,5) лет. Умерли 11 (33,3%) мужчин, средний возраст которых был 43 (37; 46)

Адрес для переписки: Каровайкина Екатерина Александровна  
Тел.: +7 960 3238669 e-mail: karovaikinaea@gmail.com

Corresponding author: Ekaterina Karovaikina  
Tel.: +7 960 3238669 e-mail: karovaikinaea@gmail.com

года. Основной причиной летального исхода была внезапная сердечная смерть ( $n=9$ ). На момент обследования 5 (15,2%) пациентов получали фермент-заместительную терапию в течение 36 месяцев (диапазон 11-59 месяцев). Суммарная длительность наблюдения пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, составила 149,1 пациенто-лет, смертность – 7,38/100 пациенто-лет (95% доверительный интервал [ДИ] 7,33-7,42). По данным Российского регистра ЗПТ, смертность больных с диабетическим нефросклерозом была 13,1/100 пациенто-лет (95% ДИ 11,9-14,3), с хроническим гломерулонефритом – 5,4/100 пациенто-лет (95% ДИ 5,0-5,7), с поликистозной болезнью почек – 4,8/100 пациенто-лет (95% ДИ 4,2-5,4).

**Заключение:** прогрессирование хронической болезни почек до тХПН выявлено у 33% пациентов с БФ. Высокая распространенность тХПН обусловлена тем, что у многих больных диагноз установлен в результате скрининга в российских гемодиализных отделениях. Смертность при БФ была ниже, чем при диабетической нефропатии, но выше, чем при других причинах тХПН.

### Abstract

**Aim:** to describe clinical manifestations and outcomes in patients with Fabry disease (FD) and end-stage renal failure (ESRD) and to compare mortality in dialysis patients with FD and other kidney diseases.

**Methods:** We recruited adult (over 18 years) patients with FD that was confirmed by enzymatic and genetic studies. ESRD was defined according to KDIGO guidelines (2012).

**Results:** We studied 100 patients with FD. Thirty-three (32 males, 1 female) of them had ESRD. The median age of the ESRD patients was 44 (35.5; 51) years. ESRD occurred before other severe organ manifestations (e.g. stroke, clinically significant arrhythmia and cardioverter/pacemaker implantation) in 30 (90.9%) patients. The median age of initiation of renal replacement therapy (RRT) was 39 (32.5; 44.5) years. Eleven (33.3%) males died at the median age of 43 (37; 46) years. The most frequent cause of death was sudden cardiac death ( $n=9$ ). Five patients received enzyme replacement therapy during 36 months (range 11-59 months). The duration of follow-up for dialysis FD patients was 149.1 person-years. Mortality rate was 7.38 (confidence interval 95% [CI] 7.33-7.42) per 100 person-years for FD patients. According to the Russian RRT Registry, mortality was 13.1 (CI 95% 11.9-14.3) per 100 person-years in diabetes patients, 5.4 (CI 95% 5.0-5.7) per 100 person-years in patients with chronic glomerulonephritis, and 4.8 (CI 95% 4.2-5.4) per 100 person-years in patients with polycystic kidney disease.

**Conclusion:** ESRD occurred in 33% of patients with FD. High prevalence of ESRD could be explained by effect of the screening program for FD in Russian dialysis centers. Mortality in FD patients was lower than in patients with diabetic and hypertensive nephropathy, although higher than in patients with other causes of ESRD.

**Key words:** Fabry disease, Fabry nephropathy, end-stage renal disease, renal replacement therapy

## Введение

Болезнь Фабри – лизосомная болезнь накопления, характеризующаяся снижением активности фермента  $\alpha$ -галактозидазы А вследствие мутации гена GLA, расположенного на X-хромосоме. Дефицит фермента приводит к нарушению метаболизма гликофинголипидов и их накоплению в лизосомах клеток различных тканей и органов, в том числе в почках [1]. Сфинголипиды откладываются во всех структурах нефрона: в подоцитах, проксимальных и дистальных канальцах, перитубулярных капиллярах, в интиме и меди сосудов, что ведет к формированию палиноза артерий, прогрессирующему склерозу клубочков и интерстициальному фиброзу [2].

В настоящее время известно более 900 мутаций гена GLA, значение многих из которых не установлено. Отмечается выраженный полиморфизм клинической картины болезни Фабри. Даже среди родственников с одинаковой мутацией заболевание может протекать с различной степенью вовлечения тех или иных органов [3]. Классический фенотип бо-

лезни Фабри характеризуется наличием у пациентов типичных проявлений заболевания, таких как нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, снижение или отсутствие потоотделения. Первые классические симптомы заболевания появляются в возрасте 9-17 лет [4]. Позднее – в возрасте 20-30 лет – обнаруживают поражение внутренних органов, в том числе почек (протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, параллельные кисты), сердца (гипертрофия и участки фиброза миокарда) и центральной нервной системы (инсульт и очаговые изменения головного мозга) [5]. Поражение почек является одним из наиболее частых проявлений болезни Фабри, определяющих тяжесть заболевания [6]. Хроническая болезнь почек (ХБП) прогрессирует до терминальной стадии к началу пятого десятилетия жизни, что приводит к преждевременной инвалидизации и смертность пациентов [7, 8].

Целью исследования было изучить клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной

недостаточности (тХПН) и сравнить смертность гемодиализных пациентов с данной болезнью и с другими заболеваниями.

### Материалы и методы

В исследование включали взрослых пациентов (старше 18 лет) 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 (у мужчин и женщин) и снижения активности альфа-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 глоботриаозилсфингозина (lyso-GL3) в высушенных каплях крови или наличие у родственника определенного диагноза болезни Фабри и такой же мутации гена GLA [9]. При отсутствии у пациента критериев определенного диагноза болезни Фабри и наличии ХБП для подтверждения диагноза проводили морфологическое исследование нефробиоптата с применением электронной микроскопии.

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

Почечным исходом считали наличие тХПН, требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) в течение 6 и более месяцев. Терминальную почечную недостаточность диагностировали в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 года и Научного общества нефрологов России 2016 года [10, 11]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI.

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. Различия считали достоверными при величине  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Характеристика пациентов.** За период с 2010 по 2018 год в Клинике им. Е.М. Тареева наблюдалось 100 взрослых пациентов с болезнью Фабри. В группу настоящего исследования вошли 33 пациента с болезнью Фабри, получающие ЗПТ, в том числе 32 мужчины и 1 женщина. Медиана возраста пациентов с тХПН составила 44 (35,5; 51) года. Четверем из 33 больных была выполнена трансплантация почки. Остальные пациенты (29/33) получали лечение программным гемодиализом. Задержка в постановке диагноза составила более 15 лет (Таблица 1). У 27 (81,8%) пациентов болезнь Фабри диагностировали после начала лечения программным гемодиализом, у 3 (9,1%) – в результате семейного скрининга, еще у 3 (9,1%) диагноз был заподозрен на основании клинических проявлений. У 6 (18,2%) пациентов проведено морфологическое исследование нефробиоптата, в том числе у 3 применялась электронная микроскопия, по результатам которой описана классическая картина болезни Фабри, у 2 биопсия была неинформативна и у 2 использовалась световая микроскопия, по данным которой описана картина фокально-сегментарного гломерулосклероза. На момент обследования 5 (15,2%) пациентов получали ферментозаместительную терапию (ФЗТ), в среднем, в течение 36 месяцев (диапазон от 11 до 59 месяцев).

**Клинические проявления.** Классические проявления болезни Фабри отмечались у 30 (90,9%) из 33 пациентов. Возраст дебюта заболевания составил 14 (10; 20,8) лет. У большинства пациентов было выявлено поражение сердца и головного мозга. Вовлечение почек впервые было зарегистрировано в возрасте 31 (32,5; 49) года. Интервал времени от первого зарегистрированного почечного проявления до тХПН составил в среднем 8 лет (Таблица 1). У большинства пациентов первыми установленными признаками поражения почек были альбуминурия выше 300 мг/сут (24 [72,7%] пациента) и снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (18 [54,5%] пациентов). У 13 (39,4%) пациентов по данным ультразвукового исследования выявлены кисты почек, в том числе у 1 – парапеллвикальные, у 7 – паренхиматозные и у 5 пациентов наблюдались множественные кисты, расположенные как в синусах, так и в паренхиме почек. Вторичная артериальная гипертензия наблюдалась у 24/30 пациентов (80%), нефрогенная анемия – у 19/28 (67,9%), костно-минеральные нарушения – у 15/23 (62,5%). До наступления тХПН семи пациентам (21,2%) проводилось нефропротективное лечение.

**Исходы заболевания.** Медиана возраста начала почечной заместительной терапии составила 39 (32,5; 44,5) лет. У 30 из 33 пациентов (90,9%) почечный исход наступил раньше других тяжелых органных проявлений, таких как инсульт, клинически

Таблица 1 | Table 1

Характеристика пациентов с болезнью Фабри, имеющих терминальную стадию хронической почечной недостаточности	
Characteristics of Fabry disease patients with end-stage renal disease	
Показатели	Все (n=33)
Возраст, лет	44 (35,5; 51)
Возраст дебюта болезни Фабри, лет	14 (10; 20,8)
Возраст на момент установления диагноза болезни Фабри, лет	41 (32,5; 49)
Возраст на момент регистрации первого почечного проявления, лет	31 (32,5; 49)
Возраст начала почечной заместительной терапии, лет	39 (32,5; 44,5)
Максимальная протеинурия, г/л	1,5 (1; 2,96)
Классические проявления, n (%)	30 (90,9)
Нейропатическая боль	27 (81,8)
Ангиокератомы	16 (48,5)
Вихревидная кератопатия	10/19 (52,6)
Гипогидроз/ангидроз	27 (81,8)
Поражение головного мозга, n (%)	
Очаги в белом веществе на магнитной резонансной томографии	22/26 (84,6)
Инсульт	10 (30,3)
Поражение сердца, n (%)	
Гипертрофия миокарда	26/28 (92,9)
Очаги фиброза на магнитной резонансной томографии	8/18 (44,4)
Исход (смерть), n (%)	11 (33,3)

значимое нарушение ритма сердца, а у 16 (48,5%) пациентов тХПН была первым неблагоприятным исходом болезни Фабри. У 9 из 33 пациентов (27,3%) зарегистрировано острое нарушение мозгового кровообращения, у 3 (9,9%) – клинически значимое нарушение ритма сердца (постоянная форма фибрилляции предсердий), в том числе потребовавшее имплантации искусственного водителя ритма с последующим проведением радиочастотной абляции у одного пациента. Среди всех пациентов умерли 11 (33,3%) мужчин, все они получали лечение программ-

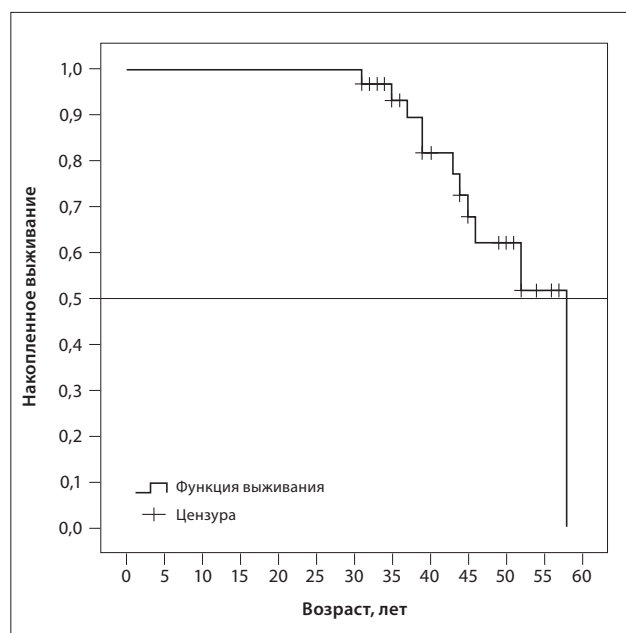


Рис. 1. Выживаемость пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

Fig. 1. Survival of patients with end-stage renal disease

ным гемодиализом. Медиана наступления летального исхода после начала лечения гемодиализом составила 32 (6; 67) месяца. Средний возраст умерших пациентов составил 43 (37; 46) года (Рисунок 1). Один умерший пациент получал ФЗТ в течение 11 месяцев. Основными причинами летального исхода были внезапная сердечная смерть (n=9), острое нарушение мозгового кровообращения (n=1), осложнение сопутствующего онкологического заболевания (n=1). Суммарный срок наблюдения пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, составил 149,1 пациенто-лет, смертность пациентов на гемодиализе – 7,38/100 пациенто-лет (95% доверительный интервал [ДИ] 7,33-7,42).

## Обсуждение

При естественном течении БФ закономерным является прогрессирующее снижение функции почек. У трети всех обследованных нами пациентов (33/100) с болезнью Фабри была диагностирована тХПН. Высокая распространенность тХПН может быть обусловлена тем, что у многих больных диагноз БФ был установлен в результате скрининга, проводившегося в российских гемодиализных отделениях [12]. В настоящее исследование включено 33 пациента с болезнью Фабри, получающих ЗПТ. Практически все пациенты имели классический фенотип заболевания, однако задержка в постановке диагноза составила более 15 лет. В большинстве случаев болезнь Фабри была диагностирована через 10 лет после регистрации первого симптома вовлечения почек и через 2 года после начала ЗПТ. У одного пациента болезнь Фабри диагностировали после трансплантации почки. По данным регистра пациентов с болезнью Фабри (Fabry registry) распространенность тХПН была несколько ниже: почечную заместительную терапию получали 14% из 1359 мужчин и 2% из 1353 женщин. Следует отметить, что более чем у половины пациентов с БФ была выполнена трансплантация почки [13], которая считают методом выбора ЗПТ у пациентов с этим заболеванием [14]. В нашей группе больных трансплантация почки была проведена в 4 случаях.

Терминальная стадия почечной недостаточности чаще развивается у мужчин, чем у женщин, что связано с X-сцепленным характером наследования заболевания. Мутация гена GLA у мужчин всегда находится в гемизиготном состоянии, а у женщин – в гетерозиготном, поэтому у мужчин заболевание



протекает в более тяжелой форме, чем у женщин. В нашу группу пациентов вошла только одна женщина с тХПН.

Медиана возраста наступления тХПН составила 39 лет, что согласуется с результатами других авторов. Как и по данным регистра пациентов с болезнью Фабри, в который вошли 2712 пациентов, первым и единственным исходом заболевания у большинства наших больных была тХПН [13]. Летальный исход наступил у трети обследованных пациентов с тХПН. Самой частой причиной летального исхода была внезапная сердечная смерть. Среди наших пациентов с болезнью Фабри смертность составила 7,38/100 пациенто-лет (95% ДИ 7,33-7,42). При сравнении с данными российского регистра пациентов с тХПН полученный нами показатель смертности был ниже, чем среди больных с диабетическим нефросклерозом (13,1/100 пациенто-лет [95% ДИ 11,9-14,3]) и при некоторых других заболеваниях, таких как гипертензивный нефросклероз и поражение почек при системных заболеваниях (11,2/100 пациенто-лет [95% ДИ 10,2-12,2]). В то же время, при хроническом гломерулонефрите (5,4/100 пациенто-лет [95% ДИ 5,0-5,7]) и поликистозной болезни почек (4,8/100 пациенто-лет [95% ДИ 4,2-5,4]) смертность была несколько ниже, чем при нефропатии Фабри, а при пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите сопоставимой с таковой при БФ (7,8/100 пациенто-лет [95% ДИ 7,1-8,5]). Наиболее частой причиной летального исхода диализных пациентов были сердечно-сосудистые осложнения [15]. Данные других авторов подтверждают, что риск смерти диализных пациентов с БФ ниже, чем пациентов диабетической нефропатией, и несколько выше, чем при других причинах тХПН [16].

В нашей группе пациенты умирали через 32 (6; 67) месяца после начала лечения программным гемодиализом. Однако в других работах отмечена более длительная выживаемость пациентов с тХПН. Так, по данным регистра пациентов с болезнью Фабри, медиана времени от начала ЗПТ до смерти составила 11 лет [13]. Худшая выживаемость наших пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, может быть обусловлена несколькими причинами. Существенным фактором прогрессирования ХБП, в том числе при БФ, является протеинурия [17]. Среди обследованной нами группы больных максимальный уровень протеинурии до наступления тХПН достигал 1,5 г/л, а нефропротективное лечение получала только пятая часть пациентов. Кроме того, после начала лечения программным гемодиализом у большинства больных не были достигнуты целевые значения артериального давления, гемоглобина, показателей кальциево-фосфорного обмена.

Ограничением исследования была относительно небольшая выборка. Однако на настоящий момент она соответствует генеральной совокупности пациентов с болезнью Фабри в Российской Федера-

ции, получающих ЗПТ. Другим ограничением был ретроспективный характер исследования, в связи с чем представлялось трудным объективно оценить и стандартизировать определение некоторых клинико-лабораторных данных.

### Заключение

Прогрессирование хронической болезни почек до терминальной стадии выявлено у 33% пациентов с болезнью Фабри. Высокая распространенность тХПН обусловлена тем, что у многих больных диагноз установлен в результате скрининга среди российских гемодиализных отделений. Летальность при болезни Фабри была ниже, чем при диабетической нефропатии, но выше, чем при других причинах терминальной почечной недостаточности. Ведущей причиной смерти при болезни Фабри, как и при других заболеваниях, приводящих к развитию тХПН, были сердечно-сосудистые осложнения.

*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.*

*Prof. Sergey Moiseev received lectures fees and travel expenses from Takeda and Sanofi-Genzyme. Other authors declare no conflict of interest.*

### Список литературы

1. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease. Lancet. 2008. 372(9647): 1427-1435. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5
  2. Fogo A.B., Bostad L., Svarstad E., Cook W.J., Moll S., Barbey F., Geldenhuys L., West M., Ferluga D., Vujkovic B., Howie A.J., Burns A., Reeve R., Waldek S., Noël L.-H., Grünfeld J.-P., Valbuena C., Oliveira J.P., Müller J., Breunig F., Zhang X., Warnock D.G. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: Report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). Nephrol. Dial. Transplant. 2010. 25(7): 2168-2177. doi: 10.1093/ndt/gfp528
  3. Eng C.M., Desnick R.J. Molecular basis of Fabry disease: Mutations and polymorphisms in the human  $\alpha$ -galactosidase A gene. Hum. Mutat. 1994. 3(2): 103-111. doi: 10.1002/humu.1380030204
  4. Eng C.M., Fletcher J., Wilcox W.R., Waldek S., Scott C.R., Sillence D.O., Breunig F., Charrow J., Germain D.P., Nicholls K., Banikazemi M. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J. Inherit. Metab. Dis. 2007. 30(2): 184-192. doi: 10.1007/s10545-007-0521-2
  5. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В., Фомин В.В., Кобалава Ж.Д., Пулин А.А. Диагностика и лечение болезни Фабри. Клиническая фармакология и терапия. 2013. 22(2): 11-20.
- Mukhin N.A., Moiseev V.S., Moiseev S.V., Fomin V.V., Kobalava Zh.D., Pulin A.A. Diagnosis and treatment of Fabry*

disease. *Clinical pharmacology and therapy*. 2013. 22(2): 11-20.

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

Karovaikina E.A., Moiseev S.V., Bulanov N.M., Moiseev A.S., Nosova N.R., Fomin V.V. Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in Fabry patients. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018. 27(4): 46-52.

7. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J. Med. Genet.* 2001. 38(11): 750-760. doi: 10.1136/jmg.38.11.750

8. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M., Bultas J., Lintborst G.E., Packman S., Sorensen S.A., Wilcox W.R., Desnick R.J. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. 24(7): 2102-2111. doi: 10.1093/ndt/gfp031

9. Smid B.E., van der Tol L., Cecchi F., Elliott P.M., Hughes D.A., Lintborst G.E., Timmermans J., Weidemann F., West M.L., Biegstraaten M., Lekanne Deprez R.H., Florquin S., Postema P.G., Tomberli B., van der Wal A.C., van den Berghe Weerman M.A., Hollak C.E. 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): 400-408. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.001

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2012. 3(1): 1-150.

11. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 808 с.

Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 808 с.

12. Moiseev S., Fomin V., Savostyanov K., Pushkov A., Moiseev A., Svistunov A., Namažova-Baranova L. The Prevalence and Clinical Features of Fabry Disease in Hemodialysis Patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Nephron*. 2019. Jan 24: 1-7. doi: 10.1159/000495886

13. Ortiz A., Cianciaruso B., Cizmarik M., Germain D.P., Mignani R., Oliveria J.P., Villalobos J., Vujkovic B., Waldek S., Wanner C., Warnock D.G. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. 25(3): 769-775. doi: 10.1093/ndt/gfp554

14. Shah T., Gill J., Malhotra N., Takemoto S.K., Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation*. 2009. 87(2): 280-285. doi: 10.1097/TP.0b013e318191a842

15. Букбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. *Нефрология и Диализ*. 2011. 13(3): 150-264.

Bukbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2009. *Nephrology and Dialysis*. 2011. 13(3): 150-264.

16. Thadhani R., Wolf M., West M.L., Tonelli M., Rutzazer R., Pastores G.M., Obrador G.T. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2002. 61(1): 249-255. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00097.x

17. Warnock D.G., Ortiz A., Mauer M., Lintborst G.E., Oliveira J.P., Serra A.L., Maródi L., Mignani R., Vujkovic B., Beitner-Johnson D., Lemay R., Cole J.A., Svarstad E., Waldek S., Germain D.P., Wanner C. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 27(3): 1042-1049. doi: 10.1093/ndt/gfr420

Дата получения статьи: 15.02.2019

Дата принятия к печати: 28.02.2019

Submitted: 15.02.2019

Accepted: 28.02.2019