

**С.Я. ВОЛГИНА**

Казанский государственный медицинский университет

УДК 575.1:616-056.7

Болезнь Фабри

Волгина Светлана Яковлевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии

с курсами поликлинической педиатрии и постдипломного образования

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. 8-927-870-20-80, e-mail: volgina_svetlana@mail.ru

В лекции представлена эпидемиология болезни Фабри и вопросы генетики, рассматриваются клинические проявления, принципы диагностики (в том числе пренатальной) и дифференциальной диагностики; даны рекомендации по лечению, указаны критерии прекращения терапии, приводится тактика диспансерного наблюдения пациентов и прогноз заболевания.

Ключевые слова: болезнь Фабри, эпидемиология, диагностика, лечение.

S.I. VOLGINA

Kazan State Medical University

Fabry disease

The lecture is presented Fabry disease- epidemiology, issues of genetics, discusses the clinical manifestations, describes the principles of diagnosis (including prenatal) and differential diagnosis; recommendations for treatment, the criteria for discontinuation of therapy are indicated, given the tactics of follow-up of patients and prognosis of the disease.

Keywords: Fabry disease, epidemiology, diagnosis and treatment.

Болезнь Фабри (БФ) (синонимы болезнь Андерсона-Фабри) – редкая X-сцепленная лизосомальная болезнь накопления (ЛБН), причиной которой является врожденный дефицит α-галактозидазы А (α-galA), в результате формируется неспособность к катаболизму гликоэффинголипидов (globotriaosylceramide (GL-3) и galabiosylceramide), которые накапливаются в лизосомах, способствуя развитию лизосомальных и клеточных дисфункций, что, в свою очередь, вызывает каскад ишемии и фиброза тканей.

Эпидемиология. БФ является одной из наиболее распространенных лизосомальных болезней накопления (после болезни Гоше) и встречается с частотой 1 на 117 000 в Австралии, 1 на 476 000 в Нидерландах, 1 на 40 000-60 000 мужчин в США и возникает во всех расовых группах. Вероятно, что более распространенным является легкое, атипичное течение БФ с признаками поражения одного органа.

Историческая справка.

БФ впервые была описана независимо двумя дерматологами Джоном Фабри (1860–1930) из Германии и Вильямом Андерсоном (1842–1900) из Англии. В 1898 году Фабри описал 13-летнего мальчика с нодулярной пурпурой, у которого впоследствии развилась альбуминурия. Он классифицировал данный случай как один из вариантов диффузной ангиокартотомы. В этом же году Андерсон описал 39-летнего мужчину

с ангиокартотомой, протеинурией, деформациями пальцев рук, варикозным расширением вен и лимфоотекотом.

В 1947 году Rompen et. al. описали аномальные вакуоли в кровеносных сосудах и предположили, что заболевание относится к группе болезней накопления. В 1950 г. определена природа накапливаемых соединений. Было показано, что они представляют собой жиры. В 1953 г. Hornbostel & Scriba впервые подтвердили диагноз болезни Фабри при проведении биопсии кожи. Затем Opitz с соавторами в 1965 году описали тип наследования заболевания, хотя ранее Wise et. al. (1962) также отмечали семейный характер болезни. Заболевание было отнесено к группе сфинголипидозов после определения Sweeley & Klionsky структуры накапливаемых жиров. В 1967 году Brady с соавторами открыли первичный биохимический дефект – недостаточность церамидтригексоксидазы (названной позднее α-галактозидазой А). В 1970 году Kint показал значительное снижение активности этого фермента в тканях пациентов с БФ. В 1989 году был секвенирован ген α-галактозидазы А, что дало возможность с помощью генно-инженерных методов синтезировать данный фермент in vitro и создать фермент-заместительную терапию.

Генетика.

БФ обусловлена мутациями в гене GLA, который кодирует фермент α-галактозидазу А и находится на длинном плече



Хq22. Наследование БФ Х-сцепленное. Гомозиготные мужчины имеют дефектную Х-хромосому, что определяет классический фенотип болезни. Они передают мутантную хромосому только своим дочерям.

Женщины гетерозиготны, имеют одну нормальную и одну дефектную хромосому. В половине случаев они передают патологический ген своим потомкам. Течение болезни у них, как правило, умеренно-выраженное с более поздним началом, медленным прогрессированием и легкими клинико-патологическими изменениями. Однако ряд исследований продемонстрировали тяжелое течение болезни и у женщин. Основным механизмом, посредством которого у гетерозиготных женщин развиваются симптомы, неизвестен, у большинства из них имеются почти нормальный уровень циркулирующего фермента, и случайный процесс инактивации Х-хромосомы означает, что их ткани мозаичны, состоят как из нормальных, так и из дефицитных клеток.

На данный момент идентифицировано более 400 мутаций, которые приводят к болезни Фабри. Большинство из них являются уникальными для каждой семьи.

Клинические проявления.

Международная база данных по болезни Фабри помогает в изучении клинических проявлений заболевания и проведения катамнестических наблюдений. За последние 6 лет она значительно пополнилась и содержит информацию примерно о 1200 пациентах. Гомозиготные мужчины часто имеют характерный внешний вид, напоминающий больных с акромегалией – выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, запавшая переносица (с 12-14 лет).

Периферическая нервная система.

У пациентов с болезнью Фабри в 70–80% случаев наблюдаются выраженные, изнуряющие нейропатические боли. Эти стреляющие боли в руках и ногах, так называемые акропарестезии, которые могут иметь как хроническое, так и кризовое течение, обычно возникают в подростковом возрасте. В ряде случаев они являются первыми симптомами заболевания и могут начинаться с 2-х лет.

Акропарестезии – мучительные, жгучие боли или вызывающие покалывание, онемение, которые больные ощущают преимущественно в ладонях и подошвах стоп, иррадиирующие в проксимальные отделы конечностей. Болевые кризы часто возникают при перемене погоды, лихорадке, при интеркуррентных заболеваниях, физической нагрузке, стрессе и после приема алкоголя. Эти эпизоды могут возникнуть у лиц обоих полов и начаться уже с 2-х лет.

Большинство пациентов испытывают болевой синдром на протяжении всей жизни, хотя у некоторых больных он может исчезать или уменьшаться с возрастом. В ряде случаев описано снижение температурной, тактильной, болевой чувствительности в конечностях. Боли могут иррадиировать в мышцы или в область живота, в суставы, иметь острый, колющий характер. Иногда они столь изнуряющие и мучительные, что приводят к суицидальным попыткам.

Точный механизм нейропатической боли при болезни Фабри остается до конца не изученным. Предполагается, что боль является результатом структурных повреждений нервных волокон в результате накопления Gb3 в аксонах нервов, задних корешках спинномозговых ганглиев и vasa nervorum.

Гипогидроз/гипергидроз.

У пациентов с БФ часто встречается снижение или полное отсутствие потоотделения, которое сочетается с уменьшением

слезоотделения и саливации. У детей и подростков снижается переносимость физических нагрузок. Эти изменения связаны с накоплением Gb3 в потовых железах и в стенках кровоснабжающих их сосудов.

Центральная нервная система.

У пациентов с БФ высокий риск развития ишемических (геморрагических) инсультов и преходящих нарушений мозгового кровообращения, в результате протромботических и окклюзионных нарушений, которые могут встречаться в 27% случаев и наблюдаются в относительно молодом возрасте (с 12 лет). Основными симптомами цереброваскулярного поражения являются гемипарезы, дизартрия, нистагм, двоение в глазах и нарушения концентрации внимания.

При МРТ головного мозга у пациентов обнаруживают инфаркты мозга, кровоизлияния и неспецифические изменения серого и белого вещества, а также сосудистые мальформации, преимущественно представленные долихоэктазиями в области задних отделов таламуса.

Другими неврологическими симптомами являются шум в ушах, который может быть как односторонний, так и двусторонний. Часто встречаются головокружения и головные боли. У ряда пациентов наблюдаются интеллектуальный дефицит, нарушения поведения и снижение слуха.

Почечная патология.

Первые симптомы, свидетельствующие о поражении почек, часто наблюдаются в пубертатном периоде, иногда раньше. При классической форме БФ между 4-16 годами появляются микроальбуминурия, протеинурия, изостенурия, повышенная фильтрационная способность почек. В мочевом осадке обнаруживают Gb3. По мере прогрессирования БФ у большинства мужчин и у некоторых больных женщин развивается терминальная стадия почечной недостаточности. Отложение липидов в почках начинается с клубочков. Прогрессирующее накопление Gb3 в эндотелиальных и эпителиальных клетках капсулы Шумлянско-Боумана, эпителиальных клетках дистальных отделов петли Генле постепенно приводят к нарушению функции почек и снижению их концентрационной способности. Артериальная гипертензия наблюдалась у больных, как с мягким, так и с тяжелым поражением почек.

Сердечные нарушения.

Частым симптомом при болезни Фабри является поражение сердца, в результате структурных и функциональных изменений в миокарде, проводящей системе и клапанах сердца. Отложение Gb3 обнаруживают во всех структурах сердца: миокарде, эндокарде, эндотелии, проводящей системе сердца, автономной нервной системе, которая регулирует сердечный ритм. Отложения Gb3 выявляют и в кровеносных сосудах легких, что дополнительно приводит к повышенной нагрузке на сердечную мышцу. Дебют заболевания может проявляться различными сердечными симптомами: стенокардией, диспноэ, болевым синдромом в области сердца, учащенным сердцебиением и синкопальными состояниями. Клиническая симптоматика со стороны сердца преимущественно обусловлена развитием прогрессирующей гипертрофии мышцы сердца, различными нарушениями сердечной проводимости и аритмиями.

При эхокардиографии у пациентов с БФ регистрируют прогрессирующие нарушения митрального и аортального клапанов (главным образом, утолщение створок), пролапс митрального клапана, утолщение межжелудочковой перегородки. Другими изменениями являются расширение корня аорты, нарушения сердечной проводимости, утолщение внутренней и средней оболочки общей сонной артерии.



Кожные изменения.

Ангиокератомы представляют собой небольшого размера поверхностные ангиомы, возвышающиеся над поверхностью кожи, темно-красного цвета. Они возникают в результате набухания и локального увеличения давления в поврежденном эндотелиальном слое сосудов кожи. Ангиокератомы обычно появляются в возрасте 5-13 лет и чаще всего располагаются на поверхности тела группами, занимая большую площадь. Количество и размер этих поражений постепенно увеличивается с возрастом. Ангиокератомы могут встречаться в любой части тела с преимущественной локализацией на бедрах, ягодицах, в паховых областях, нижней части живота и половых органах, а также на слизистых, таких как конъюнктивы, ротовая полость, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный и мочеполовой тракты.

Офтальмологические нарушения.

Типичным симптомом болезни Фабри является «мутовчатое» помутнение роговицы (70-90% больных), которое представляет собой беловатые полосы, спирали, расположенные в поверхностном слое радужки. Наблюдается задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки, что иногда вызывает тяжелую потерю зрения.

Нарушения слуха.

У большинства пациентов с болезнью Фабри отмечается прогрессирующее снижение слуха. Чаще развивается нейросенсорная тугоухость, в некоторых случаях в сочетании с кондуктивной.

Желудочно-кишечные расстройства.

Желудочно-кишечные расстройства встречаются в 50-70% случаях. Пациенты предъявляют жалобы на диарею, метеоризмы, позывы к частым мочеиспусканиям и вздутие живота вследствие скопления газов в кишечнике. После приема пищи могут возникать тошнота, рвота, ощущение быстрого насыщения и боли в эпигастриальной области. Вышеуказанные симптомы часто приводят к снижению аппетита и уменьшению частоты приемов пищи в сутки. У таких пациентов возникает дефицит массы тела. Более редкими желудочно-кишечными симптомами являются анорексия, ахалазия, дивертикулез тощей кишки с перфорацией, кровавая рвота (гематомезис) с эктазией пищевода. Иногда встречается недостаточность поджелудочной железы. При рентгенографии обнаруживают морфологические изменения в толстой и тонкой кишке.

Дыхательные нарушения.

Поздним осложнением болезни Фабри является обструкция верхних дыхательных путей. У больных снижается объем форсированного выдоха в секунду, увеличивается функциональная остаточная емкость легких или уменьшается диффузионная емкость оксида углерода.

Другие проявления болезни Фабри.

У многих гемизиготных мужчин выявлена задержка полового развития и скудное оволосение на лице и теле. Большинство пациентов с болезнью Фабри имеют мышечно-скелетные аномалии. Одна из характерных деформаций происходит в дистальных отделах межфаланговых суставов пальцев рук и приводит к нарушению их подвижности. Гипотиреоз, остеопения, анемия также описаны у больных с БФ. Помимо соматических нарушений, часто присоединяются психические проблемы, наблюдается высокая частота суицидов и депрессии.

Атипичная БФ.

Атипичные формы появляются позднее и ограничиваются поражением одного или нескольких органов.

Пренатальная диагностика болезни Фабри.

Генетическое консультирование. Возможно проведение пренатальной диагностики путем оценки активности фермента α -галактозидазы А или методами ДНК-анализа в ворсинках хориона, амниотической жидкости или крови плода. Пол плода определяют цитогенетическими или молекулярно-генетическими методами. После подтверждения диагноза болезни Фабри биохимическими, молекулярно-генетическими методами, необходимо проведение генетического консультирования всех членов семьи.

Диагностика болезни Фабри.

Диагностика БФ должна начинаться с подробного сбора анамнеза заболевания и определения этапности вовлечения в патологический процесс различных органов и систем. Важную роль играет сбор семейного анамнеза, так как могут быть получены сведения о родственниках больного, которые умерли в раннем возрасте от почечной или сердечной недостаточности. В истории болезни должна быть отражена тяжесть и динамика развития заболевания. Физикальный осмотр необходим для оценки общего состояния пациента, выявления нарушений полового развития, специфических симптомов заболевания (ангиокератомы, укрупнение черт лица).

При подозрении на БФ проводят полное клиническое обследование, включающее исследование кожных покровов, сердечно-сосудистой и легочной систем, желудочно-кишечного тракта, зрения, слуха, неврологического статуса и мочеполовой систем. Рекомендованные исследования для пациентов с болезнью Фабри — сбор анамнеза, анализ родословной и общеклиническое, офтальмологическое, аудиологическое и лабораторное исследование, обследование сердца, почек, головного мозга.

Дифференциальная диагностика.

Дифференциальная диагностика ангиокератом. Выявление ангиокератом является важным диагностическим «ключом» при БФ. Во время кризов, сопровождающихся лихорадкой и болями, ангиокератомы могут быть спутаны с петехиальной сыпью, что приводит к установлению диагноза менингита. Ангиокератомы при БФ (диффузная ангиокератома туловища) — это мелкие, от красного до черного цвета плоские папулы без выраженного кератоза, располагающиеся группами. Места их локализации — вокруг пупка, нижние отделы туловища, губы, поверхность слизистых и конъюнктивы.

Дифференциальный диагноз следует проводить с наследственной геморрагической телеангиоэктазией Ослера-Рендю-Вебера, с ангиокератомой Фордайса, ангиокератомой Мибелли и ограниченной невивормной ангиокератомой туловища. Ангиокератомы также встречаются и при других лизосомных болезнях накопления: болезни Шиндлера, фукозидозе, ганглиозидозе, аспартатглюкозаминурии и сиалидозе.

Болевой синдром.

Болевой синдром при БФ часто сопровождается субфебрильной лихорадкой и повышенной реакцией оседания эритроцитов, что часто приводит к установлению «ложных» диагнозов: ревматоидного артрита, ревматической лихорадки, артритов, эритромиалгии, синдрома Рейно или «болезни роста».

Нервная система.

При неврологическом осмотре оценивают нарушения со стороны когнитивных функций, ориентации, речи, мышечной

силы, черепных нервов, сухожильных рефлексов и координации движений. Проводят исследование тактильной и температурной чувствительности: поверхностной (касание кусочком шерсти, ваты), температурной (пробы с горячей и холодной водой) и вибрационной (пробы с камертоном), что позволяет получить информацию о вовлечении в патологический процесс чувствительных нервов. При выявлении этих нарушений необходимо проводить дифференциальную диагностику с рассеянным склерозом.

В большинстве случаев при БФ на МРТ головного мозга выявляют неспецифические нарушения белого вещества. В некоторых случаях – МРТ признаки, свидетельствующие об ишемическом или геморрагическом поражении головного мозга, а также сосудистые мальформации – патологическая извитость сосудов с увеличением калибра крупных сосудов (долихоэкстазия). При болезни Фабри часто возникают инсульты, преимущественно по ишемическому типу, в системе кровоснабжения задней мозговой артерии, и вертебробазилярной системе.

Почечная патология.

Анализ мочи является простым методом для раннего выявления протеинурии и гематурии, а суточный анализ мочи позволяет выявить клиренс по эндогенному креатинину и экскрецию белка. Ранним симптомом поражения почек является микроальбуминурия — экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/24 часа (20—200 мкг/мин за ночь) или соотношение альбумин/креатинин от 2,5 до 25 мг/ммоль (альбумин 20—200 мг/л). В развернутой стадии БФ с поражением почек наблюдается макроальбуминурия (протеинурия) — уровень экскреции альбумина выше 300 мг/24 часа (выше 200 мг/мин за ночь) или соотношение альбумин/ креатинин выше 25 мг/ммоль (альбумин выше 200 мг/л).

Необходимо проводить дифференциальный диагноз с глюкозурией. При УЗИ почек можно зарегистрировать усиление васкуляризации почечной паренхимы. При выявлении артериальной гипертензии необходимо проведение доплерографического исследования сосудов почек для исключения стеноза почечных артерий. При гистологическом исследовании почечного биоптата выявляют характерные вакуолизованные, наполненные липидами пенные клетки.

Сердечно-сосудистая система.

При БФ наблюдается прогрессирующая гипертрофия сердечной мышцы, преимущественно левого желудочка. На ранних стадиях заболевания поражение сердца характеризуется нарушением сократительной способности сердечной мышцы с постепенным развитием гипертрофии левого желудочка, которая может быть обнаружена при эхокардиографии, МРТ сердца и электрокардиографии. При эхокардиографии также выявляют кардиомиопатию, недостаточность митрального или аортального клапанов. На ранних стадиях болезни у пациентов наблюдается относительно легкая диастолическая дисфункция и симптомы сходны с рестриктивной кардиомиопатией.

Сходные изменения характерны для прогрессирующей патологии проводящей системы сердца, на начальных стадиях проявляющихся тахикардией, а на поздних стадиях – прогрессирующей брадикардией и атриовентрикулярными блокадами, часто требующих имплантации водителя (пейсмекера) ритма.

Офтальмологические нарушения.

При подозрении на БФ каждый пациент должен пройти исследования у офтальмолога. С помощью щелевой лампы выявляют «мутноватое» помутнение роговицы. Сходные изменения роговицы наблюдаются при употреблении лекарств из группы хлорохинов или амидарона.

Желудочно-кишечный тракт.

Желудочно-кишечные симптомы при болезни Фабри имеют сходство с синдромом раздражённого кишечника и с другими желудочно-кишечными заболеваниями, такими как болезнь Крона.

Биохимическая и генетическая диагностика.

Диагноз БФ у лиц мужского пола подтверждается биохимическими методами – определением активности фермента α -галактозидазы А. Снижение активности фермента наблюдается в плазме, лейкоцитах, сыворотке крови, слезной жидкости, в любом биоптате или культуре клеток кожных фибробластов. При классической форме БФ у лиц мужского пола выявляют очень низкую, близкую к нулевой, ферментативную активность α -галактозидазы А, при БФ с поражением одной системы или органа может наблюдаться высокая остаточная активность данного фермента. Кроме того, снижение активности α -галактозидазы А может наблюдаться и в норме, в следствии присутствия аллеля псевдонедостаточности. Следовательно, для подтверждения диагноза очень важным является обнаружение мутации в гене GLA. ДНК-диагностика также крайне необходима для определения гетерозиготного носительства.

Лечение болезни Фабри.

Диета.

«Почечная диета» рекомендуется для пациентов с протеинурией и почечной недостаточностью. Диетолог должен контролировать низкое содержание белка и натрия. Пациентам рекомендуется следить за уровнем своей активности.

Принципы симптоматического лечения.

Боль, хроническая боль: антиконвульсанты (например, карбамазепин, габапентин, фенитоин или их комбинация).

При кризах БФ либо других видах выраженной острой боли: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или опиоиды. Минимизировать триггеры болевых кризов, например, физические нагрузки, изменения температуры, эмоциональный стресс.

Ангиокератома: удаление (по желанию пациента) с помощью аргонного лазера.

Патология почек: на ранних стадиях поражения почек ингибиторы АПФ (у больных без стеноза почечной артерии). При почечной недостаточности: диализ или трансплантация почки.

Сердечно-сосудистые осложнения: Боль в груди — антиангинальные препараты (β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты).

Сердечная недостаточность — диуретики, ингибиторы АПФ, дигоксин, β -блокаторы.

Атриовентрикулярная тахикардия-антиаритмические препараты, антикоагулянты, ICDs.

Симптоматическая брадикардия- кардиостимулятор, избегать β -блокаторы при синусовой брадикардии.

Гипертензия — агрессивный контроль артериального давления (ингибиторы АПФ).

Гиперлипидемия — статины.

Желудочно-кишечные симптомы — низкожировая диета, небольшие и частые приемы пищи, стимуляторы моторики.

Цереброваскулярные проявления — аспирин, клопидогрель.

Фермент-заместительная терапия.

Целью фермент-заместительной терапии (ФЗТ) является восстановление физиологического уровня фермента, уменьшение накопления Gb3 в тканях и нормализация функции внутренних органов. Первый успешный опыт ФЗТ был получен



в 1970х годах. После проведения двух клинических испытаний, было показано, что применение этих препаратов вызывает снижение уровня Gb3 в тканях и плазме крови.

В настоящее время в России лицензированы два препарата для лечения БФ: агалзидаза альфа (Реплагал) в дозе 0,2 мг/кг и агалзидаза бета (Фабразим) в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые две недели. Лабораторные исследования мочи, плазмы крови и гистологических препаратов почек пациентов с БФ и плацебо группы во время испытаний показали, что оба препарата являются эквивалентными в дозах и статистически значительно снижают содержание церамидтригексозида.

Клиническое исследование Реплагала в течение шести месяцев у детей в возрасте от 2 до 18 лет показало, что препарат хорошо переносился. Инфузионные реакции были отмечены у 23% пациентов. Из побочных явлений при лечении Фабразимом наблюдались головная боль, боль в животе, лихорадка, насморк, озноб и тошнота.

Генотерапия.

Цель генотерапии – введение функциональной копии дефектного гена в некоторые или во все клетки организма. Успешная трансфекция гена кодирующего α -галактозидазу А в клетки костного мозга, полученных от пациентов с БФ, была продемонстрирована в ряде исследований. Однако, несмотря на значительные успехи, применение генотерапии у людей не может быть начато в ближайшее время.

Фармакологические шапероны.

У некоторых пациентов с БФ сохраняется высокая остаточная активность α -галактозидазы А, но этот фермент является нестабильным. Фармакологические шапероны – небольшие молекулы, которые могут связываться с ферментом и не допускают его разрушения, обеспечивая проникновение белка в эндоплазматический ретикулум и лизосомы. В лизосомах фармакологические шапероны отсоединяются от белка и фермент начинает работать.

Эмоциональная поддержка и семейное консультирование должны стать неотъемлемой частью ухода за пациентами. Кроме того, предоставление пациентам возможность общаться с другими пациентами и их семьями, борющихся с подобными проблемами, может помочь улучшить чувство изоляции. Консультации должны включать следующих специалистов: медицинского генетика, нефролога, кардиолога, офтальмолога, специалиста по боли, невролога.

Диспансеризация пациентов с болезнью Фабри – пациент должен пройти осмотр и обследование у разных специалистов не реже 1 раза в год.

Прогноз для пациентов с БФ улучшился в результате использования гемодиализа и почечной трансплантации. Фермент заместительная терапия продемонстрировала положительные результаты в изменении долгосрочных осложнений БФ. Основными причинами смерти являются почечная недостаточность, болезни сердца или инсульт в возрасте около 50 лет для гомозиготных мужчин и около 70 лет для женщин-носительниц. Серьезные сердечные нарушения являются основной причиной смертельного исхода, уменьшения продолжительности и снижения качества жизни у пациентов с БФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бек М. Болезнь Фабри. — 2007. — 51 с.
2. Das A.M., Naim H.Y. Biochemical basis of Fabry disease with emphasis on mitochondrial function and protein trafficking // *Adv. Clin. Chem.* — 2009. — Vol. 49. — P. 57-71.
3. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. et. al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry // *Pediatr. Res.* — 2008. — Vol. 64. — P. 550-555.
4. Hughes D.A., Ramaswam U., Elliott P. et. al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. — 2008. — 32 p.
5. MacDermot K.D., Holmes A., Miners Mehta A. et. al. Fabry disease: a review of current management strategies // *Q.J.M.* — 2010. — Vol. 103. — P. 641-659.
6. Naleschinski D., Arning K., Baron R. Fabry disease - Pain doctors have to find the missing ones // *Pain.* — 2009. — Vol. 145. — P. 10-11.
7. Ortiz A., Cianciaruso B., Cizmarik M. et. al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — Vol. 25. — P. 769-775.
8. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M. et. al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24. — P. 2102-2111.
9. Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options // *Kidney Int. Suppl.* — 2008. — P. 29-32.
10. West M., Nicholls K., Mehta A. et. al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — Vol. 20, № 5. — P. 1132-1139.
11. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372. — P. 1427-1435.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848