

БОЛЕСТ НА ФАБРИ**Е. Паскалев¹, С. Зеленски², Н. Боянова², С. Тодоров² и Т. Харалампиева²**¹Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“ – София²Genzyme, България**FABRY DISEASE****E. Paskalev¹, S. Zelenski², N. Boyanova², S. Todorov² and T. Haralampieva²**¹Department of Nephrology and Kidney Transplantation, Alexandrovska University Hospital – Sofia²Genzyme, Bulgaria

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Болезтта на Фабри е прогресивно, свързано с X-хромозомата рецесивно увреждане на лизозомните депа, причинено от дефект в действието на α-галактозидаза А, водещо до натрупване в организма на глоботриаозилцерамид и други гликофинголипиди. Тежко засегнатите пациенти са с липсваща до много слабо доловима ензимна активност. Описани са по-леки фенотипни варианти, при които има доловима, макар и изразено понижена ензимна активност. Последните постижения в директната ензимна заместваща терапия за болестта на Фабри изискват създаването на диагностични и лечебни указания за това рядко генетично заболяване. Хетерогенността и сложността на това увреждане, както и разходите за ензимното заместване налагат създаването на национални указания за лечение. Лекарите в България имат ограничен опит с диагностицирането, лечението и клиничното проследяване на пациенти с болестта на Фабри и поради това са необходими български консенсусни препоръки, които да осигурят най-висок стандарт на лечение за пациентите в България и техните семейства. Целта на настоящия обзор е да се направи обобщение на данните от клинични изпитвания и публикуваните материали за лечение на болестта на Фабри за изработване на консенсусно поведение при диагностиката, проследяването и лечението на пациентите с болест на Фабри в нашата страна.</p> <p>болест на Фабри, диагностика, лечение, клинично проследяване</p> <p><i>Доц. д-р Е. Паскалев, д.м.н., Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Георги Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 02 9230 333, e-mail: emilpaskalev@abv.bg</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Fabry disease is a progressive X-linked recessive storage disorder caused by deficient activity of α-galactosidase A (α-Gal A, also known as trihexosidase), with the resultant accumulation of globotriaosylceramide and other glycosphingolipids. Severely affected patients have either no or very small amounts of detectable enzyme activity. Milder variant phenotypes have been described in which detectable though markedly decreased enzyme activity is present. Recent advances in direct enzyme replacement therapy for Fabry disease require the establishment of diagnostic and management guidelines for this rare genetic disease. The heterogeneity and complexity of this disorder and the expense of enzyme replacement regimes call for national guidelines for its management. Physicians in our country have limited experience with diagnosis, management and clinical follow up of Fabry patients thus Bulgarian consensus recommendations are needed to ensure the highest standard of care for Bulgarian patients and their families. The goal of this review is to make a general conclusion of the data from clinical trials and published materials about treatment of Fabry disease in order to establish consensus principles for diagnosis, clinical follow up and treatment of these patients in our country.</p> <p>Fabry disease, diagnosis, treatment, clinical follow up</p> <p><i>Assoc. Prof. Emil Paskalev, M. D., Department of Nephrology and Kidney Transplantation, University Hospital "Alexandrovska", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 333, e-mail: emilpaskalev@abv.bg</i></p>

Увод

Болестта на Фабри е свързано с X-хромозомната рецесивно увреждане на лизозомните депа, причинено от дефект в действието на ензима α -галактозидаза А (α -Gal A, известен още като церамид трихексозидаза). В резултат на това се натрупват глоботриаозилцерамид и други гликофинголипиди в клетките на човешкия организъм. Това води до клетъчна дисфункция и микроваскуларна патология и причинява прогресивни органи и тъканни увреждания – предимно неврологични, сърдечно-съдови, мозъчносъдови и бъбречни. Класическият фенотип на болестта на Фабри включва кожни, бъбречни, сърдечни, неврологични и мозъчносъдови прояви, които водят до ранна смърт. Тежко засегнатите пациенти са с липсваща до много слабо доловима ензимна активност. Описани са по-леки фенотипни варианти, при които има доловима, макар и изразено понижена ензимна активност [21]. Последните съобщения показват, че началните прояви при пациентите могат да бъдат под формата на изолирано хронично бъбречно заболяване в крайна фаза (ХБЗ-V ст.) [16] или хипертрофична кардиомиопатия в късна фаза [15, 17, 22]. Болестта на Фабри се среща при 1,2% (6 от 514 изследвани) от мъжете в Япония с ХБЗ-V ст. и при 6,3% (5/79) от мъжете с хипертрофична кардиомиопатия с късно начало [9]. Заболяването обхваща всички етноси, като честотата му на разпространение се определя на около един на 40 000 до 60 000 мъже [9]. Наблюдава се по-висока честота сред етносите, където е описано високо ниво на кръвно родство. В някои от тези региони честотата на болестта достига 1/15 000 – Тайван, сред заселници в северните райони на Северна Америка и др. [9, 23]. Болестта на Фабри засяга предимно мъже, макар че носителите жени са също често засегнати [24].

Клинична симптоматика

Клиничното начало на болестта при засегнатите мъже е най-често в детските години, като началните прояви на болестта могат да бъдат слабо доловими, поради което много случаи на болестта на Фабри остават недиагностицирани до зряла възраст (средна възраст на диагностициране 29 години), когато патологията вече е напреднала и най-вероятно необратима [2, 4, 6]. Един обстоен преглед на лечението и диагностицирането на болестта на Фабри от Desnick et al. през 2002 г. [5], подчертава значението на създаването на указания за лечение, приспособени към актуалната система на здравеопазване, за правилното медицинско обслужване на тези пациенти. Преди ензимното заместващо

лечение пациентите са лекувани с неспецифични средства за овладяване на болката, бъбречното заболяване в крайна фаза, сърдечните и мозъчносъдовите усложнения, т. е. основно симптоматично лечение. Резултатите от клинични изпитвания показват, че ензимното заместване може да предотврати по-нататъшното влошаване и в някои случаи да обърне развитието на някои от основните патологични последствия на болестта. Ензимното заместващо лечение за увреждания на лизозомните депа е бързо прогресираща сфера на клиничните научни изследвания и е многообещаващо за преодоляване на тежките негативни ефекти на тези редки генетични заболявания [3, 7, 8].

Симптомите в детска възраст са обикновено недоловими и често се свързват с други причини, включително функционални оплаквания. Децата могат да имат остри, необясними епизоди на болка (60-80% от случаите като начало), които често се съпровождат с повишена температура. Съобщава се и за хронична болка или дискомфорт в крайниците – усещане за горещина и студ, непоносимост към физически натоварвания и необясними стомашно-чревни смущения. Може да се наблюдават и кожни симптоми и прояви, включващи ангиокератоми (най-често на корема около пъпа и глутеалните области) и хипохидроза – в 60-90%. Ако има протеинурия в детска възраст, тя е обикновено лека и по-често може да насочи към диагнозата болест на Фабри [2, 6].

Възрастните често са с влошена симптоматика, която е започнала в детството, но може да започне и с изолирана бъбречна недостатъчност в крайна фаза, хипертрофична кардиомиопатия, загуба на слуха и инсулт. Дори при класическо заболяване на Фабри началните симптоми могат да бъдат много разнообразни. Епизодите с болка могат да заглъхнат в зряла възраст. Освен това характерният ангиокератом може да се прояви само в областта на гениталиите [9].

Диагностициране на болестта на Фабри

Съществуването на лечение, което може да промени развитието на болестта и в известна степен нейната обратимост, извежда на преден план значението на ранната диагностика. При свързано с X-хромозомната заболяване откриването на пробанди води до идентифицирането на много други членове на семейството или фамилията, които са рискови и поради това пълното определяне в поколенията на семейството е критично за ранната диагноза [9, 21]. Критериите за поставяне на диагноза болест на Фабри са представени в табл. 1.

Таблица 1. Диагностични критерии за болестта на Фабри

<i>Диагностична характеристика</i>	<i>Подробности</i>
<i>Големи критерии</i>	
Семейна анамнеза за болестта на Фабри	
Ангиокератом	Глутеална област, корем, гениталии
Бъбречно заболяване	Бъбречна недостатъчност или протеинурия
Очно засягане	корнея-петна
Акропарестезии	Длани и ходила
Хипертрофична кардиомиопатия	задебеляване стената на ЛК (задна стена или септум) повече от 13 mm. Измерването се прави с ЯМР или с 2D ехокардиография. Хипертрофия на лявата камера с ЕКГ при използване критериите на Estes-Rohmilt. ЕКГ оценката трябва да бъде 5 или по-висока. ЛК мас индекс с 2D ехо или ЯМР, трябва да бъде над нормалната граница за пола с най-малко 20%.
Други сърдечни критерии (големи)	Аномалии на диастолното пълнене: трябва да се измерва с 2D ехокардиография. Отношението E/A трябва да бъде по-голямо от 2, а времето на забавяне (DT) трябва да бъде 140 msec или по-малко.
Преждевременен ТИА и единичен или множество малки церебрални инфаркти, документирани от невролог	несвързани с диабет, несвързани с хипертония
<i>Малки критерии</i>	
Хронично стомашно-чревно нарушение	Диария, коремна болка (без повръщане, гадене)
Хипохидроза	
Непоносимост към горещина	
Лимфедем	
Увреден слух, тинитус	
Постурална хипотония	
Сърдечни критерии (малки)	Повишен размер на лявото предсърдие на 2D ехография парастернална проекция по дългата ос (PLAX) размерът трябва да бъде > 33 mm, а в проекция с четири камери трябва да бъде > 42 mm Аномалии на проводимостта: AV блок, къс PR-интервал (при липса на данни за синдром на Wolf-Parkinson-White), камерни или предсърдни тахикардии, блок на лявото снопче. Умерена митрална или аортна недостатъчност при липса на други известни клапни аномалии.
Необясними на ЯМР промени в бялото вещество	
Вертиго	
Монокулярна слепота (исхемична оптична невропатия)	
Ставна болка (артралгии/артрит)	Често неразграничими от артрит

Критериите се определят като големи и малки. Възрастни с един голям и един малък или с три малки критерия трябва да бъдат допълнително изследвани за болестта на Фабри. При възрастни с хипертрофична кардиомиопатия като единствен голям критерий трябва да се мисли за болест на Фабри, ако са изключени други причини за сърдечна хипертрофия (като

хипертония и аортна стеноза). При деца на възраст под 16 години един голям критерий или три малки критерия са достатъчно показателни за диагностициране на болестта на Фабри [9]. Рано в хода на болестта пациентите са често неправилно диагностицирани с диагноза от представените по-долу диференциалнодиагностични възможности.

Потенциални диференциални диагнози:

- Множествена склероза
- Ревматоиден артрит
- Ревматизъм
- Болест на цекума, синдром на раздразнителното черво, „лактозна непоносимост“
- Невроза
- Порфирия
- Анкилозираш спондилит
- Феномен на Рейно
- Фибромиалгия
- Хипертензивна нефросклероза
- Идиопатична хипертрофична кардиомиопатия
- Диабетни усложнения (нефропатия, ретинопатия, невропатия)
- Церебрален васкулит
- Съдовомозъчна болест на малките съдове.

Всички, които се оценяват за болестта на Фабри, трябва да бъдат диагностицирани в многопрофилно болнично заведение от специалисти с опит в болестта на Фабри. В идеалния случай екипът трябва да включва специалисти в областта на: нефрологията, неврологията, кардиологията, метаболитната генетика, генетичната консултация, молекулярната генетика и социален работник.

Лабораторната диагностика на болестта на Фабри включва демонстрирането на изразен дефицит или липса на α -Gal A активност в плазма или левкоцити в периферната кръв. Това изследване може да бъде направено или организирано в рамките на нашата страна, както и да се използват лаборатории в други европейски държави [2, 4, 5, 6, 11, 21].

Потвърждаването на диагноза болест на Фабри при жени е по-трудно. Откриването на носителство с генетичен анализ не е надеждно, тъй като облигатните хетерозиготи имат α -Gal A активност, която покрива нормалния диапазон. Ако индексът на подозрение е висок, демонстрирането на натрупан в тъканите субстрат (плазма, урина, бъбречна тъкан, сърдечна тъкан) има диагностично значение за болестта на Фабри. Всяка жена, оценявана за болестта на Фабри (според критериите на табл. 1), трябва да мине през молекулярно изследване за идентифициране на причиняващите заболяването мутации на GLA гена или хаплотипов анализ. Хетерозиготните жени могат да развият целия симптоматен спектър на болестта на Фабри. Наличието на здрава и мутантна X-хромо-

зома при хетерозиготите определя наличието на мозаична характеристика на нормални и мутантни клетки в различна пропорция в отделните тъкани [25]. В проучване на W. R. Wilcox et al. [24] върху 1077 жени от регистъра на болни с Фабри симптоми за болестта се установяват при 69,4% от тях с първа изява средно на 13-годишна възраст и средна възраст на проява на основни бъбречни, сърдечни и мозъчносъдови прояви – 46 години.

С въвеждането на ензимното заместване и факта, че началните прояви на болестта могат да бъдат незабележими, изследването на асимптомни деца е показано, при положение че семейството е получило подходяща генетична консултация и ще получи подходящо медицинско проследяване.

Пренатална диагноза на болестта на Фабри може да се прави с култура амниоцити или проби с хорионни въси, като демонстриране на дефицит на α -Gal A ензимна активност или чрез директно изследване за мутации [4, 9].

Идентифицирането на показателен случай може да доведе до идентифицирането на повече индивиди, които са рискови за заболяване или за предаване на заболяването на тяхното поколение. Генетична консултация трябва да се предлага на всички индивиди и техните семейства [9, 21].

НАБЛЮДЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Всички пациенти с болестта на Фабри или за които е установено, че имат α -Gal дефицит, трябва да бъдат редовно наблюдавани, с обстойна медицинска оценка на състоянието най-малко един път годишно. Предложение за схемите за наблюдаване е дадено на табл. 2 като обобщение на данните от различни автори. Всички жени, за които е известно, че са носители на болестта на Фабри или са значително рискови за това, трябва да се считат като рискови за развитие на усложнения на заболяването и трябва да бъдат оценявани от лекар с опит в болестта на Фабри [5, 9]. Симптомните носители трябва да се проследяват един път годишно в съответствие с протокола за това, даден в табл. 2, с особено внимание върху сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите усложнения на болестта.

Таблица 2. Мониториране на пациенти с потвърдена диагноза болест на Фабри

Параметър	Начално	Периодично
Общ статус, антропометрия, депресивност, лекарствен прием	X	ежегодно
24-часова урина за протеинурия (или отношение протеин/креатинин)	X	1 г. – ХБЗ – 1 и 2 ст. и протеинурия < 1 g/24 h 6 м. – ХБЗ – 3 ст. 3 м. – ХБЗ – 1 и 2 ст и протеинурия > 1 g/24 h
Креатининов клирънс (24-часов), креатинини, урея	X	същата периодичност
Електролити	X	същата периодичност
Урина – прясна, микробиология	X	ежегодно
Анализ на сърдечно-съдови рискови фактори	X	ежегодно
Неврологични прояви – акропарестезии, треска, съдови усложнения	X	ежегодно
Стомашно-чревни прояви – коремна болка, диария, гадене, повръщане, загуба на т. т.	X	ежегодно 6 м. – при персистиране независимо от лечението
ЯМР на мозъка	X	три години
Ехокардиограма	X	ежегодно
ЕКГ	X	ежегодно
Очен преглед	X	ежегодно
Аудиограма	X	ежегодно
Холтер-монитор	X	при суспектна аритмия

ЛЕЧЕНИЕ

Специално внимание трябва да се отделя на рисковите фактори за болест на коронарните артерии и инсулт, които трябва да се лекуват оптимално. Пациентите, идентифицирани с болестта на Фабри или носителите на болестта, трябва да се считат за много рискови относно съдови събития и поради това другите рискови фактори за съдови събития, като хипертония, дислипидемия и диабет, трябва да бъдат адекватно и агресивно лекувани. Хипертонията трябва да се лекува своевременно и ефикасно, за да се минимизира бъбречното, сърдечно-съдовото и мозъчносъдовото заболяване. Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или блокери на ангиотензиновия рецептор (ARB) трябва да се имат в съображение за лечение на хипертония, свързана с болестта на Фабри. Понастоящем има данни в подкрепа на това, че използването на ACE инхибитори в контекста на болестта на Фабри ще бъде благоприятно по отношение на протеинурията, респ. ще повлияе позитивно на бъбречната функция [10, 18]. Профилактиката на съдовите събития с аспирин трябва да се прецени при пациенти без противопоказания за използване на медикамен-

та. Неуспешната профилактика с аспирин може да бъде показател за добавянето на антитромботични продукти (дипиридабол). Пациентите с болестта на Фабри не трябва да пушат и винаги трябва да се предлага консултация за спиране на пушенето [19].

Наличие на болка и болезнени епизоди налага съответното лечение. Промените в начина на живот (особено избягване на стимули, които провокират болката при Фабри – умора, недостатъчен сън) и определени профилактични медикаменти могат да бъдат полезни за овладяване на симптомите. Дифенилхидантоин (Dilantin), карбамазепин (Tegretol) и габапентин (Neurontin) са се оказали ефикасни при голяма част от пациентите. Нестероидни противовъзпалителни средства, инхибитори на серотонин или трициклични антидепресанти могат да бъдат полезни при интермитентна болка. Хроничната, инвалидизираща болка се лекува най-добре от експерт в лечението на болката [13, 14].

Коремните оплаквания (напр. болка, диария) изискват задължително и навременно лечение. Метоклопрамид е с данни за добър ефект при по-голяма част от пациентите за подобряване на стомашно-чревните симптоми [1, 20].

Авансирало бъбречно заболяване налага сериозни терапевтични решения. Диализата или трансплантацията удължават живота на пациента, но не променят хода на заболяването в другите органи и системи. Лечението е по-ефективно в по-ранни степени на хроничното бъбречно заболяване с общоприетите принципи на това лечение. Това води до забавяне на прогресията на бъбречното увреждане [12].

Наличието на сърдечно заболяване изисква тези пациенти да бъдат под наблюдението на кардиолог както при прогресиращото сърдечно заболяване, като при някои пациенти може да се наложи дори сърдечна трансплантация [12, 19].

Психосоциална помощ се налага поради хроничния инвалидизиращ характер на болестта на Фабри. Психосоциалните потребности на тази група са значителни [9].

Ензимно заместващо лечение при тези пациенти е основното лечение с решаващо значение върху протичането на заболяването. Указанията за ензимно заместващо лечение са в непрекъснато развитие, тъй като опитът с тази форма на лечение е ограничен. Макар че болестта на Фабри може да не се прояви клинично до зряла възраст, ясно е, че патологичните промени започват в ранното детство. Така че очакванията за най-добра продължителност на живота се свързват с рано започналото лечение. Тъй като публикуваните изпитвания са с пациенти, които в повечето случаи са били с напреднала форма на болестта, използването на тази информация за специфичните указания за лечение е усложнено. Повечето клиницисти приемат, че ензимното заместващо лечение трябва да се провежда при пациенти на всяка възраст и без разлика в пола, които отговарят на следните критерии [5, 8, 9, 18, 19]:

1. Стартиране на терапията – при възрастни в момента на диагностицирането, за деца при развитие на значими симптоми, характерни за болестта, а при асимптомни деца лечението стартира в периода 8-10-годишна възраст.

2. Бъбречна функция – задължително при влошаваща се бъбречна функция (креатининов клирънс в началото, по-малък от 80 ml/min) или персистиращо влошаване с 10% на бъбречната функция е индикация за ензимно заместващо лечение. Наличната протеинурия се счита за индикация за ензимно заместващо лечение.

3. Сърдечни – задължително при всеки пациент с болестта на Фабри и сърдечно заболяване, дефинирано с критериите (табл. 1) за сърдечна диагноза.

4. Неврологични – задължително при преходни исхемични пристъпи, документирани от невролог или рано започващо инфарктиране на ЦНС, или необясними, прогресиращи промени на бялото вещество, идентифицирани като съдови промени при изследване с ядрено-магнитен резонанс.

5. Стомашно-чревни – задължително при тежки стомашно-чревни симптоми: коремна болка и диария, особено когато са рефрактерни на друго лечение.

6. Болка – задължително при неповлияваща се невропатична болка, рефрактерна на друго лечение.

Винаги трябва да се съобразяват допълнителни препоръки и коментари при лечението на болестта на Фабри. Нужни са резултати от проучвания с пациенти, които са започнали рано своето лечение, за детайлно уточняване на тези указания. Повечето данни от проучените пациенти показват, че рано започналото лечение, т.е. преди значими прояви или усложнения на болестта, може да подобри резултатите при болните. Ролята на ензимното заместващо лечение при болестта на Фабри в детска възраст също изисква систематизирано проучване. Поради всичко това клиницистите се обединяват около необходимостта пациентите с болестта на Фабри да бъдат включени в поверителен регистър, който да проследява тяхното клинично и терапевтично състояние и да насочва бъдещите проучвания и подробното уточняване на провежданото лечение [7, 10].

ИЗВОДИ

Болестта на Фабри е рядко заболяване, поради което е обект на ангажираност на малък брой лекари специалисти. Този факт, както и скъпото му лечение, определят голямата му значимост. Навременното стартиране на оптимално ензимозаместително лечение прави прогнозата на пациентите много добра. Всички тези обстоятелства задължават да се изградят ясни и точни принципи на консенсусно поведение при диагностиката, лечението и наблюдението на пациентите. Поради малкия брой на пациентите това е възможно, като се използват данните от различни клинични проучвания и публикации. В направения обзор има представена такава основна информация и може да послужи на лекарите специалисти в клиничната практика, които е възможно да срещнат пациенти с болест на Фабри.

Библиография

1. Argoff, C. E. et al. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. – Nucl. Med. Commun., 19, 1998, 887-891.
2. Brady, R. O. et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. – N. Engl. J. Med., 276, 1967, 1163-1167.
3. Brady, R. O. et R. S. Schiffman. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. – JAMA, 284, 2000, 2771-2775.
4. Desnick, R. J., Y. A. Ioannou et C. M. Eng. α Galactosidase A deficiency: Fabry disease. – In: The Metabolic Bases of Inherited Disease. New York, McGraw Hill, 2001, 3733-3774.
5. Desnick, R. J. et al. Fabry Disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. – An. Intern. Med., 138, 2003, 338-346.
6. Desnick, R. J. et al. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. – J. Lab. Clin. Med., 81, 1973, 157-171.
7. Eng, C. M. et al. A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. – Am. J. Hum. Genet., 68, 2001, 711-722.
8. Eng, C. M. et al. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. – N. Engl. J. Med., 345, 2001, 9-16.
9. Eng, M. C. et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. – Genet. Med., 8, 2006, 539-547.
10. Germain, D. P. Fabry disease (α -galactosidase A deficiency): new therapeutic perspectives. – J. Soc. Biol., 196, 2002, № 2, 183-190.
11. Kint, J. A. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. – Science, 167, 1970, № 922, 1268-1269.
12. Kramer, W. et al. Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. – Int. J. Cardiol., 7, 1985, 72-75.
13. Lenoir, G. et al. La maladie de Fabry. Traitement du syndrome acrodyniforme par la carbamazepine. – Arch. Fr. Pediatr., 34, 1977, 704-716.
14. Lockman, L. A. et al. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. – Neurology, 23, 1973, 871-875.
15. Nakao, S. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. – N. Engl. J. Med., 333, 1995, 288-293.
16. Nakao, S. et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. – Kidney Int., 64, 2003, № 3, 801-807.
17. Sachdev, B. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. – Circulation, 105, 2002, 1407-1411.
18. Schiffmann, R. et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 2000, 365-370.
19. Schaefer, M. R., A. Tytki-Szymanska et M. J. Hilz. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. – Drugs, 69, 2009, 2179-2205.
20. Schiffmann, R. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. – JAMA, 285, 2001, 2743-2749.
21. Sweeley, C. C. et B. Klionsky. Fabry's disease: classification as sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. – J. Biol. Chem., 238, 1963, 3148-3150.
22. von Scheidt, W. et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. – N. Engl. J. Med., 324, 1991, 395-399.
23. West, M. et al. Scotia kindred with Fabry disease. – Acta Paed., 91, 2002, 439S, 116.
24. Wilcox, W. R. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from Fabry registry. – Mol. Genet. Metab., 93, 2008, 112-128.
25. Yoshitama, T. et al. Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. – Am. J. Cardiol., 87, 2001, 71-75.

Постъпил за печат на 11 юли 2011 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.00 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.