



PEDIATRIYA AMALIYOTIDA FABRI KASALLIGINING ETIOLOGIYASI, MUAMMOLARI VA UNING DOLZARBLIGI

B.B. Muhammadjonov¹

A.N. Aripov²

O.A. Aripov³

Sh.B. Karimov⁴

^{1,2,3,4}Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy markazi

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10007889>

ARTICLE INFO

Received: 08th Oktober 2023

Accepted: 15th Oktober 2023

Online: 16th Oktober 2023

KEY WORDS

Orfan yoki "Yetim" kasalliklar, alfa-galaktozidaza A yetishmovchiligi, ayollarda X-inaktivatsiyasi, "buyrak dietasi", simptomatik davolash, ferment o'rnini bosuvchi davolash.

ABSTRACT

Taqdim etilgan ushbu maqolada bugungi kunda aholi orasida boshqa patologiyalarga nisbatan juda kam sonli uchrasada, yetarlicha tibbiy, ijtimoiy va iqtisodiy muammolarga olib keluvchi kasalliklar xususida olib borilgan adabiyotlar tahlili natijalari bayon qilingan. Shuningdek, Orfan yoki (yetim) kasalliklarning epidemiologiyasi, yuzaga kelish sabablari, muammolari va ularning yechimi bo'yicha olib borilgan ishlar tahlili natijalari keltirilgan. Ma'lumki, Orfan kasalliklar asosan yosh bolalarda uchrashi va shu bilan birga aksariyat qismi o'z vaqtida tashxislanmasligi tufayli tibbiyot amaliyotining murakkab muammosi hisoblanadi. Orfan kasalliklarining miqdori bugungi kunda 8000 ga yetadi va bular orasida ko'plab a'zo va tizimlarni shikastlovchi Fabri kasalligi kabilarda alohida tibbiy-ijtimoiy ahamiyatga ega hisoblanadi. Fabri kasalligi kerakli darajada ishlamaydigan DNK ketma-ketligi tufayli yuzaga keladigan alfa-galaktozidaza A fermenti yetishmovchiligi natijasida rivojlanadi va buning oqibatida ko'plab a'zolarni shikastlaydi. Kasallik simptomlari birinchi marta erta bolalik davrida paydo bo'ladi va belgilar yaqqol bo'lmaganligi sababli tashxis qo'yish juda qiyin bo'lishi mumkin. Yaqqol belgilarning mavjud emasligi Fabri kasalligining ba'zida noto'g'ri tashxislarga olib keladi.

Fabri kasalligining tashxislash va davolash o'z vaqtida aniq yo'lga qo'ya olinsa erkak bemorlarda Fabri kasalligida taxminiy umr ko'rish davomiyligi 40-60 yil, kasal ayollarda esa 40-70 yilni tashkil etishi mumkin. Biroq, bolalik davridagi bemorlarda Fabri kasalligini o'z vaqtida tashxislashda bir qator qiyinchiliklar mavjud bo'lib, ushbu qiyinchiliklar pediatrialarning ushbu kasallik haqida kam ma'lumotga ega bo'lishi bilan yanada kuchayib boradi. Bu esa o'z navbatida noyob nozologiyalar bo'yicha bilimlarni yangilashni talab qiladi



va kelajakda ko'plab bemorlarga to'g'ri tashxislash va davolanishni o'z vaqtida boshlashda yordam beradi.

Kirish. Tibbiyot xususan pediatriya amaliyotida juda kam uchraydigan kasallik kechishi og'ir bo'lib, bugungi kunda btutnlay davolash imkoni bo'lmagan kasalliklar guruhiga shartli ravishda Orfan yoki "yetim" kasalliklar nomi berilgan va ularning aksariyati genetik nuqsonlar bilan bog'liq bo'ladi. Ta'kidlash joizki, ushbu patologiya juda kam uchraydigan kasalliklar deb atalsada, butun dunyoda 400 mln, Yevropada 30 mln va birgina AQSHda 25 mlni tashkil etishi xususida Butun Jahon Sog'liqni saqlash tashkiloti (BJSST)ning statistik ma'lumotlari keltirilgan. Ushbu kasallikning 4/5 qismi genetik xarakterga ega bo'lib 1/2 qismi bolalarda uchraydi va afsuski 30 % holatlarda kasallikni tashxislashda kechikish kuzatiladi [1, 2, 3, 4]. Tarqalishi ming aholiga 0,65 dan 1 promilgacha uchraydigan surunkali kechuvchi, ko'pincha hayot uchun xavfli kasalliklar yoki holatlar dastavval AQSHda ro'yxatga olingan va davolash chora tadbirlari xususida huquqiy tartibga solish masalalari va qator me'yoriy hujjatlar imzolangan. Ushbu kam uchraydigan patologiyalar miqdori ortib borishining global tendentsiyasi ushbu kasalliklar va bunday kasalliklarga chalingan shaxslar o'z navbatida ushbu masalalarning dolzarbligining ham o'sib borishini ko'rsatadi. Shu sababli ko'pgina rivojlangan mamlakatlarda ushbu masalalar davlat manfaatlarini sohasiga kiritilgan, qonunchilik shakllantirilgan, kam uchraydigan kasalliklarga chalingan bemorlarga arzon tibbiy yordam ko'rsatish mexanizmlari ishlab chiqilgan. Shu bilan birga, rivojlangan davlatlarda eng ko'p noyoblarni aniqlash muammolariga diqqat bilan e'tibor bering kasalliklarni davolash, bemorlarni dori terapiyasi bilan ta'minlash va bunday kasalliklarni davolash uchun farmatsevtika bozorini rivojlantirish [5-10]. Orfan kasalliklar mamlakatimizda kam uchraydigan kasallik hisoblanada, ushbu kasallik bilan og'rikan bemorlarga tibbiy va dori vositalari bilan yordamini tashkil etish borasida qator davlat qarorlari hamda me'yoriy-huquqiy hujjatlari tasdiqlangan [11]. Ma'lumki, Orfan kasalliklarning miqdori 8000 ga yetadi va ular orasida poliorgan shikastlanishlarni yuzaga keltiruvchi patologiyalar alohida ahamiyatga ega hisoblanadi. Fabri kasalligi aynan shunday patologiyalardan biri hisoblanadi va ayniqsa bolalarda og'ir belgilar namoyon bo'lishi bilan kechadi. Fabri kasalligi lizosomal kasalliklar guruhiga mansub, sfingolipidozlarning bir shakli bo'lib og'ir progressive kechuvchi irsiy kasallik hisoblanadi. Rivojlangan mamlakatlarda 100 - 120 ming aholi soniga mos ravishda 1 ta holatda uchraydi, rivojlanishi o'rtacha va past bo'lgan mintaqalarda esa 40-60 ming aholiga mos ravishda 1 ta holatda ushbu patologiya kuzatiladi. Fabri kasalligi bo'lgan bemorlarni davolash maqsadida o'ziga xos patogenetik fermentlarni almashtirish terapiyasi o'tkaziladi. Kasallikka o'z vaqtida tashxis qo'yish va davolanishni erta bosqichlarda tezda boshlash bilan ushbu bemorlarning umrini oshirishga, hayot sifatini yaxshilashga erishish mumkin. Afsuski, Fabri kasalligi asosan bolalik va o'smirlik davrlarida yuzaga kela boshlaydi, ammo to'liq klinik ko'rinish va kasallikning asosiy belgilari kata yoshdagi bemorlarda namoyon bo'ladi. Ushbu kasallikni erta bosqichlarda aniq tashxislash ko'p hollarda polimorf klinik ko'rinish hamda baxilma xil belgilar, ko'plab dastlabki alomatlarining kasallik uchun o'ziga xos emasligi va eng muhimi ushbu muammo bo'yicha tibbiyot xodimlari xabardorligining kamligi tufayli juda murakkab hisoblanadi. [12, 13, 14, 15].



Olib borilgan sharhning maqsadi. Juda kam uchraydigan kasalliklar guruhiga kiruvchi Fabri kasalligining yuzaga kelishi, tibbiyot amaliyotidagi muammolari va dolzarbligi xususida adabiyotlar tahlilini olib boorish.

Fabri kasalligining yuzaga kelish sabablari. Fabri kasalligi rivojlanishida kerakli darajada ishlamaydigan DNK ketma-ketligi tufayli yuzaga keladigan alfa-galaktozidaza A deb nomlanuvchi fermentning yetarli darajada ishlamasligi yoki yetishmovchiligi sabab bo'ladi. Mutatsiya tufayli alfa-galaktozidaza A yetishmovchiligi qon tomirlarida, boshqa to'qimalarda va organlarda globotriaosilseramid deb nomlanuvchi glikolipidning to'planishiga olib keladi. Ushbu to'planish o'z navbatida ularning asosiy va muhim funktsiyalarini buzilishiga olib keladi. Alfa-galaktozidaza A genida kamida 445 ga yaqin kasallik keltirib chiqaradigan mutatsiyalar aniqlangan va kasalliklarni keltirib chiqaradigan DNK mutatsiyalari geterozigotali ayollarda to'liq bo'lmagan penetratsiya orqali X bilan bog'langan retsessiva hisoblanadi. Ushbu kasallik gemizigotli erkaklarga, shuningdek gomezigotali va ko'p hollarda geterozigotli ayollarga ta'sir qiladi. 'tiborli jihati shundaki, erkaklar odatda og'ir alomatlariga ega bo'lishsa-da, ayollarda ular belgilsiz kechishi va og'ir bo'lishi mumkin. Olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ko'plab ayollar erta katarakt yoki qon tomir asorati sifatida rivojlanadigan insultdan tortib, yurakning chap qorincha gipertrofiyasi va buyrak yetishmovchiligigacha bo'lgan og'ir holatlarga duch kelishadi. Ushbu o'zgaruvchanlik ayolning embrional rivojlanishi paytida X-inaktivatsiya natijalari bilan bog'liq deb hisoblanadi [16 - 22].

Fabri kasalligi bilan og'rikan bemorlarning tibbiyot amaliyotidagi ahamiyati. Fabri kasalligining birinchi klinik belgilari ko'pincha o'smirlik davrida namoyon bo'la boshlaydi, garchi ba'zida kasallik belgilari 3-4 yoshda paydo bo'lishi yoki 30 yoshgacha umuman yuzaga chiqmasligi mumkin. Dastlab, Fabri kasalligining klassik versiyasi sifatida erkak bemorlarda ko'p tizimli shikastlanishlar yuzaga kelishi, keyinchalik, yurak, buyraklar va oraliq bunda ma'lum bir tizimning ustun shikastlanishiga qarab yuzaga keladigan atipik monosistemik variantlar tasvirlangan [23 -26].

Fabri kasalligida kuzatiladigan kasallik belgilaridan biri hisblangan og'riq asosan nerv to'qimasining zararlanishi hisobiga yuzaga keladi va ichki a'zolarida xususan me'da-ichak trktida yaqqol namoyon bo'ladi va ushbu og'rqning aynan fabri kasalligi uchun xosligini aniqlash odatda kechikadi. Og'ir belgilar sifatida buyraklarning surunkali shikatlanishi yoki buyrak yetishmovchiligi yuzaga kelishi hisoblanadi ushbu patologiyaning oxirgi bosqichlari 30 yoshdan oshganda kuzatiladi va bu o'lim bilan yakunlanishi mumkin. Fabri kaslligi yurak qopqoqlarining nuqsonlari, yurakda elektrikofiziologiyasing buzilishi va oxir oqibat to'satdan yurak o'limiga sabab bo'lishi mumkin. Terida esa istalgan teri kasalliklari chun va turli autoimmune patologiyalar uchun xos bo'lgan toshnalar yuzag keladi. Shuningdek, bemorlarda ushbu yuqorida ta'kidlngan belgilar bilan bir qatorda charchoq, neyropatiya xususan, oyoq - qo'llarda qizituvchi og'rig'i, qo'l va oyoqlarda qizarish kabi, insult xavfining oshishiga olib keladigan bosh miyada qon aylanishi buzilishi holatlari, asosan vertebro bazilar tizimining shikastlanishi tufayli uloqlarda shovqin, bosh aylanishi, ko'ngil aynish, vazn ololmaslik, kimyoviy muvozanat va diareya kabi belgilar yuzaga keladi [27-31].

Shunday qilib, Fabri kasalligi tibbiyot amaliyotida juda kam uchrashi va klinik belgilari erta bosqichlarda kamdan kam hollarda yuzaga kelishi va ushbu belgilarning taqqoslama



tashxislash murakkabligi sababli shu bilan birga ushbu patologiyaning oqibati poliorgan yetishmovchilik tufayli o'lim bilan yakunlanishi tibbiyot amaliyoti uchun jiddiy va dolzarb muammo hisoblanadi.

Fabri kasalligini tashxislash. Fabri kasalligining tashxisi odatda kasallik uchun xos odatiy belgilar yoki og'ir kechgan genealogik tarix, shuningdek, ob'yektiv laboratoriya diagnostika usullari mavjudligiga qarab belgilanadi. Fabri kasalligining klinik ko'rinishlari mavjud bo'lganda ham yaqqol o'ziga xoslik mavjud emasligi tufayli eng aniq diagnostika usuli molekulyar genetik tahlil va GLA genidagi o'ziga xos patogenetik mutatsiyalarni aniqlash hisoblanadi. Fabri kasalligiga shubha bemorning klinik ko'rinishlaridan kelib chiqadi va alfa-galaktozidaza A (GLA) faolligi darajasini o'lchash uchun odatda oq qon hujayralarida fermentativ tahlil o'tkazish yordamida aniqlanishi mumkin. Bolalik, o'smirlik va kattalarda oila a'zolarida kasallikni tekshirish paytida va bolani keyingi tekshirish natijalarini solishtirish orqali, klinik belgilar yuzaga kelishidan oldingi bosqichda tashxis qo'yish mumkin. Ammo X-inaktivatsiyaning tasodifiy tabiati tufayli ayollarda kasallikni aniqlash uchun fermentativ tahlil ishonchli emas va GLA genining molekulyar genetik tahlili ayollarda eng aniq diagnostika usuli hisoblanadi, ayniqsa mutatsiyalar ilgari erkak oila a'zolarida aniqlangan hollarda tashxislash yanada oson kechadi. Shuningdek buyraklar biopsiyasi ham qo'shimcha ravishda kasallikni aniqlashga imkon berishi mumkin. Ta'kidlash joizki, Fabri kasalligini aniq tashxislashda bir oiladagi barcha yaqin va katta qarindoshlar bir xil oilaviy mutatsiyaga egaligini inobatga olgan holda, bitta oila a'zosi DNK ketma-ketligini tahlil qilish orqali, boshqa oila a'zolariga butun genni sinab ko'rish o'rniga maqsadli ketma-ketlik tahlilini o'tkazish orqali tashxis qo'yish mumkin. maqsadli ketma-ketlik tezroq va arzonroq usul hisoblanadi. [32-35].

Shuningdek, Agar Fabri kasalligi haqida oilaviy anamnestik ma'lumotlar mavjud bo'lgan hollarda, prenatal tashxislash chora tadbirlarini o'tkazish mumkin homiladorlikning 9-11 haftaligida maxsus tekshiruv usullari orqali amalga oshiriladi. Shu bilan bir qatorda turli a'zo va tizimlarda yuzaga kelgan buzilishlarni aniqlash maqsadida ushbu a'zolarining MRT, UTT yoki MSKT usullari orqali tekshiruvlari amalga oshiriladi [36, 37].

Fabri kasalligida yuzaga kelgan belgilarning tiklanish istiqboli bu ko'p jihatdan tashxisni o'z vaqtida aniq qo'ya olish va tegishli davolanishni tayinlashga bog'liq bo'ladi. S. Waldek va boshqalar keltirgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, erkak bemorlarda Fabri kasalligida taxminiy umr ko'rish davomiyligi 40-60 yil, kasal ayollarda esa 40-70 yilni tashkil etishi mumkin. Fermentlarni almashtirish terapiyasining nisbatan yaqinda paydo bo'lganligi sababli, Fabri kasalligi bilan og'rikan odamlar hali ham davolanayotganligi tufayli ularning umr ko'rish davomiyligi haqidagi oxirgi ma'lumotlar haligacha nashr qilinmagan. Shu bilan birga, o'z vaqtida boshlangan davolanish ushbu kasallikka chalingan bemorlarning umr ko'rish davomiyligi va sifatini oshirishi mumkinligiga esa ishonchli va asosli dalillar mavjud [38, 39].

Fabri kasalligini davolash bo'yicha olib borilayotgan chora tadbirlar. Fabri kasalligini davolashda proteinuriya va buyrak yetishmovchiligi bo'lgan barcha bemorlar uchun bemorlarga parhez tavsiya etiladi. Bunda asosiy e'tibor tarkibida oqsil va natriy miqdori ko'p bo'lgan mahsulotlarni cheklashga qaratiladi.

Kasallikning turli belgilari yuzaga kelgan hollarada esa simptomatik davolash tamoyillari xususan og'riq, surunkali og'riq kuzatilganda antikonvulsanlar yoki boshqa o'tkir



og'riqlar uchun steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dori vositalari yoki opioidlar buyuriladi.

Angiokeratoma kuzalganda bemorning roziligi yoki iltimosiga binoan argon lazer yordamida olib tashlash amaliyoti amalga oshiriladi.

Buyrak patologiyasi jumladan buyrak shikastlanishining dastlabki bosqichlarida buyrak arteriyasi stenozi bo'lmagan bemorlarda AAI ingibitrrlari buyuriladi va buyrak yetishmovchiligi kuzatilganda dializ yoki buyrak transplantatsiyasi amalga oshiriladi.

Yurak-qon tomir asoratlari yuzaga kelganda stenokardik og'riqlard antiangial dori vositalari, yurak yetishmovchiligida diuretiklar, AAI ingibitrrlari, yurak glikozidlari jumladan digoksin, β -blokatorlar qo'llaniladi.

Atrioventrikulyar taxiaritmiya yoki boshqa aritmiyalar yuzaga kelganda antiaritmik dori vositalari, antikoagulyantlar buyuriladi va simptomatik bradikardiya yurak stimulyatori, qon bosimini agressiv nazorat qilish maqsadida AAI ingibitorlari, giperlipidemiyada statinlar, me'da-ichak traktida buzilish belgilari yuzaga kelganda kam yog'li parhez, kam miqdordan va tez-tez ovqatlanish, serebrovaskulyar belgilar kuzatilganda esa asosan aspirin, klopidogrel qo'llaniladi [40 -46].

Bugungi kunda tibbiyot rivojlanishining ushbu bosqichida fermentlarni almashtirish terapiyasi Fabri kasalligini davolashning eng samarali usuli bo'lib, metabolik buzilishlar tufayli yuzaga kelgan kasalliklarning yaxshilanishi yoki me'yorlashishiga umid qilish imkonini beradi va kasallikning rivojlanishini sekinlashtiradi. Erta boqsqichlarda o'z vaqtida boshlangan patogenetik terapiya yordamida kasallik intensivligini sezilarli darajada kamaytirishga erishish mumkin. Shuningdek, ushbu davolash chora tadbirini neyropatik og'riq to'liq yo'qolgunga qadar, eshitish qobiliyati, buyrak funksiyasi xususiyatlarining ijobiy dinamikasi, yurak-qon tomir tizimi kasallikning, gastrointestinal buzilish belgilarini yaxshilanganligi kuzatilggunga qadar davom ettirish maqsadga muvofiq hisoblanadi [47 -52].

Xulosalar. Shunday qilib, Orfan yoki Noyob (yetim) kasalliklarni erta tashxislash va dori terapiyasining yuqori narxi tufayli davolash nafaqat eng muhim iqtisodiy muammo, balki jiddiy aoratlardan va nogironlikning yuzaga kelishi sababli tibbiy va ijtimoiy muammolarni ham anglatadi.

Kasallik simptomlarining qonuniyatga ko'ra aniq yuzaga yuzaga kelishi davrining mavjud emasligi sababli o'z vaqtida tashxis qo'yish juda qiyin bo'lishi mumkin va bu esa ba'zida noto'g'ri tashxislarga olib keladi.

Fabri kasalligining tashxislash va davolash o'z vaqtida aniq yo'lga qo'ya olinsa erkak bemorlarda Fabri kasalligida taxminiy umr ko'rish davomiyligi 40-60 yil, kasal ayollarda esa 40-70 yilni tashkil etishi mumkin.

Biroq, bolalik davridagi bemorlarda Fabri kasalligini o'z vaqtida tashxislashda bir qator qiyinchiliklar mavjud bo'lib, ushbu qiyinchiliklar pediatrlarning ushbu kasallik haqida kam ma'lumotga ega bo'lishi bilan yanada kuchayib boradi. Bu esa o'z navbatida noyob nozologiyalar bo'yicha bilimlarni yangilashni talab qiladi va kelajakda ko'plab bemorlarga to'g'ri tashxislash va davolanishni o'z vaqtida boshlashda yordam beradi.



References:

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (с изм. и доп.). Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ, Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW;n=182956;req=doc>,
2. Волкова Наталья Сергеевна, Аксу Эльвина. Редкие (орфанные) заболевания: правовое регулирование в России и за рубежом. Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения № 4 — 2018. С.154-160. DOI: 10.12737/art.2018.4.20
3. Волкова Н. С., Путило Н. В., Цомартова Ф. В. и др. Орфанные заболевания и особые потребности граждан в лекарственном обеспечении // Право граждан на лекарственное обеспечение: монография / отв. ред. Н. В. Путило. М., 2017. С. 139—141.
4. Сура М. В., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Татаринцев А. П., Герасимова К. В. Анализ количества и объемов финансирования больных с редкими заболеваниями в РФ. Медицинские технологии оценка и выбор № 3. 2014.с.43-50.
5. Т.П. Васильева, Р.А. Зинченко, И.А. Комаров, Е.Ю. Красильникова, О.Ю. Александрова, О.Е. Коновалов, С.И. Куцев. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (4): 229–237.
6. Ахмедов А.А., Холбеков Ш.Т., Джулай Т.Е. Орфанные заболевания как медико-социальная проблема. Тверской медицинский журнал. 2020; 2: 59–64.
7. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018; 2 (1–1): 62–66.
8. Волкова Н.С., Аксу Э. Редкие (орфанные) заболевания: правовое регулирование в России и за рубежом. Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения. 2018; 71 (4): 154–160.
9. Чичерин Л.П., Прокофьева Я.А. Современные проблемы орфанных заболеваний. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2019; 1: 118–124.
10. Berry SA, Coughlin CR 2nd, McCandless S, McCarter R, Seminara J, Yudkoff M, LeMons C. Developing interactions with industry in rare diseases: lessons learned and continuing challenges. Genet. Med. 2020; 22 (1): 219–226.
11. A.N. Aripov, O.A. Aripov, L.L. Akhunjanova, A.O'. Nabiev, B.B. Muhammadjonov, Karimov Sh.B., & Khamroev T.T. (2022). Problems and relevance of early diagnosis and treatment of severe hereditary and acquired diseases in children. Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal, 2(07), 6–15. <https://doi.org/10.37547/medical-fmspj-02-07-02>
12. Кузенкова Л. М., Намазова-Баранова Л. С., Подклетнова Т. В., Геворкян А. К., Вашакмадзе Н. Д., Савостьянов К. В., Студеникин В. М., Пушков С. А. Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 341–348. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1369
13. Волгина С.В. Болезнь Фабри. Практическая медицина. № 7 (62). 2012 г. С.75-79.
14. Germain D.P. Fabry disease // Orphanet J. Rare Dis. 2010. Vol. 5. № 30.



15. 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. № 5. P. 550–555.
16. Karen, Julie K.; Hale, Elizabeth K.; Ma, Linglei (2005). "Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry disease)". *Dermatology Online Journal.* 11 (4): 8. doi:10.5070/D30TT696NJ.
17. Šimčíková D, Heneberg P (December 2019). "Refinement of evolutionary medicine predictions based on clinical evidence for the manifestations of Mendelian diseases". *Scientific Reports.* 9 (1): 18577. Bibcode:2019NatSR...918577S. doi:10.1038/s41598-019-54976-4. PMC 6901466.
18. James, Berger & Elston 2006, pp. [, page needed],
19. Lyon M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.) // *Nature.* 1961. Vol. 22. № 190. P. 372–373.
20. Eng C.M., Desnick R.J. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene // *Hum. Mutat.* 1994. Vol. 3. № 2. P. 103–111.
21. Ashton-Prolla P., Tong B., Shabbeer J. et al. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes // *J. Investig. Med.* 2000. Vol. 48. № 4. P. 227–235.
22. Knol I.E., Ausems M.G., Lindhout D. et al. Different phenotypic expression in relatives with fabry disease caused by a W226X mutation // *Am. J. Med. Genet.* 1999. Vol. 82. № 5. P. 436–439.
23. Elleder M., Bradova V., Smid F., Budesinsky M., Harzer K., Kustermann-Kuhn B., Ledvinova J., Belohlavek X., Kral V., Dora zi lova V. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* 1990; 417: 449–455. Doi: 10.1007/BF01606034.
24. Nakao S., Takenaka T., Maeda M., Kodama C., Tanaka A., Tahara M., Yoshida A., Kuriyama M., Hayashibe H., Sakuraba H., Tanaka H. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 288–293. Doi: 10.1056/NEJM199508033330504.
25. Nakao S., Kodama C., Takenaka T., Tanaka A., Yasumoto Y., Yoshi da A., Kanzaki T., Enriquez A. L., Eng C. M., Tanaka H., Tei C., Des nick R. J. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype. *Kidney Int.* 2003; 64: 801–807. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x.
26. Fabry disease | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program". rarediseases.info.nih.gov. Retrieved 17 April 2018.
27. Hoffmann, Bjoern; Beck, Michael; Sunder-Plassmann, Gere; Borsini, Walter; Ricci, Roberta; Mehta, Atul; FOS European, Investigators. (July 2007). "Nature and Prevalence of Pain in Fabry Disease and Its Response to Enzyme Replacement Therapy—A Retrospective Analysis From the Fabry Outcome Survey". *The Clinical Journal of Pain.* 23 (6): 535–542. doi:10.1097/AJP.0b013e318074c986.
28. Putko, Brendan N.; Wen, Kevin; Thompson, Richard B.; Mullen, John; Shanks, Miriam; Yogasundaram, Haran; Sergi, Consolato; Oudit, Gavin Y. (March 2015). "Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment". *Heart Failure Reviews.* 20 (2): 179–191. doi:10.1007/s10741-014-9452-9.



29. Akhtar, M. M.; Elliott, P. M. (16 June 2018). "Anderson-Fabry disease in heart failure". *Biophysical Reviews*. 10 (4): 1107–1119. doi:10.1007/s12551-018-0432-5.
30. Proceedings of the 24th Paediatric Rheumatology European Society Congress: Part two". *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 15 (Suppl 2): 65. 1 September 2017. doi:10.1186/s12969-017-0186-9.
31. Chew, E.; Ghosh, M.; McCulloch, C. (June 1982). "Amiodarone-induced cornea verticillata". *Canadian Journal of Ophthalmology*. 17 (3): 96–99.
32. Marchesoni, Cintia L.; Roa, Norma; Pardal, Ana María; Neumann, Pablo; Cáceres, Guillermo; Martínez, Pablo; Kisinovsky, Isaac; Bianchi, Silvia; Tarabuso, Ana Lía; Reisin, Ricardo C. (May 2010). "Misdiagnosis in Fabry disease". *The Journal of Pediatrics*. 156 (5): 828–31. doi:10.1016/j.jpeds.2010.02.012.
33. You are being redirected..." www.fabrydisease.org. Retrieved 13 December 2019.
34. Linthorst G. E., Vedder A. C., Aerts J. M., Hollak C. E. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin. Chim. Acta*. 2005; 353: 201–203. Doi: 10.1016/j.cccn.2004.10.019.
35. Kleijer W. J., Hussaarts-Odijk L. M., Sachs E. S., Jahoda M. G., Niermeijer M. F. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat. Diagn*. 1987; 7 (4): 283–287.
36. Hagège, Albert; Réant, Patricia; Habib, Gilbert; Damy, Thibaud; Barone-Rochette, Gilles; Soulat, Gilles; Donal, Erwan; Germain, Dominique P. (April 2019). "Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view". *Archives of Cardiovascular Diseases*. 112 (4): 278–287. doi:10.1016/j.acvd.2019.01.002.
37. Baig, S; Vijapurapu, R; Alharbi, F; Nordin, S; Kozor, R; Moon, J; Bembi, B; Geberhiwot, T; Steeds, R P (1 January 2019). "Diagnosis and treatment of the cardiovascular consequences of Fabry disease". *QJM: An International Journal of Medicine*. 112 (1): 3–9. doi:10.1093/qjmed/hcy120.
38. Deegan P. B., Baehner A. F., Barba Romero M. A., Hughes D. A., Kampmann C., Beck M. European FOS Investigators. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J. Med. Genet*. 2006; 43: 347–352.
39. Waldek S., Patel M. R., Banikazemi M., Lemay R., Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet. Med*. 2009; 11: 790–796.
40. 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.
41. Naleschinski D., Arning K., Baron R. Fabry disease - Pain doctors have to find the missing ones // *Pain.* — 2009. — Vol. 145. — P. 10- 11.
42. 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.
43. 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.



44. Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options // *Kidney Int. Suppl.* — 2008. — P. 29-32.
45. 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.
46. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372. — P. 1427-1435.
47. Palla A., Hegemann S., Widmer U., Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J. Neurol.* 2007; 254: 1433–1442.
48. Thofehrn S., Netto C., Cecchin C., Burin M., Matte U., Brusto lin S., Nunes A. C., Coelho J., Tsao M., Jardim L., Giugliani R., Bar ros E. J. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience. *Ren. Fail.* 2009; 31: 773–778.
49. Tondel C., Bostad L., Larsen K. K., Hirth A., Vikse B. E., Houge G., Svarstad E. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 137–148.
50. Caballero L., Climent V., Hernandez-Romero D., Quintanilla M. A., de la Morena G., Marin F. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17: 1679–1689.
51. Rozenfeld P. A., Fritz M., Blanco P., Gonzalez P., Rinaldi G. J. Myocardial alterations in the murine model of Fabry disease can be reversed by enzyme replacement therapy. *Can. J. Cardiol.* 2011; 27: 339–345.
52. Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A., Keshav S. Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1447–1453.