

Роль регистров в изучении редких заболеваний: Fabry Outcome Survey

Е.А. Тао, А.С. Моисеев, Н.М. Буланов, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева
Первого МГМУ им. И.М.
Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев, Москва,
119435, Россолимо,
11/5.
avt420034@gmail.com.

Для цитирования:
Тао Е.А., Моисеев А.С.,
Буланов Н.М., Моисеев
С.В. Роль регистров в
изучении редких заболе-
ваний: Fabry Outcome
Survey. Клин фармакол
тер 2023;32(3):56-62 [Тао
Е, Moiseev A, Bulanov N,
Moiseev S. The value of
registries in the study of
rare diseases: Fabry
Outcome Survey. Klini-
cheskaya farmakologiya i
terapiya = Clin Pharmacol
Ther 2023;32(3):56-62
(In Russ.)]. DOI 10.32756/
0869-5490-2023-3-56-62.

Проведение рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с орфанными заболеваниями — это сложная задача, учитывая ограниченное число потенциальных участников исследования, вариабельность клинических проявлений и течения болезни, трудности формирования однородных выборок пациентов. Регистры, представляющие собой проспективные наблюдательные исследования, позволяют проанализировать данные повседневной практики за длительный период и оценить естественное течение редких заболеваний и эффективность их лечения. В 2021 г. исполнилось 20 лет с момента организация международного многоцентрового наблюдательного регистра Fabry Outcome Survey (FOS), целью которого было изучение болезни Фабри (БФ) — X-сцепленной лизосомной болезни накопления, связанной с дефицитом лизосомного фермента α -галактозидазы А и характеризующейся накоплением сфинголипидов в клетках различных органов и тканей. В регистр FOS были включены 4484 пациента с БФ, наблюдавшихся в 144 клинических центрах в 26 странах. Анализ данных FOS подтвердил эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии (ФЗТ) агалсидазой альфа и ее благоприятное влияние на течение заболевания и смертность, а также показал преимущества раннего лечения агалсидазой альфа для замедления прогрессирования гипертрофии левого желудочка и ухудшения функции почек при БФ.

Ключевые слова. Орфанные болезни, регистры, болезнь Фабри, Fabry Outcome Survey, ферментозаместительная терапия, агалсидаза альфа.

В Российской Федерации редкими (орфанными) считают заболевания, распространенность которых в

популяции составляет менее 1:10 000 населения. Соответственно, общее число таких пациентов может исчисляться даже не тысячами, а сотнями или десятками человек. Тем не менее, в последние десятилетия разрабатываются лекарственные препараты (их называют орфанными), способные изменить естественное течение редких заболеваний. Изучение их эффективности и безопасности представляет сложную задачу, учитывая ограниченное количество потенциальных участников рандомизированных контролируемых исследований и трудности формирования достаточно однородной выборки пациентов. В относительно непродолжительных и небольших по объему контролируемых клинических исследованиях можно изучить влияние патогенетической терапии на отдельные клинические проявления и/или лабораторные маркеры, если таковые существуют, однако собранных данных обычно недостаточно для оценки возможного эффекта лечения на отдаленные исходы, особенно при заболеваниях, характеризующихся вариабельным клиническим течением.

В связи с этим все большее значение при редких заболеваниях приобретают международные проспективные регистры, позволяющие значительно расширить объем информации об эффективности (в том числе в профилактике неблагоприятных исходов) и безопасности длительной терапии в реальной клинической практике у большого количества пациентов. Данные регистров могут быть использованы и для анализа возможных вариантов течения редких заболеваний, особенностей клинических проявлений и эффективности терапии в различных выборках пациентов, роли возможных предикторов развития осложнений, значения новых

методов диагностики и т.п.

Примером такого международного многоцентрового регистра является Fabry Outcome Survey (FOS), который был создан в 2021 году с целью изучения болезни Фабри (БФ), получения долгосрочных данных об эффективности и безопасности ферментозаместительной терапии (ФЗТ) агалсидазой альфа и улучшение тактики ведения пациентов с этим заболеванием [1]. За 20 лет в наблюдательное исследование, в котором принимали участие 144 центра в 26 странах, в том числе в России, были включены 4484 пациента с БФ, а на основании полученных данных были опубликованы более 60 работ, посвященных различным аспектам этого заболевания. Первоначально в регистр включали только пациентов с БФ, получавших агалсидазу альфа (Реплагал) – рекомбинантный препарат α -галактозидазы А, разработанный компанией Shire Human Genetic Therapies AB (входит в группу компаний Takeda), однако позднее была принята поправка к протоколу, допускающая набор пациентов, которым проводилась терапия и другими патогенетическими средствами.

Клинические проявления болезни Фабри

БФ – это орфанное генетическое заболевание с X-сцепленным типом наследования, которое относится к лизосомным болезням накопления. Развивается в результате мутаций гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме, дефицита лизосомного фермента α -галактозидазы А и накопления гликофинголипидов в клетках различных органов и тканей. За последние 9 лет в клинике им. Е.М. Тареева Сеченовского Университета были обследованы более 200 взрослых пациентов с БФ [2], а в целом в нашей стране зарегистрировано примерно 350 случаев этого заболевания.

Первые симптомы БФ появляются в детском или подростковом возрасте и включают в себя ангиокератомы, нейропатическую боль в кистях и стопах, сниженное потоотделение, а также желудочно-кишечные нарушения, изменения со стороны органа зрения и лимфаденопатии. В старшем возрасте (обычно после 20–30 лет) развивается поражение почек (альбуминурия/протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ), сердца (гипертрофия левого желудочка) и головного мозга (очаговые изменения на магнитно-резонансной томографии – МРТ, транзиторные ишемические атаки, инсульт). У женщин мутантный ген *GLA*, расположенный на X-хромосоме, находится в гетерозиготном состоянии, поэтому у пациенток с БФ заболевание проявляется позднее и в целом характеризуется более благоприятным течением, чем у мужчин, что однако не исключает возможность развития неблагоприятных исходов у женщин. В нашем исследовании различные осложнения были зарегистрированы в возрасте от 34 до 58 лет (медиана 44,0 лет) у 25,0% из 72 пациенток с БФ. Ведущими в их структуре были фибрилляция предсердий и инсульт, реже отмечалось прогрессирование хронической болезни почек, потребовавшее заместительной почечной терапии [3].

По данным анализа клинических проявлений у 366 пациентов с БФ, включенных в регистр FOS (средний возраст на момент включения в регистр 35,5 лет у мужчин и 41,4 года у женщин), частота нейропатической боли составила 76% у мужчин и 64% у женщин, а средний возраст на момент появления акропарестезий – 9,4 и 16,9 лет, соответственно [4]. Ангиокератомы определялись у 78% мужчин и 50% женщин и появлялись в среднем возрасте 17,9 и 29,1 лет, соответственно. Исследование продемонстрировало высокую частоту поражения органов-мишеней у взрослых пациентов с БФ. Протеинурия наблюдалась у 44% мужчин и 33% женщин, терминальная хроническая почечная недостаточность – у 17% и 1%, соответственно, гипертрофия левого желудочка – у 46% и 28%, нарушения мозгового кровообращения – у 12% и 27%. Нередкими симптомами были также шум в ушах и нарушения слуха (57% мужчин и 47% женщин), боли в животе и диарея (55% и 50%), утомляемость (24% и 28%). У большинства пациентов выявлено поражение нескольких органов, причем с возрастом количество вовлеченных систем прогрессивно увеличилось и к 50–60 годам достигло в среднем 9,5 (от 5 до 13) у мужчин и 6,0 (от 1 до 12) у женщин.

Возраст и причина смерти были указаны у 66 больных родственников (42 мужчины и 24 женщины) пациентов, включенных в регистр. Средний возраст на момент смерти составил $45,5 \pm 12,6$ лет у мужчин и $55,4 \pm 14,9$ лет у женщин. Мужчины чаще всего умирали от осложнений терминальной хронической почечной недостаточности, женщины – от сердечно-сосудистых причин. Следует отметить, что в последнее десятилетие сердечно-сосудистые заболевания преобладают в структуре причин смертности не только у женщин, но и мужчин [5].

При БФ часто поражается орган зрения [6,7]. Наиболее характерный признак – вихревидная кератопатия, которую считают одним из клинических критериев диагностики заболевания. Кроме того, могут быть выявлены извилистость сосудов конъюнктивы/сетчатки и задняя катаракта. Изменения со стороны органа зрения нередко определяются у детей с БФ, что свидетельствует об их возможной диагностической ценности в этой возрастной группе.

Для оценки тяжести БФ разработан модифицированный индекс FOS-MSSI, который состоит из 4 разделов, отражающих выраженность общих, неврологических, сердечно-сосудистых и почечных проявлений заболевания [8]. На основании суммарного индекса степень тяжести БФ оценивают как легкую (≤ 18 баллов), среднюю (19–38) и тяжелую (> 38).

Диагностика болезни Фабри

Хотя первые симптомы БФ, появляющиеся в детском или подростковом возрасте, прежде всего нейропатическая боль (жгучие боли в кистях и стопах, которые обычно возникают в жаркую погоду, при повышении температуры тела и/или после физической нагрузки), ангиокератомы и вихревидная кератопатия (клинически

не проявляется, но может быть выявлена при осмотре с щелевой лампой), достаточно специфичны для этого заболевания, тем не менее, диагноз БФ обычно устанавливается с большим опозданием (нередко 20 лет и более). При анализе данных 598 пациентов с БФ, включенных в FOS в 2001-2006 и 2007-2013 гг., не было выявлено значительного уменьшения срока между дебютом симптомов и установлением диагноза, хотя медиана длительности интервала между установлением диагноза и началом лечения сократилась приблизительно на 1 год у детей и на 0,9 года у взрослых [9].

Наши данные свидетельствуют о том, что российские врачи также плохо осведомлены о БФ. Так, у 150 взрослых пациентов с БФ медиана срока от появления первых симптомов до установления диагноза была практически одинаковой у мужчин и женщин и составила около 20 лет [2]. Только у 8,0% из 150 пациентов диагноз был установлен в детском или подростковом возрасте, хотя у 87,3% больных наблюдался классический фенотип БФ, характеризовавшийся наличием типичных ранних симптомов. Более того, у двух третей пациентов БФ была диагностирована в результате семейного скрининга, т.е. молекулярно-генетического обследования родственников пробандов.

Данные FOS показали, что первые симптомы БФ нередко ошибочно трактуются как проявления ревматологических и других заболеваний. Так, те или иные ревматологические заболевания, включая ревматическую лихорадку, артрит, дерматомиозит и др., первоначально предполагали примерно у 20% пациентов, включенных в регистр [4], а в российской выборке частота ревматологических диагнозов достигла 26% [10]. В части случаев диагностические ошибки могут быть связаны с трудностями дифференциальной диагностики болевого синдрома у ребенка (нейропатия или боль в суставах). Однако необходимо учитывать, что при БФ могут наблюдаться и истинные боли в суставах, эпизоды необъяснимого повышения температуры тела и повышения содержания лабораторных маркеров воспаления.

Для подтверждения диагноза БФ измеряют активность α -галактозидазы А и содержание глоботриозилсфингозина (LysoGL3) в сухих пятнах крови и проводят молекулярно-генетическое исследование. Снижение или практически полное отсутствие активности лизосомного фермента – высокоинформативный диагностический признак у мужчин с классическим фенотипом БФ, однако содержание фермента остается нормальным или незначительно сниженным примерно у половины женщин, страдающих этим заболеванием [4], а также у пациентов с так называемым “поздним” фенотипом, который проявляется в старшем возрасте (часто поражением одного органа, например, сердца) и характеризуется отсутствием ранних симптомов в детском или подростковом возрасте. Наличие мутации гена *GLA* достаточно для подтверждения диагноза у родственников пробандов с определенной БФ, однако у индексных пациентов результаты молекулярно-генетического исследования необходимо интерпретировать с

учетом клинических проявлений или данных гистологического исследования (например, биоптата почки или миокарда), так как количество известных вариантов гена *GLA* сегодня превышает 1000, а клиническое значение многих мутаций остается неясным.

Эффективность агалсидазы альфа при болезни Фабри

Большое число исследований, проводившихся в рамках FOS, было посвящено изучению эффективности длительной ФЗТ у пациентов с БФ. В одном из первых таких исследований был продемонстрирован сопоставимый ответ на лечение агалсидазой альфа у 78 женщин и 172 мужчин, продолжавших терапию в течение по крайней мере 4 лет [11]. Динамика различных клинических симптомов, структуры и функции сердца и функции почек была сходной у пациентов двух групп. При этом у женщин было выявлено статистически значимое снижение индекса массы миокарда левого желудочка, в то время как у мужчин он оставался стабильным. Полученные данные свидетельствуют о том, что ФЗТ должна быть одинаково доступна пациентам с БФ независимо от пола. Следует отметить, что в России ФЗТ женщинам рекомендуют начинать при наличии симптомов, таких как нейропатическая боль, ухудшающих качество жизни, и/или признаков поражения органов-мишеней (альбуминурия, снижение СКФ, гипертрофия миокарда, очаговые изменения на МРТ головного мозга, инсульт в анамнезе), в то время как у пациентов мужского пола лечение следует назначать сразу после установления диагноза [12]. Результаты нашего исследования также показали, что длительная ФЗТ (медиана около 5 лет) может вызвать регресс гипертрофии левого желудочка у пациентов с БФ, причем мы наблюдали достоверное снижение индекса массы миокарда не только у женщин, но и мужчин [13].

Из клинических исследований агалсидазы альфа исключали беременных женщин, однако данные FOS свидетельствуют о безопасности ФЗТ во время беременности. В регистре зарегистрированы 23 случая беременности у 21 женщины, получавшей агалсидазу альфа [14]. В 91% случаев беременность завершилась рождением здорового ребенка. Случаев спонтанных аборт на фоне ФЗТ не было. Сходными были исходы 75 беременностей у 52 женщин с БФ, не получавших лечения. Беременность и роды не оказывали неблагоприятного влияния на показатели функции почек и сердца.

Одним из основных симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов БФ, является нейропатическая боль в кистях и стопах (акропарестезии), которая наблюдается у большинства мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием. В. Hoffmann и соавт. выявили уменьшение нейропатической боли у пациентов с БФ через 12 мес после начала лечения агалсидазой альфа. Этот эффект сохранялся через 24 мес и сопровождался статистически значимым улучшением качества жизни, которое оценивали с помощью вопросника EQ-5D [15].

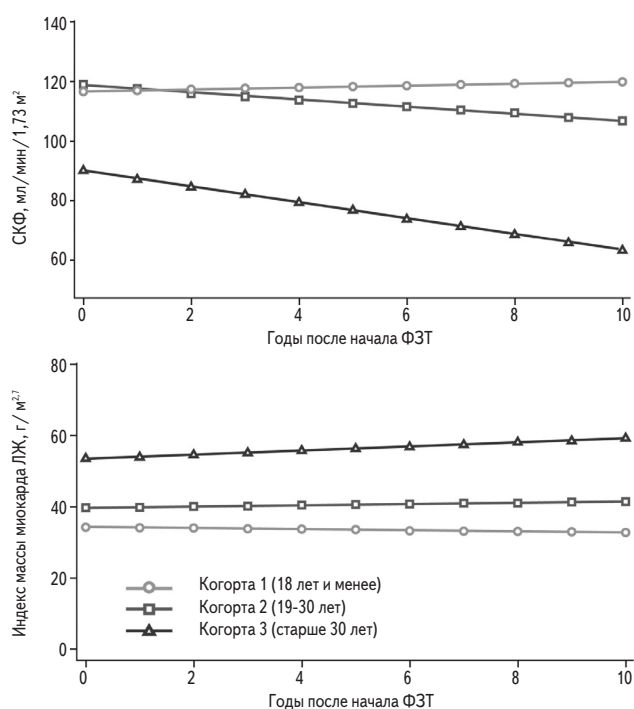


Рис. 1. Расчетные линии регрессии для СКФ и индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) в трех когортах, выделенных в зависимости от возраста на момент начала ФЗТ [19]

По данным FOS, частота желудочно-кишечных симптомов у 342 пациентов с БФ составила в целом 52%. Чаще всего встречались боль в животе и диарея, реже — запор и тошнота/рвота [16]. В результате лечения агалсидазой альфа через 12 мес было отмечено снижение частоты желудочно-кишечных нарушений, которое достигло статистической значимости у мужчин и детей.

Результаты длительных исследований подтвердили, что ФЗТ у взрослых пациентов с БФ останавливает или замедляет ухудшение функции почек и нарастание гипертрофии миокарда и увеличивает продолжительность жизни. М. Векс и соавт. проанализировали результаты лечения агалсидазой альфа в течение в среднем 5 лет у 740 пациентов [17]. У мужчин с исходно сниженной функцией почек (расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) ежегодный темп снижения СКФ составил $2,86 \pm 0,53$ мл/мин/1,73 м², в то время как без лечения в опубликованном ранее исследовании СКФ снижалась на $6,8 \pm 1,5$ мл/мин/1,73 м² в год. Индекс массы миокарда левого желудочка на фоне лечения увеличивался всего на $0,33 \pm 0,10$ г/м².⁷ в год у мужчин и на $0,48 \pm 0,09$ г/м².⁷ у женщин, а без лечения — на $4,07 \pm 1,03$ и $2,31 \pm 0,81$ г/м².⁷ в год, соответственно. Медиана расчетной выживаемости у мужчин в результате лечения повысилась с 60 до 78 лет.

Сходные результаты были получены и в более длительных исследованиях. U. Ramaswami и соавт. изучали

влияние 10-летней ФЗТ агалсидазой альфа на функцию почек и массу миокарда левого желудочка у 152 и 69 взрослых пациентов с БФ, соответственно [18]. У женщин с исходно нормальной или сниженной функцией почек (расчетная СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или <60 мл/мин/1,73 м², соответственно) СКФ в течение 10 лет оставалась стабильной (медиана снижения этого показателя составила 0,55 и 0,14 мл/мин/1,73 м² в год, соответственно), в то время как у мужчин отмечалось умеренное снижение СКФ, которое было несколько более выраженным при наличии исходного нарушения функции почек (на 1,99 и 2,79 мл/мин/1,73 м² в год, соответственно). При анализе динамики этого показателя следует учитывать, что у взрослых людей с возрастом наблюдается физиологическое снижение СКФ примерно на 1 мл/мин/1,73 м² в год. У женщин и мужчин с нормальной массой миокарда левого желудочка она в течение 10 лет практически не изменилась (медиана увеличения индекса массы миокарда левого желудочка составляла 0,52 и 0,57 г/м².⁷ в год, соответственно), в то время как при наличии исходной гипертрофии миокарда левого желудочка отмечалась тенденция к постепенному нарастанию индекса его массы (на 1,51 и 0,87 г/м².⁷ в год, соответственно). Хотя в исследовании отсутствовала контрольная группа пациентов, полученные данные указывают на то, что ФЗТ агалсидазой стабилизирует функцию почек и замедляет развитие гипертрофии левого желудочка у пациентов с БФ. Эффект ФЗТ на изученные показатели был более выраженным, когда лечение начинали до появления необратимых изменений почек и сердца.

Как указано выше, в российских рекомендациях ФЗТ у пациентов мужского пола предлагается начинать сразу после установления диагноза [12]. Обоснованность раннего лечения подтверждают данные исследования R. Parini и соавт., оценивших результаты ФЗТ у 560 пациента мужского пола с БФ в зависимости от возраста, в котором начинали терапию агалсидазой альфа (<18 лет — первая когорта, 19-30 лет — вторая когорта и >30 лет — третья когорта) [19]. Длительность ФЗТ в трех когортах составила в среднем 6,3, 8,6 и 7,9 лет, соответственно. В первой когорте расчетная СКФ, протеинурия и индекс массы миокарда левого желудочка существенно не изменились во время лечения (рис. 1). Во второй когорте протеинурия и индекс массы миокарда левого желудочка оставались стабильными, в то время как расчетная СКФ снижалась в среднем на 1,12 мл/мин/1,73 м² в год ($p < 0,001$). В третьей когорте было выявлено более быстрое снижение расчетной СКФ на 2,60 мл/мин/1,73 м² в год ($p < 0,001$), а также нарастание протеинурии (на 34,10 мг/сут в год; $p < 0,001$) и индекса массы миокарда левого желудочка (на 0,59 г/м².⁷; $p = 0,001$). Полученные данные не опровергают эффективность ФЗТ у взрослых пациентов с БФ, однако подтверждают пользу более раннего лечения, когда у пациента еще отсутствуют необратимые изменения почек и сердца, которые неизбежно нарастают по мере накопления гликофинголипидов в органах-мишенях.

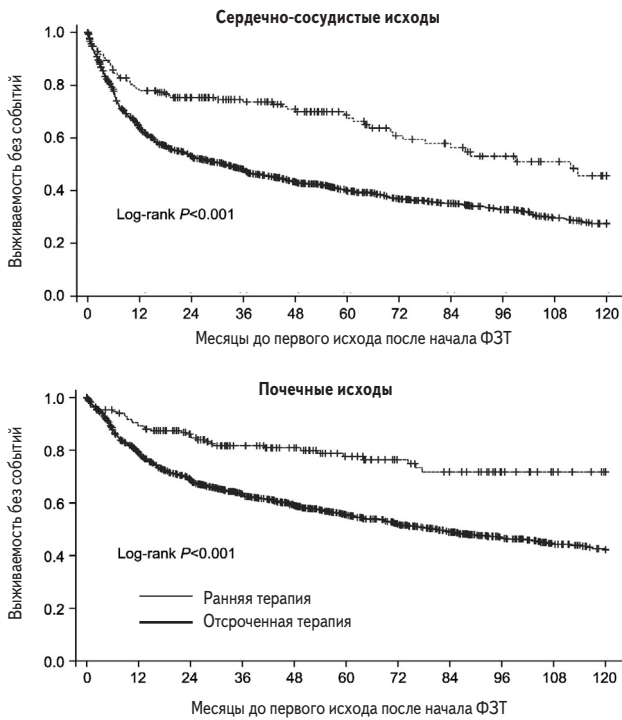


Рис. 2. Вероятность отсутствия сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов, начавших ФЗТ в течение менее 24 мес (ранняя) или 24 мес и более (отсроченная) после появления симптомов [23]

Интерпретировать результаты этого исследования сложно в связи с отсутствием контрольных групп пациентов того же возраста, не получавших лечения агалсидозой альфа, однако в качестве ориентира могут быть использованы данные опубликованных исследований, в которых изучалось естественное течение БФ. В одном из таких исследований R. Schiffmann и соавт. показали, что у мужчин с БФ в возрасте, соответствовавшем такому же возрасту пациентов в когортах 2 и 3, темп снижения СКФ без лечения составил 2,93 и 3,85 мл/мин/1,73 м² в год, соответственно [20], т.е. был существенно выше, чем в исследовании R. Parini и соавт. (1,12 и 2,60 мл/мин/1,73 м² в год, соответственно). Сходные данные были получены и при сравнении динамики индекса массы миокарда левого желудочка в настоящем и предыдущих исследованиях [21].

Нефропатия — это одно из основных проявлений БФ, которое обычно развивается раньше, чем поражение других органов-мишеней. Протеинурия и/или снижение СКФ являются предикторами более быстрого дальнейшего ухудшения функции почек и одновременно ассоциируются с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (кардиоренальный синдром). S. Fegiozzi и соавт. сравнивали риск развития почечных (диализ, трансплантация почки или хроническая почечная недостаточность) и сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка, сердечная

недостаточность, нарушения ритма и проводимости и операции на сердца) осложнений на фоне ФЗТ агалсидозой альфа у 433 пациентов с исходной СКФ <90 мл/мин/1,73 м² и 660 пациентов с нормальной функцией почек [22]. При регрессионном анализе у пациентов с нарушенной функцией почек было выявлено достоверное увеличение риска как почечных (отношение рисков 5,88; 95% доверительный интервал 2,73-12,68; $p < 0,001$), так и сердечно-сосудистых исходов (отношение рисков 1,33; 95% доверительный интервал 1,04-1,70; $p = 0,021$) осложнений по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией почек. Авторы также проанализировали влияние исходной гипертрофии левого желудочка на течение БФ у 560 пациентов. Исходное увеличение индекса массы миокарда левого желудочка сопровождалось нарастанием риска сердечно-сосудистых осложнений (отношение рисков 1,57; 95% доверительный интервал 1,21-2,05; $p < 0,001$) по сравнению с таковым у пациентов, у которых гипертрофия миокарда до начала ФЗТ отсутствовала. У пациентов с гипертрофией левого желудочка была также отмечена тенденция к увеличению риска почечных исходов, однако она не достигла статистической значимости (отношение рисков 1,90; 95% доверительный интервал 0,94-3,85; $p = 0,074$). Результаты этого исследования подтвердили взаимосвязь между поражением почек и сердечно-сосудистыми осложнениями при БФ. Полученные данные указывают на важность своевременного назначения ФЗТ до развития выраженной гипертрофии левого желудочка и/или почечной недостаточности, которые ассоциируются с повышенным риском неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов заболевания.

Даже при наличии определенных показаний к ФЗТ у пациентов с БФ патогенетическую терапию не всегда начинают сразу после установления диагноза. D. Hughes и соавт. изучали эффективность ФЗТ агалсидозой альфа в зависимости от срока ее назначения после появления симптомов ($n = 1374$) или установления диагноза ($n = 2051$) [23]. В обоих случаях выделяли раннюю и позднюю ФЗТ, начатую, соответственно, в течение <24 мес или ≥ 24 мес после возникновения первых проявлений или установления диагноза. С помощью многофакторной модели Кокса авторы анализировали различные почечные и сердечно-сосудистые исходы, зарегистрированные в FOS, в течение 120 мес после назначения агалсидазы альфа. При многофакторном анализе вносили поправку на возраст, пол, наличие сердечно-сосудистых или почечных осложнений в анамнезе и риск их развития. Ранняя ФЗТ, начатая в течение первых 24 мес после появления симптомов, привела к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых (отношение рисков 0,62; $p < 0,001$) и почечных исходов (отношение рисков 0,57; $p = 0,001$) по сравнению с поздней терапией (рис. 2). При оценке результатов ФЗТ в зависимости от срока ее назначения после установления диагноза были получены сходные данные, хотя разница между группами была менее

значительной. В многофакторной модели было выявлено статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистых исходов (отношение рисков 0,83; $p=0,003$) на фоне ранней терапии по сравнению с более поздним назначением агалсидазы альфа. Снижение риска почечных исходов у пациентов, получавших раннюю ФЗТ, было достоверным в однофакторной модели ($p=0,018$), однако статистическая значимость утрачивалась при многофакторном анализе. Таким образом, ФЗТ агалсидазой альфа лучше всего начинать в течение короткого срока после появления симптомов, что позволяет значительно снизить риск неблагоприятных исходов по сравнению с более поздней терапией. Преимущество ранней ФЗТ определялось и при анализе ее эффективности в зависимости от срока назначения агалсидазы альфа после установления диагноза БФ.

Заключение

Данные FOS, собранные за последние 20 лет, расширили наши представления о клинической картине и естественном течении БФ. Результаты исследований, проводившихся в рамках регистра, подтвердили эффективность длительной ФЗТ агалсидазой альфа, которая оказывала благоприятное влияние не только на отдельные проявления заболевания, такие как нейропатическая боль или желудочно-кишечные нарушения, но и снижала риск прогрессирования БФ и развития неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов. Польза ФЗТ была более значительной в случае более раннего ее назначения, когда у пациента еще отсутствуют необратимые изменения органов-мишеней.

Конфликт интересов: А.С. Моисеев, Е.А. Тао, Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях при поддержке компании Takeda, С.В. Моисеев — при поддержке компаний Sanofi и Takeda.

- Clarke JT, Giugliani R, Sunder-Plassmann G, et al. FOS investigators. Impact of measures to enhance the value of observational surveys in rare diseases: the Fabry Outcome Survey (FOS). *Value Health* 2011;14(6):862–6.
- Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):43–51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):43–51 (In Russ.)].
- Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри у женщин: особенности клинического течения, исходы и показания к ферментозаместительной терапии. *Клин фармакол тер* 2023;23(2):27–31 [Moiseev S, Bulanov N, Moiseev A, et al. Fabry disease in female patients: clinical features, outcomes and indications for enzyme replacement therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):27–31 (In Russ.)].
- Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34(3):236–42.
- Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS — Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009;46(8):548–52.
- Kalkum G, Pitz S, Karabul N, Beck et al. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmol* 2016;16:202.
- Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):210–4.
- Hughes DA, Ramaswami U, Barba Romero M, Deegan P. FOS investigators: age adjusting severity scores for Anderson—Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010;101(2-3):219–27.
- Reisin R, Perrin A, Garcha-Pavna P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int J Clin Pract* 2017;71(1):12914.
- Moiseev S, Karovaikina E, Novikov PI, et al. What rheumatologist should know about Fabry disease. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):e71.
- Hughes DA, Barba Romero M, Hollak CE, et al. Response of women with Fabry

- disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS—the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab* 2011;103(3):207–14.
- Болезнь Фабри. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2019.
 - Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(4):28–34. [Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):28–34 (In Russ.)].
 - Hughes D, Romero M-зB, Gurevich A, et al. Menarche, menopause, and pregnancy data in untreated females and females treated with agalsidase alfa in the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab* 2018;123(2):67.
 - Hoffmann B, de Lorenzo AG, Mehta A, et al. FOS European Investigators. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*. 2005;42(3):247–52.
 - 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(12):1447–53.
 - Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Fabry Outcome Survey Study Group. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015;3:21–7.
 - Ramaswami U, Beck M, Hughes D, et al. FOS Study Group. Cardio-renal outcomes with long-term agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a 10-year Fabry Outcome Survey (FOS) analysis. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:3705–15.
 - Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, et al. FOS Study Group. Analysis of renal and cardiac outcomes in male participants in the Fabry Outcome Survey starting agalsidase alfa enzyme replacement therapy before and after 18 years of age. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:2149–5.
 - Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2102–11.
 - Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and non classical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(5):1631–41.
 - Feriozzi S, Linhart A, Ramaswami U, et al. Fabry Outcome Survey Study Group. Effects of baseline left ventricular hypertrophy and decreased renal function on cardiovascular and renal outcomes in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa: a Fabry Outcome Survey study. *Clin Ther* 2020;42(12):2321–30.
 - Hughes D, Linhart A, Gurevich A, et al. Prompt agalsidase alfa therapy initiation is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in a Fabry Outcome Survey analysis. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:3561–72.

The value of registries in the study of rare diseases: Fabry Outcome Survey

E. Tao, A. Moiseev, N. Bulanov, S. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Randomized controlled clinical trials are frequently hardly feasible in patients with orphan disorders given the limited number of potential participants and variability of clinical manifestations and the course of disease. Registry data, particularly for rare diseases, provide additional information regarding long-term treatment effectiveness and safety. The year 2021 marked the 20th anniversary of the Fabry Outcome Survey (FOS), an international, multicenter, observational registry (NCT03289065). The aim of FOS was to study Fabry disease, an X-linked lysosomal storage disorder caused by mutations in the galactosidase alpha (*GLA*) gene that result in reduced or absent α -galactosidase A activity and sphingolipids accumulation in the various tissues. As of January 2021, 4484 patients with Fabry disease have been enrolled in FOS from 144 centers across 26 countries. Analyses of FOS data has confirmed the efficacy and safety of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa and its favorable impact on the course of Fabry disease and mortality. FOS data have also shown the advantages of prompt treatment that was more effective in prevention of cardiovascular and renal events

regardless of type of disease.

Key words. *Orphan diseases, Fabry disease, registries, Fabry Outcome Survey, enzyme replacement therapy, agalsidase alfa.*

Conflict of interest: N. Bulanov, A. Moiseev and E. Tao declared lecture fees from Takeda, S. Moiseev from Takeda and Sanofi.

Correspondence to: E. Tao. Rossolimo 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Tao E, Moiseev A, Bulanov N, Moiseev S. The value of registries in the study of rare diseases: Fabry Outcome Survey. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):56-62 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-56-62.