

## Индекс стабилизации Фабри (FASTEX): инновационный инструмент для оценки клинической стабилизации при болезни Фабри\*

Renzo Mignani<sup>1</sup>, Federico Pieruzzi<sup>2</sup>, Francesco Berri<sup>3</sup>, Alessandro Burlina<sup>4</sup>, Benito Chinea<sup>3</sup>,  
Maurizio Gallieni<sup>5</sup>, Maurizio Pieroni<sup>6</sup>, Alessandro Salvati<sup>7</sup>, Marco Spada<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Nephrology and Dialysis Department, Infermi Hospital, Viale Settembrini; 2, 47900 Rimini, Italy;

<sup>2</sup>Department of Health Sciences, University of Milano-Bicocca and Nephrology Unit, San Gerardo Hospital,  
Via Giambattista Pergolesi; 33, 20052 Monza, Italy;

<sup>3</sup>Statistic department Ibis Informatica, Via Carlo D'Adda; 8, 20143 Milano, Italy;

<sup>4</sup>Neurological Unit, Department of Internal Medicine, St Bassano Hospital, Via Dei Lotti; 40, 36061 Bassano del Grappa, Italy;

<sup>5</sup>Nephrology and Dialysis Unit, San Carlo Borromeo Hospital, Department of Biomedical and Clinical Sciences "Luigi Sacco",  
University of Milano, Via Pio II; 3, 20153 Milano, Italy;

<sup>6</sup>Cardiovascular Department, San Donato Hospital, Via Curtatone; 54, 52100 Arezzo, Italy;

<sup>7</sup>Department of Neurological and Movement Sciences, University of Verona, Piazzale Ludovico Antonio Scuro; 10, 37134 Verona, Italy;

<sup>8</sup>Department of Pediatrics, University of Torino, Piazza Polonia; 94, 10126 Torino, Italy

**Контакты:** Renzo Mignani [renzo.mignani@auslromagna.it](mailto:renzo.mignani@auslromagna.it)

На сегодняшний день предложены 2 системы количественной оценки бремени гликогеноста с дефицитом  $\alpha$ -галактозидазы: индекс оценки степени тяжести Майнца (MSSI) и система балльной оценки тяжести болезни Фабри (DS3). Сделана попытка разработать динамическую математическую модель FASTEX (от англ. Fabry STabilization indEX, индекс стабилизации Фабри) для оценки клинической стабильности состояния. Мультидисциплинарная группа экспертов по болезни Фабри впервые предложила новую шкалу оценки тяжести заболевания по предварительной оценке (от англ. raw score, RS), основанную на 3 доменах (домен нервной системы (боль, цереброваскулярные события), почечный домен (протеинурия, скорость клубочковой фильтрации), сердечный домен (параметры эхокардиографии, электрокардиографии и степень сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации)) с небольшим числом пунктов в каждом из них и оценкой клинической стабильности во времени. RS протестирована на 28 пациентах (15 мужчин и 13 женщин) с классической формой болезни Фабри. Получена сильная корреляционная связь предложенной оценки RS и взвешенной оценки (от англ. weighted score, WS) с DS3 и MSSI ( $r^2 = 0,914; 0,949; 0,910$  и  $0,938$  соответственно). Для уточнения RS была рассчитана WS, выражаемая в процентах. WS была основана на относительной клинической значимости каждого пункта в пределах домена, при этом группа экспертов согласовывала присвоение разного веса клинического вреда конкретной системе органов. Для определения динамики тяжести заболевания RS была повторно определена через 1 год. Группа экспертов согласилась с пороговым ограничением в 20 % от исходного уровня в качестве клинической WS для определения клинической стабильности. Модель FASTEX показала хорошую корреляцию с клинической оценкой и клиническим изменением на протяжении времени у всех пациентов.

**Ключевые слова:**  $\alpha$ -галактозидаза А, дефицит  $\alpha$ -галактозидазы А, прогрессирование заболевания, стабилизация заболевания, болезнь Фабри, показатели дисфункции органов

### Введение

Болезнь Фабри относится к лизосомным болезням накопления, вызванным дефицитом фермента  $\alpha$ -галактозидазы А, который кодируется геном *GLA*, расположенным на локусе X-хромосомы Xq21.3–q22. Дефицит фермента приводит к накоплению глико-сфинголипидов, преимущественно глоботриаозилцерамида (GL-3), в различных клетках и тканях [1, 2], что вызывает комплекс осложнений, включая поражения кожи, периферических нервов, инсульт, аритмию, кардиомиопатию и почечную недостаточность [2]. Кли-

нические признаки и симптомы могут присутствовать в детстве. К наиболее ранним проявлениям классической формы болезни Фабри относятся болезненная периферическая акропарестезия и ангиокератомы [3]. С возрастом прогрессирующее повреждение жизненно важных органов может привести к органной недостаточности [2]. Конечная стадия почечной недостаточности и угрожающие жизни сердечно-сосудистые или цереброваскулярные осложнения значительно сокращают продолжительность жизни [4, 5]. «Сердечный вариант» был зарегистрирован у пациентов с преимущественным

\* Публикуется на основании статьи: Mignani R., Pieruzzi F., Berri F. et al. Fabry STabilization indEX (FASTEX): an innovative tool for the assessment of clinical stabilization in Fabry disease. Clin Kidney J 2016;9(5):739–47. DOI: 10.1093/ckj/sfw082. PMID: 27679722. С разрешения редакции.

или исключительным поражением сердца [6, 7]. У женщин с болезнью Фабри могут развиваться признаки в диапазоне от полного бессимптомного течения до тяжелых клинических проявлений, сходных с классической болезнью Фабри у мужчин [8, 9]. Клиническая вариабельность у женщин частично объясняется случайной инактивацией (лионизацией) X-хромосомы [10]. В связи с этим у мужчин и женщин с болезнью Фабри обязательными являются оценка признаков и симптомов заболевания, а также мониторинг любых изменений состояния с течением времени [11]. Лечение болезни Фабри основывается главным образом на ферментной заместительной терапии (ФЗТ) с применением агалтидазы- $\alpha$  или агалтидазы- $\beta$ . ФЗТ наиболее эффективна, если она проводится на ранней стадии развития заболевания [12]. Чем позже начато лечение, тем меньше вероятность остановить прогрессирование заболевания. Возможность адекватной оценки степени поражения и/или стабилизации течения болезни является важной задачей [13].

Для оценки тяжести болезни Фабри в Европе были валидированы 2 системы: индекс оценки степени тяжести Майнца (MSSI) [14] и система балльной оценки тяжести болезни Фабри (DS3) [15]. Также предложен прогностический индекс оценки естественного течения заболевания и прогноза у конкретного пациента [16]. Эти инструменты определяют показатель тяжести болезни в выбранный момент времени, т.е. предоставляют «моментальный снимок» клинического статуса конкретного пациента, но не позволяют оценить динамику клинического течения. Сегодня не существует инструментов для оценки клинической стабильности пациента с болезнью Фабри, в то время как она является крайне важным аспектом в терапии таких больных. Клиническая стабильность пациентов, получающих лечение, свидетельствует об эффективности ФЗТ, а изменение стабильного состояния у лиц, не получающих лечение, помогает решить вопрос об инициировании ФЗТ. Для объективной оценки стабильности состояния пациента с болезнью Фабри в динамике разработана математическая модель индекса стабилизации Фабри — FASTEX (FABry STabilization indEX).

#### **Материалы и методы, использованные для разработки шкалы оценки необработанных данных, взвешенной оценки и FASTEX**

**Предварительный консенсус по шкале оценки необработанных данных.** Во время 1-го совещания в феврале 2014 г. были выявлены релевантные домены Фабри с использованием «техники номинальной группы» (NGT) формирования консенсуса [17]. Консенсус определил шкалу оценки предварительных данных RS (от англ. raw score), основанную на 5-точечной шкале Ликерта [18] с 3 доменами: нервная система, почечный и сердечный. Эти домены содержат следующие пункты:

- нервная система: боль, цереброваскулярные события;
- почечный домен: протеинурия и/или экскреция альбумина с мочой, оценка скорости клубочковой фильтрации (от англ. estimated glomerular filtration rate, eGFR);
- сердечный домен: параметры эхокардиографии, электрокардиографии (ЭКГ) и степень сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Для каждого из этих 7 пунктов использовалась система подсчета баллов от 0 (без повреждений) до 4 (серьезное повреждение) (табл. 1).

Группа экспертов, участвовавших в проекте, совместно оценила RS. По данным источников литературы [2, 14, 15, 19, 20] и собственной повседневной клинической практики пациентов с болезнью Фабри, группа достигла консенсуса в отношении иерархии и балла, примененных к каждому пункту и домену.

**Консенсус по взвешенной оценке.** На 2-м совещании в июне 2014 г. обсуждалась взвешенная оценка (от англ. weighted score, WS), связанная с клиническими доменами. Она была предложена для того, чтобы учесть важность прогрессирования RS от более низкого к более высокому баллу в каждой области, и выведена из RS на основании ранее согласованной иерархии клинических последствий вовлечения каждой из систем органов. WS выражалась в процентах от максимального значения показателя вовлечения каждой системы органов (табл. 2). Значения WS были одобрены группой экспертов на основании личного клинического опыта и опубликованных статей/обзоров в научной литературе [2, 14, 15, 19, 20].

**Консенсус по клиническому статусу.** Во время последней конференции в октябре 2014 г. группа экспертов проанализировала и отчиталась о клиническом статусе пациентов в исследовании с применением RS и WS. Кроме того, для каждого больного, включенного в исследование, рассчитывали оценки DS3 и MSSI. Используемые для определения клинического статуса пациентов 4 разные шкалы необходимы для проверки и расчета статистической корреляции между RS, WS, DS3 и MSSI (табл. 3). Хорошая статистическая корреляция с уже валидированными в литературе системами оценки степени тяжести состояния MSSI и DS3 демонстрирует то, что RS и, следовательно, WS являются одинаково эффективными скоринговыми системами с использованием меньшего числа переменных, а также более объективными и легкими при определении оценки тяжести болезни. Поскольку FASTEX рассчитывается из WS, основанной на RS, необходима хорошая статистическая корреляция между RS, WS, MSSI и DS3.

**Обоснование использования показателей RS, WS и FASTEX.** Целью нашего исследования стала разра-

Таблица 1. RS: нервная, почечная и сердечная системы

Оценка нервной системы					
Балл	Боль	Балл	Событие		
0	Нет	0	Нет		
1	Легкая без лечения	1	Гиперинтенсивность белого вещества		
2	Умеренная без лечения	2	ТИА		
3	Присутствует и контролируется терапией	3	Ишемическое или геморрагическое		
4	Присутствует и не контролируется терапией	4	Рекуррентная ТИА или инсульт		
Оценка почечной системы					
Балл	Альбуминурия (ACR), мг/г / протеинурия (PCR), мг/г	Балл	eGFR, мл/мин		
0	ACR <22 (или <2,5 мг/ммоль)	0	>90— <135		
1	ACR 22—299 (или 2,5—29,0 г/ммоль)	1	>135 (гиперфильтрация)		
2	PCR >300—≤499	2	<90—≥60		
3	PCR >500—≤799	3	≤59—≥30		
4	PCR >800	4	≤29		
Оценка сердечной системы					
Балл	ГЛЖ	Балл	ЭКГ / аритмия	Балл	NYHA
0	Нет ГЛЖ	0	Нет	0	
1	Диастолическая дисфункция	1	Короткий PQ, изменения ST	1	I
2	Умеренная ГЛЖ (11,5—13,5 мм)	2	ГЛЖ на ЭКГ	2	II
3	Умеренная ГЛЖ (>13,5—15,0 мм) или МРТ фиброза	3	AVB, PSVT, AF, NSVT, брадикардия	3	III
4	Тяжелая ГЛЖ (>15 мм)	4	PM, ICD	4	IV

**Примечание.** Здесь, в табл. 2, 3, 5—7 и на рис. 1—3: RS — предварительная оценка; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ACR — соотношение альбумина и креатинина; PCR — соотношение белка и креатинина в моче; eGFR — расчетная скорость клубочковой фильтрации (сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек); ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка; ЭКГ — электрокардиография; NYHA — классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; MPT — магнитно-резонансная томография; AVB — атриовентрикулярный блок; PSVT — пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; AF — мерцательная аритмия; NSVT — неустойчивая желудочковая тахикардия; PM — кардиостимулятор; ICD — имплантируемый сердечный дефибриллятор.

ботка математической модели, способной объективно оценить стабильность состояния пациентов с болезнью Фабри.

В 2014 г. была создана междисциплинарная группа в составе 7 клиницистов (кардиологов, нефрологов, неврологов, педиатров), каждый из которых имеет значительный опыт в ведении пациентов с болезнью Фабри, а также 2 методистов-биостатистиков. Был проведен ряд совещаний для изучения и разработки новой математической модели FASTEX.

Для формирования FASTEX следовало создать новую систему оценки тяжести болезни Фабри. Необходим был более простой, быстрый и практичный метод расчета тяжести заболевания для использования в клинической практике, чем DS3 и MSS1.

Понятие клинической стабильности зависит от вариабельности состояния пациентов с болезнью Фабри в течение времени. Для того чтобы отразить спектр вариабельности болезни, мы протестировали как RS, так и WS в популяции из 28 пациентов с болезнью Фабри с различной степенью повреждения органов исходно (визит 1) и через 1 год (визит 2). Разница в WS между этими 2 клиническими оценками составила FASTEX.

**Популяция пациентов.** В исследование были включены 28 пациентов с болезнью Фабри (15 мужчин, средний возраст  $36 \pm 18$  (8—65) лет; 13 женщин, средний возраст  $47 \pm 13$  (27—63) лет) с различной степенью тяжести заболевания. Все пациенты имели признаки классической формы болезни Фабри и генотип, ассоциированный с классической картиной заболевания. Результаты

Таблица 2. *WS* повреждения органов, выраженная в процентах

Показатель	RS				
	0	1	2	3	4
<b>Домен нервной системы</b>					
Боль	0	5	20	40	100
События	0	10	30	60	100
<b>Почечный домен</b>					
ACR/PCR	0	35	55	65	100
eGFR	0	10	50	80	100
<b>Сердечный домен</b>					
ГЛЖ	0	10	40	60	100
ЭКГ/аритмия	0	25	45	70	100
НУНА	0	40	60	80	100

**Примечание.** Здесь и в табл. 3, 5–7: *WS* – взвешенная оценка.

Таблица 3. Коэффициент корреляции  $r^2$  между *RS*, *WS*, *DS3* и *MSSI*

$r^2$	RS	WS	DS3	MSSI
RS	1,000	0,995	0,914	0,949
WS	0,995	1,000	0,910	0,938
DS3	0,914	0,910	1,000	0,899
MSSI	0,949	0,938	0,899	1,000

**Примечание.** *DS3* – система балльной оценки тяжести болезни Фабри; *MSSI* – индекс оценки степени тяжести Майнца.

анализа исходного клинического состояния пациентов (визит 1) показаны в табл. 4.

**Статистический анализ.** Для оценки долговременной стабильности состояния FASTEX учитывает (вместе с *RS*) статус соответствующих параметров в 2 временных точках. Посредством присвоения им весов, эти баллы пересчитываются в проценты (*WS*, см. табл. 2) и представляются на графике, на котором по каждому параметру можно определить степень ухудшения/улучше-

ния за период между 2 визитами. Общую стабильность течения болезни определяют по сумме показателей ухудшения или улучшения.

Тяжесть для каждого домена рассчитывалась с использованием среднеквадратического значения (*RMS*) соответствующих пунктов, относящихся к этому домену, выраженного в процентах. Метод *RMS* позволяет различать результат равных сумм, полученных от пунктов с разными значениями. С помощью *RMS* можно вычислить любую комбинацию баллов для потенциального гипотетического пациента и всех доменов (см. Дополнительные данные).

Общая тяжесть заболевания, выраженная в процентах, рассчитывалась как сумма каждого домена тяжести, скорректированная на их взаимодействие, как показано в следующем алгоритме:

$100 \times (A + (1 - A) \times B + (1 - (A + (1 - A) \times B)) \times C)$ ,  
что можно упростить до:

$100 \times (A + B + C + A \times B \times C - A \times B - A \times C - B \times C)$ ,  
где *A* – *RMS* домена нервной системы; *B* – *RMS* почечного домена; *C* – *RMS* сердечного домена.

С использованием данного алгоритма можно удостовериться, что если имеется только один скомпрометированный домен, общая тяжесть заболевания у пациента равна значению этого домена. Наконец, если степень тяжести поражения каждого домена ниже максимальной (100 %), предложенная формула обеспечивает верхнюю границу тяжести наиболее сильно затронутого домена (рис. 1).

Все комбинации баллов для каждой доменной системы (нервной, почечной и сердечной), рассчитанные с применением представленного выше алгоритма, приведены в дополнительной данных (см. ниже). Эти значения показывают все возможные комбинации процентных долей повреждения органов, подразделяемых для каждого домена (рис. 2 и 3).

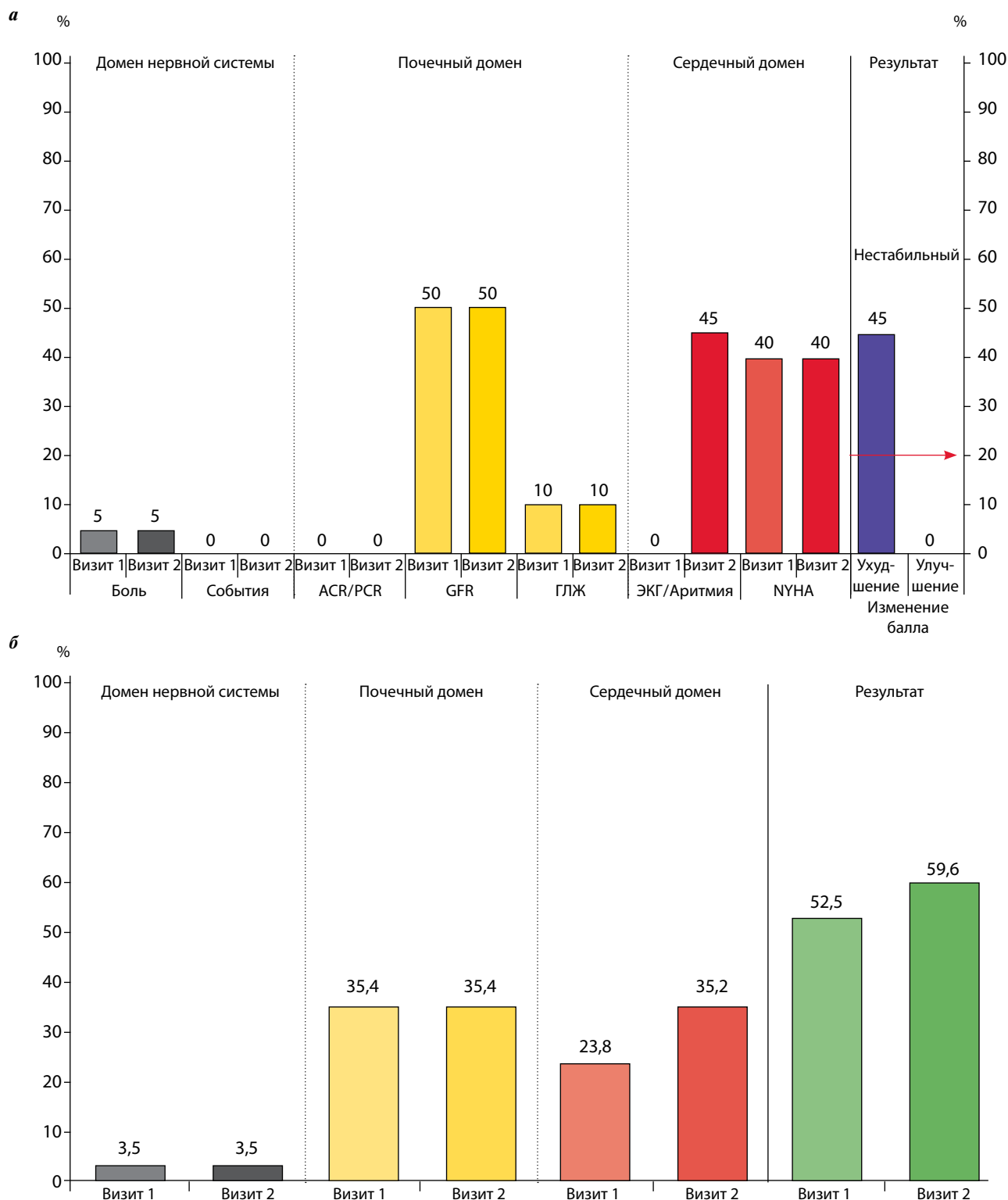
## Результаты

**Коэффициенты корреляции между *RS*, *WS*, *DS3* и *MSSI*.** Коэффициенты корреляции  $r^2$  между разными системами оценки были хорошими (см. табл. 3) даже при относительно небольшом объеме выборки. Этот результат согласуется с тем фактом, что новые оценки

Таблица 4. Исходное поражение органов и систем органов у пациентов (визит 1)

Вовлечение	№ пациента	Домен нервной системы	Почечный домен	Сердечный домен
Один орган	6	3	—	3
Два органа*	7	3	7	4
Несколько органов	10	10	10	10
Отсутствие поражения органов	5	—	—	—
Исходно на ферментной заместительной терапии	24			

\*В 3 случаях выявлено поражение нервной системы и почек, в 4 – поражение сердца и почек.

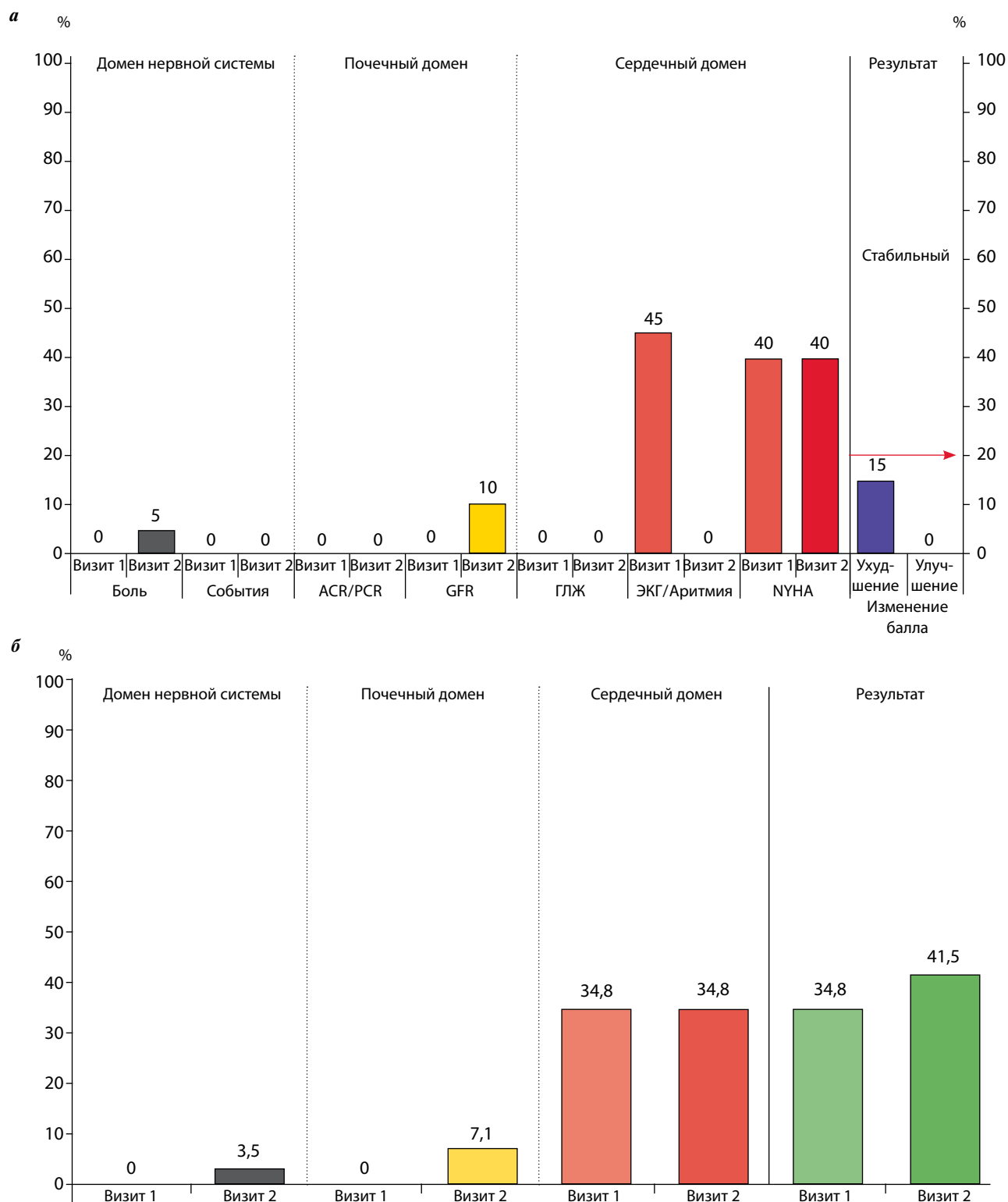


**Рис. 1.** Процент тяжести отдельных доменов и общий балл тяжести болезни (а); общий процент поражения для отдельных доменов и общий балл тяжести при визитах 1 и 2, рассчитанные с применением алгоритма (б)

были разработаны на основании ранее опубликованных шкал [14, 15]. Вместе с тем новая модель быстрее и проще в использовании. Для тестирования совпадения с другими опубликованными показателями тяжести

заболевания был рассчитан удельный коэффициент корреляции между RS, WS, DS3 и MSS1 (см. табл. 3).

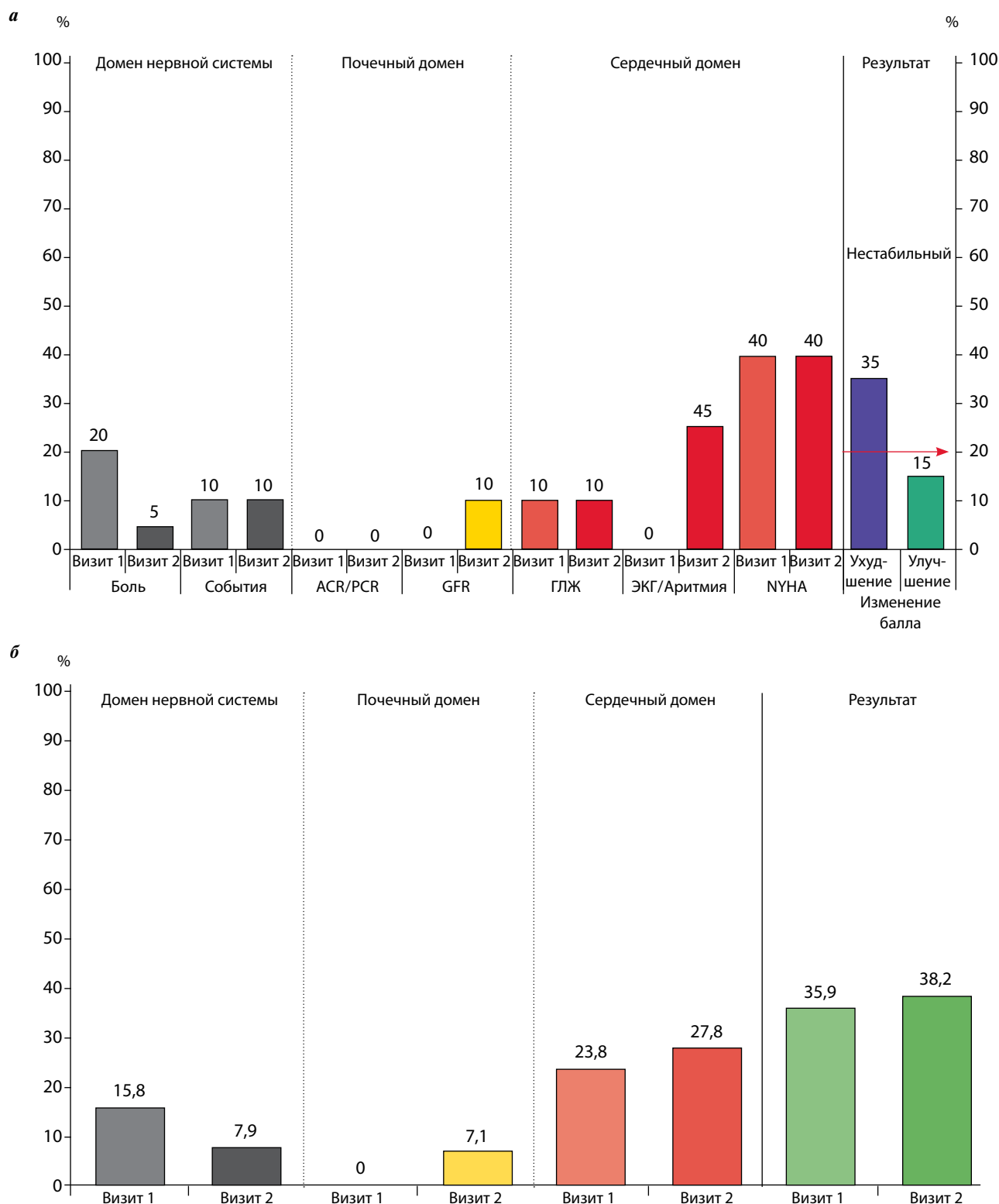
**Клиническая стабильность.** Группа экспертов достигла консенсуса по показателю FASTEX, чтобы



**Рис. 2.** Процент тяжести отдельных доменов и общий балл тяжести болезни (а); общий процент поражения для отдельных доменов и общий балл тяжести при визитах 1 и 2, рассчитанные с применением алгоритма (б)

определить, когда можно считать состояние пациента стабильным или нестабильным. По данному методу и с применением алгоритма любое ухудшение с суммарной оценкой  $\geq 20\%$  позволяет предположить,

что состояние пациента клинически нестабильно, независимо от суммы баллов улучшения. Важно подчеркнуть, что интерпретация данных становится проблематичной, когда у одного и того же пациента



**Рис. 3.** Оценка тяжести состояния по отдельным доменам (в %) и общий балл тяжести болезни (а); оценка тяжести состояния по отдельным доменам (в %) и общий балл тяжести болезни во время визитов 1 и 2, рассчитанные по предложенному алгоритму (б)

имеются признаки улучшения по одним параметрам и ухудшения по другим. Поскольку количественная оценка баланса между улучшением и ухудшением очень сложна с точки зрения статистики, группа

экспертов проверила клинические различия между визитами и согласилась, что изменение клинического статуса показателя для FASTEX  $\geq 20$  % является нестабильным клиническим состоянием, в то время



как балл <20 % соответствует стабильному клиническому состоянию.

**Показательные примеры клинически стабильных и нестабильных состояний пациентов**

**Пример 1.** Состояние пациента нестабильно. Во время визита 2 отмечена фибрилляция предсердий, тогда как в исходном состоянии не было нарушений сердечной деятельности (табл. 5).

- WS = Weighed Score/(RS) = (Raw Score);
- изменение шкалы тяжести сердечного домена: ЭКГ/аритмия 0–45 %;
- FASTEX 45 % (>20 %).

**Пример 2.** Состояние пациента стабильно, несмотря на некоторое клиническое ухудшение. Пациент ссылается на появление боли в конечностях, при визите 2 наблюдается умеренная почечная гиперфилтратация по сравнению с исходным уровнем, при этом FASTEX <20 % (табл. 6).

- WS (RS) = Weighed Score (Raw Score);
- изменение в домене нервной системы: боль 0–5 %;
- изменение в почечном домене: eGFR 0–10 %;
- FASTEX 15 % (<20 %).

**Пример 3.** Состояние пациента нестабильно, несмотря на некоторое клиническое улучшение. После визита 1 пациент начал получать ФЗТ. На визите

2 наблюдается легкая боль, но при оценке функции почек выявлена гиперфилтратация и по данным ЭКГ отмечен укороченный интервал PR (табл. 7).

- WS (RS) = Weighed Score (Raw Score);
- изменение в домене нервной системы: боль 20–5 % (–15 %);
- изменение в почечном домене: eGFR 0–10 % (+10 %);
- изменение в сердечном домене: ЭКГ/аритмия 0–25 % (+25 %);
- FASTEX +35 % (>20 %).

**Обсуждение**

Сегодня в Европе валидированы 2 системы количественной оценки бремени болезни Фабри: MSS1 и DS3 [14, 15]. Обе системы требуют оценки нескольких доменов с большим количеством пунктов (5 доменов и 12 пунктов для DS3; 4 домена и 24 пункта для MSS1), что приводит к трудоемким и потенциально сложным вычислениям и применениям показателей. Кроме того, некоторые пункты этих показателей основаны главным образом на самооценке симптомов пациентами. Более того, эти системы позволяют получить только моментальные статические данные клинического состояния пациента во время визита, без оценки клинических изменений состояния по сравнению с предыдущими визитами.

Таблица 5. Клинические параметры на основании значений WS и RS (пример 1)

Визит	Домен нервной системы		Почечный домен		Сердечный домен		
	Боль	События	ACR/PCR	eGFR	ГЛЖ	ЭКГ/аритмия	НУНА
1	5 (1)	0 (0)	0 (0)	50 (2)	10 (1)	0 (0)	40 (1)
2	5 (1)	0 (0)	0 (0)	50 (2)	10 (1)	45 (2)	40 (1)

*Примечание.* Здесь и в табл. 6, 7 значения представлены в виде WS (RS).

Таблица 6. Клинические параметры на основании значений WS и RS (пример 2)

Визит	Домен нервной системы		Почечный домен		Сердечный домен		
	Боль	События	ACR/PCR	eGFR	ГЛЖ	ЭКГ/аритмия	НУНА
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	45 (2)	40 (1)
2	5 (1)	0 (0)	0 (0)	10 (1)	0 (0)	45 (2)	40 (1)

Таблица 7. Клинические параметры на основании значений WS и RS (пример 3)

Визит	Домен нервной системы		Почечный домен		Сердечный домен		
	Боль	События	ACR/PCR	eGFR	ГЛЖ	ЭКГ/аритмия	НУНА
1	20 (2)	10 (1)	0 (0)	0 (0)	10 (1)	0 (0)	40 (1)
2	5 (1)	10 (1)	0 (0)	10 (1)	10 (1)	25 (1)	40 (1)



Стабилизация течение болезни — важная терапевтическая цель в тактике ведения пациентов с болезнью Фабри. При этом сегодня не существует простых и надежных инструментов для определения и измерения стабильности состояния без проведения биопсии для количественной оценки накопления GL-3 в эндотелии капилляров, почках (подоцитах), эпителии канальцев, гломерулярных, эндотелиальных, мезангиальных и интерстициальных клетках, сердце (кардиомиоцитах и фибробластах) и периферической, вегетативной и центральной нервной системе [2].

Болезнь Фабри — прогрессирующее заболевание, и периодическая оценка клинического статуса пациента является обязательной. Всемирный консенсус относительно точных сроков начала ФЗТ и ее прекращения на поздних стадиях болезни до сих пор не установлен. В недавних сообщениях рекомендовано начинать ФЗТ при постановке диагноза у мужчин и женщин с симптомами заболевания, тогда как для бессимптомных женщин, согласно существующему на сегодня мнению, достаточно наблюдения и следует начинать ФЗТ при появлении первых признаков или симптомов заболевания [19]. Периодическая оценка позволяет выявить раннее прогрессирование болезни у бессимптомных пациентов, не получающих ФЗТ, а также дать оценку стабильности или определить прогрессирование, особенно у пациентов на поздних стадиях заболевания с вовлечением органов. ФЗТ, а также дополнительные методы лечения направлены на облегчение симптомов, органопroteкцию и предотвращение прогрессирования болезни.

Целью нашего исследования являлась разработка показателя стабильность/изменение состояния для мониторинга пациентов с болезнью Фабри. Во-первых, мы сгенерировали новую оценку тяжести заболевания RS, основанную только на 3 доменах и 7 пунктах. По сравнению с DS3 и MSSI предложенный метод подсчета быстрее, более практичен и поэтому прост в применении в клинической практике.

Для того чтобы учесть относительную важность каждого пункта, введена величина WS. Как RS, так и WS достоверно коррелируют с MSSI и DS3, показывая, что такую же точность можно получить, включив в расчет оценки меньшее число пунктов. Предложенные оценки, вероятно, также будут более объективными, поскольку ряд пунктов в MSSI и DS3, например интенсивность боли, зависят от субъективной оценки пациента. Более того, не обнаружено различий в клинической картине между новым индексом (FASTEX) и 2 валидированными моделями (DS3 и MSSI). Основное новшество по сравнению с DS3 и MSSI — введение общей оценки с учетом баллов состояния отдельных органов. Поскольку понятие стабильности зависит от изменения клинического состояния пациентов с течением времени, мы применили и рассчитали

как RS, так и WS в популяции 28 пациентов с болезнью Фабри с различной степенью вовлечения органов исходно (визит 1) и после 1 года (визит 2). Разница в WS между этими 2 клиническими оценками дала шкалу FASTEX. После оценки клинических различий между визитами 1 и 2 всех пациентов, участвующих в исследовании, рабочая группа рассмотрела результаты и согласилась считать балл FASTEX  $\geq 20$  % показателем, свидетельствующим о клинически значимом ухудшении состояния пациента, в то время как балл FASTEX  $< 20$  % соответствует стабильности или улучшению клинического состояния. Таким образом, показатель FASTEX 20 % следует считать пороговым пределом стабильности. Детальный анализ наблюдения за каждым из пациентов между визитами 1 и 2 подтверждает, что FASTEX у конкретного больного коррелирует с наблюдением за всеми пациентами, включенными в исследование. Другими словами, пациенты с баллом FASTEX  $< 20$  % не имеют клинических вариаций или в крайнем случае имеют небольшие клинические отклонения во время визита 2 по сравнению с визитом 1. У пациентов с баллом FASTEX  $\geq 20$  % присутствует значительное клиническое ухудшение состояния в течение периода наблюдения. Несмотря на то, что появление только 1 нового признака или симптома у стабильного пациента само по себе свидетельствует о клинической вариации, модель FASTEX позволяет количественно определять вариации у одного и того же больного на протяжении времени. У женщин, не получавших лечение, любой признак или симптом заболевания с показателем FASTEX  $> 20$  % может отражать прогрессирование заболевания и обосновывает терапевтическое вмешательство, т.е. время начала ФЗТ. У всех пациентов, уже получавших ФЗТ, уменьшение показателя FASTEX может привести (дать основание) к переоценке лечения с возможной корректировкой дозы ФЗТ и/или модификации поддерживающей терапии.

Ограничение предложенной модели FASTEX касается специфической популяции пациентов с болезнью Фабри, включенных в исследование. Все пациенты регулярно наблюдались в медицинских учреждениях членов экспертной группы. FASTEX необходимо дополнительно валидировать в популяциях пациентов из других центров. Данные о большей популяции могут дать дополнительные указания относительно того, как следует интерпретировать наблюдаемые со временем изменения, особенно в сочетании с новыми биомаркерами, а именно глоботриаозилсфингозином (lyso-GL-3), который изучается для применения в диагностике и наблюдении при болезни Фабри. Объяснение того, как был построен алгоритм для расчета общей тяжести состояния пациентов, приведено в дополнительных данных. Для того, чтобы избежать необходимости использовать сложные программы для работы с электронными таблицами, авторы готовят

бесплатное приложение для обеспечения более широкого использования FASTEX. Предполагается, что приложение окажется удобным для пользователя: оператору достаточно ввести индекс RS на основе клинических и лабораторных обследований, и приложение автоматически рассчитает WS, а затем FASTEX после визита 2.

### Выводы

Предложен новый, основанный на консенсусе, более простой показатель тяжести состояния пациентов, который позволяет быстро и легко оценивать

стабильность или прогрессирование заболевания. FASTEX нуждается в проверке на практике врачами из разных международных групп для того, чтобы подтвердить точность и ценность нового инструмента, который направлен на улучшение оценки клинического состояния и эффективности лечения пациентов с болезнью Фабри. Поскольку предложенный алгоритм должен быть протестирован на большей когорте, его полная валидация потребует более обширных ретроспективных и проспективных исследований в разных популяциях пациентов с болезнью Фабри.

### Дополнительные данные

Дополнительные данные доступны в интернете по ссылке: <http://ndt.oxfordjournals.org>.

### Благодарность

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Sanofi Genzyme, покрывшей затраты на обсуждение, написание и подачу статьи. Компания Sanofi Genzyme не принимала прямого участия в сборе, анализе и интерпретации данных, написании статьи, принятии решения о подаче для публикации и выборе журнала. Авторы заявляют о соблюдении всех процедур этических стандартов соответствующих комитетов по проведению исследований с участием людей (институциональных и национальных) и Хельсинской декларации 1975 г. с поправками от 2000 г. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие.

### Конфликт интересов

R. Mignani заявляет, что получал гонорары от компании Sanofi Genzyme в ходе проведения исследования, гранты и персональные гонорары от компании SHIRE, гранты и персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme вне представленной работы.

F. Pieruzzi заявляет, что получал гонорары от компании Sanofi Genzyme в ходе проведения исследования, гранты и персональные гонорары от компании SHIRE, гранты и персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme вне представленной работы.

F. Berri заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A. Burlina заявляет, что получал гонорары за выступления и гранты на поездки от компании Genzyme, гранты как член экспертного совета European Fabry Registry от компании Genzyme.

B. Chineza заявляет об отсутствии конфликта интересов.

M. Gallieni заявляет, что получал гонорары за выступления и гранты на поездки от компании Genzyme, персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme в ходе проведения исследования.

M. Pieroni заявляет, что получал гонорары от компании Sanofi Genzyme в ходе проведения исследования, гранты и персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme вне представленной работы.

A. Salviati заявляет, что получал гонорары за выступления и гранты на поездки от компаний Sanofi Genzyme и Shire.

M. Spada заявляет, что получал гонорары за выступления и гранты на поездки от компании Genzyme, персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme в ходе проведения исследования и персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme вне представленной работы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Desnick R.J., Ioannou Y.A., Eng C.M.  $\alpha$ -Galactosidase deficiency Fabry disease. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Vol. 3. 8<sup>th</sup> edn. Eds.: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. New York: McGraw-Hill, 2001. Pp. 3733–3774.
- Germain D.P. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30.
- Laney D.A., Peck D.S., Atherton A.M. et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. Genet Med 2014;5(17):323–30. DOI: 10.1038/gim.2014.120.
- Mehta A., Clarke J.T., Giugliani R. et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry outcome survey. J Med Genet 2009;46:548–52. DOI: 10.1136/jmg.2008.065904.
- Waldek S., Patel M.R., Banikazemi M. et al. Life expectancy and cause of death

- in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009;11:790–6.  
DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb.
6. Nakao S., Takenaka T., Maeda M. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288–93.  
DOI: 10.1056/NEJM199508033330504.
7. Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H. et al. Prevalence of Anderson–Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1407–11. PMID: 11914245.
8. Wilcox W.R., Oliveira J.P., Hopkin R.J. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93:112–28.  
DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.013.
9. Deegan P.B., Baehner A.F., Barba Romero M.A. et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006;43:347–52.  
DOI: 10.1136/jmg.2005.036327.
10. Lyon M. Gene activation in the X-chromosome of the mouse. *Nature* 1961;190:372–3.
11. Eng C.M., German D.P., Banikazemi M. et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006;8:539–48.  
DOI: 10.109701.gim.0000237866.70357.c6.
12. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. 3<sup>rd</sup> et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743–9.  
PMID: 11386930.
13. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R. et al. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9–16. PMID: 11439963.
14. Giannini E.H., Mehta A.B., Hilz M.J. et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2009;99:289–90. PMID: 19951842.
15. Whybra C., Kampmann C., Krummenauer F. et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson–Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004;65:299–307.  
DOI: 10.1111/j.13990004.2004.00219.x.
16. Hughes D.A., Ramaswami U., Barba Romero M.Á. et al. Age adjusting severity scores for Anderson–Fabry Disease. *Mol Genet Metab* 2010;101:219–27.  
DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.06.002.
17. Delbecq A.L., van de Ven A.H., Gustafson D.H. Guidelines for conducting nominal group technique meetings. In: *Group Techniques for Program Planning: A Guide to Nominal Group and Delphi Processes*. Eds.: A.L. Delbecq, A.H. van de Ven, D.H. Gustafson. Middleton, WI: Greenbriar Press, 1986.
18. Likert R.A. A technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychol* 1932;140:5–55.
19. Rombach S.M., Smid B.E., Linthorst G.E. et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inher Metab Dis* 2014;37:341–52.  
DOI: 10.1007/s10545-014-9677-8.
20. Mehta A., Beck M., Eyskens F. et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010;103:641–59.  
PMID: 20660166.