

RARUS

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

В РОССИИ

Гипофосфатазия

Болезнь опасна для костной системы.
Однако существует ферментная заместительная
терапия, и она доступна для пациентов



Всероссийское общество
редких (орфанных)
заболеваний



Библиотечка
«Академия редких
болезней: от А до Я»

1 : 100 000 – 300 000

новорожденных болеет гипофосфатазией

Дефицит щелочной фосфатазы

приводит к переломам костей,
разрушению зубов



Анализ крови

поможет выявить болезнь



Болезнь имеет лечение

существует ферментная
заместительная терапия

Дети получают препарат

через фонд «Круг добра»



Взрослые

получают препарат

за счет бюджета региона

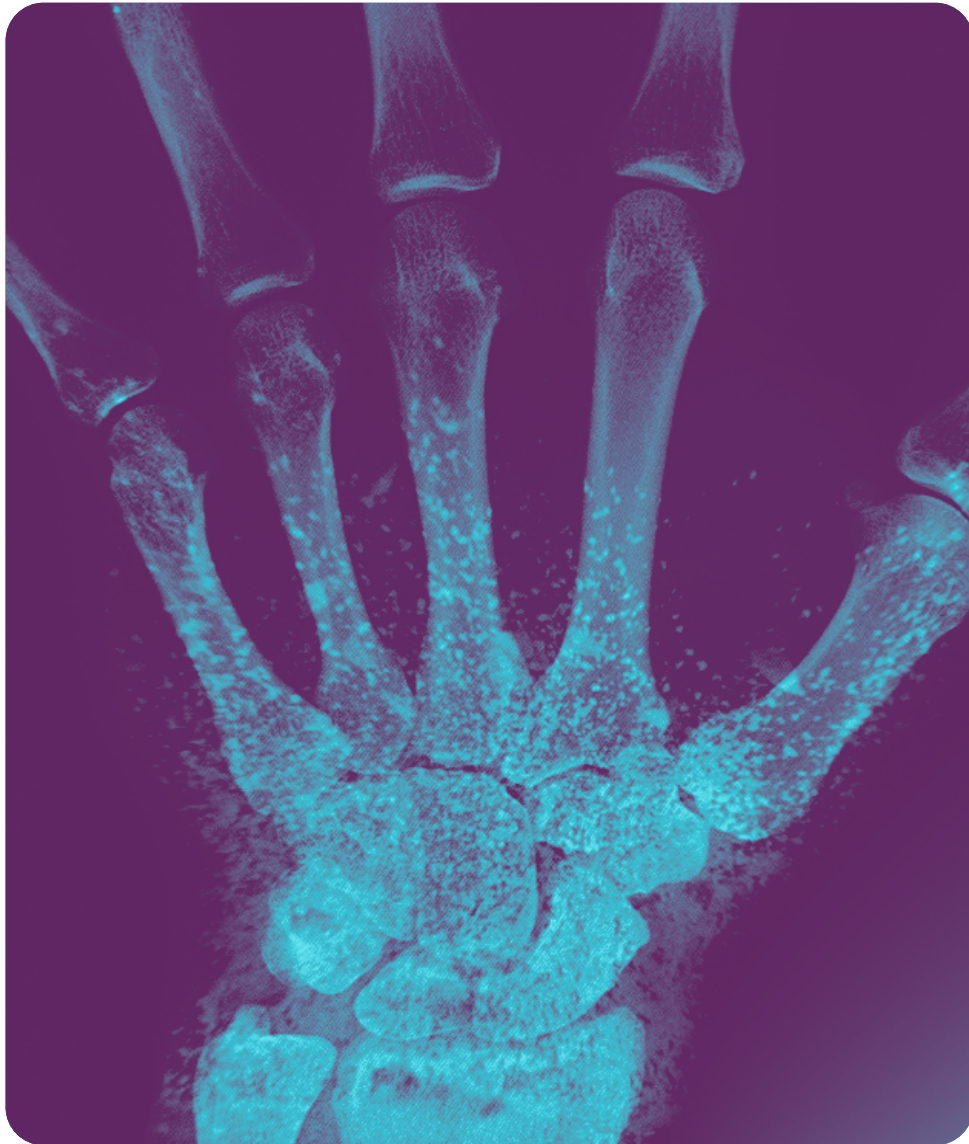
Федеральные клиники Москвы и Санкт-Петербурга

лечат и консультируют пациентов



Всероссийское общество редких (орфанных) заболеваний

здесь пациент и его семья найдут
активистов, которые помогут



Гипофосфатазия (ГФФ) возникает из-за мутаций в гене *ALPL*, который кодирует щелочную фосфатазу. В результате мутации активность этого фермента в крови снижается, что без лечения приводит к серьезным проблемам костной системы.

1

гипо –
сниженный (греч.)
фосфатазия –
указывает на фермент
фосфатаза

Впервые гипофосфатазия описана в конце 1940-х годов американским врачом Джоном Редбаном. Было обнаружено, что фермент щелочная фосфатаза управляет двумя главнейшими процессами – минерализацией костей скелета и поступлением витамина В6 в головной мозг

Екатерина Захарова

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», руководитель Экспертного совета ВООЗ, д.м.н.



Загадка «слабых костей» разгадана

Как возникает заболевание?

Снижение активности щелочной фосфатазы в крови приводит к снижению минерализации костной ткани. Как следствие, возникают переломы костей, деформации скелета, нарушается рост зубов. При тяжелой форме болезни наблюдается задержка физического развития, отмечается патология нервной системы (судороги, мышечная гипотония), нарушаются функции легких и других органов.

Что такое минерализация костной ткани?

Минерализация костной ткани – это процесс, посредством которого кальций и фосфор откладываются в развивающихся костях и зубах, и они становятся крепкими и твердыми. При ГФФ минерализация происходит недостаточно, поэтому возникают переломы и деформации костей, преждевременно выпадают зубы, нарушается рост ребенка.

Гипофосфатазия МОЖЕТ ВОЗНИКНУТЬ по-разному

2

Эта болезнь передается по одному из двух типов наследования – аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному

Что такое аутосомно-рецессивный тип наследования?

Болезнь возникнет, если ребенок получил две измененные копии одного и того же гена – по одной от каждого из родителей. Если человек наследует только одну измененную копию, то в большинстве случаев окажется носителем измененной копии, однако при этом будет здоров, потому что вторая, нормальная, копия гена компенсирует функцию измененной.

Что такое аутосомно-доминантный тип наследования?

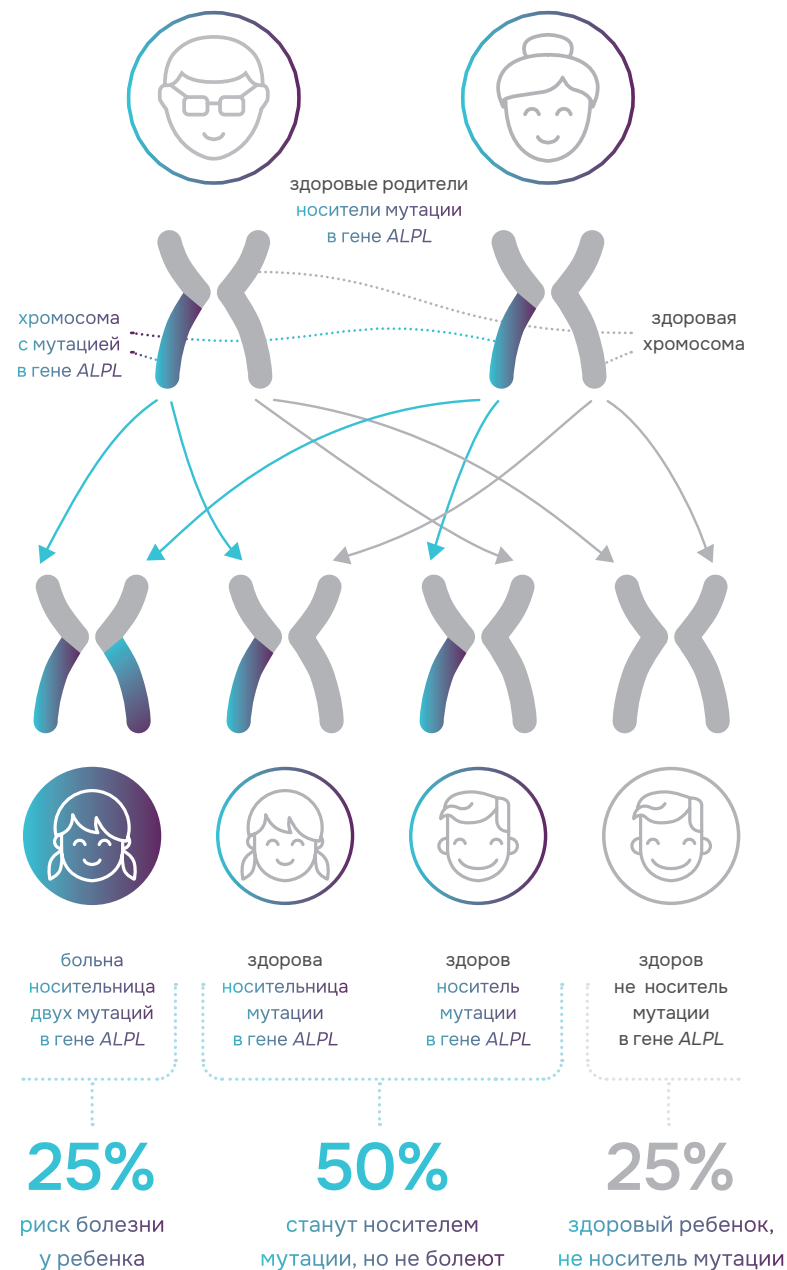
Наследуется одна нормальная и одна измененная копия гена. Однако измененная копия доминирует, подавляет нормальную – и возникает заболевание. Риск повторения рождения больного ребенка в таких семьях составляет 50% для детей обоего пола. Этот тип наследования характерен только для определенных мутаций в гене *ALPL* при ГФФ. Эти мутации нарушают правильную пространственную организацию белка.

Может ли мутация оказаться спонтанной?

Да, такое возможно, если в сперматозоиде или яйцеклетке, из которых развился ребенок, произошла новая мутация (изменение) в гене – впервые в поколениях семьи. Такие родители здоровы, и вероятность рождения у них другого ребенка с тем же заболеванием очень мала.

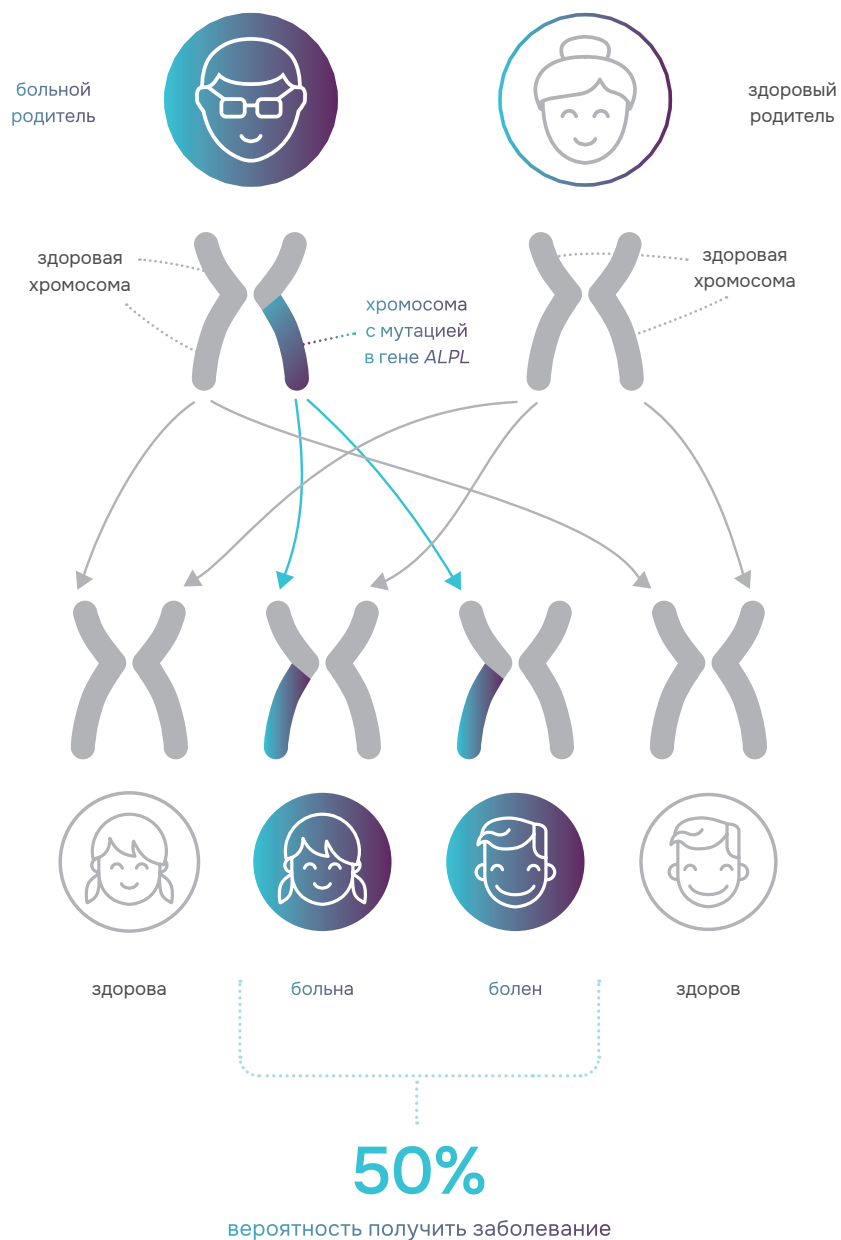
Аутосомно-рецессивный

тип наследования



Аутосомно-доминантный

тип наследования



3

Формы гипофосфатазии:



Болезнь возникает и проявляется по-разному

В каком возрасте проявляется заболевание?

Симптомы гипофосфатазии могут проявиться в любом возрасте – у младенцев, детей более старшего возраста и даже у взрослых.

Какие формы гипофосфатазии существуют?

Гипофосфатазия может протекать по-разному в зависимости от того, какие формы возникли. Есть более мягкие формы заболевания. Они возникают в детстве или юношеском возрасте.

Но может ГФФ протекать и очень тяжело, и ее осложнения опасны для жизни ребенка. Такие формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Около 50% младенцев с перинатальной формой гипофосфатазии погибают в раннем возрасте из-за дыхательной недостаточности. Поскольку размер рахитической грудной клетки небольшой, то могут потребоваться продолжительная вспомогательная вентиляция легких и дыхательная поддержка.

У других пациентов скелетные нарушения и/или серьезные осложнения в различных органах проявляются при рождении, вскоре после рождения или позже, в течение жизни, и могут нести с собой значительное функциональное и качественное бремя.

Одонтогипофосфатазия

характеризуется преждевременной потерей молочных зубов в детстве или преждевременной потерей зубов во взрослом возрасте

Гипофосфатазию можно распознать вовремя

4

Чтобы определить болезнь, давайте подробнее остановимся на группах симптомов – как и в каком возрасте они проявляются. Это полезно знать родителям, взрослым пациентам, чтобы иметь настороженность к болезни и вовремя поделиться своими вопросами с врачами.

Скелетные проявления

Дети. У них нарушения могут заключаться в утолщениях в области реберно-хрящевых сочленений (рахитические четки), в X- или O-образном искривлении ног, увеличении запястий, коленей и лодыжек из-за расширенных метафизов, а иногда наблюдается изменение формы черепа. Эти пациенты также могут жаловаться на боль в костях и дискомфорт в суставах (скованность, припухлость).

Старшие пациенты. У них проявления могут заключаться в многократных переломах, особенно переломах плюсневых костей, псевдопереломах, плохо заживающих переломах, которые требуют хирургического вмешательства, ведут к нетрудоспособности, хондрокальцинозу (поражаются суставы из-за накопления в них кальция) и в сильной хронической боли.

Ревматологические состояния

Они могут наблюдаться из-за нарушения нормального метаболизма кальция и фосфатов. Чаще такие нарушения фиксируются у взрослых пациентов с ГФФ. В частности, отложение пирофосфата кальция дигидрата может привести к развитию псевдоподагры и/или обызвествляющего периартрита.



Кроме костей могут страдать **мышцы**. Их слабость иногда бывает такой сильной, что пациенту нужно инвалидное кресло

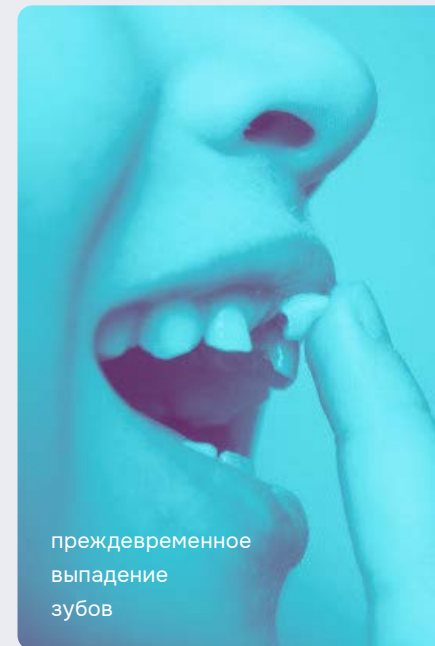
Для младенцев зоной риска являются легкие. Поскольку размер рахитичной грудной клетки небольшой, может потребоваться дыхательная поддержка



Дети

задержка роста
и развития

рахитические
деформации
скелета



преждевременное
выпадение
зубов

Взрослые



боль
в костях

частые
переломы

мышечная
слабость вплоть
до необходимости
использования
инвалидного
кресла





Слабость мышц или миопатия

Такие проявления тоже являются важным ранним признаком ГФФ. Эти симптомы могут возникать в результате подъема уровня пирофосфата или других пока неизвестных факторов, которые ингибируют мышечную функцию. У детей с ГФФ иногда наблюдается «утиная» (ковыляющая) походка.

Гиперкальциемия и гиперкальциурия

Это повышение кальция в крови и моче, что становится результатом снижения «захвата» кальция костью и последующей деминерализации. У пациентов гиперкальциемия может вызывать раздражительность, апноэ, анорексию, рвоту, полидипсию, полиурию, дегидратацию, запоры, гипотонию и нефрокальциноз.

Неврологические симптомы

Одними из самых ранних и тяжелых неврологических симптомов ГФФ при ранней форме являются судороги, иногда они являются первыми симптомами болезни. Пиридоксин-зависимые судороги, которые развились у новорожденного, являются плохим прогностическим признаком.

У пациентов с ГФФ также может наблюдаться краниосиностоз – раннее сращение швов черепа. Краниосиностоз может сопровождаться повышенным внутричерепным давлением и отеком диска зрительного нерва, что может потребовать оперативного лечения.



Из-за слабости мышц у детей иногда бывает «утиная», ковыляющая походка

Наиболее распространенные клинические признаки и симптомы

Перинатальная форма	Инфантильная форма	Детская форма	Взрослая форма
	Рахит	Рахитоподобная болезнь	Переломы / псевдопереломы
Гипоминаерализация	Переломы	Скелетные деформации	Остеомаляция
Тяжелые деформации грудной клетки	Легочная недостаточность	Нарушение заживления переломов и их рецидивирование	Хондрокальциноз
Деформации трубчатых костей	Недостаточное питание	Низкая минеральная плотность костной ткани	Остеоартропатия
Костно-хрящевые выросты	Медленная прибавка массы тела	Низкий рост	Псевдоподагра
Рентгенологическое разряжение ткани в метафизах	Снижение прибавки массы тела и отставание в физическом развитии	Слабость мышц	Хроническая мышечная / костная боль
Слабая оссификация эпифизов	Гипотония	Нарушение моторного развития	Выпадение зубов во взрослом возрасте
Переломы	В6-зависимые судороги	Хроническая мышечная / костная боль	Нарушения формирования / прорезывания зубов
Судороги	Нефрокальциноз	Раннее выпадение зубов	
Апноэ	Гиперкальциемия / гиперкальциурия		
	Преждевременное выпадение молочных зубов		
	Краниосиностоз		

От кабинета доктора до лаборатории

5

Какими методами устанавливают диагноз?

Врачи на основании клинических симптомов могут заподозрить болезнь. В этом случае проводятся лабораторные тесты и рентгенологическое исследование костей.

На что нужно обратить внимание?

Одним из самых важных показателей является активность фермента щелочная фосфатаза: у всех больных в анализе крови этот показатель будет снижен. Он является возраст-зависимым. Кроме того, его активность может снижаться при приеме некоторых препаратов, так что следует учитывать возрастные нормы и проводить измерение фермента несколько раз.

Возраст	Подозрение на ГФФ	Норма
<1 мес.	0–60	60–320
1–11 мес.	0–70	70–350
1–3 года	0–125	125–320
4–6 лет	0–150	150–370
7–9 лет	0–150	150–440
10–11 лет (м)	0–150	150–470
10–11 лет (ж)	0–150	150–530
12–13 лет (м)	0–160	160–500
12–13 лет (ж)	0–110	110–525
14–15 лет (м)	0–130	130–530
14–15 лет (ж)	0–55	55–305
16–19 лет (м)	0–60	60–270
16–19 лет (ж)	0–40	40–120
>19 лет	0–40	40–120

Снижение щелочной фосфатазы в анализе крови – главный признак заболевания



Врач должен убедиться, что сообщаемые лабораторией результаты отражают нормальный и аномальный уровни щелочной фосфатазы согласно возрасту конкретного пациента и снижение активности фермента выявлено неоднократно



Что еще измеряется в лаборатории?

В процессе диагностики измеряются уровни минеральных веществ (кальций, фосфор), витамина D и гормонов, ответственных за их обмен, так как необходимо исключить другие причины рахита или повышенной хрупкости костей. Главными среди этих показателей являются уровни кальция, фосфора, 25-гидрокси-витамина D и паратиреоидного гормона (ПТГ).

При сочетании клинических признаков, отклонений лабораторных показателей и выявления характерных изменений на рентгенограммах устанавливается диагноз ГФФ. Для его дополнительного подтверждения врач назначает генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*.

У кого в первую очередь нужно заподозрить гипофосфатазию?

Диагноз «гипофосфатазия» должен подозреваться у любого пациента, у которого возникает снижение щелочной фосфатазы, особенно в сочетании со скелетными проявлениями или неврологическими (судороги, крапивообразные), почечными (гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз), мышечными (миопатия) или стоматологическими проявлениями (раннее выпадение молочных зубов или нарушение роста зубов).

Для чего проводят дифференциальную диагностику?

Гипофосфатазия может напоминать другие заболевания, которые протекают с рахитом и/или нарушениями минерализации костей. Такие болезни включают рахит (при дефиците витамина D), гипофосфатемический рахит, идиопатический ювенильный остеопороз. Кроме того, пренатальное ультразвуковое исследование может предположить несовершенный остеогенез или иные наследственные болезни с поражением скелета.



Памятка пациенту и врачу

↓ - показатель ниже нормы

↑ - показатель выше нормы

Заболевание	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфат-диабет	Несовершенный остеогенез
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	норма
Кальций / фосфор	↑ или норма	↓	↓	норма
Паратгормон	↓ или норма	↑	↑	норма
Витамин D	норма	↓	↑	норма

6



Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) предназначены для лечения болей в костях и суставах

Витамин B6 помогает контролировать судороги у детей с тяжелыми заболеваниями

С раннего возраста важен регулярный уход за зубами

Физиотерапия

Нужно отметить, что бисфосфонаты, которые применяют для лечения потери костной массы, связанной с остеопорозом, при гипофосфатазии противопоказаны

Методы лечения гипофосфатазии

Гипофосфатазия относится к числу наследственных болезней, для которых существует лечение. Совсем недавно была разработана специальная ферментная заместительная терапия *Асфотазой альфа*[®].

Что такое ферментная заместительная терапия?

Суть терапии заключается в том, что пациенту регулярно вводят недостающий фермент в виде подкожных инъекций. Процедура настолько несложная, что пациенты могут получать лечение на дому.

Каков эффект от такой терапии?

Эффект терапии во многом зависит от того, когда было начато лечение. При раннем начале ферментной заместительной терапии выше шанс, что будет достигнут ожидаемый эффект и у ребенка появится возможность расти и развиваться, приближаясь к возрастным нормам.

Существуют другие методы лечения?

Другие методы лечения нацелены на конкретные симптомы и осложнения.



Способы получения терапии

7

Как можно получить терапию?

Пациенты с диагнозом «гипофосфатазия» имеют возможность лечиться в России.

Дети. Получить лекарственную терапию препаратом МНН «Асфотаза альфа» для пациентов в возрасте до 19 лет можно за счет средств фонда «Круг добра». С 2023 года возраст получателей продлили до 19 лет. Гипофосфатазия включена в перечень заболеваний фонда 1 апреля 2021 года.

Заявление о необходимости получения лекарственного обеспечения от фонда «Круг добра» законный представитель ребенка может подать через свой аккаунт на портале государственных услуг. Аккаунт должен быть зарегистрирован (подтвержден).

Взрослые пациенты имеют возможность получать препараты бесплатно, если они являются инвалидами 1-2-й групп. Это регулируется постановлением правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».



Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра»



Контакты для оперативной связи

Раздел «Обратная связь» на сайте

По электронной почте office@kd-fund.ru

По телефону информационной линии 8 800 201 62 26

Как получить помощь фонда? Здесь вы найдете пошаговую инструкцию ↓



Маршрут получения терапии через фонд «Круг добра»

1. Подайте заявление

на получение помощи фонда

Законный представитель ребенка по согласованию с лечащим врачом оформляет заявление и подает его через единый портал государственных услуг

2. Отслеживайте ход заявления через систему уведомлений

3. Заявка проходит 3 этапа

- сотрудник фонда рассматривает на правильность оформления и комплектность заявки
- проводится независимая экспертиза на правильность расчета потребности
- экспертный совет рассматривает на соответствие критериям

4. Решение экспертного совета

После этого орган исполнительной власти субъекта РФ в сфере охраны здоровья направляет законному представителю ребенка информацию

5. Закупка лекарственных препаратов и медицинских изделий

Существуют отдельные процедуры закупки:

- зарегистрированных лекарственных препаратов
- незарегистрированных лекарственных препаратов

Ваши медицинские учреждения

Многие государственные федеральные учреждения, национальные медицинские исследовательские центры занимаются вопросами пациентов с ГФФ.

Где можно пройти диагностику и лечение?

Москва

Медико-генетический научный центр
им. академика Н. П. Бочкова
med-gen.ru

Центр травматологии и ортопедии
им. Н.Н. Приорова
www.cito-priorov.ru

НМИЦ здоровья детей
nczd.ru

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Университетская детская больница
www.sechenov.ru

НМИЦ эндокринологии
www.endocrincentr.ru

Российская детская клиническая больница
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
rdkb.ru

Санкт-Петербург

НМИЦ им. В.А. Алмазова
www.almazovcentre.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
www.gpmu.org

Нижний Новгород

Институт педиатрии
Университетская клиника ПИМУ
pediatr-pimunn.ru

8

9

Общественные организации – надежный ресурс

Полезно найти общественные объединения пациентов, которые уже не первый год занимаются практическими вопросами пациентов с гипофосфатазией.

Чем помогут пациентские организации?

Здесь с вами поделятся опытом, свежей информацией по заболеванию, расскажут об организации диагностики, лечения, реабилитации. Помогут с юридическими вопросами, с получением лечения.

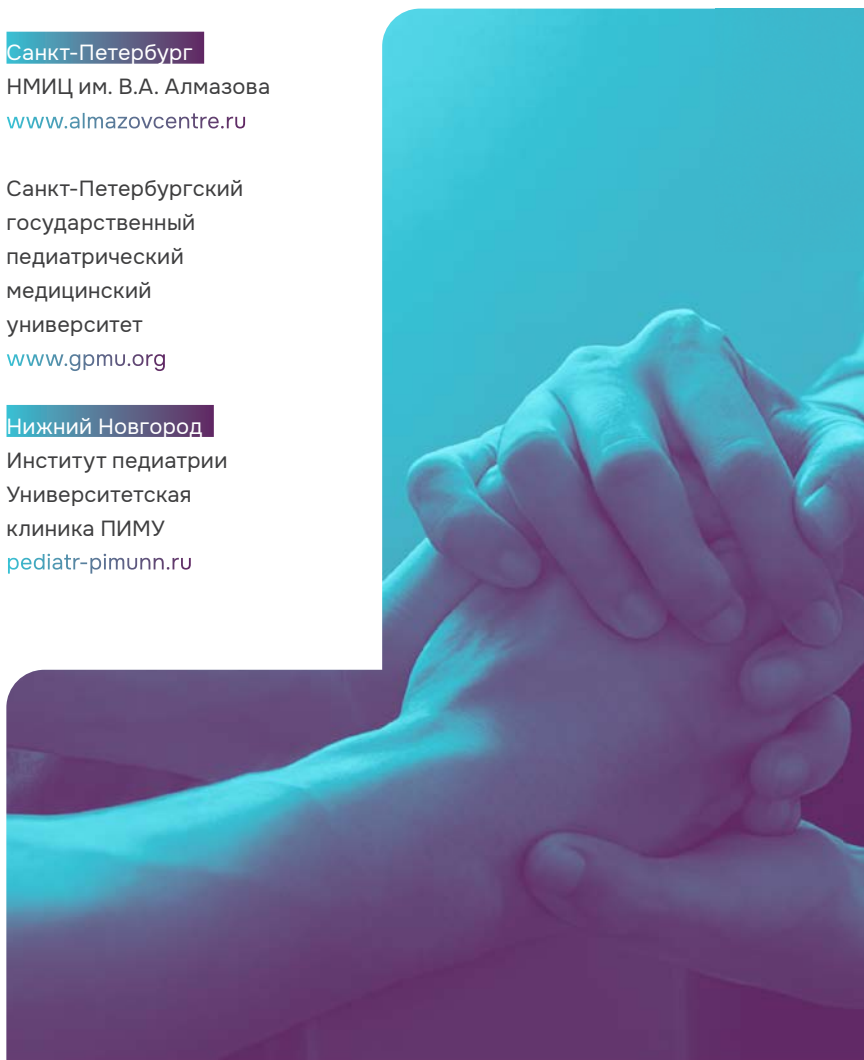
Первой общероссийской организацией, которая возникла еще в 2012 году, является Всероссийское общество редких (орфанных) заболеваний (ВООЗ). Эта организация имеет направление «гипофосфатазия» и выходит с инициативами в органы власти, чтобы помощь пациентам улучшалась.

Горячая линия ВООЗ – 8 800 201 06 01
(звонок бесплатный)

Кураторы пациентов
с гипофосфатазией в ВООЗ

Неля Сергеевна Погосян
Москва

Светлана Валерьевна Пищальникова
Алтайский край



В интернете сегодня много информации, но важно, чтобы информация была надежной и качественной.

Что почитать о гипофосфатазии?

1. Клинические рекомендации «Нарушение обмена фосфора (Гипофосфатазия)».
2. Гипофосфатазия
<http://gff.rare-diseases.ru>.
3. Mornet E. Hypophosphatasia. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2008; 22 (1):113–127.
4. Mornet E. Hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:40.
5. Collmann H., Mornet E., Gattenlohner S., et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. Childs Nerv Syst. 2009; 25 (2):217–223.
6. Madson K. L., Rockman-Greenberg C., Whyte M. P., Melian A., Moseley S., Odrliin T. Asfotase alfa: long-term safety and efficacy in children with hypophosphatasia. Poster presented at the 2014. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, Vancouver, B. C., Canada, May 4, 2014. Abstract 752577.

Всероссийское общество редких (орфанных) заболеваний

Над выпуском работали:
Екатерина Захарова
руководитель Экспертного совета ВООЗ, медицинский генетик, д.м.н.

Неля Погосян
заместитель председателя правления ВООЗ, менеджер выпуска

Брошюра выпущена при поддержке компании «АстраЗенека» (AstraZeneca) astrazeneca.ru


AstraZeneca 

Медиакоманда:
Елена Завьялова
шеф-редактор
Андрей Кутыин
дизайн
Ирина Чепелкина
редактор-корректор
«Принт Студио»
печать

 РЕДКОЕ АГЕНТСТВО

Столкнулись с трудной ситуацией?



Звоните на горячую линию ВООЗ 

8 800 201 06 01
vooz@bk.ru



Всероссийское общество орфанных заболеваний



**Всероссийское
общество
орфанных
заболеваний**

**России важен
каждый**

ОПЫТ

2012 год – создано по инициативе российских пациентов и их семей

масштаб

55 регионов России
63 редкие болезни

сотрудничество

- Министерство здравоохранения РФ
- Региональные органы здравоохранения
- Министерство труда и социальной защиты РФ
- Росздравнадзор
- Комитет по охране здоровья Государственной думы Федерального собрания Российской Федерации
- ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова»
- Крупные федеральные и региональные специализированные медицинские центры

авторитет

- Член Eurordis – Европейской организации по редким болезням
- Член Rare Diseases International (RDI) – Международной организации по редким болезням

- Член совета по защите прав пациентов при Минздраве РФ
- Член совета по защите прав пациентов при Росздравнадзоре
- Член экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям комитета по охране здоровья Государственной думы ФС РФ
- Региональные представители являются членами различных советов при органах здравоохранения и МСЭ в регионах РФ

проекты

- Научно-экспертный совет
- Школы для пациентов и врачей
- Журнал «Редкие болезни в России» – RaRus
- «Редкая страна» – инклюзивное сообщество пациентов, диагностов, врачей и всех добрых людей
- Первая редкая линия для пациентов (горячий телефон) 8-800-201-06-01

www.rare-diseases.ru

