



# Обоснование необходимости лечения гипофосфатазии у детей

Экспертиза орфанных заболеваний:

НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

СПбГПМУ СПб Педиатрический Медицинский Университет

# Определение

**Гипофосфатазия (ГФФ) - редкое наследственное прогрессирующее заболевание обмена веществ, приводящее к нарушению минерализации костной ткани вследствие снижения активности фермента щелочной фосфатазы, вследствие мутации гена *ALPL***

## **МКБ-10**

Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ», блок «E70-E90 Нарушения обмена веществ» рубрика «E83.3 Нарушения обмена фосфора»

## **Портал редких орфанных заболеваний (ORPHA) : ГИПОФОСФАТАЗИЯ**

ORPHA: 247676 Гипофосфатазия взрослых; ORPHA: 247667 Гипофосфатазия с детским началом; ORPHA:436 Hypophosphatasia ; ORPHA: 247651 Инфантильная гипофосфатазия; ORPHA: 369837 Синдром - умственная отсталость, судороги, гипофосфатазия, офтальмологические и скелетные аномалии ORPHA:247685 Odontohypophosphatasia ORPHA: 247623 Перинатальная летальная гипофосфатазия; ORPHA: 247638 Пренатальная доброкачественная гипофосфатазия

**OMIM:** 146300, 241510, 241500, 146300

**Входит в Перечень редких болезней, опубликованном на сайте МЗ РФ**

# Распространенность

Распространенность в Европе 1: 300 000 (тяжелая) и около 1:6000 (средне тяжелая)  
Пример очень высокой распространенности вследствие эффекта основателя: канадские меннониты в провинции Маннитоба - 1:2500

**Ожидаемая распространенность в России – 1:100 000**

# Полиорганные клинические проявления индивидуальны и зависят от активности щелочной фосфатазы

## ЦНС

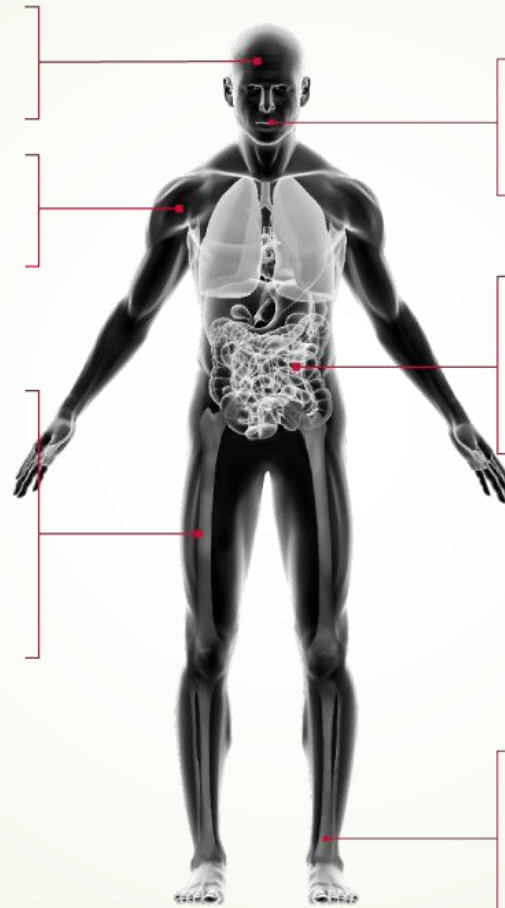
- + Судороги
- + Задержка психоречевого развития
- + Краниосиностоз ведет к внутричерепной гипертензии

## Мышцы

- + Миопатия
- + Хроническая мышечная боль

## Скелет

- + Задержка роста
- + Рахит
- + Остеомалация
- + Хроническая боль в костях
- + Повторяющиеся плохозаживающие переломы
- + Псевдопереломы



## Зубы

- + Раннее выпадение молочных зубов
- + Неправильное прорезывание зубов
- + Потеря постоянных зубов

## Почки

- + Гиперкальциемия
- + Гиперкальциурия
- + Гиперфосфатемия
- + Нефрокальциноз

## Суставы

- + Периартрит
- + Псевдоподагра
- + Хондрокальциноз
- + Эктопическая кальцификация

# Классификация гипофосфатазии (в зависимости от сроков манифестации)



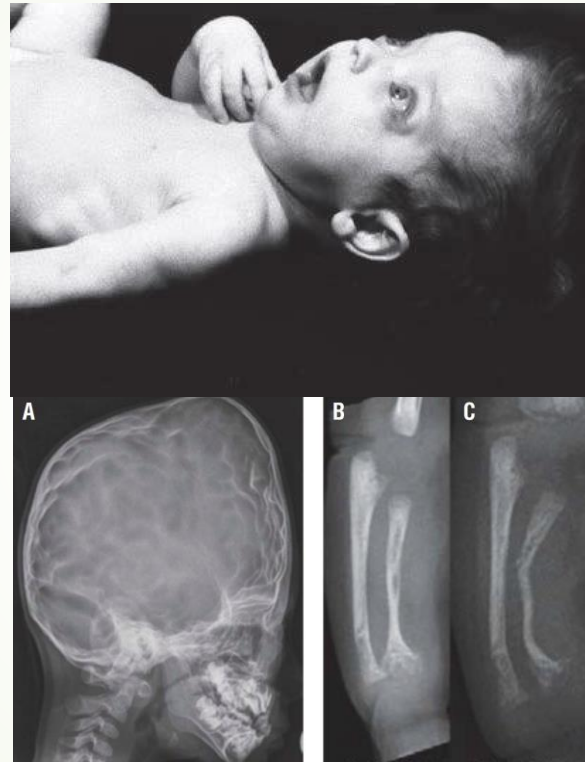
При изолированном поражении зубочелюстной системы – преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов с неизменными корнями, отдельно выделяют **одонтогипофосфатазию**

# Прогноз в отсутствие патогенетического лечения

Перинатальная форма  
летальность 100 %



Инфантильная форма  
летальность 50%

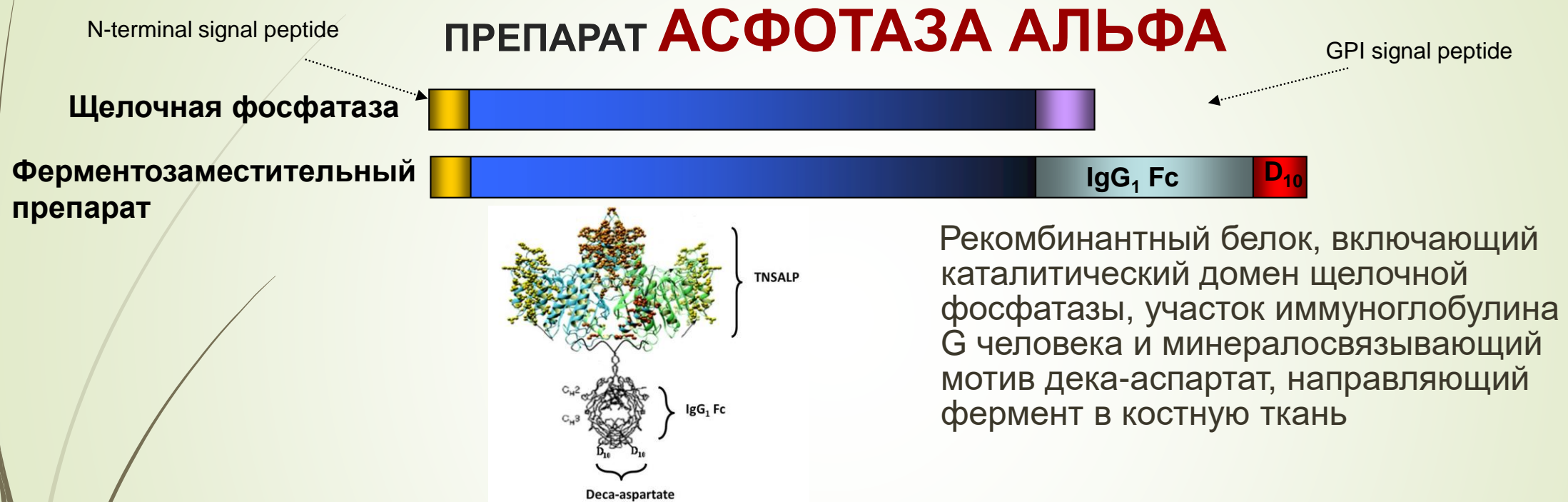


Детская форма:

- ✓ Рахитоподобные деформации скелета
- ✓ Задержка роста и развития
- ✓ Прогрессирующее поражение почек (нефрокальциноз)
- ✓ Выраженная боль в костях, мышцах или суставах, нарушение походки
- ✓ Нарушения подвижности, необходимость применения трости, костылей, колясок
- ✓ Отсутствие возможности посещения школы



# Патогенетическая ферментозаместительная терапия гипофосфатазии



**Асфотаза альфа - единственный патогенетический препарат для лечения ГФФ, одобрен для применения в 38 странах, в России - с 19.07.2019  
Присвоен статус орфанного препарата в России - 20.07.2016**

# Схема дозирования Асфотазы альфа<sup>1</sup>

Препарат доступен в одноразовых флаконах в следующих дозировках:

## Раствор 40 мг в 1 мл

- Во флаконе 28 мг / 0,7 мл
- Во флаконе 40 мг / 1,0 мл

## Раствор 100 мг в 1 мл

- Во флаконе 80 мг / 0,8 мл

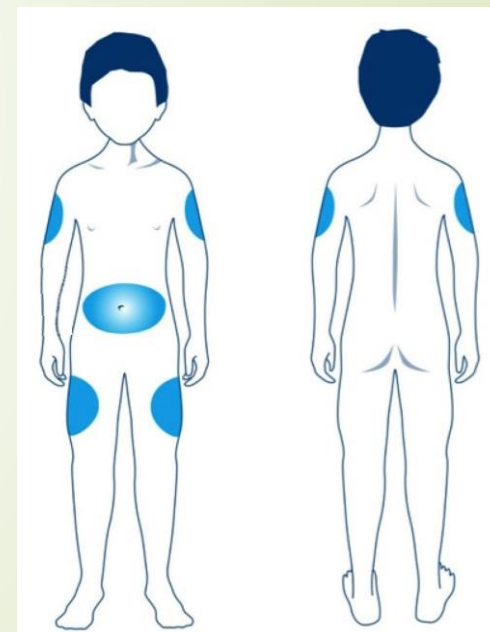
Введение при помощи **подкожных инъекций** по одной из схем:

**1 мг/кг**  
6 раз в неделю

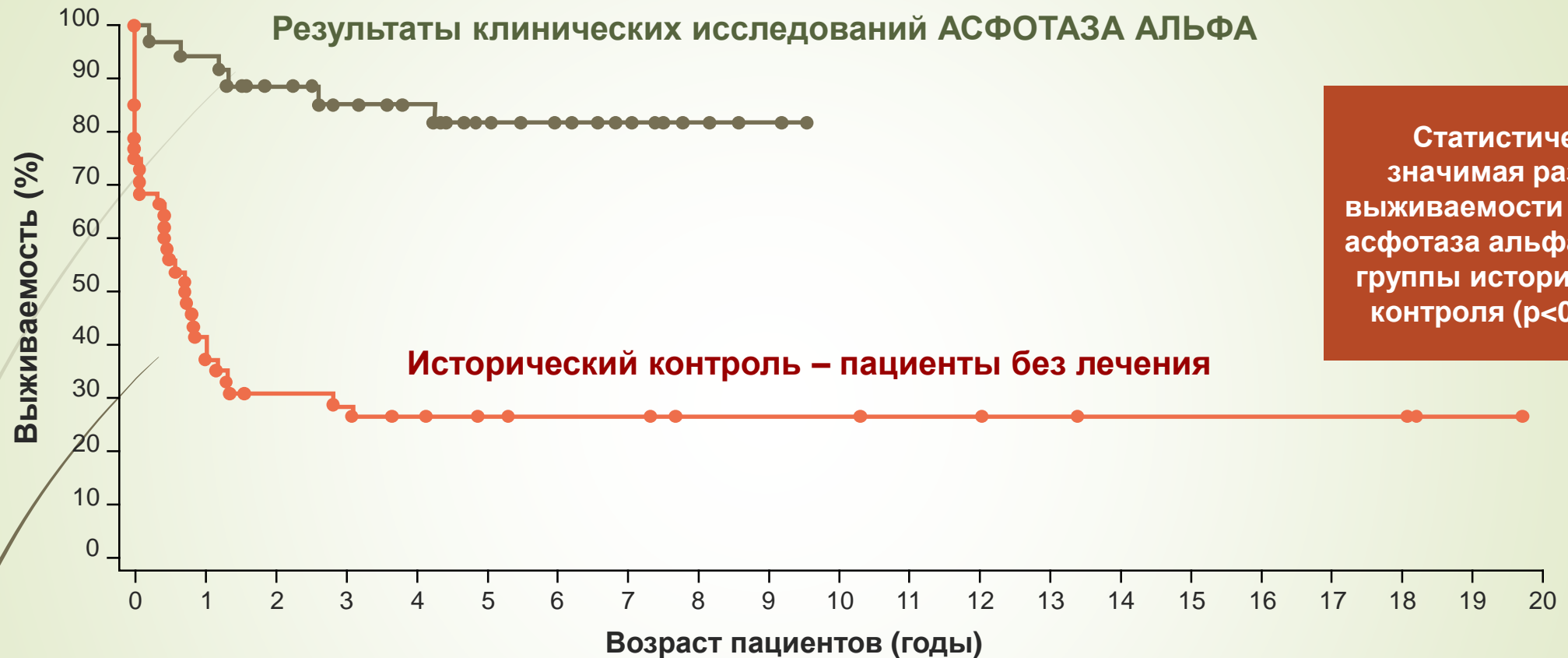
ИЛИ

**2 мг/кг**  
3 раза в неделю

- ✓ При назначении препарата возраст пациента не учитывается – дозы одинаковы как для детей, так и для взрослых
- ✓ Препарат можно вводить в плечо, бедро или живот; объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл
- ✓ Для предотвращения нежелательных явлений важно чередовать места введения и соблюдать технику подкожных инъекций!
- ✓ Температурный режим хранения препарата +2 +8 °С



# Выживаемость: на лечении vs без лечения

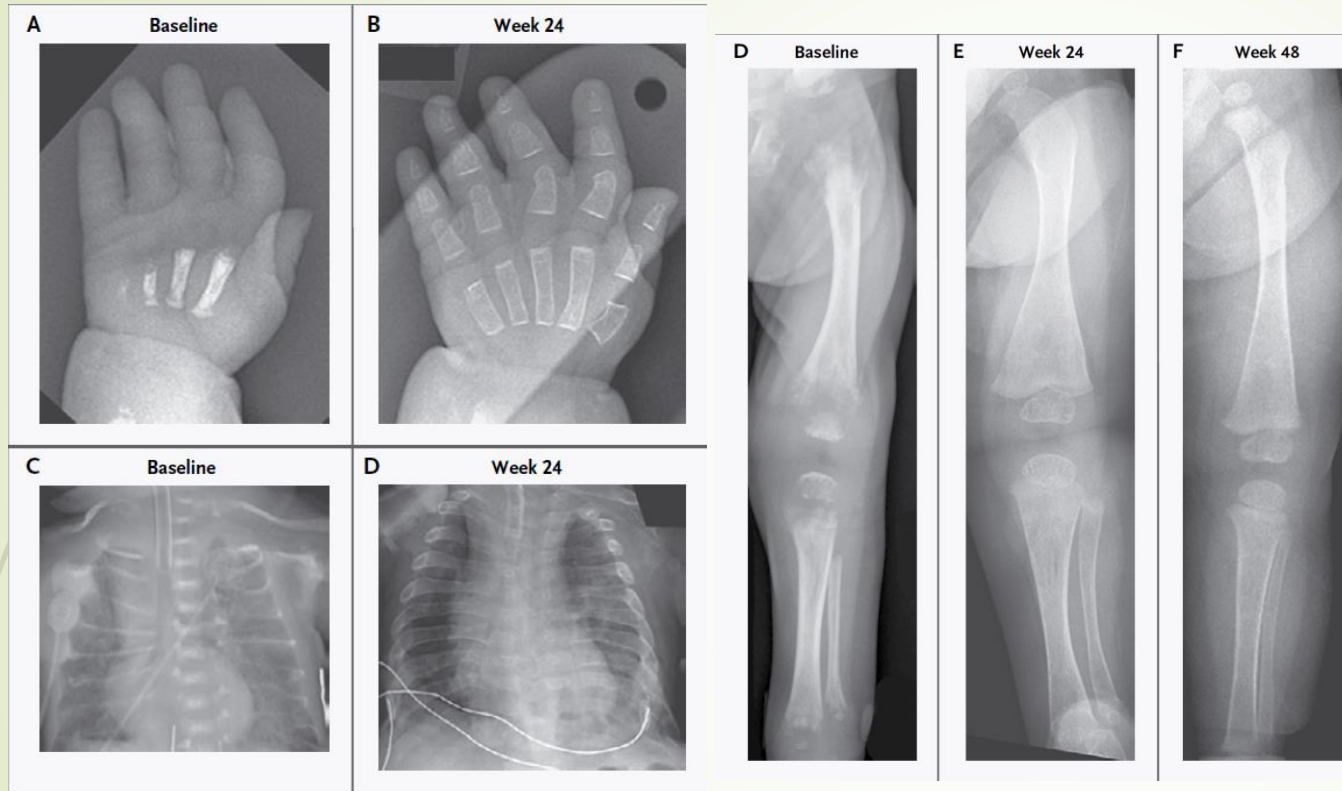


✓ При применении пациентами АСФОТАЗЫ АЛЬФА продемонстрирована их лучшая выживаемость по сравнению с группой контроля: **95 против 42% в возрасте одного года, 84 против 27% в возрасте 5 лет** соответственно ( $p < 0,0001$ , в модели Каплана–Мейера).

✓ По сравнению с группой исторического контроля, в которой выжил только **1 пациент из 20 (5%)**, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в группе, получающих терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких, **выжили 76% (16/21)**.



# Эффективность ферментозаместительной терапии: контроль рентгенологической картины



**Ферментозаместительная терапия улучшает**

- **минерализацию скелета, моторику, функции опорно-двигательного аппарата**
- **дыхательную функцию**
- **ВЫЖИВАЕМОСТЬ**

Whyte M. P. et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia //New England Journal of Medicine. – 2012. – Т. 366. – №. 10. – С. 904-913.



# Критерии для назначения терапии ГФФ

- ✓ **Основной критерий (обязательный)** - низкая активность ЩФ в сыворотке крови (ниже нижней границы нормы, оцененной с учетом возраста и пола пациентов), измеренная трижды
- ✓ **Перинатальная, инфантильная формы требуют терапии в 100% случаев**, при УЗИ плода – внутриутробные переломы, мембранозный череп, рахитические изменения скелета плода; положительные результаты пренатальной диагностики ГФФ
- ✓ **Детская форма ГФФ: не менее двух признаков из списка:**
  - ▶ Рахитоподобные деформации скелета, переломы трубчатых костей, остеопороз, участки гипоминерализации, остеосклероз, расширение, неравномерность, изъеденность зон роста; в метафизах «языки пламени» по результатам рентгенологических исследований
  - ▶ Краниосиностоз, потеря слуха
  - ▶ Гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, частые пневмонии
  - ▶ Гиперкальциурия, нефрокальциноз
  - ▶ В6-зависимые судороги, нейропатия, мышечная слабость, непереносимость физических нагрузок
  - ▶ Боли в костях и мышцах, нарушения походки
  - ▶ Задержка роста
  - ▶ Преждевременная потеря молочных или постоянных зубов
  - ▶ Наличие мутаций в гене *ALPL* по данным молекулярно-генетического исследования – (у 5-8% пациентов с ГФФ мутации не обнаруживаются)

Экспертиза орфанных заболеваний:

НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

СПбГПМУ СПб Педиатрический Медицинский Университет

# Современная ситуация в РФ

По данным на 2021 год, в РФ:

- ✓ 83 пациента детского возраста имеют диагноз ГФФ
- ✓ 25 из них назначена ферментзаместительная терапия
- ✓ 15 из них получают лечение:
  - ✓ Перинатальная форма – 1 пациент
  - ✓ Инфантильная форма – 4 пациента
  - ✓ Детская форма – 10 пациентов

В России решение по каждому пациенту принимается индивидуально, ВК (врачебной комиссией) и/или Консилиумом врачей

**В среднем стоимость лечения одного пациента составляет 51 720 003 руб/год**

**Общая стоимость терапии 25-ти пациентов в РФ в год = 1 293 075 000 в год**

# Аргументы включения нозологии/препарата в Фонд «Круг добра»

- ✓ Для возможности претендовать на терапию, необходимо иметь **статус инвалида** – регулярные отказы МСЭ
- ✓ **10 из 25 пациентов вообще не получают терапию** - отсутствие средств в региональных бюджетах
- ✓ Пациенты на терапии **часто прерывают лечение** по причине нерегулярного финансирования регионов, что **приводит к быстрой отрицательной динамике** (первые признаки улучшения происходят через год непрерывной терапии, при прерывании терапии, активность фермента (ЩФ) падает до патологических значений за две недели → Заболевание прогрессирует)

Случай **прерывания лечения** ферментозаместительной терапией ребенка 5ти лет

Длительность прерывания - 6 мес.

Причина – не был обеспечен препаратом.

Видео на фоне эффективной терапии (ребенок справа в красном, демонстрируется с информированного согласия матери)



через 4 мес. после прерывания терапии регресс – появилась «утиная» походка, болезненность при ходьбе и беге, у ребенка ухудшилась минерализация костей, прогрессирует нефрокальциноз

# Вывод - обязательна непрерывность терапии

- ✓ Нормализация нарушенных вследствие болезни жизненноважных функций, повышение качества жизни ребенка – возможность социализации – выбора профессии – возможность приносить пользу себе - семье - обществу и государству
- ✓ Отсутствие прогрессирования заболевания — возможность планировать свою жизнь не опасаясь последствий болезни - уверенность в завтрашнем дне
- ✓ Восстановление двигательной активности – возможность действовать – возможность полноценно жить

# Резюме:

Гипофосфатазия – тяжелое прогрессирующее инвалидизирующее жизнеугрожающее орфанное заболевание, требующее ферментозаместительной терапии

Ферментозаместительная терапия гипофосфатазии высокоэффективна, приводит к уменьшению и даже полному исчезновению симптомов болезни

Прерывание ферментозаместительной терапии ведет к регрессу двигательных функций и ухудшению состояния **БОЛЬНОГО** (случай прогрессирования нефрокальциноза, появления кист в почках, ухудшения ходьбы)