

R A R U S

# РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

В Р О С С И И

## Гипофосфатемический рахит

Проявлений болезни  
можно избежать, если  
вовремя поставить диагноз  
и начать лечение



Всероссийское общество  
редких (орфанных)  
заболеваний



Библиотека  
«Академия редких  
болезней: от А до Я»

## Основные темы выпуска

- что такое рахит
- как можно заподозрить заболевание
- дополнительные проявления болезни
- в чем отличие наследственного гипофосфатемического рахита от алиментарного рахита, обусловленного недостаточностью витамина D
- причина заболевания
- основные формы гипофосфатемического рахита и типы наследования
- диагностика
- основные виды терапии
- доступность патогенетической терапии



Ваш друг и партнер,  
Всероссийское общество  
редких (орфанных)  
заболеваний



### 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.

Дорогие семьи! В брошюре вы найдете основную информацию о гипофосфатемическом рахите. Мы расскажем о клинических проявлениях, диагностике и терапии. Это заболевание в последние годы начали лечить в том числе инновационными препаратами, которые на молекулярном уровне корректируют развитие болезни. Но это возможно, если диагноз установлен рано и точно. Всегда будьте внимательны к состоянию здоровья, чтобы помощь приходила вовремя.

Х-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит связан с мутациями в гене *PHEX*

# 1 : 20 000

частота этой болезни  
среди новорожденных

### Алиментарный рахит

Группа заболеваний, связанных с дефицитом витамина D, в результате чего костям не хватает кальция и фосфора

### Генетические формы рахита

Передаются от больного родителя. Но мутация может возникнуть и спонтанно

### Главные риски

Деформация костной системы, задержка роста, нарушение походки, проблемы суставов, боли в мышцах

### Пациенты имеют лечение

Симптоматическое и патогенетическое

### Фонд «Круг добра»

Обеспечивает пациентов до 19 лет патогенетическим препаратом

### Взрослые

Могут получить препарат за счет бюджета региона, если имеют инвалидность

### Медицинские клиники

В Москве, Санкт-Петербурге, Нижнем Новгороде, Хабаровске и других городах диагностируют, лечат и консультируют пациентов с рахитом

### rickets.ru

Сайт о рахите для врачей и пациентов





Рахит – это патологическое состояние, которое вызвано недостаточной минерализацией костной ткани, то есть недостаточным накоплением в костях кальция и фосфора – основных элементов, отвечающих за крепкость костей.

# 1

## Что такое рахит



### Витамин D

Поддерживает необходимый уровень **кальция и фосфора** – «строительных материалов» для здоровой костной ткани. Его дефицит является главной причиной рахита



### Фосфаты

Нужны для построения кристаллов костей

### Дефицит витамина D и его последствия

Основной причиной рахита является дефицит витамина D, который необходим организму для поддержания достаточного уровня кальция и фосфора – они обеспечивают минерализацию костной ткани.

### Наследственные формы рахита

Они связаны с нарушениями в определенных генах. К таким формам относят и **гипофосфатемический рахит (ГФР)**. При нем недостаточная минерализация костей обусловлена дефицитом фосфатов в организме. Между тем фосфаты необходимы для построения кристаллов костей – костного матрикса, который обеспечивает твердость костной ткани.

Отдельно выделяют группу наследственных вариантов **витамина-Д-зависимого рахита (ВДЗР)**. Это форма рахита, которая обусловлена нарушением синтеза гормонально активной формы витамина D или нарушением чувствительности тканей организма к витамину D.

## Проявления рахита

# 2

Клинические проявления всех форм рахита сходны.

### Деформации ног

Основным, но не единственным проявлением у детей является деформация нижних конечностей, которая может быть 3 типов: О-образная (варусная), Х-образная (вальгусная) и деформация по типу «дующего ветра» (сочетание О- и Х-образной деформаций).

### Типичные костные нарушения

Помимо хорошо видимого искривления ног деформация скелета при рахите проявляется формированием рахитических четок (утолщения на ребрах в местах их прикрепления к грудине), рахитических браслетов (утолщения на запястьях) и рахитической деформации черепа, что приводит к утолщению лобных бугров.

### Проявления у взрослых

Недостаточная минерализация костей способствует остеомалации (размягчение костной ткани). Это проявляется в первую очередь мышечной слабостью, болями в костях, костными деформациями, переломами и неполными переломами.



Рахитические четки



Рахитические деформации скелета



Зубочелюстные абсцессы и кариес



## 3 типа

деформации костей

1. О-образная/варусная
2. Х-образная/вальгусная
3. О + Х – «дующий ветер»



Деформации черепа: брахицефалия или плагиоцефалия



Рахитические браслеты



Боли в костях и суставах

## Причины возникновения гипофосфатемического рахита

Гипофосфатемический рахит – это группа наследственных заболеваний, которые обусловлены дефектами генов, участвующих в регуляции нормального уровня фосфора в организме.

### Роль фосфора в организме

Фосфор является одним из основных химических элементов, которые участвуют в минерализации костей. Также он входит в состав молекул ДНК и РНК. Фосфор является одним из компонентов всех клеточных мембран и обеспечивает работу внутриклеточных реакций. В организме настроена очень точная система поддержания нормального уровня фосфора в крови, его концентрация должна сохраняться в очень узком диапазоне.

### «Маршрут фосфора» в норме

В норме фосфор поступает в организм с пищей и всасывается в кишечнике за счет активного витамина D-1,25 (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-дигидроксиголекальциферол).

В почках до 90% фосфатов поступает обратно (реабсорбируется) в кровь за счет работы натрий-фосфорных котранспортеров.

Работу этих транспортеров контролируют витамин D (стимулирует), паратгормон (ПТГ) и фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23) (блокируют).



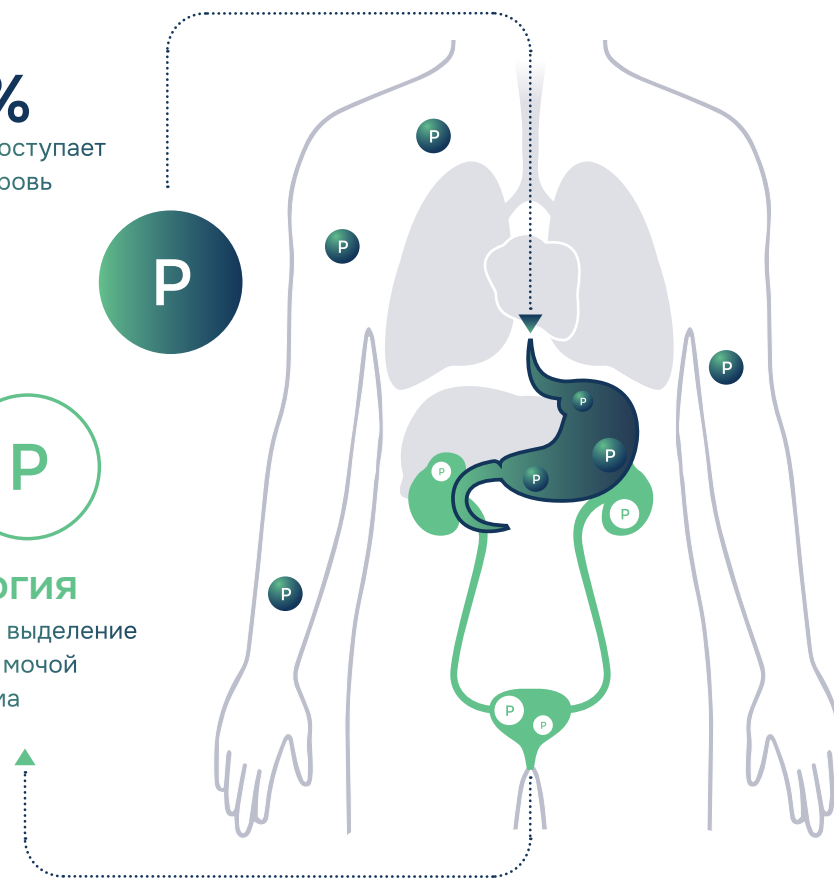
Нормальный уровень фосфора важен для минерализации костей. Его недостаток у взрослых пациентов может приводить к размягчению костной ткани

# 3

Норма  
до 90%  
фосфатов поступает  
обратно в кровь

Патология  
избыточное выделение  
фосфатов с мочой  
из организма

Причиной нарушения  
реабсорбции фосфатов  
в почках являются  
мутации в генах



### Почему фосфора становится меньше

При гипофосфатемическом рахите (ГФР) происходит нарушение процессов реабсорбции фосфатов в почках. Причиной являются нарушения в генах, которые участвуют в регуляции этого процесса. В результате повышенного выделения фосфатов с мочой снижается уровень фосфора в крови, не происходит минерализации костей, что и проявляется рахитическими изменениями скелета.

При недостаточном уровне фосфора снижается обеспечение клеток основным энергетическим переносчиком – молекулами АТФ, в состав которого входят фосфаты. В первую очередь это нарушает нормальную работу мышц и усугубляет рахитические изменения.

# Наследование и спонтанные мутации

# 4

В группу гипофосфатемического рахита входит более 10 отдельных редких наследственных заболеваний, обусловленных генетическими мутациями в генах. Самой частой формой является X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (Х-ГФР), который представляет примерно 80% всех случаев гипофосфатемического рахита.

## Статистика возникновения

До 80% случаев X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита являются семейными – болезнь передается от больного родителя к ребенку. В 20% случаев болезнь впервые возникает у ребенка. Это называется спорадическим вариантом – из-за впервые возникшей мутации в гене *PHEX*. Однако в дальнейшем пациент будет передавать эту мутацию своим детям.

## Сценарий «от мамы»

Ген *PHEX* расположен на X-хромосоме, а мутации обладают доминантной активностью. Это означает, что достаточно одной мутации на одном аллеле для проявления заболевания. Следовательно, при таком типе наследования в семье, где заболевание есть у матери, 50% всех детей вне зависимости от пола будут наследовать заболевание, ведь мама передает одну из своих X-хромосом как дочерям, так и сыновьям.

## Сценарий «от папы»

Если в семье болен отец, то он передаст заболевание всем девочкам, а мальчики будут здоровы, поскольку отец передает X-хромосому только дочерям, а сыновьям передает Y-хромосому.



По наследству  
или спонтанно?

# 80%

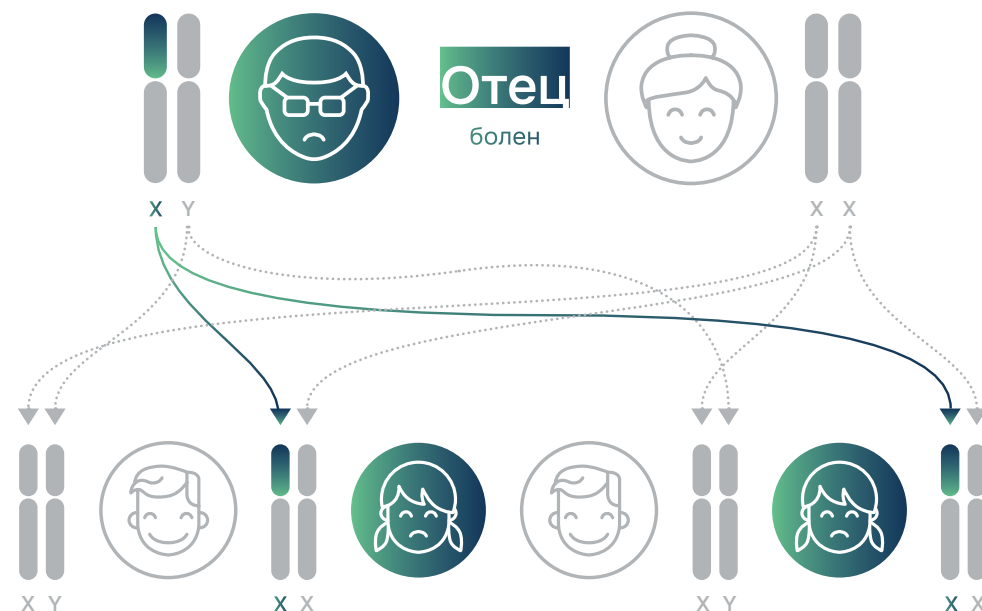
наследственные  
мутации

# 20%

спорадические  
мутации – возникают  
впервые

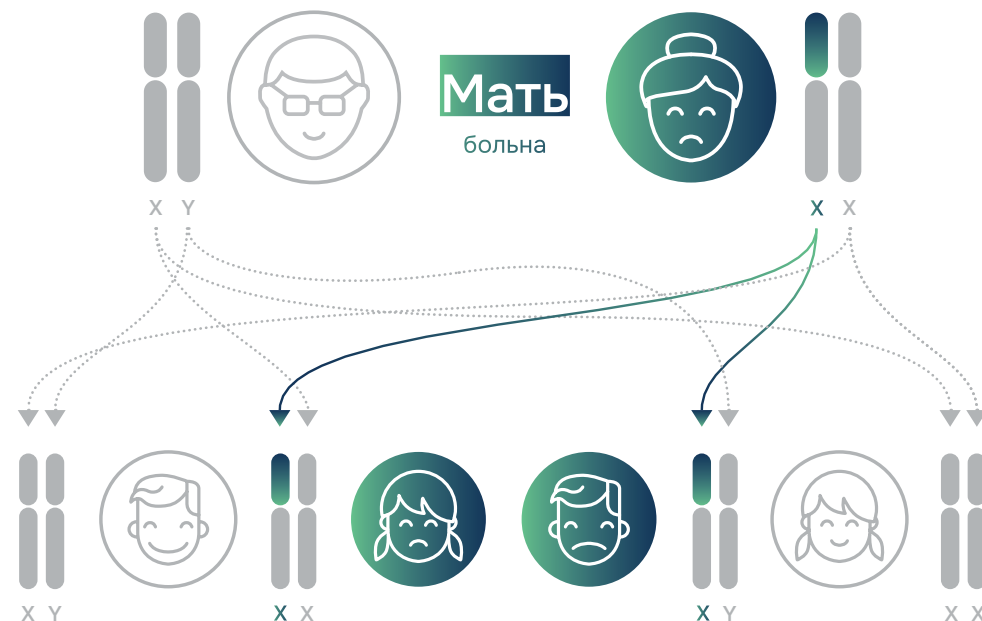
**X-сцепленный  
доминантный  
гипофосфатемический  
рахит**

Это заболевание  
обусловлено мутациями  
в гене *PHEX*. Частота  
составляет один случай  
на 20 000 новорожденных.



**Механизм X-сцепленного доминантного наследования**

Прогноз зависит от наличия мутации в гене у одного из родителей





## Клинические проявления гипофосфатемического рахита в разном возрасте



# 5

## Механизм развития Х-сцепленного доминантного ГФР

При мутациях в гене *PHEX*, который проявляет свою активность (экспрессируется) в основном в клетках костной ткани, происходит патологическое повышение концентрации продукции особого гормона – фактора роста фибробластов (ФРФ-23, англ. FGF-23). Избыток ФРФ-23 влияет на активность натрий-фосфорных котранспортеров, и происходят усиленное выведение или потеря фосфатов с мочой (фосфатурия). Уровень фосфора в крови снижается, что и приводит к рахиту.

### Проявления в детском возрасте

Помимо костных деформаций у ребенка отмечаются мышечная слабость и нарушение походки, боли в костях. Вследствие искривления ног наблюдается диспропорциональная задержка роста. Поздно прорезываются зубы, нарушается минерализация эмали, могут возникать прикорневые абсцессы.

### Развитие болезни во взрослом возрасте

С возрастом отмечаются развитие артрозов тазобедренных, коленных и голеностопных суставов, кальцификация связочного аппарата. Кальцификация связок позвоночника может приводить к стенозу позвоночного канала и проявляться головокружениями. Снижение слуха при гипофосфатемическом рахите может быть связано с кальцификацией связок среднего уха.



Боли в костях и суставах, мышечная слабость



Из-за деформаций ног у детей наблюдается «утиная», или переваливающаяся походка

## Другие формы гипофосфатемичес- кого рахита

# 6

Все остальные формы ГФР встречаются значительно реже, частота встречаемости в популяциях не определена. Но каждая форма имеет свои патогенетические особенности, которые определяют клинические проявления и подходы к терапии. Характеристика этих редких форм приведена в таблице.



Каждая форма  
гипофосфатемического  
рахита имеет свои  
патогенетические  
особенности

## Генетические варианты гипофосфатемического рахита\*

Нозологический вариант	Ген	Хромосома / OMIM Патогенез фосфатурии	Клинические и лабораторные особенности
Х-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (Х-Д-ГФР)	<i>PHEX</i> инактивирующие мутации в гене, кодирующем гомолог фосфат- регулирующей эндопептидазы	Хр22.11 / 307800  ↑ФРФ-23	<b>Дети:</b> рахит <b>Взрослые:</b> остеомаляция, кальцификация связок, артрозы Низкий рост, мышечная слабость и боли в костях <b>Зубы:</b> кариес и прикорневые абсцессы, позднее прорезывание, раннее выпадение Гипофосфатемия и гиперфосфатурия <b>Норма:</b> кальций в крови и моче 25(ОН)D <sub>3</sub> ; ПТГ ↓: 1,25(ОН) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ↑: 24,25(ОН) <sub>2</sub> D
Аутосомно- доминантный гипофосфатемический рахит (АД-ГФР)	<i>FGF23</i> активирующие мутации в гене, кодирующем ФРФ-23	12p13 / 193100 211900  ↑ФРФ-23	Клинически и лабораторно схож с Х-сцепленной доминантной формой*, но могут быть менее выраженные изменения с более поздним дебютом
Аутосомно- рецессивный гипофосфатемический рахит тип 1 (АР-ГФР-1)	<i>DMP1</i> инактивирующие мутации в гене, кодирующем белок матрицы дентина 1	4q22.1 / 241520  ↑ФРФ-23	Краниосиноз Нейросенсорная тугоухость
Аутосомно- рецессивный гипофосфатемический рахит тип 2 (АР-ГФР-2)	<i>ENPP1</i> инактивирующие мутации в гене, кодирующем внеядерную пирофосфатазу	6q23.2 / 613312  ↑ФРФ-23	Имеется описание семьи, где у ребенка обнаружили внутрисосудистую кальцификацию
Аутосомно- рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией	<i>SLC34A3</i> инактивирующие мутации в гене натрий- фосфатного котранспортера	9q34.3 / 241530  Снижение активности натрий-фосфатного котранспортера, ↓ФРФ-23	Нефролитиаз  Гиперкальциурия Высокий уровень 1,25(ОН) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> Низкий уровень ПТГ
Х-сцепленный рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкаль- циурией (болезнь Денте) (Х-Р-ГФР)	<i>CLCN5</i> инактивирующие мутации в гене, кодирующем хлорные каналы 5-го типа	Хр11.23/300554  Дисфункция проксимального почечного канальца, ↓ФРФ-23	Почечная недостаточность Нефрокальциноз/нефролитиаз Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ ↓), повышение мочевины и креатинина Протеинурия (бета-глобулины), гиперкальциурия, глюкозурия и аминокислотурия Высокий уровень 1,25(ОН) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>

\* При всех формах имеются гиперфосфатурия, гипофосфатемия, повышение уровня ЩФ и клинико-рентгенологические проявления рахита.



# Диагностика гипофосфатемичес- кого рахита



Диагностика основана на клинической картине, лабораторных и рентгенологических данных и генетической диагностике.

## Клиническая диагностика

Рахит у ребенка следует подозревать в случаях если: появилась и прогрессирует деформация ног, когда ребенок научился вставать на ножки и ходить; изменилась походка – наблюдается так называемая «утиная походка» с переваливанием тела на опорную ногу; когда также отмечается задержка роста.

## Исследование семейной истории

Гипофосфатемический рахит наследуется по-разному. Сбор семейного анамнеза имеет важное значение в определении типа наследования, а значит, и конкретной формы ГФР.

# 7



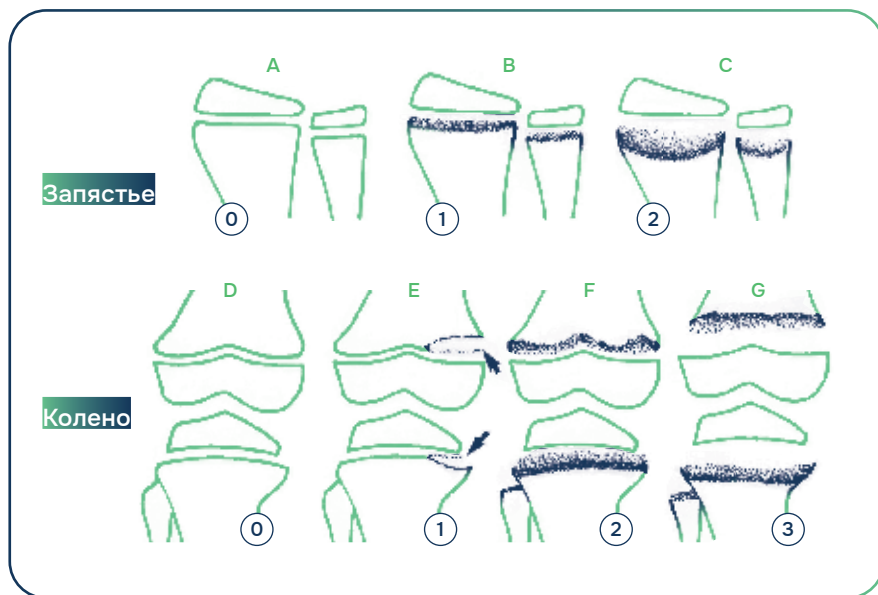
## Рентгенография

У ребенка с подозрением на рахит проводится в первую очередь рентгенография костей конечностей – коленного сустава (бедренной и большеберцовой костей) и лучезапястного сустава (локтевой и лучевой костей). Оцениваются рахитические изменения, и подсчитывается индекс степени тяжести рахита.

К начальным рентгенологическим признакам рахита относятся прежде всего расширение эпифизарных хрящевых пластинок и формирование неровности, изъеденности контуров метафизов, поскольку нарушается процесс минерализации, то есть превращения хрящевой ткани в костную.

На следующем этапе формируется вогнутость метафизов, так называемое формирование чашеобразных или бокаловидных метафизов, еще с более неровными контурами.

## Оценка костных изменений рахита



Оценка проводится отдельно по одному запястью и по одному коленному суставу. Выбираются кости с наиболее выраженными рахитическими изменениями

**10 баллов**  
максимальная степень

### Запястье (лучевая и локтевая кости)

Расширение ростковых зон с неровными метафизарными краями	1
Бокаловидные вдавления	2
Итого: 2 балла на каждую кость	4

### Коленный сустав (бедренная и большеберцовая кости)

Имеется частичное просветление с гладким контуром метафиза	1
Частичное просветление с неровными метафизарными краями	2
Полное просветление и эпифиз удален от метафиза	3

### Коэффициент изменения ростовой пластины (множитель)

Поражен один мыщелок	0,5
Поражена вся пластина	1
Итого: 3 балла на каждую кость при коэффициенте поражения 1 (всего 2 кости)	6

© Шкала оценки тяжести рахита (Thacher T. D., Fischer P. R., Pettifor J. M., Lawson J. O., Manaster B. J., Reading J. C. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. J Trop Pediatr. 2000).



## Лабораторные исследования

### Биохимический анализ крови

Исследование уровня кальция, фосфора, креатинина и щелочной фосфатазы.

Определение уровня креатинина необходимо для исключения нарушения функции почек (почечной недостаточности). Также знать уровень креатинина необходимо для дальнейшего расчета индекса тубулярной реабсорбции фосфатов, чтобы оценить потерю фосфатов почками.

### Исследование мочи

Проводится для определения кальция, фосфора, белка и креатинина.

### Исследование в крови уровня паратгормона (ПТГ)

Уровень ПТГ при гипофосфатемическом рахите обычно определяется в пределах нормальных значений. Нормальный уровень кальция и нормальный уровень ПТГ позволяют отличить гипофосфатемический рахит от первичного гиперпаратиреоза.

### Исследование в крови уровня витамина D

Целесообразно исследование не только 25(ОН)D<sub>3</sub>, но и других метаболитов – активного 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и неактивного 24,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

### Для большинства форм гипофосфатемического рахита характерны:

- низкий уровень 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> за счет снижения активности почечной 1α-гидроксилазы;
- +

- высокий уровень 24,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> за счет повышения активности 24-гидроксилазы.

Исключения – формы ГФР, вызванные дисфункцией почечных канальцев, при которых в ответ на фосфатурию повышается уровень 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, вызывая повышение всасывания кальция в кишечнике и потеря фосфатов с мочой/почками.

## Анализ крови

- ✓ кальций
- ↓ фосфор
- ↑ щелочная фосфатаза
- ✓ витамин D
- ✓ креатинин
- ✓ / ↑ ПТГ



Забор средней утренней порции мочи для оценки этих параметров проводится в один день с забором крови на биохимическое исследование

## Подтверждение диагноза ГФР

Гиперфосфатурия и гипофосфатемия при нормальном уровне кальция крови у ребенка с рентгенологическими признаками рахита позволяют установить диагноз гипофосфатемического рахита.



### Оценка фосфатурии

При низком уровне фосфора в крови проводится оценка уровня реабсорбции фосфатов.

**Шаг 1:** расчет индекса канальцевой (тубулярной) реабсорбции фосфатов (КРФ).

**Формула:**  $\text{КРФ} = (1 - (\text{уровень фосфора мочи} / \text{уровень креатинина мочи}) \times (\text{уровень креатинина крови} / \text{уровень фосфора крови})) \times 100\%$ .

>86% – норма.

≤86% – говорит о потере фосфатов с мочой и свидетельствует в пользу гипофосфатемического рахита.

**Шаг 2:** расчет максимума канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации (МКРФ/СКФ).

• При сниженной канальцевой реабсорбции фосфатов (равно или менее 86%).

**Формула:**  $\text{МКРФ/СКФ} = \text{КРФ} \times \text{уровень фосфора крови}$ .

• При нормальном уровне тубулярной реабсорбции (>86%)

**Формула:**  $\text{МКРФ/СКФ} = 0,3 \times \text{КРФ} / (1 - 0,8 \times \text{КРФ})$

× уровень фосфора крови.

### Подтверждение диагноза ГФР

Наличие гиперфосфатурии и гипофосфатемии при нормальном уровне кальция крови у ребенка с рентгенологическими признаками рахита позволяет установить диагноз гипофосфатемического рахита.



Необходимо помнить, что активность щелочной фосфатазы, уровень фосфора, а также соотношение МКРФ/СКФ зависят от возраста и пола



### Дополнительные клинические и лабораторные показатели

Нужно проанализировать наличие краниосиностоза (преждевременное закрытие черепных швов, проявляется изменением формы головы), очагов эктопической оссификации (появление костной ткани в нетипичных местах (внескелетно), гиперкальциурии и признаков нефрокальциноза, гиперпаратиреоза.

Дифференциально-диагностические признаки суммированы в таблице «Генетические варианты гипофосфатемического рахита».

### Молекулярно-генетическое исследование

Позволит окончательно установить диагноз. Общепринятой технологией в последние годы является секвенирование нового поколения (англ. next generation sequencing -NGS) с использованием генетических панелей, в которые включены все гены ГФР, в том числе самый частый ген *PHEX*.

Если на этом этапе не будут найдены мутации, семьям могут предложить дополнительные анализы: геномное секвенирование, MLPA, ПЦР RT, транскриптом.

Исследование гена *PHEX* необходимо для подтверждения X-сцепленной доминантной формы гипофосфатемического рахита еще и потому, что для этого заболевания появилось специфическое патогенетическое лечение. Оно основано на применении рекомбинантного моноклонального антитела к ФРФ-23, которое позволяет блокировать избыточную активность ФРФ-23, тем самым восстанавливая нормальный обмен фосфатов в организме.

Геномное и полноэкзомное секвенирование позволяют обнаружить изменения в генах, которые не выявлены при анализе генетических панелей

## Лечение

# 8

Терапию ГФР необходимо начинать как можно раньше – как только установлен диагноз. Предотвращение костных деформаций позволяет значительно улучшить прогноз пациента. Пока не существует этиологического лечения – генотерапии, то есть эту болезнь нельзя вылечить. Однако имеются симптоматические и патогенетические методы, которые позволяют минимизировать симптомы заболевания: уменьшить костные деформации, улучшить ростовой прогноз, уменьшить мышечную слабость и боли в костях.

### Симптоматическая заместительная терапия

К ней относится **заместительная терапия** препаратами фосфора (фосфорный буфер) и активными метаболитами витамина D (альфакальцитрол или кальцитриол).

### Препараты фосфора в виде фосфатного буфера

**Назначение.** Используют в стартовой дозе 15–30 мг/кг/сут. с постепенным увеличением с шагом 1 раз в месяц. Назначаются 4–6 раз в сутки, при более редком приеме не удастся достичь удовлетворительной концентрации фосфора в крови.

**Побочные эффекты.** Довольно часто появляются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, боли в животе, нарушения стула.

### Препараты активных метаболитов витамина D (альфакальцитрол или кальцитриол)

**Назначение.** Применяются одновременно с препаратами фосфора. Если же до начала терапии уровень ПТГ был повышен, то витамин D необходимо назначить за 2–4 недели до начала приема препаратов фосфора.



Возможны отсроченные побочные эффекты длительной терапии препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D – гиперкальциурия и формирование нефрокальциноза. Со временем это может приводить к снижению функции почек

Что необходимо делать	Как часто
Измерение роста и определение скорости роста	1 × 6 мес.
Измерение межмышечного и межлодыжечного расстояний	1 × 6 мес.
Оценка болевой синдромы и мышечной силы	1 × 3–6 мес.
Оценка кальция/креатинина в утренней порции мочи	1 × 3 мес.
Определение уровня кальция, фосфора, креатинина и ЩФ в крови	1 × 3–6 мес.
УЗИ почек	1 × 6 мес.
Осмотр стоматолога	1 × 6 × 12 мес.
Рентгенография конечностей	по необходимости

## Мониторинг симптоматической заместительной терапии

На фоне приема препаратов фосфора и альфакальцитрола (кальцитриола) необходим тщательный мониторинг состояния ребенка, чтобы оценить эффективность терапии, выявить побочные эффекты и корректировать дозы. Оценка эффективности терапии проводится по клинической картине, уровню щелочной фосфатазы в крови и по данным рентгенографии костей.

### Клинические признаки

Оценка эффективности терапии проводится по клиническим признакам динамики рахитических изменений: каждые шесть месяцев определяется скорость роста ребенка, проводится оценка костных деформаций с измерением межмышечного и межлодыжечного расстояния, оцениваются болевой синдром и мышечная сила.

### Определение уровня фосфора в крови

Не является критерием подбора дозы препаратов фосфора, поскольку препарат быстро вымывается из крови и концентрация фосфора будет зависеть только от времени, которое прошло с момента приема таблетки.

### Уровень щелочной фосфатазы

Одним из основных критериев эффективности симптоматической терапии является снижение активности щелочной фосфатазы в крови.

### Анализ утренней порции мочи

Каждые три месяца нужен контроль за уровнем на кальция и креатинина, поскольку при возникновении гиперкальциурии показано снижение дозы альфакальцитрола.

### УЗИ почек

Обязательно каждые шесть месяцев для выявления признаков нефрокальциноза.



## Патогенетическая терапия

### Для какого заболевания разработано лечение

Такая терапия появилась недавно для пациентов с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом, обусловленным мутациями в гене *PHEX*. Разработан препарат на основе моноклональных антител к ФРФ-23, который является основным патогенетическим звеном, вызывающим гипофосфатемию при этом заболевании.

### Как действует препарат

Антитела блокируют избыток ФРФ-23, тем самым нормализуются уровень фосфора крови и реабсорбция фосфора в почках – организм перестает терять фосфор в избыточном количестве. Соответственно, улучшаются минерализация костной ткани и обеспечение мышц энергией. На проведенных исследованиях вначале на взрослых пациентах, а потом и на детях была доказана эффективность этой терапии, и в 2018 году препарат на основе моноклональных антител к ФРФ-23 был зарегистрирован Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и Американской администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) под международным названием «Буросумаб»\*.

**Препарат вводится подкожно 1 раз в 2–4 недели.**

### Особенности применения

Дозировка «Буросумаба»\* подбирается в зависимости от уровня фосфора крови, который нужно поддерживать ближе к нижней границе нормы.

При применении препарата «Буросумаб»\* нельзя одновременно использовать препараты фосфора, поскольку возрастает риск развития гиперфосфатемии. Также не рекомендован одновременный прием активных метаболитов витамина D. Если препараты фосфора и активные аналоги витамина D ранее были назначены пациенту, их необходимо отменить за 1 неделю до начала лечения «Буросумабом»\*. На момент первой инъекции «Буросумаба»\* уровень фосфора в крови должен быть ниже нормы.

**Буросумаб™** – международное название препарата для патогенетического лечения гипофосфатемического рахита. В 2018 году он был зарегистрирован в EMA и FDA\*



## Мониторинг на фоне терапии препаратом «Буросумаб»\*



**Пациентам, проходящим лечение лекарственным препаратом «Буросумаб»\*, рекомендован ряд исследований.**

1. Мониторинг уровня фосфатов в сыворотке крови.
2. Мониторинг соотношения максимальной реабсорбции фосфатов в почечных канальцах и скорости клубочковой фильтрации (мКРФ/СКФ).

#### Порядок исследований:

- каждые 2 недели в течение первого месяца;
- каждые 4 недели после коррекции дозы;
- далее по мере необходимости.

① В период подбора дозы (первые три месяца лечения) эти параметры оцениваются между инъекциями, в идеале через 7–11 дней после последней инъекции.

3. Мониторинг уровня кальциурии в утренней порции мочи.

#### Порядок исследования:

Не реже 1 раза в 6 мес.

4. Определение уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке крови (рекомендуется).

#### Порядок исследования:

Каждые 6 месяцев.

\* Не зарегистрирован на территории РФ.





### Хирургическое лечение

#### Надо ли идти на операцию

К хирургической коррекции костных деформаций нужно прибегать только тогда, когда исчерпаны возможности медикаментозной терапии. Необходимо помнить, что операция устраняет не причину заболевания, а только последствия и часто лишь на короткое время. Без системной медикаментозной терапии деформации будут вновь прогрессировать на уже исправленных хирургическим методом конечностях, что может привести к использованию более травматичных методов хирургической коррекции, имеющих высокие риски осложнений.

#### Почему важен возраст пациента

От возраста зависит выбор метода хирургического лечения. У детей в период активного роста при необходимости коррекции костных деформаций возможно использование методики «управляемого роста».



Эффекта от хирургического лечения можно добиться только в том случае, если не прекращать медикаментозную терапию на фоне операций.



Если рано поставить диагноз и начать терапию, то тяжелых последствий и даже проявлений рахита можно избежать. Кроме того, полезно знать о ресурсах, которые помогут пациенту. Терапию можно получать за счет бюджета.



## Получать терапию помогает государство

Обеспечение детей с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом патогенетическим лечением – препаратом «Буросумаб»\*.

### Кто имеет право на обеспечение препаратом?

Получить лекарственную терапию препаратом МНН «Буросумаб»\* для пациентов до 18 лет можно за счет средств фонда «Круг добра». С 2023 г. возраст пациентов на терапии продлили до 19 лет при условии постановки на терапию за счет средств фонда до 18 лет.

### Каков механизм получения?

Законные представители детей могут оформить заявление на получение медицинской помощи от фонда «Круг добра» через единый портал государственных услуг. На основании этого заявления орган исполнительной власти субъекта в сфере охраны здоровья вместе с медицинской организацией соберет необходимый комплект документов, включая медицинские документы, сформирует заявку и направит ее для дальнейшего рассмотрения в фонд «Круг добра».

### Можно ли отслеживать ход заявления?

Да, актуальную информацию о статусе рассмотрения заявления законные представители смогут получать в своем личном кабинете на портале госуслуг. Кроме того, информацию можно получить по электронной почте или СМС через систему уведомлений единого портала госуслуг.

### Как получить препарат взрослым пациентам?

Они имеют возможность получать препараты бесплатно из бюджета субъекта РФ, если они являются инвалидами 1-2-й групп.



## 2021

23 сентября X-ГФР включен в перечень заболеваний фонда «Круг добра»



Фонд оплачивает терапию препаратом «Буросумаб»\* для пациентов до 18-19 лет



# 9

# 10

## Маршрут 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 оформление 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

### Контакты

для оперативной связи

Раздел «Обратная связь»  
на сайте

По электронной почте  
[office@kd-fund.ru](mailto:office@kd-fund.ru)

По телефону  
информационной линии  
8 800 201 62 26

Как получить  
помощь фонда?  
Здесь вы найдете  
пошаговую инструкцию  
↓



\* Не зарегистрирован на территории РФ.

## Ваши медицинские учреждения

# 11

Где можно пройти диагностику и лечение?

### Москва

Медико-генетический  
научный центр  
им. академика Н.П. Бочкова  
[med-gen.ru](http://med-gen.ru)

Центр травматологии  
и ортопедии  
им. Н.Н. Приорова  
[www.cito-priorov.ru](http://www.cito-priorov.ru)

НМИЦ здоровья детей  
[nczd.ru](http://nczd.ru)

Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова  
Университетская  
детская больница  
[www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

НМИЦ эндокринологии  
[www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru)

Российская детская  
клиническая больница  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
[rdkb.ru](http://rdkb.ru)

НИКИ педиатрии  
им. Ю.В. Вельтищева  
[pedklin.ru](http://pedklin.ru)

### Санкт-Петербург

НМИЦ им. В.А. Алмазова  
[www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)

Санкт-Петербургский  
государственный  
педиатрический  
медицинский  
университет  
[www.gpmu.org](http://www.gpmu.org)

### Нижний Новгород

Институт педиатрии  
Университетская  
клиника ПИМУ  
[pediatr-pimunn.ru](http://pediatr-pimunn.ru)

### Хабаровск

НИИ охраны  
материнства  
и детства  
[iomid.ru](http://iomid.ru)



## Что делать, если родитель (родители) больны рахитом?

При подозрении на наследственную форму рахита ребенка необходимо обследовать, чтобы точно знать, болен он или нет. В случаях, когда диагноз поставлен не позднее чем через 6-12 месяцев после рождения и быстро назначено адекватное лечение, проявления заболевания могут не возникнуть и пациент внешне ничем не будет отличаться от здоровых сверстников.



## Обратите внимание на симптомы

- Деформация ног при начале ходьбы. Походка «утиная», или переваливающаяся
- Может изменяться форма черепа, появляется так называемый олимпийской лоб из-за гипертрофии лобных бугров
- Ребенок жалуется на боли в костях и суставах, особенно нижних конечностей
- Ребенок не может долго играть в активные игры, быстро устает, чаще сидит из-за слабости в мышцах
- Проблемы с зубами с раннего возраста – кариес, абсцессы
- Утолщения или рахитические «браслетки» в области лучезапястных суставов
- Деформации грудной клетки и рук. На ребрах появляются небольшие утолщения по типу бусин – рахитические четки



**rickets.ru**

для врачей и пациентов  
Здесь вы найдете полную  
информацию об этой болезни



## Знайте, как ставят диагноз

1. Биохимический анализ крови и мочи  
Гормональный профиль
2. Рентгенография костей верхних и нижних конечностей
3. Генетическое исследование  
(подтверждает диагноз)



## Где можно провести

### Клинические, лабораторные, рентгенологические исследования

- Любая детская поликлиника или больница

### Генетический анализ/при подозрении на врожденную патологию

- ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
(Эндокринологический научный центр):  
Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
- ФГБНУ «Медико-генетический научный  
центр имени академика Н.П. Бочкова»:  
Москва, ул. Москворечье, 1



**Всероссийское общество  
редких (орфанных)  
заболеваний**

Куратор проекта повышения  
информированности о редких  
(орфанных) заболеваниях

**Авторы**

**Захарова Екатерина Юрьевна**  
доктор медицинских наук,  
председатель экспертного  
совета Всероссийского  
общества редких (орфанных)  
заболеваний

**Карева Мария Андреевна**  
доктор медицинских наук,  
член экспертного совета  
Всероссийского общества  
редких (орфанных) заболеваний

Медиакоманда:

**Елена Завьялова**

шеф-редактор

**Андрей Кутын**

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**

# БИБЛИОТЕЧКА «АКАДЕМИЯ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ: ОТ А ДО Я»



## Информация от экспертов для жизни и здоровья

- орфанные заболевания
- секреты наследственности
- диагностика
- терапия
- социальная помощь
- опыт пациентов и их семей