

Информационный семинар для профессиональных СМИ

**« Редкие болезни.
Диалог с обществом »**

**Докладчики: Урванова Светлана
Беляев Михаил**

**Центр «Золотая долина»
пос. Коробицыно, Ленинградская обл.**

10-13 августа 2014г.

ФОП или **Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая** — редкое генетическое заболевание при котором мышцы превращаются в кость. Патологическая кость развивается внутри мышцы, сухожилия, связки или другой соединительной ткани. Такой остеогенез в медицине называется *«гетеротопическая оссификация»*, то есть образование зрелой костной ткани в мягких тканях организма. У людей с фибродисплазией такие дополнительные кости формируются в суставах и приводят к нарушениям подвижности самого сустава, а в последствии могут приводить к полной неподвижности скелета. В некотором роде можно говорить о появлении у людей с фибродисплазией второго дополнительного скелета. Одним из главных признаков заболевания, по которому возможна ранняя диагностика – врожденные искривленные большие пальцы на ногах. Считается, что фибродисплазией поражены приблизительно 3,300 человек во всем мире или приблизительно 1 (один) на 2 (два) миллиона людей. В настоящее время исследователи знают приблизительно 700 человек во всем мире, у которых диагностирована фибродисплазия. Заболевание долгое время считалось неизлечимым, помимо прочего, ввиду своей редкости. Большинство ученых просто не могли уделять время столь редко встречающемуся заболеванию.

25 лет назад группа энтузиастов в США, состоящая из страдающих заболеванием и их родственников, положила основу международной организации по фибродисплазии – Ифопа. Со временем Ифопа смогла открыть лабораторию по изучению фибродисплазии при Пенсильванском университете в медицинской школе Перельмана. Долгое время лаборатория являлась единственным научным учреждением где фибродисплазия изучалась целенаправленно. В 2006 году был выявлен ген фибродисплазии и начались попытки разработать лекарство для блокирования мутации в этом гене. В данный момент научные исследования проводятся более чем в 10 странах мира и везде достигнуты очень серьезные результаты.

В 2009 году группа энтузиастов из России и Беларуси положила основу Российскому сообществу страдающих фибродисплазией. Учитывая ментальную близость стран бывшего СССР и отсутствие языковых барьеров сообщество сразу включило в свою орбиту Украину и Беларусь. В 2009 году было профессионально переведено руководство по терапии заболевания за авторством Пенсильванского университета. Также была опубликована статья «Фибродисплазия» в русской Википедии. Весной 2013 года заработал сайт сообщества – forrussia.ru . И, наконец, весной 2014 года организация была зарегистрирована в Министерстве Юстиции Российской Федерации. «Живущие с ФОП» является четко структурированной организацией с ответственными за работу в каждом федеральном округе России, на Украине, в Беларуси, Эстонии, Казахстане и Грузии. Организация создавалась как многоцентровая, поэтому никогда в нашей работе не будет зависеть все от единого центра, одного человека. Организация не имеет спонсоров, хотя остро нуждается в них. Все что было сделано – на деньги энтузиастов и родителей больных. «Живущие с ФОП» ставит в своей работе конкретные цели:

Во – первых, это получение единого центра медицинской помощи, так как заболевание является редчайшим, либо максимум трех – например в Москве, Петербурге и Сибири. Это очень важно для наших больных, так как на данный момент самый опытный в России врач обследовал всего лишь 15 человек, а нас уже 50

Во – вторых, это обеспечение специальными дорогими автоматическими колясками всех больных. В силу особенностей окостенения тела обычные коляски им категорически не подходят.

В третьих, это создание стоматологической базы – проблема стоматологии у наших больных особенно остра, так как окостенение затрагивает челюсть.

В четвертых это проведение ежегодных конференций и клинических осмотров таких о которых я скажу далее.

Так же принципиально важно для нашего сообщества обучение врачей и родителей больных так как ввиду особенностей заболевания существует множество нюансов как в медицинском так и в социальном плане. Нам необходимы постоянно приписанные медработники к лицам с сильно ограниченной подвижностью и поиск работы для таких больных, так как очень часто они существуют на грани выживания. Помимо проведения конгресса планируются мероприятия по просвещению медицинских работников, выход сайта на национальных языках стран бывшего СССР.

15 – 16 июля этого года нашей организацией был проведен первый интернациональный конгресс по фибродисплазии в России с последующим клиническим осмотром 19 пациентов. Конгресс был проведен исключительно на деньги родственников больных – без постороннего финансирования, то есть абсолютно независимо. В мероприятии принимали участие ведущие специалисты по фибродисплазии в России, а так же руководитель лаборатории по исследованию фибродисплазии Пенсильванского университета Фредерик Каплан и заведующий детским отделением больницы города Гармиш – Партенкирхен Рольф Морхарт из Германии. Мероприятие было обеспечено профессиональным синхронным переводом, всем необходимым для нужд инвалидов – колясочников и для клинического осмотра больных. Российские ученые и медики оценили конгресс как мероприятие высокого класса. Чуть более подробно о конгрессе расскажет мой коллега Михаил Беляев после моего выступления.

14 июля в Сан – Франциско (США), а 15 июля в Филадельфии (США) стартовала фаза 2 клинических испытаний препарата «Паловаротен» который блокирует прогрессию заболевания. Осенью еще один медицинский центр в Париже (Франция) продолжит эстафету клинических испытаний. Хотелось бы подчеркнуть, что первые исследования до продажи лицензии фармкомпания «Клементия» были проведены лабораторией доктора Каплан в Пенсильванском университете и на деньги Ифопы – международной организации по фибродисплазии о которой говорилось выше. То есть по факту на деньги родственников больных в Соединенных Штатах. Фаза 2 будет полностью завершена осенью 2015 года (с подведением итогов). В случае успешных результатов в 2016 году стартует фаза 3 клинических испытаний и «Живущие с ФОП» как организация сделает все возможное чтобы третья фаза исследований проходила в том числе в России, о чем имеются некоторые предварительные договоренности с ведущими учеными в Москве и Санкт – Петербурге.

Сегодня очень актуальной является проблема редких орфанных заболеваний. Фибродисплазия несомненно является орфанным заболеванием. Это не просто редкое заболевание, это редчайшее заболевание. Однако же в нашей стране на сегодняшний момент в списке орфанных заболеваний опубликованных на сайте Минздрава РФ фибродисплазии нет. Всем известно что есть 2 варианта списка — короткий список из 24 орфанных заболеваний, лечение которых полностью финансируется за счет

федерального бюджета, и есть длинный список из 230 заболеваний, где лечение обеспечивается за счет средств регионального бюджета, ни в том, ни в другом списке прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии нет. Почему так произошло? Одно из основных положений по которому заболевание включается в список орфанных — это наличие орфанного препарата, то есть того препарата который очень точно и адресно влияет на патогенетические основы заболевания и имеет именно статус эффективного средства. И вот официальное отсутствие такого орфанного препарата и есть причина что прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии в Российском списке орфанных заболеваний нет. Препарат «Паловаротен» компании «Клементия» как раз по сути и является тем самым орфанным препаратом для фибродисплазии. Однако получить статус такового в нашей стране он сможет лишь пройдя полный цикл всех испытаний и его официальной регистрации. И только после этого будет возможно поднять вопрос о включении фибродисплазии в список орфанных заболеваний.

В 2009 году в центре молекулярной генетики Академии Наук в Москве доктором биологических наук Поляковым А.В. был сделан первый в России анализ на выявление мутации в гене фибродисплазии. Центр молекулярной генетики и дальше продолжает выполнять ДНК – диагностику заболевания. На основании работ доктора Полякова ДНК – диагностику проводят в Санкт – Петербурге и Киеве, так же одна из коммерческих компаний проводит ДНК – диагностику на фибродисплазию во всех крупных городах страны от Дальнего Востока до Калининграда. В республику Крым пока проникновения этой компании нет. ДНК – диагностика принципиально важна при постановке диагноза в детском и юношеском возрасте. Важной ДНК – диагностика является и при выявлении альтернативных форм заболевания, которые могут не давать классической клинической картины. В нашей стране проживают около 10 пациентов с альтернативной формой. Так же ДНК – диагностика позволяет исследователям сужать круг поисков в вопросе поиска лечения заболевания, поэтому, чрезвычайно важны данные такой диагностики, прежде всего для исследователей.

Самые первые зарегистрированные случаи фибродисплазии относятся еще к 17-18 веку. В 1692 году французский доктор Гай Пэтин наблюдал пациента, который имел ФОП и об этом он упоминал в своих письмах. В 1736 году британский врач Джон Фрек описал подробно подростка, диагноз которого включал опухоли по всей его спине. Именно тогда болезнь стала известной как **миозит оссифицирующий прогрессирующий**, что означало природу этого заболевания, то есть «прогрессивное превращение мышцы в кость».

Название миозит было официально изменено на **фибродисплазию оссифицирующую прогрессирующую** лишь спустя два столетия в 1970-х годах доктором Виктором Маккьюзиком из Школы медицины Университета им. Джона Хопкинса, которого по праву считают отцом современной медицинской генетики. В качестве обоснования он привел тот факт, что в дополнение к мышцам и другие мягкие ткани, такие как сухожилия и связки, также могут быть затронуты окостенением. Отсюда и происходит название фибродисплазия, от латинского «fibro» — что означает мягкие волокнистые ткани.

К сожалению, в Российской медицинской практике до сих пор так и используется устаревший диагноз **миозит оссифицирующий прогрессирующий**.

Хотя фибродисплазия и врожденное заболевание, патологические кости не начинают формироваться во время внутриутробного развития плода. Симптомы

фибродисплазии, включая остеогенез, обычно начинают проявляться в первые два десятилетия жизни. Большинство людей страдающих фибродисплазией узнает, что у них есть это наследственное заболевание до десятилетнего возраста. Первые воспаления, а они бывают очень болезненны, возникают как правило на плечах и спине, а иногда на голове. Набухания в конечном счете исчезают, но они оставляют после себя новообразованную плотную ткань, которая впоследствии преобразуется в кость.

Развитие фибродисплазии у каждого происходит с разной интенсивностью. У некоторых людей заболевание прогрессирует быстро, в то время как у других это происходит более постепенно. В каждом отдельном случае скорость развития остеогенеза непредсказуема, хотя возможно есть некоторая определенная общая схема развития заболевания. Например, в детском возрасте патологический остеогенез имеет тенденцию встречаться на шее, плечах и в верхней части спины, а во время пубертатного периода или в юношеском возрасте на бедрах и коленях.

Фибродисплазия — это тяжелейшее инвалидизирующее заболевание. У людей с фибродисплазией дополнительные кости формируются через сочленения и приводят сначала к ограничениям движения, а со временем в большинстве приводят к полной неподвижности.

Всего одна мутация приводит к тому, что в организме человека поверх основного скелета начинает расти новый. Лекарство блокирующее генетический пусковой механизм, который запускает рост лишних костей поможет не только больным фибродисплазией, но и при различных повреждениях позвоночника. Блокировка гена позволит спасти людей от окостенения хрящей при переломах позвоночника и также при тяжелых спортивных травмах. По словам ортопеда Фредерика Каплана, руководившего исследованиями в Пенсильванском университете, открытие имеет огромное значение для всех заболеваний затрагивающих формирование костей и скелета, от остеопороза до врожденных уродств позвоночника.

IFOPA финансирует исследование фибродисплазии в Медицинской школе Университета Пенсильвании. А это приблизительно 500,000\$ ежегодно. Также старается поддерживать людей с фибродисплазией и их семьи через образование, оказывает им всевозможную помощь и защиту. Кроме этого IFOPA своей целью ставит улучшить осведомленность общественности о фибродисплазии, организацию и проведение общественных и специальных мероприятий, регулярно проводит организованный сбор средств и пожертвований. Главной целью было, есть и остается — поиск возможного способа лечения фибродисплазии. Те же цели имеет и Российская организация «Живущие с ФОР» с единственным исключением — в России не проводятся исследования по фибродисплазии, и на данном этапе развития исследований в других странах в них уже нет необходимости. Для нас самое главное сейчас — добиться проведения фазы 3 клинических испытаний в России.

Международная Ассоциация IFOPA является примером четко организованной работы. Она сумела объединить усилия многих людей для достижения общей цели: пациентов с ФОР, членов их семей, друзей, а также привлечь медицинских и научных специалистов и скоординировать их исследования. Было создано единое глобальное сообщество. Это позволило объединить усилия других ФОР-сообществ во всем мире: в Аргентине, Австралии, Бразилии, Канаде, Франции, Германии, Италии, Нидерландах, Швеции и теперь уже и в нашей стране.

Многолетнее исследование Пенсильванского университета включило в себя выявление и клиническую экспертизу семей по всему миру, в которых проживают вместе три и более поколений. Был выполнен анализ сцепления генов и анализ ДНК-последовательностей в этих генах. Только недавно была установлена важная роль ACVR1 в развитии костной ткани, развитии сердца, суставов, позвоночника и конечностей. Рецептор ACVR1 присутствует и в мышечной и в соединительной тканях, однако функция его в этих тканях на данный момент пока не установлена.

Тем не менее установлено, что рецептор ACVR1 жизненно необходим для развития организма. При исследованиях на мышцах было установлено, что мышечные эмбрионы у которых не было активных копий гена ACVR1, не выживали. А ведь известно что в каждом организме присутствуют по 2 копии каждого гена — по одному от каждого из родителей. У больных с ФОРП одна из копий гена ACVR1 повреждена особым образом, что и вызывает формирование костной ткани в том месте, где ее быть не должно.

Локализация гена, ответственного за развитие фибродисплазии, была установлена в ходе длительных ДНК-исследований. Объектом исследований стали несколько семей, в которых один из родителей и также один или несколько детей были больны фибродисплазией. После обнаружения гена были также проведены дополнительные ДНК-исследования для остальных пациентов с классическими проявлениями фибродисплазии, чьи образцы крови были в наличии и хранились в лаборатории. Оказалось что у всех без исключения пациентов было также обнаружено абсолютно одинаковое изменение последовательности ДНК.

Клинические испытания начались. Главный вопрос — сколько времени теперь пройдет до появления эффективной терапии в России?

Это самый волнующий для нас вопрос. Методы лечения и эффективная терапия для фибродисплазии заключается в том, чтобы дефектный ген ACVR1 был исправлен или блокирован. Мутация приводящая к фибродисплазии, к счастью сейчас уже известна. Препарат-блокатор дефектного гена существует и проходит 2-ю фазу клинических испытаний. И повторюсь, самая важная на сегодня для нас задача — добиться проведения фазы 3 клинических испытаний в России.

А теперь я хотела бы передать слово члену нашей организации, главе по северо – западному федеральному округу Михаилу Беляеву – Санкт – Петербург.