

# Резолюция Экспертного совета по определению тактики ведения пациентов с гипофосфатазией по итогам заседания от 21 ноября 2015 г., г. Москва

21 ноября 2015 г. в Москве под председательством главного специалиста по медицинской генетике Минздрава РФ профессора С. И. Куцева и главного специалиста по детской эндокринологии Минздрава РФ члена-корреспондента РАН, профессора В. А. Петерковой состоялось заседание Экспертного совета с международным участием по определению основных положений тактики ведения пациентов и оптимизации подходов к лечению редкого наследственного заболевания — гипофосфатазии (ГФ). Экспертный совет включил в себя генетиков, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов и врачей других специальностей. Международный эксперт представил опыт лечения и тактику ведения пациентов в ведущих мировых клиниках, отечественные специалисты продемонстрировали собственную компетентность в решении вопроса; также были проанализированы возможные пути оказания своевременной помощи больным ГФ. Участники Экспертного совета, обсудив современные представления о редком наследственном заболевании, сформулировали основные принципы тактики ведения пациентов с ГФ. Работа Экспертного совета завершилась принятием резолюции.

**Цель.** Определить основные положения тактики ведения пациентов с ГФ, касающиеся:

- 1) критериев назначения ферментозаместительной терапии больным ГФ;
- 2) мониторинга пациентов на терапии; критериев оценки динамики состояния пациентов;
- 3) критериев мониторинга пациентов, не получающих патогенетического лечения.

**Определение.** ГФ — редкое, тяжелое, прогрессирующее, в ряде случаев потенциально смертельное наследственное метаболическое заболевание, обусловленное дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ), которое возникает из-за мутации в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент ЩФ. Дефицит активности ЩФ ведет к нарушениям регуляции обмена фосфата и кальция, гипоминерализации костей, нарушениям со стороны скелета (деформация и разрушение костей) и полиорганному осложнению. Клиническими признаками также могут быть болевой синдром и выраженная мышечная слабость, дыхательная недостаточность, судороги, нарушение функции почек, нарушение двигательной функции, а также потеря зубов. Начало заболевания возможно в любом возрасте, начиная с внутриутробного периода. Степень выраженности симптомов может варьировать от умеренных до тяжелых форм, приводящих к инвалидности во взрослом возрасте. Наиболее тяжелые случаи наблюдают при возникновении заболевания у плода (перинатальная форма) и в младенчестве (инфантильная форма — до 6 мес). В таких ситуациях смертность может достигать 90–100%.

Диагноз ГФ может быть заподозрен у любого пациента при обнаружении у него снижения активности ЩФ (учитывая возрастную-половые нормы) и наличии клинической картины заболевания. Высокое содержание субстратов ЩФ, в частности пиридоксаль-5-фосфата (активной формы витамина B<sub>6</sub>), может использоваться для подтверждения диагноза. Генетический анализ, согласно современным подходам, служит важным критерием диагностики, его проведение желательно для постановки диагноза.

В настоящее время единственным способом патогенетического лечения ГФ является ферментозаместительная терапия (ФЗТ) асфотазой  $\alpha$  — специфичной рекомбинантной ЩФ, при использовании которой в меж-

дународных клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность на фоне относительной безопасности. Отмечены улучшение метаболических показателей (содержание субстратов щелочной фосфатазы), значительное улучшение рентгенологической картины, а также минерализации костей, скорости роста и состояния опорно-двигательной функции у пациентов с ГФ. Асфотазы  $\alpha$  зарегистрированы во многих странах мира — Европе, США, Канаде и Японии. Ожидаемая регистрация этого орфанного препарата в России — крайне важное событие, поскольку российские пациенты также нуждаются в доступе к жизнеспасующей терапии.

Учитывая численность населения РФ, а также предполагаемую распространенность тяжелых форм ГФ (1:150 000), примерно 1000 человек могут нуждаться в лечении. В настоящее время существует ограниченный доступ российских пациентов к ФЗТ: участие в клиническом исследовании (дети до 6 лет с инфантильной формой заболевания), а также индивидуальный доступ к лечению по жизненным показаниям. На данный момент уже имеется первый положительный опыт лечения пациентов с ГФ в России, поэтому возникла необходимость в общепринятых критериях мониторинга за состоянием пациентов.

В связи с разнообразием клинических признаков ГФ, степени их выраженности, а также разным возрастом манифестации симптомов требуют разработки и систематизации критерии начала терапии, которая должна быть направлена на снижение смертности и инвалидизации пациентов с ГФ, а также на улучшение качества жизни этих больных.

С учетом вышеизложенного, эксперты считают необходимым рекомендовать следующие принципы тактики ведения больных ГФ.

## 1. Критериями для начала ФЗТ являются (обозначая, но не ограничиваясь) перечисленные ниже.

- Нуждаются в ФЗТ в безотлагательном порядке:
  - дети с перинатальной и инфантильной формой ГФ;
  - дети до 3 лет с клиническими признаками ГФ.
- Нуждаются в ФЗТ в срочном порядке:
  - дети с аномалиями со стороны костной системы (при наличии 1 и более симптомов): нарушения формирования скелета, рахитоподоб-

ные изменения, рецидивирующие переломы (более 1+), атипичные переломы (не соответствующие тяжести травмы, плохо заживающие переломы; более 2+);

- дети с системными нарушениями, вызванными ГФ (при наличии 1 и более симптомов): задержка в физическом развитии, отставание в развитии моторных функций, двигательные нарушения (в т.ч. «утиная» походка), неконтролируемый хронический болевой синдром, повреждение почек, использование специальных вспомогательных устройств (для передвижения/фиксации и др.);
- дети с другими симптомами, связанными с ГФ, являющимися причиной стойких расстройств функций организма.
- Нуждаются в плановой ФЗТ:
  - дети с нарушениями со стороны костной системы (при наличии 1 и более симптомов): атипичные переломы (не соответствующие тяжести травмы, плохо заживающие переломы; более 1+), изменения костей, вызванные нарушением их минерализации по данным рентгенографии и/или денситометрии (остеомалация, остеопения, остеопороз и т.п.);
  - дети с системными нарушениями, вызванными ГФ (при наличии 1 и более симптомов): мышечная слабость, частично или полностью контролируемый болевой синдром, гиперкальциемия, гиперкальциурия, преждевременная потеря зубов, поражение суставов;
  - дети с другими симптомами, связанными с ГФ, потенциально являющимися причиной стойких расстройств функций организма;
  - взрослые с симптомами ГФ, являющимися причиной стойких расстройств функций организма.
- Нуждаются в мониторинге (в данный момент не получают ФЗТ):
  - дети старше 3 лет, у которых на момент полного обследования не выявлено субъективных и объективных клинических изменений, вызванных ГФ;
  - взрослые, у которых на момент полного обследования не выявлено субъективных и объективных клинических изменений, вызванных ГФ;
  - пациенты с одонтоформой ГФ без признаков стойких расстройств функций организма.

## 2. Мониторинг пациентов на терапии должен рекомендоваться по следующим критериям оценки динамики состояния пациентов (обозначая, но не ограничиваясь).

- Жалобы и динамика жалоб с использованием визуально-аналоговых шкал.
- Антропометрические данные (измерение длины и массы тела, обхвата запястья, окружности головы и грудной клетки — для детей).
- Дыхательная функция посредством изучения статуса респираторной поддержки (у детей с дыхательной недостаточностью).
- Основные показатели функции сердечно-сосудистой системы.
- Показатели внутричерепного давления.
- Состояние костно-мышечной системы, включая суставы.
- Мышечная сила.
- Крупная, мелкая моторика и когнитивное развитие по шкалам развития (для детей).

- Содержание пиридоксальфосфата в плазме.
- Концентрация кальция в крови и моче,  $25(\text{OH})_2\text{D}$  — в сыворотке крови.
- Наличие очагов эктопической кальцификации.
- Рентгеновские снимки с использованием количественной шкалы оценки общего впечатления изменения рентгенологических признаков (RGI-C) и шкалы оценки степени тяжести рахита (RSS).
- Показатели денситометрии (у детей старше 5 лет и взрослых).
- Осмотр органов полости рта: зубов — с целью оценки их выпадения/прорезывания; тканей пародонта.
- Нежелательные явления.
- Местные реакции в области инъекций препарата.
- Показатели качества жизни по вопросам в соответствии с возрастом.

Мониторинг пациентов на терапии рекомендуется проводить у детей до 3 лет не реже 1 раза в 3 мес; у детей старше 3 лет и взрослых — не реже 1 раза в 6 мес (в первые полгода терапии — не реже 1 раза в 3 мес).

Временная отмена ФЗТ возможна в случае возникновения серьезных нежелательных явлений, однозначно связанных с препаратом. У детей ФЗТ необходимо проводить минимум до 18-летнего возраста. Вопрос о снижении дозы или отмене лечения во взрослом возрасте рекомендуется решать на основании достижения функционального состояния организма, соответствующего возрастным нормам. Необходим тщательный мониторинг, особенно в первый год после снижения дозы или отмены препарата. При ухудшении состояния или выявлении симптомов, связанных с ГФ, потенциально являющихся причиной стойких расстройств функций организма, своевременно решить вопрос о восстановлении режима терапии.

## 3. Критерии мониторинга пациентов, не получающих лечение, те же, что и для пациентов на терапии (обозначая, но не ограничиваясь).

Мониторинг рекомендуется проводить у детей не реже 1 раза в 6–12 мес, у взрослых — 1 раз в год. При ухудшении состояния или наличии симптомов, связанных с ГФ, потенциально являющихся причиной стойких расстройств функций организма, рекомендуется своевременно решить вопрос о начале ФЗТ.

## 4. Необходимо разработать методические рекомендации по тактике ведения пациентов с ГФ с подробным описанием методов исследования и оценки состояния больных.

## 5. Учитывая важность своевременной диагностики и лечения ГФ в перинатальном, неонатальном и раннем детском возрасте в связи с высоким уровнем смертности при этих формах заболевания, рекомендуется активно проводить научные и образовательные мероприятия среди врачей. Рассмотреть возможность проведения Экспертного совета на тему диагностики ранних форм ГФ и обозначить возможные пути решения проблемы.

Резолюция, принятая участниками совета экспертов, будет опубликована в журналах, на сайтах по соответствующим терапевтическим областям и направлена в региональные органы здравоохранения и профильным специалистам.

#### **ПРЕДСЕДАТЕЛИ:**

##### **Сергей Иванович Куцев**

Д.м.н., профессор  
Главный специалист по медицинской генетике  
Минздрава РФ  
Директор ФГБНУ «Медико-генетический  
научный центр»

##### **Валентина Александровна Петеркова**

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор  
Главный специалист по детской эндокринологии  
Минздрава РФ  
Заместитель директора ФГБНУ  
«Эндокринологический научный центр»

##### **Чумакова Ольга Васильевна**

Д.м.н., профессор  
Заместитель директора Департамента  
медицинской помощи детям и службы  
родовспоможения Минздрава РФ

#### **ЭКСПЕРТЫ:**

##### **Dr. Raja Padidela,**

Co-leading pediatric endocrinologist,  
Royal Manchester Children's Hospital, UK

##### **Алиса Витальевна Витебская**

К.м.н.  
Заведующая детским эндокринологическим  
отделением университетской детской клиники  
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

##### **Екатерина Юрьевна Захарова**

Д.м.н., профессор  
Заведующая лабораторией наследственных  
болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический  
научный центр»

##### **Ирина Николаевна Захарова**

Д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ  
Заведующая кафедрой педиатрии РМАПО  
Минздрава РФ  
Главный педиатр Центрального федерального  
округа РФ

##### **Виктор Васильевич Зубков**

Д.м.н., профессор  
Заведующий отделом неонатологии и педиатрии  
ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова Минздрава РФ

##### **Наталья Юрьевна Калинченко**

К.м.н.  
Ведущий научный сотрудник ФГБНУ  
«Эндокринологический научный центр»

##### **Алла Сергеевна Киреева**

Врач-педиатр высшей категории  
Заведующая нефрологическим отделением  
Амурской областной детской клинической  
больницы

##### **Лариса Петровна Кисельникова**

Д.м.н., профессор  
Заведующая кафедрой детской терапевтической  
стоматологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова  
Минздрава РФ

##### **Евгений Викторович Мельченко**

К.м.н.  
Врач травматолог-ортопед  
Научно-исследовательский детский ортопедический  
институт им. Г. И. Турнера

##### **Иван Фёдорович Острейков**

Д.м.н., профессор  
Заведующий кафедрой анестезиологии,  
реаниматологии и токсикологии детского возраста  
РМАПО Минздрава РФ  
Главный внештатный детский анестезиолог-  
реаниматолог Департамента здравоохранения  
г. Москвы

##### **Наталья Леонидовна Печатникова**

Руководитель городского Центра орфанных  
и других редких заболеваний детей и подростков  
на базе Морозовской детской городской  
клинической больницы Департамента  
здравоохранения г. Москвы

##### **Светлана Семёновна Родионова**

Д.м.н., профессор  
Руководитель Научно-клинического центра  
остеопороза ФГБУ «Центральный научно-  
исследовательский институт травматологии  
и ортопедии им. Н. Н. Приорова»

##### **Сергей Олегович Рябых**

Д.м.н.  
Заведующий лабораторией патологии осевого  
скелета и нейрохирургии, детский хирург,  
травматолог-ортопед  
ФГБУ «РНЦ «Восстановительная травматология  
и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова»  
Минздрава РФ

##### **Анатолий Николаевич Тюльпаков**

Д.м.н., профессор  
Заведующий детским эндокринологическим отделением  
ФГБНУ «Эндокринологический научный центр»