

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_6), 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) асфатазой α — 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. Асфатаза α зарегистрирована 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 Калинин

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»