

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 3, 4</sup>, С.И. Куцев<sup>5</sup>, Т.В. Маргиева<sup>1</sup>,  
 Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 3</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1, 3</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 3</sup>, Е.Ю. Воскобоева<sup>5</sup>,  
 Е.Ю. Захарова<sup>5</sup>, Л.М. Кузенкова<sup>6</sup>, Т.В. Лобжанидзе<sup>7</sup>, Л.К. Михайлова<sup>8</sup>,  
 О.А. Полякова<sup>8</sup>, С.В. Михайлова<sup>3</sup>, С.В. Моисеев<sup>2</sup>, Т.В. Подклетнова<sup>6</sup>, А.Н. Семечкина<sup>9</sup>,  
 О.В. Удалова<sup>10</sup>, А.В. Витебская<sup>2</sup>, Л.П. Кисельникова<sup>11</sup>, М.М. Костик<sup>12, 13</sup>

- 1 НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация
- 2 Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- 3 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- 4 Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
- 5 Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- 6 Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- 7 Городская клиническая больница № 64, Москва, Российская Федерация
- 8 Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация
- 9 Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация
- 10 Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация
- 11 Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация
- 12 Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 13 Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Современные подходы к ведению пациентов с гипофосфатазией

519

### Автор, ответственный за переписку:

Маргиева Теа Валиковна, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, член Союза педиатров России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: info@pediatr-russia.ru

Авторами представлены новейшие данные по ведению гипофосфатазии у детей. Гипофосфатазия — редкое генетическое заболевание, обусловленное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы в результате мутации в гене *ALPL*. В статье отражены особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза, подробно освещаются этапы дифференциально-диагностического поиска. Для пациентов детского возраста приведены рекомендации по лечению, основанные на принципах доказательной медицины. Особое внимание уделено единственному эффективному методу лечения гипофосфатазии — ферментозаместительной терапии. Представленный материал является проектом клинических рекомендаций по ведению пациентов с гипофосфатазией Союза педиатров России и Ассоциации медицинских генетиков.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, судороги, гипоплазия легких, рахит, остеопороз, нефрокальциноз, лечение, дети

**Для цитирования:** Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Маргиева Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Кузенкова Л.М., Лобжанидзе Т.В., Михайлова Л.К., Полякова О.А., Михайлова С.В., Моисеев С.В., Подклетнова Т.В., Семечкина А.Н., Удалова О.В., Витебская А.В., Кисельникова Л.П., Костик М.М. Современные подходы к ведению детей с гипофосфатазией. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6):519–528. doi: 10.15690/pf.v17i6.2202

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*. Болезнь может проявиться внутриутробно, в детстве или во взрослом возрасте, определяя возрастом дебюта форму и тяжесть течения. Снижение активности ТНЩФ

в первую очередь проявляется нарушением минерализации костей и развитием рахитоподобных изменений.

ГФФ характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений и прогноза для пациента — от легкого течения с незначительным поражением костей или исключительно зубочелюстной системы до тяжелых форм с выраженными деформациями скелета, поражением нервной системы, легких, почек, инвалидизирую-

щих ребенка, а также приводящих к смерти, в том числе внутриутробной.

#### КОД ПО МКБ-10

E83.3 Нарушение обмена фосфора  
Гипофосфатазия

#### ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- Гипофосфатазия, инфантильная форма. Множественные дефекты черепа, рахитические деформации конечностей, грудной клетки, витамин-В<sub>6</sub>-зависимые судороги, гипоплазия легких, дыхательная недостаточность (степень). Непрокальциноз. Выраженная задержка темпов физического и моторного развития, миотонический синдром.
- Гипофосфатазия, детская форма. Синдромальная задержка роста. Деформации нижних конечностей. Задержка моторного развития. Непрокальциноз.
- Гипофосфатазия, детская форма. Низкорослость. Х-образная деформация нижних конечностей, плоско-вальгусно-отведенные стопы. Множественная вторичная адентия молочных зубов.

#### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Гипофосфатазия развивается в результате мутации в гене *ALPL*, кодирующем фермент ТНЩФ. Ген *ALPL* располагается на коротком плече 1-й хромосомы,

включает 12 экзонов (1p36.12); болезнь наследуется как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу. Большинство дефектов представлено миссенс-мутациями, но встречаются также делеции и инсерции, мутации без сдвига рамки считывания (in-frame), и интронные мутации.

Тяжелые формы гипофосфатазии возникают, как правило, при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *ALPL* (OMIM #171760).

ТНЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, поэтому некоторые гетерозиготные мутации могут приводить к доминантно-негативному эффекту, снижая активность всего гомодимера. Наличие мутации даже в одном аллеле может провоцировать развитие болезни. Носители одинаковой мутации в семье могут демонстрировать различные степени проявления болезни, что, в свою очередь, указывает на наличие модулирующих факторов.

При некоторых случаях гипофосфатазии не удается обнаружить мутаций в гене *ALPL*, поэтому для постановки диагноза ведущими критериями являются наличие клинических признаков заболевания и снижение активности ТНЩФ (ниже нижней границы нормы для данного возраста и пола).

Наиболее изученная функция ТНЩФ заключается в обеспечении процесса формирования гидроксипата — основного минерального компонента костной ткани.

Alexander A. Baranov<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 3, 4</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>5</sup>, Tea V. Margieva<sup>1</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 3</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1, 3</sup>, Lilia R. Selimzyanova<sup>1, 3</sup>, Elena Yu. Voskoboeva<sup>5</sup>, Ekaterina Yu. Zakharova<sup>5</sup>, Ludmila M. Kuzenkova<sup>6</sup>, Tina V. Lobzhanidze<sup>7</sup>, Lyudmila K. Mikhaylova<sup>8</sup>, Olga A. Polyakova<sup>8</sup>, Svetlana V. Mikhaylova<sup>3</sup>, Sergei V. Moiseev<sup>2</sup>, Tatiana V. Podkletnova<sup>6</sup>, Alla N. Semechkina<sup>9</sup>, Olga V. Udalova<sup>10</sup>, Alisa V. Vitebskaya<sup>2</sup>, Larisa P. Kisel'nikova<sup>11</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>12, 13</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>5</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> City Clinical Hospital № 64, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

<sup>10</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>11</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>12</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>13</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

## Current Approaches in Management of Patients with Hypophosphatasia

*The authors present the latest data on the hypophosphatasia (HPP) management in children. Hypophosphatasia is a rare genetic disease caused by deficiency of tissue-specific alkaline phosphatase due to mutation in the ALPL gene. The article covers all the features of epidemiology, etiology and pathogenesis, detailed stages of differential diagnostics. Treatment guidelines for pediatric patients are provided, they are based on the principles of evidence-based medicine. Special attention was given to the only effective method of hypophosphatasia management — enzyme replacement therapy (ERT). This material is the clinical guideline draft for the management of patients with hypophosphatasia prepared by the Union of Pediatricians of Russia and the Association of Medical Geneticists.*

**Keywords:** hypophosphatasia, alkaline phosphatase, seizures, pulmonary hypoplasia, rickets, osteoporosis, nephrocalcinosis, management, children

**For citation:** Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Kutsev Sergey I., Margieva Tea V., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Selimzyanova Lilia R., Voskoboeva Elena Yu., Zakharova Ekaterina Yu., Kuzenkova Ludmila M., Lobzhanidze Tina V., Mikhaylova Lyudmila K., Polyakova Olga A., Mikhaylova Svetlana V., Moiseev Sergei V., Podkletnova Tatiana V., Semechkina Alla N., Udalova Olga V., Vitebskaya Alisa V., Kisel'nikova L.P., Kostik Mikhail M. Current Approaches in Management of Patients with Hypophosphatasia. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):519–528. doi: 10.15690/pf.v17i6.2202

ТНЩФ катализирует отщепление фосфата от ряда субстратов, функционально наиболее важными из которых являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат (роль других субстратов в патогенезе не изучена). При отщеплении фосфатной группы от неорганического пирофосфата при участии ТНЩФ высвобождающийся фосфат связывается с кальцием с формированием кристаллов гидроксиапатита, необходимых для увеличения минеральной плотности костной ткани.

При гипофосфатазии неорганический пирофосфат не расщепляется, его концентрация во внеклеточной жидкости значительно увеличивается, а кристаллы гидроксиапатита не образуются. Это приводит к нарушению формирования костной ткани и скелетным деформациям. Накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат, в свою очередь, является сильным ингибитором минерализации, что еще более усугубляет нарушение процесса формирования костей. Кроме того, неорганический пирофосфат, соединяясь с аморфным фосфатом кальция, образует кристаллы пирофосфата кальция, которые могут откладываться в почечной ткани (вызывая нефрокальциноз) или суставах (являясь причиной кристаллического артрита и псевдоподагры).

Гипоминаерализация костей грудной клетки приводит к интранатальному нарушению развития легких (вторичной гипоплазии), что обуславливает развитие дыхательной недостаточности и определяет прогноз у новорожденных и детей грудного возраста.

Другой важной функцией ТНЩФ является регулирование поступления витамина В<sub>6</sub> в головной мозг путем отщепления фосфата от пиридоксаль-5-фосфата. Это способствует проникновению пиридоксала через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в центральную нервную систему, где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу с образованием пиридоксаль-5-фосфата. Последний является кофактором многих нейротрансмиттеров, например серотонина, допамина, гамма-аминомасляной кислоты и др., его дефицит в центральной нервной системе приводит к развитию судорог, которые купируются введением витамина В<sub>6</sub>. Наличие судорог при гипофосфатазии является прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о распространенности заболевания различаются в разных странах, предполагаемая средняя распространенность тяжелых форм гипофосфатазии — ≈3,3 случая на 1 млн новорожденных. Рассчитанный уровень заболеваемости формами с умеренной тяжестью соответствует ≈1 к 6000. В России ожидаемая распространенность — 1:100 000 населения.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от времени дебюта гипофосфатазии выделяют следующие формы:

- перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- младенческую, или инфантильную (до 6-месячного возраста);
- детскую (6 мес – 18 лет);
- взрослую (старше 18 лет).

Как правило, форма болезни определяет и тяжесть течения — от самого тяжелого при перинатальной форме до относительно легкого при взрослой.

Отдельной формой является одонтогипофосфатазия, при которой наблюдается только поражение зубов.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Перинатальная форма (иногда называемая перинатальной летальной) характеризуется самым тяжелым течением, высокой летальностью, может диагностироваться пренатально при ультразвуковом исследовании или сразу после рождения. У рожденных живыми пациентами отмечаются:

- респираторный дистресс-синдром, необходимость кислородной поддержки;
- выраженная мышечная гипотония, вялое сосание;
- рвота, дегидратация, лихорадка, анорексия, запоры;
- остеомалация с тяжелыми деформациями костей и укорочением конечностей, пальцев, ребер, позвоночника;
- мембранозный череп;
- внутричерепное кровоизлияние;
- судороги (витамин-В<sub>6</sub>-зависимые);
- миелофтизная анемия (вероятно, вследствие уменьшения объема функционирующего костного мозга);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;
- гиперкальциурия;
- нефрокальциноз;
- переломы, возникшие внутриутробно.

При инфантильной форме также отмечается тяжелое течение, для нее характерны:

- дыхательная недостаточность, требующая кислородной поддержки;
- повышенная нервная возбудимость, витамин-В<sub>6</sub>-зависимые судороги;
- мышечная гипотония;
- выраженная гипоминаерализация костной ткани;
- выраженные скелетные деформации, схожие с таковыми при перинатальной форме;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз;
- отставание в физическом и моторном развитии;
- боли в мышцах и костях;
- интеллект чаще остается сохранным.

У детей с **перинатальной и инфантильной формами** болезни неправильное формирование костей черепа зачастую приводит к краниосиностозу и повышению внутричерепного давления, что может потребовать нейрохирургического лечения.

В раннем возрасте, когда заболевание проявилось до 6 мес жизни, летальный исход чаще всего наступает в результате тяжелой гипоминаерализации костей скелета, обуславливающей пороки развития грудной клетки, гипоплазию легких, дыхательную недостаточность.

При **детской форме** отмечается более благоприятное течение. Рахитоподобные деформации скелета (чаще по типу *genu valgum*) развиваются постепенно и варьируют по степени выраженности.

Характерно:

- поражение конечностей в виде укорочения и деформаций;
- отставание физического и моторного развития;
- краниосиностоз;
- непрогрессирующая миопатия;
- скованность движений в суставах;
- задержка начала ходьбы и «утиная» походка;
- повторные переломы, боли в костях и мышцах;
- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз (реже, чем при инфантильной форме);
- преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов с интактными корнями (считается патогномичным признаком).

Для **взрослой формы** гипофосфатазии характерны псевдопереломы, а также многократные плохо заживающие переломы костей, нередко требующие хирургического вмешательства. Преимущественно поражаются нижние конечности, возникают укорочение и деформации длинных трубчатых костей, походка больных нарушена, рост снижен. Нередко обнаруживаются хондрокальциноз, псевдоподагра и артропатии, сопровождаемые сильной болью, приводящие к нарушению трудоспособности и к инвалидизации.

Если выпадение зубов (с интактным корнем) является единственным проявлением болезни, устанавливается диагноз **одонтогипофосфатазии**.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз ГФФ устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также молекулярно-генетического анализа.

#### Критерии установления диагноза

Диагноз ГФФ может быть подтвержден на основании:

- характерных клинических проявлений в виде рахитоподобных изменений скелета, неврологических, дыхательных расстройств, повреждения почек, задержки роста и развития;
- стойкого снижения уровня активности щелочной фосфатазы (с учетом возраста и пола пациента) при отсутствии других возможных причин снижения активности;
- характерной рентгенологической картины нарушения формирования и роста костей (расширение метафизов, неравномерность оссификации, участки просветления, проецирующиеся от зон роста в диафизы, истончение и гипоминерализация костной ткани).

Для подтверждения диагноза дополнительно могут быть использованы измерение уровня субстратов и молекулярно-генетическая диагностика:

- повышение уровня субстратов ТНЩФ (пиридоксаль-5-фосфат в крови и фосфоэтаноламин в моче);
- обнаружение мутации в гене *ALPL*.

Дифференциальная диагностика проводится с другими дисплазиями костной ткани, а также с болезнями, протекающими с рахитом и/или остеомаляцией.

#### Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и сестер пробанда, близкородственный брак);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;
- деформации скелета;
- задержка психомоторного развития;
- снижение переносимости физических нагрузок;
- слабость в конечностях;
- изменение походки;
- болезненность в мышцах, костях и суставах;
- преждевременное выпадение зубов.

#### Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления ГФФ:

- отставание физического и моторного развития;
- рахитоподобные деформации скелета;
- деформации черепа;

- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- мышечную гипотонию;
- скованность движений в суставах;
- задержку начала ходьбы и «утиную» походку.

#### Лабораторные диагностические исследования

В лабораторной диагностике используют определение активности ЩФ и показателей кальция-фосфорного обмена (кальций, фосфор, витамин D, паратиреоидный гормон).

Необходимо проводить исследование активности щелочной фосфатазы в крови как основного биохимического маркера гипофосфатазии всем пациентам с подозрением на данное заболевание и далее 1 раз в 6 мес планово, а в случае начала ферментозаместительной терапии (ФЗТ) — каждые 3 мес, так как для ГФФ характерен низкий уровень активности ЩФ.

Исследование активности ЩФ в крови проводится стандартными методами. При гипофосфатазии выявляют снижение активности ЩФ ниже нижней границы нормы, при этом интерпретация результатов обязательно должна проводиться с учетом возраста и пола пациента, а также используемого диагностикума. Кроме того, важно исключить другие факторы, способные модулировать активность ЩФ как в сторону снижения (гипотиреозидизм, интоксикация витамином D, нарушение правил забора образцов крови и др.), так и повышения (рахит, гиперпаратиреозидизм, болезнь Педжета, заболевания желчевыводящих путей и др.). Врач должен убедиться в корректности предоставляемых лабораторией результатов измерения активности фермента.

Также рекомендовано исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови всем пациентам с подозрением на гипофосфатазию и далее 1 раз в 6 мес; исследование уровня фосфора, 25-ОН витамина D, паратиреоидного гормона в крови при первичной диагностике и далее 1 раз в 6 мес; исследование уровня кальция в моче всем пациентам при первичной диагностике и далее 1 раз в 6 мес (обязательно в случае гиперкальциемии и/или признаках нефрокальциноза).

В качестве дополнительного критерия для подтверждения диагноза может быть определение уровня субстратов щелочной фосфатазы — пиридоксаль-5-фосфата в крови и фосфоэтанолamina в моче.

Показано, что субстраты ТНЩФ (пиридоксаль-5-фосфат и фосфоэтаноламин) отражают общий уровень активности фермента. Так, при снижении активности ТНЩФ в сыворотке крови возрастает уровень свободно циркулирующей формы витамина В<sub>6</sub> — пиридоксаль-5-фосфата. Накопление может объясняться отсутствием транспорта пиридоксаль-5-фосфата в ткани и через ГЭБ вследствие частичной/полной потери дефосфорилирующей активности ТНЩФ.

Вторым биохимическим маркером гипофосфатазии является фосфоэтаноламин. Уровень данного метаболита при гипофосфатазии также нарастает и может быть измерен в моче. Однако данные параметры не являются строго специфичными для диагностики заболевания, так как не всегда выявляется жесткая корреляция между уровнем активности ТНЩФ, тяжестью течения заболевания и уровнем субстратов ТНЩФ. Определение субстратов может быть рекомендовано в случае необходимости дополнительного уточнения диагноза. Определение уровней витамина В<sub>6</sub> в виде отдельной фракции пиридоксаль-5-фосфата и фосфоэтанолamina не является рутинным для клинико-диагностических

лабораторий в РФ, но может быть выполнено в индивидуальном порядке.

Определение уровня неорганического пирофосфата доступно только в узкоспециализированных научных лабораториях и на данный момент не применяется в клинической практике.

### Инструментальная диагностика

#### Рентгенография

Для всесторонней оценки состояния костной ткани рекомендовано проведение рентгенографии черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапястный сустав, и других костей по показаниям — всем пациентам при первичной диагностике, далее — по показаниям.

Характерные рентгенографические изменения костной ткани включают деформации и укорочение трубчатых костей, остеохондральные выросты длинных трубчатых костей — шпоры Боудлера. Также можно выявить расширение зон роста, неравномерность зоны временной кальцификации и расширение метафизов с чередованием участков остеопороза и остеосклероза. Так называемые «языки пламени» или просветления, которые проецируются от зон роста в диафизы, отличаются гипофосфатазией от рахита и/или метафизарной остеодисплазии. При исследовании черепа выявляют гипоминерализацию костной ткани (мембранозный череп), краниосиностозы и симптом «пальцевых вдавлений» — характерный признак, наблюдаемый на рентгенограммах при повышении внутричерепного давления. У взрослых пациентов могут выявляться хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра. Костный возраст, как правило, отстает от паспортного.

Снижение минеральной плотности костной ткани и степень ее выраженности могут быть определены с помощью **денситометрии**.

#### Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование почек следует проводить в связи с высокой вероятностью развития нефрокальциноза.

Проведение ультразвукового исследования плода показано для ранней диагностики ГФФ и принятия решения о дальнейшей тактике ведения беременности и родоразрешения.

### Иные диагностические исследования

#### Молекулярно-генетическая диагностика

Проведение молекулярно-генетической диагностики с полным анализом гена *ALPL* методом прямого секвенирования показано всем пациентам с гипофосфатазией

или подозрением на это заболевание с целью верификации диагноза, родителям (родственникам) пациентов с гипофосфатазией при планировании беременности.

Молекулярно-генетическая диагностика помогает верифицировать диагноз, если клинические проявления и лабораторно-инструментальные данные не позволяют интерпретировать его однозначно. Однако стандартные методы генетической диагностики имеют ограничения, и у 10% пациентов с гипофосфатазией мутации могут не обнаруживаться.

К развитию заболевания приводят мутации в гене *ALPL* (локализуется на хромосоме 1p36-34). Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу, но также описан и доминантно-негативный эффект некоторых мутаций. Частых мутаций для гена *ALPL* не описано, поэтому необходимо проведение полного анализа гена *ALPL* методом прямого секвенирования. На сегодняшний день обнаружено и описано более 350 мутаций, ведущих к развитию заболевания разного дебюта и разной степени тяжести. Необходимо отметить также и высокую вариабельность фенотипических проявлений заболевания (аллельную гетерогенность), т.е. одни и те же мутации в гене *ALPL* могут иметь различное фенотипическое проявление у разных носителей, даже внутри одной семьи. На сегодняшний день нет убедительных данных, позволяющих провести жесткую корреляцию между мутациями и тяжестью заболевания. Обширная фенотипическая изменчивость описана для носителей с одинаковыми генотипами, поэтому выраженность эффекта мутаций необходимо рассматривать в совокупности с различными дополнительными факторами — эпигенетическими и факторами внешней среды.

Таким образом, постановка диагноза не может основываться исключительно на анализе мутаций гена *ALPL*, необходима комплексная оценка клинических и лабораторно-инструментальных данных.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления гипофосфатазии необходимо дифференцировать с другими дисплазиями костной ткани, а также с болезнями, протекающими с рахитом и/или остеомаляцией, в том числе:

- витамин-D-дефицитным рахитом;
- тубулопатиями, протекающими с рахитоподобными изменениями костей (в первую очередь гипофосфатемическим рахитом);
- почечной остеодистрофией;
- клейдокраниальной дисплазией;
- идиопатическим ювенильным остеопорозом;
- несовершенным остеогенезом (табл. 1).

Поражение зубов при гипофосфатазии дифференцируют с несовершенным дентиногенезом.

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика гипофосфатазии

**Table 1.** Hypophosphatasia differential diagnostics

Заболевание	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфат-диабет	Несовершенный остеогенез
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	Норма
Пиридоксаль-5-фосфат в крови	↑	↓	↓	Норма
Фосфозтаноламин в моче	↑	↓	↓	Норма
Кальций / Фосфор	↑ или норма	↓	↓ или норма / ↓	Норма
Паратгормон	↓ или норма	↑	↑	Норма
25-ОН витамин D	Норма	↓	↑	Норма

Преждевременное выпадение молочных (первичных) зубов, а также преждевременное выпадение или удаление коренных зубов может быть ранним (иногда единственным) признаком гипофосфатазии. При этом характерно выпадение зубов без рассасывания корня, сопровождающееся уменьшением высоты альвеолярной кости (особенно нижней челюсти), гипоплазией цемента зуба и расширением полости пульпы зуба и корневых каналов.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Консервативное лечение Патогенетическая терапия

На сегодняшний день единственным патогенетическим методом лечения гипофосфатазии является длительная ФЗТ лекарственным препаратом асфотазой альфа, которая представляет собой человеческий рекомбинантный тканеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. На фоне лечения у пациентов достигается положительная динамика по таким признакам, как уровни биохимических субстратов тканеспецифической щелочной фосфатазы (неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5-фосфата), структура костей, рост, мышечная сила, потребность в кислородной поддержке, болевой синдром, толерантность к физическим нагрузкам.

Клиническая эффективность и безопасность асфотазы альфа продемонстрирована в открытых нерандомизированных исследованиях с участием 69 пациентов (в основном с детской и инфантильной формами гипофосфатазии).

У пациентов на фоне лечения асфотазой альфа отмечена положительная рентгенологическая динамика по шкале общего впечатления от рентгенологических

изменений (RGI-C) на протяжении первых 6 мес терапии (оценки +2 — значительное улучшение; +3 — полное или почти полное восстановление); по данным биопсии кости констатирована положительная динамика показателей минерализации костной ткани (толщина остеоида, отношение объема остеоида и объема костной ткани и время задержки минерализации костной ткани, увеличение показателя роста, приближающегося к возрастной норме). При применении пациентами асфотазы альфа продемонстрирована их лучшая выживаемость по сравнению с группой исторического 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 нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в которой выжил только 1 пациент из 20 (5%), в группе получающих терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких выжили 76% (16/21) пациентов.

Рекомендованная схема применения асфотазы альфа — 2 мг/кг массы тела подкожно 3 раза/нед либо 1 мг/кг массы тела подкожно 6 раз/нед. Объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл. При необходимости введения большего объема делают несколько инъекций в разные места. Наиболее частые нежелательные явления — местные реакции, связанные с введением препарата, которые наблюдались у 73% пациентов в рамках клинических исследований. Большинство реакций со стороны места инъекции были легкими и самоограничивающимися и не приводили к отмене терапии. Параметры мониторинга пациентов с ГФФ, получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотазы альфа, представлены в таблице 2.

Препарат асфотазы альфа зарегистрирован во многих странах: в Евросоюзе, США, Канаде и Японии.

**Таблица 2.** Параметры мониторинга пациентов с ГФФ, получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотазы альфа

**Table 2.** Monitoring parameters for patients with HPP on ERT therapy with asfotase alfa

Параметры	Исходно	Кратность обследования в первый год терапии				Кратность в последующие годы	
		1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
<i>Антропометрические показатели (с определением перцентилей)</i>							
Рост	x	x	x	x	x	x	x
Масса тела	x	x	x	x	x	x	x
Индекс массы тела	x	x	x	x	x	x	x
Обхват запястья	x	x	x	x	x	x	x
Окружность головы	x	x	x	x	x	x	x
Окружность грудной клетки	x	x	x	x	x	x	x
<i>Оценка состояния опорно-двигательного аппарата</i>							
Череп (форма, роднички, признаки краниосиностоза)	x	x	x	x	x	x	x
Грудная клетка (деформации)	x	x	x	x	x	x	x
Позвоночник (подвижность, деформации, осанка)	x	x	x	x	x	x	x
Конечности (соотношение сегментов, деформации, объем движений в суставах)	x	x	x	x	x	x	x
Мышцы (развитие, тонус, сила)	x	x	x	x	x	x	x
Походка	x	x	x	x	x	x	x

Табл. 2. Продолжение

Table 2. Continuing

<i>Лабораторные показатели</i>								
Общий анализ крови	x	x	x	x	x	x	x	
Щелочная фосфатаза с указанием референсных интервалов для пола и возраста	x	x	x	x	x	x	x	
Кальций ионизированный	x	x	x	x	x	x	x	
Кальций общий	x	x	x	x	x	x	x	
Фосфор	x	x	x	x	x	x	x	
Креатинин	x	x	x	x	x	x	x	
Паратиреоидный гормон	x	x	x	x	x	x	x	
25-ОН витамин D	x	x	x	x	x	x	x	
Общий анализ мочи	x	x	x	x	x	x	x	
Кальций, моча	x	x	x	x	x	x	x	
Фосфор, моча	x	x	x	x	x	x	x	
<i>Диагностические признаки, специфичные для гипофосфатазии</i>								
Переломы костей	x	x	x	x	x	x	x	
Преждевременное выпадение зубов	x	x	x	x	x	x	x	
Пародонтит/воспаление	x	x	x	x	x	x	x	
Признаки повышенного внутричерепного давления	x	x	x	x	x	x	x	
Судороги неонатальные	x							
Наличие очагов эктопической кальцификации	x	x	x	x	x	x	x	
Нефрокальциноз	x	x	x	x	x	x	x	
<i>Инструментальное исследование</i>								
Рентгенография костей скелета: череп, грудная клетка, нижняя треть предплечья, коленный сустав, кисть, стопа (по показаниям денситометрия)	x			x	x	x	x	
МРТ головного мозга	x						x	
УЗИ органов брюшной полости для выявления нефрокальциноза	x			x	x		x	
Электроэнцефалография	x				x		x	
Функция внешнего дыхания	по показаниям							
<i>Консультации специалистов</i>								
Эндокринолог	x		x	x	x	x	x	
Невролог	x		x	x	x	x	x	
Нефролог	x		x	x	x	x	x	
Ортопед	x				x		x	
Стоматолог	x			x	x	x	x	
Офтальмолог	x				x		x	
Пульмонолог	x	по показаниям						
Генетик	x				x		x	
Консультация оториноларинголога/сурдолога (оценка слуха)	по показаниям							

**Табл. 2.** Окончание  
**Table 2.** Ending

Оценка функционального состояния							
6-минутный тест ходьбы	x		x	x	x	x	x
Болевой синдром — визуальная аналоговая шкала (ВАШ)	x	x	x	x	x	x	x
Оценка по шкале функциональной мобильности (Functional Mobility Scale)	x	x	x	x	x	x	x
Оценка качества жизни (с использованием опросников)	x	x	x	x	x	x	x

### Симптоматическая терапия

Соблюдение диеты с низким содержанием кальция наряду с увеличением объема выпиваемой жидкости может уменьшить гиперкальциемию у тех пациентов, у которых она наблюдается.

Рутинное назначение препаратов витамина D при гипофосфатазии не показано: его избыток может вызвать или усугубить гиперкальциемию, гиперкальциемию и нефрокальциноз. Однако витамин D может назначаться в случаях подтверждения его дефицита и при регулярном контроле уровня 25-ОН витамина D в крови.

Гипокальциемия может наблюдаться в начале терапии асфотазой альфа, в этом случае следует применять препараты кальция.

Пациентам с гипофосфатазией не стоит назначать препараты из группы бисфосфонатов, так как они являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата и усугубляют гипоминерализацию костей.

Сопутствующая терапия ГФФ приведена в табл. 3.

### Хирургическое лечение

Для коррекции скелетных деформаций пациентам может быть рекомендовано оперативное лечение в ортопедических центрах при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

При наличии переломов, псевдопереломов или развития ложных суставов вследствие замедленной/нару-

шенной консолидации костных отломков может быть показано оперативное лечение с применением конструкций для остеосинтеза.

При развитии краниосиностоза пациенты могут нуждаться в нейрохирургических операциях.

### Реабилитация

Пациенты с гипофосфатазией нуждаются в проведении физиотерапии и лечебной физкультуры (ЛФК), направленных на нормализацию мышечного тонуса и укрепление мышечного каркаса с целью минимизации риска переломов и повышения физической активности, улучшения адаптации в обществе и качества жизни. Также рекомендовано рассмотреть применение ортопедических устройств для коррекции деформаций и костных нарушений (по показаниям). Реабилитационные курсы (массаж, ЛФК, физиопроцедуры, психолого-педагогическая помощь) желательно проводить в условиях дневного стационара с частотой 3–4 раза в год.

### Психологическая помощь

Поскольку заболевание носит прогрессирующий характер, пациентам и членам их семей показаны консультации медицинского психолога— необходимо помочь пациенту «принять» диагноз, адаптировать его к жизни с тем, чтобы можно было максимально реализовать его способности к обучению и самостоятельной жизни в дальнейшем.

**Таблица 3.** Сопутствующая терапия

**Table 3.** Concomitant treatment

Препараты	Мониторинг и рекомендации
Противосудорожная терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Требуется подбор в специализированных центрах</li> </ul>
Витамин B <sub>6</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимо назначение при развитии витамин-B<sub>6</sub>-зависимых судорог при перинатальной/инфантильной формах в максимальных терапевтических дозах</li> <li>• Длительность терапии определяется индивидуально</li> </ul>
Антигистаминные препараты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможно назначение при развитии умеренных/средних реакций в местах введения препарата</li> </ul>
Нестероидные противовоспалительные препараты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможно курсовое назначение для купирования болевого синдрома</li> </ul>
Препараты кальция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назначение должно проводиться при строгом контроле уровня кальция. Противопоказаны при гиперкальциемии</li> </ul>
Бисфосфонаты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Противопоказаны, поскольку могут ухудшить течение гипофосфатазии</li> </ul>
Витамин D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Противопоказано назначение витамина D в высоких дозах</li> <li>• Назначение должно проводиться под контролем уровня 25-ОН витамина D</li> </ul>

## ПРОФИЛАКТИКА

При планировании последующих беременностей с целью минимизации риска рождения больного ребенка родителям детей с ГФФ необходима консультация врача-генетика.

## Пренатальная диагностика

При проведении ультразвукового исследования у беременных женщин возможно выявление случаев перинатальной формы ГФФ. Со 2-го триместра беременности на УЗИ могут быть выявлены характерные признаки:

- изменения со стороны скелета (укорочение, истончение ребер; укорочение, деформации конечностей);
- внутриутробная задержка роста;
- снижение эхогенности костей;
- мягкий «мембранозный» череп, отчетливо определяемый серп мозга;
- многоводие.

Возможно определение уровня активности щелочной фосфатазы в околоплодных водах и пренатальная генетическая диагностика

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с ГФФ оказывается медицинская помощь на всех этапах. Ведением пациентов с ГФФ обычно занимаются врач-педиатр, либо врач-терапевт, либо врач общей практики (семейный врач).

В зависимости от доминирующих симптомов госпитализация осуществляется в педиатрическое, детское эндокринологическое, нефрологическое, пульмонологическое, неврологическое, травматолого-ортопедическое и другие отделения. Примерное время нахождения в круглосуточном стационаре составляет 10–14 дней, в дневном стационаре при оказании плановой медицинской помощи — 5–7 дней.

При проведении ФЗТ начало терапии рекомендовано проводить в специализированном отделении стационара с дальнейшим переводом на амбулаторно-поликлинический этап с динамическим наблюдением педиатром.

Кратность визитов к врачу-педиатру и врачу физической и реабилитационной медицины: первые 6 мес лечения — 1 раз в 3 мес, с 6 мес лечения — 1 раз в 6 мес для оценки состояния на день осмотра и коррекции лекарственной терапии, объема ЛФК, массажа и т.д. по показаниям. Консультация врача-генетика — при первом обследовании и далее, а также при планировании деторождения. Консультации врача-эндокринолога либо врача-детского эндокринолога, врача-офтальмолога, врача-нефролога, врача травматолога-ортопеда, врача-стоматолога, врача-невролога — 2 раза в год планоно или чаще — по показаниям, врача-пульмонолога — по показаниям.

Повторная госпитализация в стационар осуществляется для контроля динамики терапии, побочных эффектов терапии, ЛФК, физиотерапии, контроля состояния костной ткани и других органов и систем.

Плановая вакцинация у пациентов с ГФФ проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

## Показания для плановой госпитализации

Проведение диагностики и лечения, требующих круглосуточного медицинского наблюдения включают:

- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (хирургическая

коррекция скелетных деформаций, подбор противосудорожной терапии и др.);

- состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ФЗТ);
- отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения (в том числе оформление заключения федерального консилиума).

## Показания для экстренной госпитализации

Показаниями для экстренной госпитализации являются:

- острые заболевания;
- обострения хронических болезней;
- отравления и травмы;
- состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии (в том числе побочные реакции при проведении ФЗТ и другие угрожающие жизни острые состояния);
- состояния, требующие круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

## Показания к выписке пациента из стационара

Показаниями к выписке пациента из стационара являются:

- отсутствие угрозы жизни больного;
- отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- необходимость перевода больного в другую больницу или учреждение социального обеспечения.

## ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Перинатальная форма гипофосфатазии без своевременно оказанной помощи практически всегда летальна.

При инфантильной и детской формах прогноз для жизни определяется степенью поражения костей, наличием судорог и гипоплазии легких, необходимостью кислородной поддержки. Без проведения патогенетической терапии смертность среди больных инфантильной формой гипофосфатазии составляет 50% в первые 9 мес жизни и, в основном, обусловлена дыхательной недостаточностью. Прогноз в отношении инвалидизации и качества жизни при инфантильной и детской формах в отсутствие терапии неблагоприятный.

При наличии гиперкальциемии, осложненной нефрокальцинозом при его прогрессировании, возможно развитие почечной недостаточности.

При взрослой форме прогноз для жизни благоприятный, при естественном течении болезни возможна тяжелая инвалидизация пациента в результате нарушения функции опорно-двигательного аппарата в связи с развитием псевдоподагры, хондрокальциноза, артропатий и нарушением трудоспособности.

При одонтогипофосфатазии прогноз для жизни также благоприятный.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо заявить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

**А.А. Баранов**

<http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**С.И. Куцев**

<http://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

**Т.В. Маргиева**

<http://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

**Н.Д. Вашакмадзе**

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

**Е.А. Вишнева**

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**Л.Р. Селимзянова**

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

**Л.М. Кузенкова**

<https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

**А.В. Витебская**

<https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>

**М.М. Костик**

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
2. Millán JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(4):398–416. doi: 10.1007/s00223-015-0079-1.
3. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet*. 2011;75(3):439–445. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x.
4. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, et al. *Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms*. Poster presented at the 2014 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, Vancouver, B.C., Canada, May 5, 2014. Abstract 752416.
5. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015;75:229–239. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.022.
6. Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia. *Arch Dis Child*. 2016;101(6):514–515. doi: 10.1136/archdischild-2015-309579.
7. Anderson HC, Harmey D, Camacho NP, et al. Sustained osteomalacia of long bones despite major improvement in other hypophosphatasia-related mineral deficits in tissue nonspecific alkaline phosphatase/nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 double-deficient mice. *Am J Pathol*. 2005;166(6):1711–1720. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62481-9.
8. Braunstein NA. Multiple fractures, pain, and severe disability in a patient with adult-onset hypophosphatasia. *Bone Rep*. 2016;4:1–4. doi: 10.1016/j.bonr.2015.10.005.
9. Whyte M. Hypophosphatasia. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T, eds. *Genetics of bone biology and skeletal disease*. London: Academic Press; 2013. pp. 337–360.
10. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 2012;366(10):904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1106173.
11. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol genet metab*. 2017;122(1–2):4–17. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.010.
12. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, et al. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone*. 2018;110:96–106. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.022.
13. Rush ET. Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):116. doi: 10.1186/s13023-018-0866-7.
14. Simon S, Resch H, Klaushofer K, et al. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(11):69. doi: 10.1007/s11926-018-0778-5.
15. Khan AA, Josse R, Kannu P, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int*. 2019;30(9):1713–1722. doi: 10.1007/s00198-019-04921-y.
16. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018;82:142–155. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.013.
17. Briot K, Roux C. Adult hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017;24(5S2):5S71–5S73. doi: 10.1007/s00198-015-3346-0.

Статья поступила: 23.10.2020, принята к печати: 17.12.2020

The article was submitted: 23.10.2020, accepted for publication: 17.12.2020