

Резолюция Консультационного совета по критериям назначения патогенетической терапии гипофосфатазии у пациентов в детском возрасте

В рамках XII Евразийского форума по редким болезням XXIV Конгресса педиатров России состоялся Консультационный совет экспертов, посвященный гипофосфатазии, в ходе которого ведущие специалисты обсудили текущие достижения и ответили на ряд нерешенных вопросов патогенетической терапии этого заболевания с целью дальнейшего улучшения результатов его лечения в России.

В совещании приняли участие эксперты:

- **Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, избранный член комитета научных советников Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation), приглашенный член панели экспертов в области обмена кальция и костной ткани Европейского общества эндокринологов (European Society of Endocrinology), заведующая отделением остеопороза и остеопатии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;
- **Буклемишев Юрий Витальевич**, травматолог-ортопед центра остеопороза ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России;
- **Вашакмадзе Нато Джумберовна**, д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНХЦ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
- **Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
- **Воинова Виктория Юрьевна**, д.м.н., врач-генетик, ведущий научный сотрудник НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
- **Гуркина Елена Юрьевна**, к.м.н., врач — детский эндокринолог, заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
- **Журкова Наталия Вячеславовна**, к.м.н., врач-генетик, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНХЦ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России;
- **Калинченко Наталья Юрьевна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;
- **Кисельникова Лариса Петровна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой детской стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова;

- **Костик Михаил Михайлович**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России;
- **Михайлова Людмила Константиновна**, д.м.н., профессор, травматолог-ортопед НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНХЦ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России;
- **Очирова Полина Вячеславовна**, к.м.н., вертебролог, травматолог-ортопед ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России;
- **Соснина Ирина Брониславовна**, главный врач СПб ГБУЗ КДЦД, главный внештатный детский невролог г. Санкт-Петербурга.

В ходе Консультационного совета были рассмотрены следующие аспекты ферментозаместительной терапии (ФЗТ) гипофосфатазии (ГФФ):

- может ли одонтогипофосфатазия ухудшать качество жизни пациентов и являться критерием назначения ФЗТ;
- какие из костных проявлений ГФФ являются критическими для назначения ФЗТ.

Гипофосфатазия — это крайне редкое наследственное метаболическое рахитоподобное заболевание, потенциально угрожающее жизни, обусловленное мутациями в гене *ALPL*, которое приводит к недостаточности изофермента тканеспецифичной щелочной фосфатазы (ЩФ), в результате чего происходит нарушение минерализации костной ткани, поражение зубов, почек, развитие нефрокальциноза, нарушение метаболизма витамина В₆. Ген *ALPL* картирован на коротком плече 1-й хромосомы — *1p36.12* — и состоит из 12 экзонов. В настоящее время описано более 410 различных мутаций в гене *ALPL* [1].

Частота данного заболевания варьирует от 1 : 2500 в популяции канадских меннонитов до 1 : 150 000 живых новорожденных [2]. Предположительная распространенность легких форм составляет 1 : 6300 живых новорожденных [3, 4].

В настоящее время в зависимости от тяжести клинических проявлений различают следующие формы заболевания:

- 1) гипофосфатазия перинатальная;
- 2) гипофосфатазия инфантильная;
- 3) гипофосфатазия детская;
- 4) гипофосфатазия взрослая;
- 5) одонтогипофосфатазия.

Клинические проявления болезни варьируют от тяжелого поражения костной системы, нарушений минерализации, апноэ, рвоты, нефрокальциноза, судорожного синдрома, внутричерепных кровоизлияний до одонтогенной формы, проявляющейся ранней потерей зубов и развитием тяжелого кариеса [5].

У пациентов как с тяжелой инфантильной формой, так при поздней, взрослой форме наблюдаются множественные переломы, мышечная слабость, боли в суставах и костях, а также нарушение походки [5–7]. Наиболее высокий риск летального исхода отмечается в группе новорожденных и детей первого года жизни. Однако у пациентов с детской и взрослой формой заболевания часто развиваются осложнения, которые приводят к снижению качества жизни и сокращению ее продолжительности [6].

Диагностика ГФФ может быть основана на клинической картине, рентгенологических данных и низкой активности ЩФ, данных молекулярно-генетического обследования.

У пациентов с тяжелым течением заболевания выявляются мутации в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*, а при легком течении клиническая картина может быть обусловлена мутацией в гетерозиготном состоянии в данном гене, приводящей к доминантно-негативному эффекту (*gain-of-function*), что вызывает снижение активности фермента [8].

В большинстве случаев оптимально наличие генетического подтверждения ГФФ, однако в связи с вероятностью сложно диагностируемых мутаций (например, в интронах) отсутствие выявленной на первом этапе мутации в гене ЩФ не всегда позволяет полностью исключить диагноз ГФФ.

Ранняя диагностика ГФФ способствует выбору оптимальной тактики ведения и лечения пациентов и помогает предотвращать некоторые осложнения и ухудшение состояния. У пациентов, которым диагноз не был установлен своевременно, развиваются тяжелые осложнения заболевания, которые при инфантильной форме могут привести к сокращению продолжительности жизни.

До введения в клиническую практику ФЗТ лечение ГФФ было лишь симптоматическим, с использованием методов хирургической коррекции. В настоящее время разработана ФЗТ, которая является эффективным методом лечения заболевания. Однако осведомленность медицинских работников о ГФФ и наличии патогенетической терапии остается достаточно низкой в связи с редкой распространенностью данной патологии. Крайне важной проблемой представляется отсутствие в большинстве биохимических лабораторий корректно установленных референсных значений активности ЩФ согласно полу и возрасту. Зачастую нижняя граница нормальной активности фермента указывается равной нулевому значению, что сильно затрудняет своевременную диагностику [9]. Важным вопросом остается создание и работа профильных отделений, занимающихся проблемами редких (орфанных) заболеваний на уровне субъектов Российской Федерации, а также преемственности между детской и взрослой службами.

Несмотря на то, что о заболевании известно довольно много, за счет низкой выявляемости такого большого в рутинной практике врач может не обратить внимания на характерные симптомы либо не придать им значения. Примером может служить такой симптом, как преждевременное выпадение зубов, находящихся на разных стадиях формирования, и резорбция корней. Дефицит активности ЩФ в раннем детском воз-

расте приводит к обширным нарушениям со стороны костей скелета и влияет на процесс минерализации органического матрикса твердых тканей зуба, таких как дентин и цемент, что приводит к нарушению прикрепления зуба в альвеоле. Преждевременная потеря временных зубов ведет к нарушению жевательной функции, снижению высоты альвеолярной кости, возникают эстетические проблемы, ухудшается качество жизни. В Российской Федерации стоматологами была исследована когорта пациентов с ГФФ и отмечено преждевременное выпадение временных зубов у детей с данной патологией. Отмечается высокая распространенность гипоплазии эмали постоянных зубов, повышение частоты встречаемости зубочелюстных аномалий и прогрессирование заболеваний пародонта с возрастом [10]. При обследовании родителей пациентов с одонтогипофосфатазией была отмечена выраженная атрофия беззубых альвеолярных отростков, возможно, являющаяся следствием ранней потери постоянных зубов [10], что затрудняет проведение каких-либо оперативных вмешательств типа имплантации и костно-пластических вмешательств на челюстях. Если опираться на перечисленные данные, не остается сомнений, что стоматологические проявления относятся к костным и при наличии низкого уровня ЩФ требуют рассмотрения вопроса о назначении ФЗТ.

В настоящее время нет единого стандартного подхода к обследованию таких пациентов и отсутствуют выделенные четкие критерии, при наличии которых можно было бы заподозрить диагноз и как можно раньше начать терапию.

Опираясь на результаты реальной клинической практики, в ходе дискуссии эксперты федеральных лечебных учреждений сделали следующие выводы по заявленной проблематике.

1. Однозначно в спорных случаях, когда у пациента еще нет костной симптоматики, необходимо динамическое наблюдение.

2. По рассмотрении вопроса о том, какие из костных проявлений ГФФ являются критическими для назначения ФЗТ, единогласно было принято решение, что к костно-суставным проявлениям ГФФ относятся:

- рахитоподобные изменения и деформации скелета;
- переломы костей (в том числе атипичные);
- остеомалация;
- участки гипоминерализации костной ткани, преимущественно в метафизах, в виде очагов разряжения округлой или вытянутой в сторону диафиза формы «языки пламени»;
- выпадение временных зубов до 5-летнего возраста;
- расширение, неравномерность, изъеденность зон роста;
- низкорослость;
- изменение костей черепа (краниосиностоз, позднее закрытие большого родничка, мембранозный череп);
- боль, мышечная слабость, нарушение походки, утомляемость;
- суставной синдром: контрактуры, хондрокальциноз, кальцинаты периартикулярной области, диффузный гиперостоз, артралгии и энтезопатии (у подростков и взрослых).

3. Кроме того, эксперты пришли к общему мнению, что для правильной верификации диагноза необходимо наличие рентгенологического обследования наиболее информативного с точки зрения визуализации зон:

- кисти в прямой проекции с захватом дистального конца костей предплечья с двух сторон;

- нижние конечности в проекции «стоя» до тазовых костей на одной пленке;
- компьютерная томография челюстно-лицевой области: мультисрезовая спиральная компьютерная томография (МСКТ) и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ);
- панорамная рентгенография верхней челюсти;
- панорамная рентгенография челюстей (ортопантомография);
- рентгенография костей таза с захватом поясничных позвонков;
- рентгенография грудного отдела позвоночника в боковой проекции.

Для оценки состояния пациента с ГФФ в динамике необходимо использовать следующие оценочные тесты и шкалы:

- тест 6-минутной ходьбы 6MTX [11];
- шкала боли — ВАШ (VAS) [12];
- шкала функциональной независимости — FIM (где оценивается состояние двигательных функций и состояние интеллектуальных функций) [13];
- шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга) [14–16];
- тест Брюинкса — Озерского второй редакции (BOT-2) [17].

4. Участники совета рекомендовали включить в новую редакцию клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГФФ необходимость индивидуального подхода к назначению ФЗТ у пациентов с костными проявлениями, включая стоматологические, в любом возрасте на основании тяжести клинических проявлений, прогрессирования симптоматики, выраженного болевого синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Liu M, Liu M, Liang, X, et al. Clinical and genetic characteristics of hypophosphatasia in Chinese children. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):159. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01798-1>
2. Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, et al. Hypophosphatasia in Japan: ALPL mutation analysis in 98 unrelated patients. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(3):221–231. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00626-w>
3. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018;82:142–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.013>
4. 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: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x>
5. Scott LJ. Asfotase alfa: a review in pediatric-onset hypophosphatasia. *Drugs*. 2016;76(2):255–262. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0535-2>
6. Rush ET, Moseley S, Petryk A. Burden of disease in pediatric patients with hypophosphatasia: results from the HPP Impact Patient Survey and the HPP Outcomes Study Telephone interview. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):201. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1167-5>
7. Калинин Н.Ю., Голоунина О.О., Гребенникова Т.А. и др. Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии // *Остеопороз и остеопатии*. — 2019. — Т. 22. — № 1. — С. 24–29. — doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10136> [Kalinchenko NY, Golounina OO, Grebennikova TA, et al. Clinical application experience of asfotase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(1):24–29. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>]
8. Jandl NM, Schmidt T, Rolvien T, et al. Genotype-Phenotype Associations in 72 Adults with Suspected ALPL-Associated Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(3):288–301. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00771-7>
9. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem*. 2012;58(5):854–868. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.177741>
10. Вислобокова Е.В. Стоматологические проявления гипофосфатазии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63. — № 4. — С. 291. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2018> [Vislobokova EV. Stomatologicheskie proyavleniya gipofosfatazii u detei. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(4):291. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2018>]
11. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–117. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
12. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:240–252. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
13. Ravaud JF, Delcey M, Yelnik A. Construct validity of the functional independence measure (FIM): Questioning the unidimensionality of the scale and the “value” of FIM scores. *Scand J Rehabil Med*. 1999;31(1):31–41. doi: <https://doi.org/10.1080/003655099444704>
14. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–381.
15. Borg G. *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*. Human Kinetics; 1998. p. 2.
16. Grant S, Aitchison T, Henderson E, et al. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest*. 1999;116(5):1208–1217. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.116.5.1208>
17. Deitz JC, Kartin D, Kopp K. Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). *Phys Occup Ther Pediatr*. 2007;27(4):87–102.