

# Оптимизация подходов к диагностике и лечению гипофосфатазии

21 апреля 2015 г. в Москве состоялось заседание Экспертного совета по оптимизации подходов к диагностике и лечению гипофосфатазии — редкого наследственного заболевания, которое сопровождается изменениями костной системы, зубов и полиорганными проявлениями, имеющими в ряде случаев фатальный характер.

Заседание было посвящено проблемам эффективной диагностики гипофосфатазии, поиску путей улучшения выявляемости таких пациентов в России, а также обсуждению возможных путей оказания им своевременной помощи.

В связи с важностью мультидисциплинарного подхода для успешного решения стоящих задач в Экспертном совете приняли участие ведущие специалисты различных профилей: детские эндокринологи, генетики, специалисты лабораторной диагностики, ортопеды и детские нефрологи.

Участники обсудили эпидемиологию гипофосфатазии, отчасти отражающую недостаточный уровень ее диагностики в разных странах, рассмотрели последние научные данные о применяемых диагностических алгоритмах и новых возможностях патогенетической терапии, обменялись собственным опытом ведения пациентов с данной патологией.

Работа Экспертного совета завершилась принятием резолюции.

## РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

**Цель.** Улучшение диагностики и качества медицинской помощи больным гипофосфатазией в Российской Федерации, снижение показателей смертности и инвалидизации, улучшение качества жизни пациентов с гипофосфатазией. Разработка мер раннего доступа к патогенетической терапии пациентов, нуждающихся в лечении по жизненным показаниям.

**Определение.** Гипофосфатазия представляет собой прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, обусловленное дефицитом щелочной фосфатазы, который возникает из-за мутации в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы. Дефицит активности щелочной фосфатазы ведет к гипоминерализации, нарушениям со стороны костей скелета и полиорганным осложнениям.

Начало заболевания возможно в любом возрасте, начиная с внутриутробного периода. Степень выраженности симптомов заболевания варьирует от умеренных (доброкачественная форма) до тяжелых форм, приводящих к инвалидности во взрослом состоянии. Наиболее тяжелое течение наблюдается при возникновении заболевания у плода и в младенчестве: в таких ситуациях смертность может достигать 90–100%.

**Классификация** гипофосфатазии основана на времени появления первых симптомов заболевания. Выделены следующие формы:

- перинатальная (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- младенческая (младше 6 мес);

- детская (6 мес – 18 лет);
- взрослая (старше 18 лет).

Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию, при которой наблюдаются изолированные поражения зубов.

## Клинические проявления гипофосфатазии

*Перинатальная и младенческая формы* отличаются выраженной гипоминерализацией и рахитоподобной деформацией скелета, развитием легочной недостаточности и витамин-В<sub>6</sub>-зависимых судорог. В дальнейшем у таких пациентов отмечаются сниженный тонус мышц, вялое сосание, задержка роста, плохая прибавка массы тела, рахит, нефрокальциноз.

*Для детской формы* характерны поражение скелета, низкий рост, переломы, боли в костях и мышцах, непрогрессирующая миопатия, скованность суставов, задержка начала ходьбы и утиная походка, ранняя потеря молочных зубов.

*При взрослой форме* наблюдаются многократные плохо заживающие переломы костей, нередко требующие хирургического вмешательства. Преимущественно поражаются нижние конечности, возникает укорочение и искривление длинных трубчатых костей, походка больных нарушена, рост снижен. Нередко обнаруживаются хондрокальциноз, псевдоподагра и артропатии, сопровождаемые сильной болью, приводящие к нарушению трудоспособности.

**Диагностика.** Диагноз гипофосфатазии может быть заподозрен у любого пациента при выявлении сниженного уровня щелочной фосфатазы в крови на фоне клинической картины рахитоподобного заболевания. Ключевыми дифференцирующими признаками заболевания являются низкая активность щелочной фосфатазы и высокий уровень пиридоксальфосфата (активной формы витамина В<sub>6</sub>) в крови. Поскольку нормальные значения уровня щелочной фосфатазы зависят также от пола и возраста, при интерпретации результатов важно учитывать эти показатели.

**Дифференциальный диагноз.** Несмотря на четкие диагностические критерии, скелетные поражения при гипофосфатазии напоминают другие заболевания, протекающие с рахитом и/или остеомалацией, в связи с чем таким пациентам нередко ставится ошибочный диагноз. Во избежание подобных ошибок, при подозрении на гипофосфатемический рахит, витамин-D-дефицитный рахит, почечную остеодистрофию, черепно-ключичную дисплазию и идиопатический ювенильный остеопороз необходимо проводить дифференциальный диагноз с гипофосфатазией.

**Лечение.** На сегодняшний день единственной патогенетической терапией гипофосфатазии является ферментозамещение асфатазой альфа — специфичной рекомбинантной щелочной фосфатазой. В ряде международных клинических исследований продемонстрированы нормализация уровней субстратов щелочной фосфатазы, значительное улучшение опорно-двигательной функции с положительной динамикой рентгенологических изменений и минерализации костей. На данный момент асфатаза альфа еще не зарегистрирована

на территории РФ, поэтому доступ российских пациентов к препарату ограничен.

**Меры по улучшению качества медицинской помощи.** С учетом вышеизложенного эксперты считают необходимым рекомендовать следующие меры, направленные на улучшение качества медицинской помощи, снижение показателей смертности и инвалидизации, повышение качества жизни больных гипофосфатазией в Российской Федерации.

1. Для повышения осведомленности врачей различных специальностей и улучшения выявляемости пациентов с гипофосфатазией необходимо разработать образовательную программу для врачей по теме «Системные заболевания скелета, связанные с нарушениями кальций-фосфорного обмена».
2. Рекомендовать главным специалистам по профилям «ортопедия», «неонатология», «эндокринология», «педиатрия» внести в стандарты диагностики и оказания медицинской помощи обязательное определение уровня щелочной фосфатазы всем пациентам с заболеваниями, включающими системное поражение скелета (скелетные деформации, задержка роста, преждевременное выпадение зубов). В неонатальный период необходимо проводить исследование щелочной фосфатазы в случае развития клинической картины, включающей генерализованные судороги в сочетании с дыхательной недостаточностью и системными скелетными изменениями.
3. В случае сочетания клинических проявлений рахитоподобного заболевания и снижения показателя щелочной фосфатазы необходимо проводить исследования по определению:
  - уровня пиридоксаль-5-фосфата;
  - мутации в гене *ALPL*;

- уровня фосфозаноламина в моче — по возможности.

4. Для унификации интерпретации результатов диагностических исследований активности щелочной фосфатазы необходимо разработать клинические рекомендации по лабораторной диагностике гипофосфатазии с установлением референсных значений щелочной фосфатазы в зависимости от пола и возраста пациента.
5. При наличии жизненных показаний у пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями гипофосфатазии с целью снижения смертности и предотвращения развития тяжелых осложнений должна быть рассмотрена возможность проведения им ферментозаместительной терапии препаратом асфотаза альфа в рамках существующих программ раннего доступа к препарату.
6. Для обеспечения координационной, методической и образовательной деятельности в области диагностики, дифференциальной диагностики и лечения гипофосфатазии предлагается рассмотреть возможность создания и регулярной работы уполномоченного Экспертного совета.

Резолюция, принятая участниками совета экспертов, будет опубликована в специализированных журналах, на медицинских сайтах и направлена в региональные органы здравоохранения и профильным специалистам.

*Председатели:* Сергей Иванович Куцев, Валентина Александровна Петеркова.

*Эксперты:* Н.А. Белова, Н.С. Демикова, Е.Ю. Захарова, Н.Ю. Калинин, А.Г. Кочетов, П.В. Новиков, Е.Е. Петрайкина, Н.Л. Печатникова, С.С. Родионова, С.О. Рябых, В.С. Сухоруков, А.Н. Тюльпаков, А.Н. Цыгин.

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ + CD

2-е, обновленное и дополненное издание

**Под редакцией:** А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой  
**Год издания:** 2015

**Количество страниц:** 744

Представлены новейшие данные по основным разделам профилактической педиатрии: по формированию и охране здоровья нерожденного ребенка (плода) и новорожденного, здоровья подрастающего поколения; по созданию оптимальных условий для формирования здоровья, физических и интеллектуальных возможностей детей; по организации медицинского обслуживания детей, оценке физического, нервно-психического развития, диспансерному наблюдению здоровых детей, организации грудного вскармливания, ухода; по организации оздоровления часто болеющих детей и лечебно-профилактической помощи в дошкольных образовательных учреждениях и школах.

Книга предназначена для врачей детских поликлиник, педиатров, неонатологов и других специалистов, работающих с детьми, сотрудников образовательных и научных учреждений, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, студентов VI курса медицинских вузов, интернов и ординаторов.

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ

Под редакцией А.А. Баранова,  
Л.С. Намазовой-Барановой



Москва  
ПедиатрЪ  
2015