

Клинические рекомендации

## Нарушение обмена фосфора (Гипофосфатазия)

Кодирование по Международной E83.3  
статистической классификации  
болезней и проблем, связанных со  
здоровьем:

Возрастная группа:

Год утверждения: 202\_

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков

## Оглавление

<i>Список сокращений .....</i>	<i>3</i>
<i>Термины и определения .....</i>	<i>4</i>
<i>1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....</i>	<i>5</i>
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
<i>2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....</i>	<i>9</i>
2.1 Жалобы и анамнез .....	10
2.2 Физикальное обследование .....	11
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	11
2.4 Инструментальная диагностика .....	14
2.5 Иные диагностические исследования .....	17
2.5.1 Консультации, ведение и наблюдение специалистов.....	18
2.5.2 Дифференциальный диагноз .....	18
<i>3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....</i>	<i>19</i>
3.1 Консервативное лечение.....	19
3.1.1 Патогенетическая терапия .....	19
3.1.2 Симптоматическая терапия .....	21
<i>4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....</i>	<i>23</i>
<i>5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....</i>	<i>23</i>
5.1 Профилактика.....	23
<i>6. Организация оказания медицинской помощи .....</i>	<i>24</i>
6.1 Показания для плановой госпитализации.....	25
6.2 Показания для экстренной госпитализации .....	25
6.3 Показания к выписке пациента из стационара .....	25

<b>7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....</b>	<b>26</b>
<b>7.1 Исходы и прогноз.....</b>	<b>26</b>
<b>Критерии оценки качества медицинской помощи.....</b>	<b>26</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>29</b>
<b>Приложение А1. Состав рабочей группы.....</b>	<b>30</b>
<b>Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....</b>	<b>33</b>
<b>Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....</b>	<b>37</b>
<b>Приложение А 4 Тест 6 минутной ходьбы (6MTX) .....</b>	<b>37</b>
<b>Приложение А 4.1 Шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга) (Borg scale) .....</b>	<b>42</b>
<b>Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....</b>	<b>39</b>
<b>Приложение В. Информация для пациентов.....</b>	<b>40</b>
<b>Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....</b>	<b>42</b>
<b>Приложение Г4. Параметры мониторинга пациентов с ГФФ, получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотаза альфа .....</b>	<b>44</b>
<b>Приложение Г5 Нежелательные явления терапии асфотазой альфа .....</b>	<b>47</b>
<b>Приложение Г6. Сопутствующая терапия.....</b>	<b>48</b>
<b>Приложение Г7. Расшифровка примечаний .....</b>	<b>49</b>

## **Список сокращений**

ГФФ – гипофосфатазия

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

КИ – клинические исследования

КС – краниосиностоз

КТ – компьютерная томография

НО – несовершенный остеогенез

ТНЩФ – тканенеспецифическая щелочная фосфатаза

RGI-C – шкала общего впечатления о рентгенологических изменениях

## **Термины и определения**

**Ферментная заместительная терапия** – лечение, заключающееся во введении препарата (рекомбинантного фермента) пациентам с наследственным дефектом метаболизма.

# **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

## **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

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. Ранний возраст дебюта обычно связан с более тяжелым, а поздний - с легким течением заболевания. 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, приводящих к инвалидизации и смерти, в том числе внутриутробной (Whyte, 2017).

## **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Гипофосфатазия развивается в результате мутации в гене *ALPL*, кодирующем фермент ТНЩФ. Ген *ALPL* располагается на коротком плече хромосомы 1(1p36.12), включает 12 экзонов; известно более 400 мутаций. Большинство дефектов представлено миссенс-мутациями, но встречаются также делеции и инсерции, мутации со сдвигом 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). Легкие формы ГФФ возникают вследствие гетерозиготной мутации данного гена.

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 различную тяжесть проявлений 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). (Millán JL, 2016) (Whyte M L. E., 2014)

Наиболее изученная функция ТНЩФ заключается в обеспечении процесса формирования гидроксиапатита – основного минерального компонента костной ткани.

ТНЩФ катализирует отщепление фосфата от ряда субстратов, функционально наиболее важными из которых являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат. ТНЩФ генерирует аденозин из аденозинмонофосфата в нейронах дорсальных корешковых ганглиев (Street et al. 2013). Аденозин имеет антиноцептивное действие, играет ключевую роль в передаче сигналов боли. Дефицит аденозина провоцирует сильные боли в костях и мышцах у пациентов с ГФФ (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, определяя прогноз у новорожденных и детей грудного возраста.

Другой важной функцией ТНЩФ является регулирование поступления витамина В6 в головной мозг путем отщепления фосфата от пиридоксаль-5-фосфата. Это способствует проникновению пиридоксала через гематоэнцефалический барьер 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 В6. Наличие судорог при гипофосфатазии является прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода. (Millán JL, 2016) (Whyte, 2016)

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Точная распространенность заболевания остается неизвестной и может варьировать в зависимости от популяции, метода оценки и формы ГФФ. Этническая группа с самым высоким уровнем заболеваемости ГФФ — это меннониты в Манитобе, Канада. Сообщается, что в этой популяции 1 из 25 человек несет мутацию ALPL и примерно у 1 из 2500 новорожденных имеется летальная форма ГФФ. Распространенность тяжелых форм ГФФ оценивается в 1 на 100 000 рождений в Канаде. Молекулярное исследование показало, что частота тяжелых форм ГФФ в Европе составляет 1 на 300 000, но умеренные формы ГФФ, по результатам того же исследования, встречаются в 50 раз чаще. Данные о распространенности в России отсутствуют, однако предполагаемая частота появления тяжелых форм — 1 на 100 000 [Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. РМЖ. 2021;2:42–48].

### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

Е83.3– Нарушение обмена фосфора и фосфатазы

Гипофосфатазия

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В зависимости от времени дебюта гипофосфатазии выделяют следующие формы:

- о перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- о младенческую, или инфантильную (до 6-месячного возраста);
- о детскую (6 мес – 18 лет);
- о 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. (Whyte, 2016)

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

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

- гипоминерализация скелета с укорочением конечностей и тяжелыми деформациями ребер, позвоночника, грудной клетки;
- гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, необходимость кислородной поддержки;
- выраженная мышечная гипотония, вялое сосание;
- рвота, дегидратация, лихорадка, анорексия, запоры;
- мембранозный череп;
- внутричерепное кровоизлияние;
- судороги (витамин B6-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, характерны:

- выраженная гипоминерализация костной ткани;
- выраженные скелетные деформации, схожие с таковыми при перинатальной форме;
- гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, требующая кислородной поддержки;
- повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, витамин B6-зависимые судороги;
- мышечная гипотония;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз;
- отставание в физическом и моторном развитии;
- боли в мышцах и костях;

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 летальный исход чаще всего наступает в результате тяжелой гипоминерализации костей скелета, обуславливающей деформации грудной клетки, гипоплазию легких, дыхательную недостаточность.

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

- рахитическое поражение конечностей в виде укорочения и деформаций;
- краниосиностоз;
- повторные переломы, боли в костях и мышцах;
- скованность движений в суставах;
- задержка начала ходьбы и «утиная» походка;
- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- отставание физического и моторного развития;
- непрогрессирующая миопатия;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз (реже, чем при инфантильной форме);
- преждевременное выпадение временных и постоянных зубов без кровотечения с несформированными или сформированными корнями (иногда с признаками наружной резорбции цемента и дентина корня).

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 инвалидизации.

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

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

*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 рахитоподобными деформациями и/или остеомалацией.

## **2.1 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

## 2.2 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;
- мышечная гипотония;
- скованность движений в суставах;
- задержка начала ходьбы и «утиная» походка.

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

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

- **Рекомендовано** всем пациентам при подозрении на ГФФ и в динамическом наблюдении проведение общеклинического анализа крови с целью подсчета форменных элементов крови [Kishnani P. S. et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa //Molecular genetics and metabolism. – 2017. – Т. 122. – №. 1-2. – С. 4-17].

**Уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств - 1**

**Комментарий:** кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в год.

- **Рекомендовано** всем пациентам при подозрении на ГФФ и в динамическом наблюдении исследование активности щелочной фосфатазы в крови как основного диагностического биохимического маркера [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств - 1**

**Комментарий:** исследование проводится двукратно с интервалом 1 неделя при постановке диагноза и далее 1 раз в 6 месяцев планово, в случае начала ферментной заместительной терапии – каждые 3 месяца.

*Исследование активности щелочной фосфатазы в крови проводится стандартными методами. При гипофосфатазии выявляют снижение активности щелочной фосфатазы ниже нижней границы нормы, при этом интерпретация результатов обязательно должна проводиться с учетом возраста и пола пациента, а также используемого реактива и его референсных значений (Estey MP, 2013)*

*Кроме того, важно исключить другие факторы, способные модулировать активность ЩФ, как в сторону снижения (гипотиреозидизм, интоксикация витамином D, нарушения правил забора образцов крови и др.), так и повышения (рахит, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, заболевания желчевыводящих путей и др.) (Whyte, 2016). Врач должен убедиться в корректности предоставляемых лабораторией результатов измерения активности фермента. (Ройтман АП, 2015)*

- **Рекомендовано** исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови всем пациентам с подозрением на гипофосфатазию и далее с целью оценки кальциевого обмена [Kishnani, 2017].

**Уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1**

**Комментарии:** кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 6 месяцев.

- **Рекомендовано** исследование уровня фосфора, Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, паратиреоидного гормона в крови всем пациентам при первичной диагностике и далее для оценки кальций-фосфорного обмена. [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1**

**Комментарии:** кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 6 месяцев.

- **Рекомендовано** исследование уровня кальция в моче всем пациентам при первичной диагностике и далее с целью исключения гиперкальциурии [Kishnani, 2017].

**Уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1**

**Комментарии:** кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 6 месяцев (обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза).

- **Рекомендовано** пациентам в качестве дополнительного критерия определение уровня субстратов щелочной фосфатазы - пиридоксаль-5-фосфата в крови и

фосфоэтаноламина в моче с целью подтверждения диагноза гипофосфатазии [Kishnani, 2017, Whyte 2018].

**Уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1**

**Комментарий:** Показано, что субстраты ТНЦФ – пиридоксаль-5-фосфат и фосфоэтаноламин отражают общий уровень активности фермента. Так, при снижении активности ТНЦФ в сыворотке крови возрастает уровень свободно циркулирующей формы витамина В6 - пиридоксаль-5-фосфата. Накопление может объясняться отсутствием транспорта пиридоксаль-5-фосфата в ткани и через ГЭБ, вследствие частичной/полной потери дефосфорилирующей активности ТНЦФ. Вторым биохимическим маркером гипофосфатазии является фосфоэтаноламин (Millán JL, 2016). 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 корреляция между уровнем активности ТНЦФ, тяжестью течения заболевания и уровнем субстратов ТНЦФ. Определение субстратов может быть рекомендовано в случае необходимости дополнительного уточнения диагноза. Определение уровней витамина В6 в виде отдельной фракции пиридоксаль-5-фосфата и фосфоэтаноламина не являются рутинными для клиничко-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.

- **Рекомендовано** всем пациентам проведение молекулярно–генетической диагностики (определение мутаций в гене *ALPL*) при подозрении на гипофосфатазию с целью верификации диагноза [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24]

**Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств - 2**

**Комментарии:** 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. (Whyte M, 2014)

*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 (Fauvert D, 2009). Частых мутаций для гена ALPL не описано, поэтому необходимо проведение полного анализа гена ALPL методом прямого секвенирования. На сегодняшний день обнаружено и описано более 400 мутаций (Mornet E., 2017), ведущих к дебюту заболевания в разном возрасте и с разной степенью тяжести. Необходимо отметить также и высокую вариабельность фенотипических проявлений заболевания (аллельную гетерогенность), т.е. одни и те же мутации в гене ALPL могут иметь различные фенотипические проявления у разных носителей, даже внутри одной семьи (Hofmann C, 2014). 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 (Mornet E. , 2015). Таким образом, постановка диагноза не может основываться исключительно на анализе мутаций гена ALPL, необходима комплексная оценка клинических и лабораторно-инструментальных данных.*

## **2.4 Инструментальная диагностика**

- **Рекомендована** всем пациентам при первичной диагностике и далее по показаниям рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенографии черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапястный сустав и др.) с целью всесторонней оценки состояния костной ткани [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств - 2**

**Комментарии:** *Характерные рентгенографические изменения костной ткани включают деформации и укорочение трубчатых костей, остеохондральные выросты длинных трубчатых костей – шпоры Боудлера. 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, отличают*

*гипофосфатазию от рахита и/или метафизарной остеодисплазии. Костный возраст, как правило, отстает от паспортного. 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. Кратность исследований определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в год.*

- **Рекомендовано** проведение рентгеноденситометрии для оценки минеральной плотности костной ткани всем пациентам с 5-ти летнего возраста при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения [ Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 2**

**Комментарий:** *кратность исследования определяется индивидуально.*

**Ультразвуковое исследование.**

- **Рекомендовано** проведение ультразвукового исследования почек всем пациентам при первичной диагностике и в динамическом наблюдении в связи с высокой вероятностью развития нефрокальциноза [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2**

**Комментарий:** *кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в год.*

- **Рекомендовано** беременным женщинам ультразвуковое исследование плода с целью ранней диагностики ГФФ, принятия решения о дальнейшей тактике ведения беременности, родоразрешения, раннего терапевтического вмешательства и улучшения прогноза [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2**

**Комментарий:** *исследование проводится в рамках скрининга беременных, при наличии показаний – чаще, кратность исследования определяется индивидуально.*



- **Рекомендована** электроэнцефалография пациентам с наличием неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [Ishiguro T. et al. Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy //Brain and Development. – 2019. – Т. 41. – №. 8. – С. 721-725.]

**Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств - 2**

**Комментарий:** *кратность исследования определяется индивидуально не реже 1 раза в год.*

- **Рекомендована** нейросонография и/или компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга при наличии у пациента краниосиностоза, неврологической симптоматики с целью диагностики патологии черепных швов, прогрессирующих изменений белого вещества мозга []

**Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств - 2**

**Комментарий:** *При возникновении подозрений на наличие у пациента повышенного внутричерепного давления целесообразны выполнение любого доступного метода нейровизуализации, а также консультация нейрохирурга. До настоящего момента «золотым стандартом» в диагностике поражений черепных швов является компьютерная томография. Она позволяет не только точно верифицировать пораженный шов, но и оценить другие признаки формирующейся краниocereбральной диспропорции (истончение костей черепа, рисунок «пальцевых вдавлений»). Информативным при выполнении компьютерной томографии является выявление кальцификации участков твердой мозговой оболочки, что также патогномично для гипофосфатазии. Существенным минусом рентгенологических методов диагностики является лучевая нагрузка. С целью ее уменьшения пациентам раннего возраста возможно выполнение нейросонографии с визуализацией черепных швов и определением диастаза между костями черепа. При невозможности визуализации черепного шва либо выявлении значительной асимметрии между парными швами рекомендована консультация нейрохирурга. Наименее информативным при КС методом нейровизуализации является магнитно-резонансная томография, которая не позволяет выявить пораженный шов, но с помощью которой можно оценить положение миндалин мозжечка относительно большого затылочного отверстия, сопутствующие нарушения ликвородинамики, деформацию ликворосодержащих пространств (желудочки мозга, цистерны основания черепа и субарахноидальные пространства). Немаловажным критерием оценки клинического состояния пациента является нейроофтальмологический*

*статус — выявление отека диска зрительного нерва. Кратность исследования определяется индивидуально не реже 1 раза в 24 месяца, наркоз - по показаниям.*

- **Рекомендовано** определение функции внешнего дыхания (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости - Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) пациентам старше 5 лет при отсутствии противопоказаний с целью оценки функции дыхательной системы [Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(1):9-24, Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, Bisgaard H, Davis GM, Ducharme FM, Eigen H, Gappa M, Gaultier C, Gustafsson PM, Hall GL, Hantos Z, Healy et al.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Jun 15;175(12):1304-45, Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement]

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарии:** *исследование следует проводить в зависимости от показаний, в среднем, 1 раз в год. Возможно проведение пульсоксиметрии.*

- **Рекомендовано** всем пациентам при первичном стоматологическом обследовании и далее по показаниям проведение конусно-лучевой компьютерной томографии или панорамной томографии челюстей (Компьютерная томография челюстно-лицевой области, Панорамная рентгенография верхней челюсти, Панорамная рентгенография нижней челюсти, Ортопантомография, Спиральная компьютерная ортопантомография) для оценки минеральной плотности и снижения уровня альвеолярной кости [Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(1):9-24]

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарий:** *кратность исследований определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в год.*

## **2.5 Иные диагностические исследования**

### 2.5.1 Консультации, ведение и наблюдение специалистов

- **Рекомендовано** ведение пациентов с гипофосфатазией мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи [Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(1):9-24]

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарий:** в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей, показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-эндокринолога, врача-детского эндокринолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога, врача-нефролога, врача-пульмонолога, врача-оториноларинголога/сурдолога, врача-офтальмолога, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), врача-реабилитолога, а также врачей других специальностей пациентам с гипофосфатазией, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.

- **Рекомендовано** всем пациентам проведение 6-тиминутного теста ходьбы с целью оценки двигательной активности [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24]. Приложение А 4

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарий:** исследование проводится, в среднем, 1 раз в 6 месяцев.

### 2.5.2 Дифференциальный диагноз

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

- витамин D-дефицитный рахит;
- тубулопатии, протекающие с рахитоподобными изменениями костей (в первую очередь, гипофосфатемический рахит);
- почечная остеодистрофия;

- *клеидокраниальная дисплазия;*
- *идиопатический ювенильный остеопороз;*
- *несовершенный остеогенез (табл. 1).*

*Преждевременное выпадение зубов при гипофосфатазии дифференцируют с травматическим вывихом зуба, синдромом Папийон-Лефевра. Преждевременное выпадение временных зубов, а также раннее выпадение или удаление постоянных зубов может быть ранним (иногда единственным) признаком гипофосфатазии. При этом характерно выпадение зубов без кровотечения. Зубы имеют следующие морфометрические особенности: полость зуба увеличена, корневые каналы расширены, отмечается гипоплазия цемента зуба. Ранняя потеря зубов сопровождается снижением высоты альвеолярной кости (особенно нижней челюсти). Постоянные зубы часто прорезываются с гипоплазией эмали (Whyte, 2016, Dental findings in patients with hypophosphatasia/Vislobokova E, Kiselnikova L, Voinova V, Sholokhova N //European archives of paediatric dentistry : official journal of the european academy of paediatric dentistry-2019; №20. - P.152)*

**Таблица 1.**

Дифференциальная диагностика гипофосфатазии

<b>Заболевание</b>	<b>Гипофосфатазия</b>	<b>Рахит</b>	<b>Фосфат-диабет</b>	<b>Несовершенный остеогенез</b>
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	Норма
Пиридоксальфосфат в крови	↑	↓	↓	Норма
Фосфоэтаноламин в моче	↑	↓	↓	Норма
Кальций / Фосфор	↑ или норма	↓	↓	Норма
Паратгормон	↓ или норма	↑	↑	Норма
Витамин D	Норма	↓	↑	Норма

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

#### **3.1 Консервативное лечение**

##### **3.1.1 Патогенетическая терапия**

**Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом гипофосфатазия при наличии

скелетных проявлений и дебютом в детском возрасте [Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(1):9-24; Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, Okada S, Fujiwara I, Kokaji M, Mochizuki H, Ogata T, Tatebayashi K, Watanabe A, Yatsuga S, Kubota T, Ozono K. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Jul;87(1):10-19 Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, Thompson DD, Bishop N, Hofmann C. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan;101(1):334-42 Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, Van Sickle BJ, Simmons JH, Edgar TS, Bauer ML, Hamdan MA, Bishop N, Lutz RE, McGinn M, Craig S, Moore JN, Taylor JW, Cleveland RH, Cranley WR, Lim R, Thacher TD, Mayhew JE, Downs M, Millán JL, Skrinar AM, Crine P, Landy H. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):904-13]

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарий:** На сегодняшний день единственным патогенетическим методом лечения гипофосфатазии является длительная ферментная заместительная терапия лекарственным препаратом асфотазой альфа, которая представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. На фоне лечения у пациентов достигается положительная динамика по таким признакам, как уровни биохимических субстратов тканенеспецифической щелочной фосфатазы (неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5'-фосфата), минерализация костной ткани, 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 констатируется 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, в которой выжил только 1 пациент из 20 (5%), нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в группе, получающих терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких, выжили 76% (16/21) пациентов.

На фоне лечения асфотазой альфа (1 год и более ферментозаместительной терапии) у детей в возрасте от 2,5 до 7 лет отмечалась положительная динамика состояния стоматологического статуса (тканей пародонтального комплекса): стабилизация временных зубов с подвижностью I степени несмотря на наличие рецессии десны в области этих зубов.

(Kiselnikova, L. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: a series of clinical cases/ Kiselnikova L., Vislobokova E., Voinova V. // Clinical Case Reports. – 2020. – №8. – P. 911-918.).

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.

### 3.1.2 Симптоматическая терапия

- **Рекомендовано** соблюдение диеты с низким содержанием кальция наряду с увеличением объема выпиваемой жидкости с целью уменьшения гиперкальциурии пациентам, у которых она наблюдается [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**  
**Комментарий:**

- **Не рекомендовано** рутинное назначение препаратов витамина D при гипофосфатазии: его избыток может вызвать или усугубить гиперкальциемию, гиперкальциурию и нефрокальциноз [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарии:** витамин D может назначаться в случаях подтверждения его дефицита и при регулярном контроле уровня 25-ОН витамина D в крови.

- **Рекомендовано** в начале лечения асфотазой альфа применение препаратов кальция для коррекции гипокальциемии пациентам, у которых она наблюдается [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарий:** гипокальциемия может наблюдаться в начале терапии асфотазой альфа.

- **Не рекомендовано** пациентам с гипофосфатазией назначение препаратов из группы бисфосфонатов во избежание усугубления гипоминерализации костей [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарий:** препараты из группы бисфосфонатов являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата и усугубляют гипоминерализацию костей.

## 3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендовано** пациентам с выраженными скелетными деформациями оперативное лечение в ортопедических центрах при наличии показаний для их коррекции и отсутствии противопоказаний [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарий:** *может потребоваться оперативное лечение с применением конструкций для остеосинтеза при наличии у пациента переломов, псевдопереломов или развития ложных суставов вследствие замедленной/нарушенной консолидации костных отломков. При развитии краниосиностоза пациенты могут нуждаться в нейрохирургических операциях (Plotkin, 2015).*

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

- **Рекомендовано** пациентам с гипофосфатазией проведение физиотерапии и лечебной физкультуры, направленных на нормализацию мышечного тонуса и укрепление мышечного каркаса, с целью минимизации риска переломов и повышения физической активности пациентов, улучшения адаптации в обществе и повышения качества их жизни [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарий:** *возможно 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. Возможно проведение консультаций медицинского психолога пациентам и членам их семей, поскольку заболевание носит прогрессирующий характер, необходимо помочь пациенту «принять» диагноз, адаптировать его к жизни, дать возможность максимально реализовать его способности к обучению и самостоятельной жизни в дальнейшем.*

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

##### **5.1 Профилактика**

- **Рекомендовано** медико-генетическое консультирование семьи с отягощенным анамнезом по ГФФ (родителям, близким родственникам) при планировании беременности с целью прогноза потомства, разъяснения генетического риска и возможностей



пренатальной диагностики. [Toshimi Michigami, Yasuhisa Ohata, Makoto Fujiwara, Hiroshi Mochizuki, Masanori Adachi, Taichi Kitaoka, Takuo Kubota, Hideaki Sawai, Noriyuki Namba, Kosei Hasegawa, Ikuma Fujiwara, and Keiichi Ozono, Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Vol.29/No.1 January 2020 pp 9-24].

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарии:** *в семьях с отягощенным анамнезом возможно проведение пренатальной диагностики ГФФ (определение активности щелочной фосфатазы в околоплодных водах, молекулярно-генетическая диагностика (поиск мутаций в гене ALPL) при условии известного генотипа пробанда).*

*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*

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Пациентам с ГФФ оказывается медицинская помощь на всех этапах.

Ведением пациентов с ГФФ обычно занимается врач-педиатр/врач-терапевт/врач общей практики (семейный врач).

Чаще госпитализация осуществляется в педиатрическое/терапевтическое отделение или в хирургическое/травматолого-ортопедическое отделение, также лечение может проводиться в эндокринологическом, нефрологическом, пульмонологическом, неврологическом и др. в зависимости от доминирующих симптомов заболевания.

Примерное количество дней нахождения в круглосуточном стационаре – 10-14 дней, в дневном стационаре – при оказании плановой медицинской помощи 5-7 дней.

При проведении ферментной заместительной терапии начало терапии рекомендовано проводить в стационаре с дальнейшим переводом на амбулаторно-поликлинический этап с динамическим наблюдением педиатром.

Повторная госпитализация в стационар осуществляется для контроля динамики терапии, побочных эффектов терапии, лечебной физкультуры (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.

Необходимые осмотры врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в Приложение Б.

### **6.1 Показания для плановой госпитализации**

Проведение диагностики и лечения, требующие круглосуточного медицинского наблюдения.

состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (хирургическая коррекция скелетных деформаций, подбор противосудорожной терапии и другие);

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).

### **6.2 Показания для экстренной госпитализации**

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), а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

### **6.3 Показания к выписке пациента из стационара**

отсутствие угрозы жизни пациента;

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;

необходимости перевода пациента в другую больницу или учреждение социального обеспечения

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

### 7.1 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 месяцев жизни, и в основном обусловлена дыхательной недостаточностью. В отсутствии терапии при инфантильной и детской формах прогноз в отношении инвалидизации и качества жизни неблагоприятный. (Leung E, 2013)

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.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

**Таблица 2** - Критерии качества оказания специализированной медицинской помощи.

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций

1	Выполнено определение активности щелочной фосфатазы - 2-кратно с интервалом 1 неделя (при постановке диагноза)	A	1
2	Выполнено молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене <i>ALPL</i> ) (при постановке диагноза)	A	1
3	Выполнено назначение ферментной заместительной терапии с применением асфотазы альфа в дозе 2 мг/кг в виде п/к инъекции 3 р/нед или 1 мг/кг в виде п/к инъекции 6 р/нед (при отсутствии медицинских противопоказаний)	B	4
4	Выполнено определение показателей кальций-фосфорного обмена (если не проводилось в предшествующие 6 месяцев) - уровень кальция в крови и моче - уровень фосфатов в крови - уровень витамина D в крови - уровень паратгормона в крови	B	2
5	Выполнена рентгенография (если не проводилось предшествующие 12 месяцев) - череп - грудная клетка - метафизы длинных трубчатых костей	A	1
6	Выполнено ультразвуковое исследование почек (если не проводилось в последние 12 месяцев)	B	3
7	Выполнена электроэнцефалография пациентам с наличием неврологической симптоматики (если не проводилось в последние 12 месяцев)	B	3
8	Выполнена компьютерная томография или магнитнорезонансная томография головного мозга (если не проводилось в последние 24 месяцев)	B	3
9	Выполнено определение функции внешнего дыхания (если не проводилось последние 12 месяцев) (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	C	3
11	Выполнена консультация врачом-генетиком при установлении диагноза	A	2
12	Выполнена консультация врачом-	A	2

	стоматологом (если не проводилась последние 12 месяцев)		
13	Выполнена консультация врачом-эндокринологом/детским эндокринологом	A	2
14	Выполнена консультация врачом-отоларингологом/сурдологом (при наличии патологии органов слуха)	B	2
15	Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии центральной нервной системы	A	2
16	Выполнена консультация врачом-травматологом-ортопедом при наличии патологии опорно-двигательного аппарата	A	2
17	Выполнена консультация врачом-нефрологом (при наличии патологии почек - нефрокальциноз)	A	2
18	Выполнена консультация врачом-офтальмологом (при наличии патологии зрения – эктопические кальцификаты, выявление отека диска зрительного нерва)	A	2
19	Выполнена консультация врачом-пульмонологом (при наличии патологии дыхательной системы)	B	2
20	Выполнен 6-тиминутный тест с ходьбой (если не проводился в предшествующие 6 мес.) (при отсутствии медицинских противопоказаний)	B	2
21	Выполнен общеклинический и биохимический анализ крови (если не проводился в предшествующие 12 месяцев)	A	1

## Список литературы

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, editors. *Genetics of bone biology and skeletal disease*. London: Academic Press; 2013. p. 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, Bishop N, Dahir K, Fraser W, Harmatz P, Linglart A, Munns CF, Nunes ME, Saal HM. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Molecular genetics and metabolism*. 2017 Sep 1;122(1-2):4-17.
12. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, Ericson KL, Zhang F. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone*. 2018 May 1;110:96-106.
13. Rush ET. Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jul 16;13(1):116
14. Simon S, Resch H, Klaushofer K, Roschger P, Zwerina J, Kocijan R. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Sep 10;20(11):69
15. Khan AA, Josse R, Kannu P, Villeneuve J, Paul T, Van Uum S, Greenberg CR. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int*. 2019 Sep;30(9):1713-1722
16. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018 May;82:142-155
17. Briot K, Roux C. Adult hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5S2):5S71-5S73

## **Приложение А1. Состав рабочей группы**

**Баранов А. А.** - акад. РАН, профессор, д.м.н., почетный Президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

**Намазова-Баранова Л.С.** - акад. РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

**Куцев С.И.** - чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ), директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России

**Вишнева Е.А.** - д.м.н., заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Маргиева Т.В.** – к.м.н., член Союза педиатров России

**Вашакмадзе Н.Д.**- д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН.

**Воскобоева Е.Ю.**, к.м.н., ФГБНУ "Медико-генетический научный центр"

Захарова Е.Ю. -д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена  
ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова

**Журкова Н.В.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

**Кузенкова Л.М.**, д.м.н., ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ

**Лобжанидзе Т.В.**- к.м.н., заведующая дневным стационаром и отделением паллиативной медицины ГБУЗ "ГКБ № 64 ДЗМ".

**Михайлова Л.К.** - д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова" МЗ РФ.

**Полякова О.А.**- детский ортопед, травматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» МЗ РФ.

**Михайлова С.В.** -д.м.н., ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «Российская детская клиническая больница» заведующая отделением

Моисеев С. В., д.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ

**Подклетнова Т.В.**, к.м.н., ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ

**Семячкина А.Н.**- д.м.н., г.н.с. отделения клинической генетики ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России

**Удалова О.В.**- к.м.н., ООО «Медико-генетический центр «Геном»», председатель Нижегородского отделения РОМГ, руководитель Центра медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

**Витебская А.В.**, к.м.н., детский эндокринолог, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России, Клинический институт детского здоровья им Н.Ф. Филатова, Университетская клиническая больница, отделение детской эндокринологии, Москва.

**Кисельникова Л.П.**, заведующая кафедрой детской стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской стоматологии стоматологического факультета, заведующая кафедрой)

**Вислобокова Е.В.** ассистент кафедры детской стоматологии стоматологического факультета МГМСУ им.А.И.Евдокимова ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врача-стоматолога детского

**Захарова Е.Ю.** – д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).

**Костик М.М.** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Россия



**Смирнова О.Я.** – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

**Воинова В.Ю.**, д.м.н., г.н.с. «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова

**Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.**

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Клинические рекомендации созданы на основании обзора литературы и современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с метаболическими болезнями.

**Гипофосфатазия относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.**

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в таблицах 1-3.

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи общей практики (семейные врачи);
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-генетики;
5. Врачи-лабораторные генетики;
6. Врачи-неврологи;
7. Врачи-нейрохирурги
8. Врачи–травматологи-ортопеды
9. Врачи-хирурги
10. Врачи детские хирурги
11. Врачи-кардиологи
12. Врачи-детские кардиологи
13. Врачи-нефрологи;

14. Врачи-рентгенологи;
15. Врачи-офтальмологи;
16. Врачи функциональной диагностики;
17. Врачи-психиатры;
18. Врачи-оториноларингологи;
19. Врачи сурдологи-оториноларингологи
20. Врачи-анестезиологи-реаниматологи
21. Врачи ревматологи
22. Врачи-неонатологи
23. Врачи-пульмонологи
24. Врачи эндокринологи
25. Врачи-детские эндокринологи
26. Врачи-стоматологи
27. Врачи-детские стоматологи
28. Медицинские психологи;
29. Студенты медицинских ВУЗов;
30. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

#### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

#### **Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

#### **Консультация и экспертная оценка:**

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### **Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

### **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н).

#### **Примеры диагнозов:**

Гипофосфатазия, инфантильная форма. Множественные дефекты черепа, рахитические деформации конечностей, грудной клетки, Витамин В6-зависимые судороги, гипоплазия легких, дыхательная недостаточность (степень). Нефрокальциноз. Выраженная задержка темпов физического и моторного развития, миотонический синдром.

Гипофосфатазия, детская форма. Синдромальная задержка роста. Деформации нижних конечностей. Задержка моторного развития. Нефрокальциноз.

Гипофосфатазия, детская форма. Низкорослость. Х-образная деформация нижних конечностей, плоско-вальгусно-отведенные стопы. Множественная вторичная адентия молочных зубов.

#### **Приложение А4 Тест 6 минутной ходьбы (6MTX)**

[ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Vol. 166, No.1. Jul 01, 2002]

Следует помнить, что для **теста 6-минутной ходьбы** имеются следующие абсолютные противопоказания: острая боль в грудной клетке, декомпенсированная сердечная и дыхательная недостаточность, острые заболевания, лихорадка, заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие выполнению пробы.

К относительным противопоказаниям можно отнести выраженную брадикардию, высокую артериальную гипертензию и возраст ребенка. Малышам трудно осознать и исполнить все правила теста, поэтому он рекомендован для детей от 5 лет и старше.

Если пациент находится на постоянной кислородной поддержке, скорость подачи кислорода при проведении теста должна сохраняться в соответствии с предписанием врача, назначившего и контролирующего терапию.

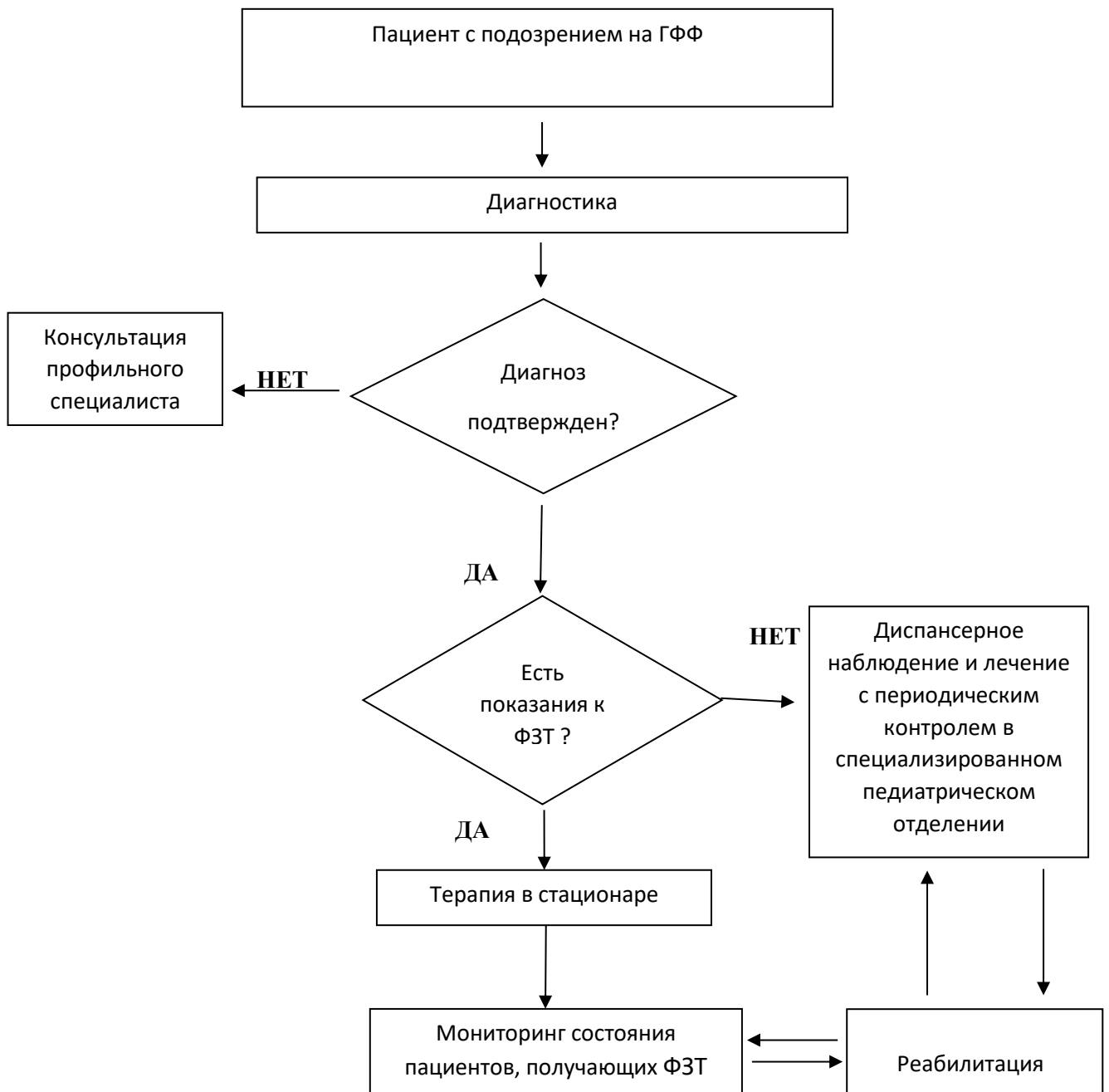
Проведение теста необходимо немедленно прекратить в случае возникновения боли в груди, сильной одышки, судорог в ногах, головокружения, потери устойчивости, нарастающей слабости и явной бледности.

6МТХ проводится в помещении, хорошо знакомом пациенту, имеющем достаточно длинный коридор с твердым покрытием. Длина проходимого пути должна составлять не менее 30 метров с разметкой каждые 5-10 метров, а также точками поворотов/разворотов. На обоих концах пути нужно разметить кресла для подготовки и отдыха пациентов. Кроме того, необходимо позаботиться о наличии источника кислорода и дефибриллятора.

Также для теста вам понадобится тонометр, часы с секундной стрелкой, пульсоксиметр и телефон. Тест рекомендуется проводить в утренние часы после легкого завтрака. На пациенте должна быть удобная одежда и подходящая для прогулки обувь. Запрещены интенсивные физические нагрузки менее чем за два часа до испытания. Лечение пациента проходит в обычном режиме. Если в повседневной жизни ребёнок использует для ходьбы трость, костыли или ходунки, следует оставить их и для теста. Перед началом пробы пациенту необходимо измерить артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, провести пульсоксиметрию.

**Тест 6-минутной ходьбы заключается в том, что ребёнок должен за 6 минут пройти максимально возможное для себя расстояние на треке в комфортном для себя темпе. Запрещается переходить на бег или прыжки, но можно замедлиться или остановиться, если возникает такая потребность.**

## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента





## Приложение В. Информация для пациентов

**Гипофосфатазия (ГФФ)** это редкое врожденное (генетическое) прогрессирующее заболевание, симптомы которого могут проявиться в любом возрасте. Распространенность ГФФ крайне низкая, по оценкам в разных странах - от 1 больного на 100 тысяч населения до 1 на 300 тысяч. Причиной ГФФ является мутация в гене *ALPL*, в результате которой в организме значительно снижается активность щелочной фосфатазы – фермента, выполняющего важнейшую роль в строительстве и минерализации костей и зубов. При дефиците щелочной фосфатазы в костях нарушается усвоение минеральных веществ (кальция и фосфора), они становятся недостаточно крепкими и легко подвержены деформациям и переломам. У детей характерным проявлением ГФФ являются рахитические деформации скелета, задержка роста и развития, преждевременное выпадение зубов, а у взрослых – боль в костях, частые переломы, выраженная мышечная слабость, вплоть до необходимости использования инвалидного кресла. Но помимо скелета, ГФФ оказывает воздействие и на другие органы и системы: при низком уровне щелочной фосфатазы может нарушаться функция легких, почек и нервной системы, страдает общее развитие. Тяжесть заболевания, как правило, зависит от того, в какой момент ГФФ себя проявила - наибольшую опасность болезнь представляет для новорожденных, младенцев и детей, но и у взрослых ГФФ может приводить к тяжелым, инвалидизирующим последствиям, что негативно влияет на общее состояние, работоспособность и образ жизни пациентов.

### **Наследование.**

Наследуется Гипофосфатазия по одному из двух типов:

1. Аутомно-рецессивный тип наследования - больной наследует 2 гена с мутацией, по одному измененному гену от каждого из родителей.
2. Аутомно-доминантный тип наследования – наследуется 1 ген с мутацией (от одного из родителей), при этом типе достаточно только одной мутации, чтобы болезнь себя проявила.

Если в семье родился ребенок с ГФА, это не означает, что все остальные дети будут больны. Есть шанс родить здорового ребенка. Чтобы получить подробную информацию по этому вопросу, семье, где родился ребенок с гипофосфатазией, необходимо получить консультацию у врача-генетика.

### **Как ставится диагноз.**

Врачи на основании клинических симптомов могут заподозрить болезнь. В этом случае проводятся лабораторные тесты и рентгенологическое исследование костей. Одним из самых важных показателей является активность фермента щелочной фосфатазы, у всех больных в анализе крови этот показатель будет снижен. Также измеряется уровень минеральных веществ (кальций, фосфор), витамина Д и гормонов, ответственных за их обмен. При сочетании клинических признаков, отклонений лабораторных показателей и выявления характерных изменений на рентгенограммах устанавливается диагноз Гипофосфатазия. Для дополнительного подтверждения диагноза врач может назначить генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*.

### **Лечение.**

Гипофосфатазия относится к числу наследственных болезней, для которых существует лечение. Совсем недавно была разработана специальная ферментная заместительная терапия асфотазой альфа. Суть терапии заключается в том, что пациенту регулярно вводят недостающий фермент в виде подкожных инъекций. Процедура настолько несложная, что пациенты могут получать лечение на дому. Эффект терапии во многом зависит от того, когда было начато лечение. При раннем начале ферментной заместительной терапии выше шанс, что будет достигнут ожидаемый эффект, и у ребенка появится возможность расти и развиваться, приближаясь к возрастным нормам.

### **Международные и российские организации для помощи пациентам с гипофосфатазией**

В мире есть много организаций, которые могут помочь вам найти ответы на любые другие вопросы, связанных с гипофосфатазией:

Международная организация по гипофосфатазии: <http://www.softbones.org>

Международный портал по редким болезням [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Европейская организация, объединяющая пациентов с разными редкими заболеваниями EURORDIS [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)

Общественные организации России

Пациенты с диагнозом гипофосфатазия имеют возможность лечиться в России. Помочь пациентам получить лечение, повысить информированность общества о редких болезнях, а также добиваться продвижения законодательных инициатив в области орфанных заболеваний могут общественные организации.

Всероссийское общество редких (орфанных) заболеваний имеет в своей структуре группу по редким заболеваниям скелета. На сайте организации можно более подробно ознакомиться с деятельностью общества, написать письмо, прочитать журнал по редким болезням

## **Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

### **Приложение Г1 Шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга) (Borg scale)**

**Источник:** [Borg GAV. Psycho-physical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982;14:377–381, Borg, G. Borg's Perceived Exertion and pain Scales. USA: Human Kinetics, 1998, p. 2, Grant S, Aitchison T, Henderson E, Christie J, Zare S, McMurray J, Dargie H. 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 Nov;116(5):1208-17].

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** субъективной оценка переносимости физической нагрузки

**Оценочный инструмент:** шкала

**Содержание и ключ:**

Пациент получает инструкции по оценке одышки во время физической нагрузки: от 0 баллов - спокойное дыхание, нет ощущения одышки и далее – до 10 баллов, когда одышка максимальна. Оцените свои ощущения в настоящий момент.

<b>Баллы</b>	<b>Ощущения одышки</b>
<b>0</b>	Отсутствует
<b>0,3</b>	
<b>0,5</b>	Практически нет (едва заметная)
<b>0,7</b>	
<b>1</b>	Очень слабая
<b>1,5</b>	
<b>2,5</b>	Легкая одышка
<b>3</b>	Довольно тяжелая одышка
<b>4</b>	
<b>5</b>	Тяжелая одышка
<b>6</b>	

<b>7</b>	Сильно выраженная тяжелая одышка
<b>8</b>	
<b>9</b>	
<b>10</b>	Очень выраженная тяжелая одышка (на пределе возможностей)

**Приложение Г4. Параметры мониторинга пациентов с ГФФ, получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотаза альфа**

Параметры	Исходно	Кратность обследования в первый год терапии				Кратность в последующие годы	
		1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Антропометрические показатели (с определением перцентилей)							
Рост	х	х	х	х	х	х	х
Вес	х	х	х	х	х	х	х
Индекс массы тела	х	х	х	х	х	х	х
Обхват запястья	х	х	х	х	х	х	х
Окружность головы	х	х	х	х	х	х	х
Окружность грудной клетки	х	х	х	х	х	х	х
Оценка опорно-двигательного аппарата							
Череп (форма, роднички, признаки краниосиностоза)	х	х	х	х	х	х	х
Грудная клетка (деформации)	х	х	х	х	х	х	х
Позвоночник (подвижность, деформации, осанка*)	х	х	х	х	х	х	х
Конечности (соотношение сегментов, деформации, объем движений в суставах)	х	х	х	х	х	х	х
Мышцы (развитие, тонус, сила)	х	х	х	х	х	х	х
Походка*	х	х	х	х	х	х	х
Лабораторные показатели							
Общий анализ крови	х	х	х	х	х	х	х
Щелочная фосфатаза с указанием референтных интервалов для пола и возраста	х	х	х	х	х	х	х
Кальций ионизированный	х	х	х	х	х	х	х
Кальций общий	х	х	х	х	х	х	х
Фосфор	х	х	х	х	х	х	х

Параметры	Исходно	Кратность обследования в первый год терапии				Кратность в последующие годы	
		1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Креатинин	х	х	х	х	х	х	х
Паратиреоидный гормон	х	х	х	х	х	х	х
Витамин D (25(OH)2D)	х	х	х	х	х	х	х
Общий анализ мочи	х	х	х	х	х	х	х
Кальций, моча	х	х	х	х	х	х	х
Фосфор, моча	х	х	х	х	х	х	х
Диагностические признаки специфичные для ГФФ							
Переломы костей	х	х	х	х	х	х	х
Преждевременное выпадение зубов	х	х	х	х	х	х	х
Пародонтит/воспаление	х	х	х	х	х	х	х
Признаки повышенного внутричерепного давления	х	х	х	х	х	х	х
Судороги неонатальные	х						
Наличие очагов эктопической кальцификации	х	х	х	х	х	х	х
Нефрокальциноз	х	х	х	х	х	х	х
Инструментальное исследование							
Rg костей скелета: череп, грудная клетка, н/з предплечья, коленный сустав, кисть, стопа (по показаниям денситометрия)	х			х	х	х	х

МРТ головного мозга	х						х
УЗИ органов брюшной полости для выявления нефрокальциноза	х			х	х		х
Электроэнцефалография	х				х		х
Функция внешнего дыхания	по показаниям						
Консультации специалистов							
Эндокринолог	х		х	х	х	х	х
Невролог	х		х	х	х	х	х
Нефролог	х		х	х	х	х	х
Ортопед	х				х		х
Стоматолог	х			х	х	х	х
Офтальмолог	х				х		х
Пульмонолог	х	по показаниям					
Генетик	х				х		х
Консультация ЛОРа/сурдолога (оценка слуха)	по показаниям						
Оценка функционального состояния							
6-минутный тест ходьбы	х		х	х	х	х	х
Болевой синдром - визуальная аналоговая шкала (ВАШ)	х	х	х	х	х	х	х
Оценка по шкале функциональной мобильности (Functional Mobility Scale)	х	х	х	х	х	х	х
Оценка качества жизни (с использованием опросников)	х	х	х	х	х	х	х

## Приложение Г5 Нежелательные явления терапии асфотазой альфа

Нежелательное явление	Мониторинг и рекомендации
Местная реакция в местах введения препарата	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регулярный мониторинг</li> <li>Соблюдение техники введения –инъекция подкожно, ротация мест введения</li> <li>В случае умеренной/средней степени выраженности возможно применение а/гистаминных препаратов</li> </ul>
Липодистрофия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регулярный мониторинг</li> <li>Соблюдение техники введения –инъекция подкожно, ротация мест введения</li> </ul>
Гипер- (гипо)кальциемия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Контроль диеты (пониженное содержание кальция)</li> <li>Контроль уровня ПТГ, <math>Ca^{++}</math>, фосфора, витамина D</li> <li>Может потребоваться введение кальция и витамина D в рацион при их дефиците</li> </ul>
Краниосиностоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регистрировался в КИ у пациентов на терапии асфотазой альфа</li> <li>Мониторинг исходно, каждые 3 месяца в первый год, далее каждые 6 мес до 3-х лет и каждые 12 мес после 3-х лет</li> <li>Контроль диска зрительного нерва</li> <li>Оценка неврологической симптоматики</li> <li>КТ черепа при подозрении на развитие краниосиностоза</li> <li>Решение вопроса об оперативном лечении при подтверждении КС</li> </ul>
Нефрокальциноз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регистрировался в КИ у пациентов на терапии асфотазой альфа</li> <li>УЗИ почек и кальций-креатининовое соотношение в разовой порции мочи</li> <li>Оценка признаков исходно и каждые 3 мес при перинатальной/инфантильной формах; исходно и каждые 6 мес при детской/взрослой формах</li> </ul>
Гиперчувствительность	<ul style="list-style-type: none"> <li>Просвещать / обсуждать с пациентом (родителями) при каждом посещении</li> <li>Избегать инъекций, если пациенту проводится вакцинация или анестезия в тот же день</li> <li>При развитии реакции гиперчувствительности, прекратить введение асфотазы альфа и рассмотреть вопрос о начале соответствующего лечения, включая: <ul style="list-style-type: none"> <li>Введение адреналина</li> <li>Введение антигистаминных препаратов</li> </ul> </li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>– В/в введение кортикостероидов</li> <li>– Инфузионную терапия для управления гипотензией и коррекции объема</li> <li>– При респираторных симптомах применение ингаляционных <math>\beta</math>-агонистов</li> <li>– При тяжелых нарушениях функции дыхания и появления цианоза – применение кислорода (маска, носовые канюли)</li> <li>– При необходимости - сердечно-легочная реанимация</li> </ul> <p>Оценить риски и преимущества, связанные с продолжением лечения асфотазой альфа; если принято решение о продлении – мониторинг признаков и симптомов реакции гиперчувствительности; доступ к препаратам и оборудованию для купирования повторных- реакций</p>
--	--

## Приложение Г6. Сопутствующая терапия

Препараты	Мониторинг и рекомендации
Противосудорожная терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Требуется подбор в специализированных центрах</li> </ul>
Витамин В <sub>6</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимо назначение при развитии витамин В<sub>6</sub> –зависимых судорог при перинатальной/инfantильной 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>
НПВС	<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 витамина D.</li> </ul>

## Приложение Г7. Расшифровка примечаний

...<sup>\*\*</sup> – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»)

# - применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

\*\*\* - медицинское изделие, имплантируемое в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.