

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

#### НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ФОСФОРА (ГИПОФОСФАТАЗИЯ)

Кодирование по Международной статистической [классификации](#) болезней и проблем, связанных со здоровьем: E83.3

Год утверждения (частота пересмотра): 2023

Возрастная категория: Взрослые, Дети

Пересмотр не позднее: 2025

ID: 770

Разработчик клинической рекомендации

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков
- Национальная ассоциация детских реабилитологов

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

#### Список сокращений

ГФФ - гипофосфатазия

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

КИ - клинические исследования

КС - краниосиностоз

КТ - компьютерная томография

МПК - минеральная плотность костей

НО - несовершенный остеогенез

ПТГ - паратиреоидный гормон

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ТНЩФ - тканенеспецифическая щелочная фосфатаза

ФЭА - фосфоэтанолламин

ЩФ - щелочная фосфатаза

AIMS - Alberta Infant Motor Scale (шкала Альберта моторного развития младенцев)

BiPAP - двухфазное постоянное положительное давление в дыхательных путях

Ca/Cr отношение кальция/креатинин

CPAP - постоянное положительное давление в дыхательных путях

GMFM - Gross Motor Function Measure (шкала глобальных моторных функций)

...\*\* - препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р "Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, 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;

## **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 (группы 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 рахитических 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 [1].

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

Гипофосфатазия (ГФФ) 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 ГФФ возникают, как правило, при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене ALPL (OMIM 171760). Легкие формы ГФФ возникают вследствие гетерозиготной мутации данного гена. Это определенные мутации, для которых доказано значительное влияние на функцию белка. 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. Подавляющее большинство гетерозиготных носителей не имеют симптомов болезни.

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 [1]. Аденозин имеет антиноцицептивное 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 ГФФ 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, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты и др., его дефицит в центральной нервной системе приводит к развитию судорог, которые купируются введением пиридоксина. Наличие судорог при ГФФ является прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода [1, 2].

### **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 [2, 3, 19].

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

E83.3 - 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:

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

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

Отдельной формой является одонтогипофосфатазия, при которой наблюдается только поражение зубов [1].

### **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).

Также есть данные, что при сочетании ГФФ с тяжелой неврологической патологией, например ДЦП у детей, состояние может быть ошибочно расценено как тяжелый остеопороз, что приводит к неправильной тактике лечения [55].

Для взрослой формы ГФФ 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 пациентов 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 [1, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

## **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 рахитических 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;

Дифференциальная диагностика проводится с другими дисплазиями костной ткани, а также с болезнями, протекающими с рахитическими деформациями и/или остеомалацией.

### **2.1 Жалобы и анамнез**

При сборе анамнеза и жалоб следует 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;
- рахитические 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 проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с целью оценки формулы крови исходно и в дальнейшем в динамике на фоне терапии асфотазой альфа [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано всем пациентам при подозрении на ГФФ определение активности щелочной фосфатазы в крови как основного диагностического биохимического маркера двукратно с интервалом 1 неделя [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: Определение активности щелочной фосфатазы в крови проводится стандартными методами. При ГФФ 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 [21].

Кроме того, важно исключить другие факторы, способные модулировать активность ЩФ, как в сторону снижения (гипотиреоз, интоксикация витамином D, нарушения правил забора образцов крови и др.), так и повышения (рахит, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, заболевания желчевыводящих путей и др.) [1].

Врач должен убедиться в корректности предоставляемых лабораторией результатов измерения активности фермента [22].

- Рекомендовано всем пациентам с низким уровнем активности ЩФ проведение молекулярно-генетической диагностики (определение мутаций в гене ALPL) с целью верификации диагноза [20]

Уровень убедительности рекомендаций - C, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: Молекулярно-генетическая диагностика помогает верифицировать диагноз, однако стандартные методы генетической диагностики имеют ограничения и у 10% пациентов с гипофосфатазией мутации не выявляют [4]. 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, в основном миссенс-варианты (74%) [23], ведущих к дебюту заболевания в разном возрасте и с разной степенью тяжести. Также в гене описаны крупные делеции и инсерции детекцию которых проводят с помощью MLPA (мультиплексная лигазная реакция).

Заболевание может передаваться по аутосомно-доминантному или рецессивному типу. Более тяжелые клинические фенотипы (перинатальный летальный/младенческий) наследуются по аутосомно-рецессивному типу, более легкие формы могут быть вызваны доминантно-негативным эффектом (ДНЭ). Мутации, вызывающие ДНЭ, локализованы в трех доменах: области связывания гомодимера, активном сайте и краун-домене. Следовательно, мутация, расположенная за пределами этих доменов, не проявляет ДНЭ [24]. Часто встречающийся вариант с.571G > A (p.Glu191Lys) является функциональным полиморфизмом, исследования in vitro показали остаточную активность фермента 68% и отсутствие ДНЭ [25]. 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 [25]. 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 [26]. Таким образом, постановка диагноза не может основываться исключительно на анализе мутаций гена ALPL, необходима комплексная оценка клинических и лабораторно-инструментальных данных.

Наличие одной мутации в гене не является строгим основанием для подтверждения или исключения диагноза. Если мутация выявлена в гетерозиготном состоянии необходимо принимать во внимание тип мутации и ее влияние на функцию белка.

- Рекомендовано исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови всем пациентам с подозрением на ГФФ с целью оценки кальциевого обмена [18].

Уровень убедительности рекомендаций - C, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови всем пациентам с подозрением на ГФФ для оценки кальций-фосфорного обмена. [18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций - C, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано Исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови (всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки функции почек), соотношения кальций/креатинин (всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью своевременной диагностики нефрокальциноза), определение скорости клубочковой фильтрации (взрослым пациентам с ГФФ с целью оценки функции почек) [18].

Уровень убедительности рекомендаций - C, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в

крови всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки состояния печени исходно и в дальнейшем на фоне терапии асфотазой альфа [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: исследование проводится всем пациентам при диагностике, далее - при диспансерном наблюдении - пациентам, получающим асфотазу альфа.

- Рекомендовано исследование уровня кальция в моче всем пациентам с подозрением на ГФФ с целью исключения гиперкальциурии [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: исследование обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза.

- Рекомендовано проведение исследования пациентам с подозрением на ГФФ Фосфоэтаноламина (ФЭА) мочи (Исследование аминокислот и метаболитов в моче, Комплексное определение концентрации на аминокислоты, Комплексное определение концентрации на аминокислоты методом высокой эффективной жидкостной хроматографии) с диагностической целью [18, 20]

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

## **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Рекомендована всем пациентам с подозрением на ГФФ 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. в зависимости от клинической ситуации) с целью оценки состояния костной ткани [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

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.

- Рекомендована магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область)/Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)/Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с контрастированием пациентам с ГФФ при необходимости диагностики патологических переломов, отека костного мозга, контроля состояния суставов [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано проведение рентгеноденситометрии для оценки минеральной плотности костной ткани всем пациентам с подозрением на ГФФ с 5-летнего возраста [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования почек всем пациентам с подозрением на ГФФ для выявления нефрокальциноза [18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендована электроэнцефалография пациентам с подозрением на ГФФ с наличием неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [27, 28]

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: проводятся в т.ч., амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, электроэнцефалография с видеомониторингом

- Рекомендована нейросонография и/или компьютерная томография головного мозга/рентгенография всего черепа, в одной или более проекциях и/или магнитно-резонансная томография головного мозга при наличии у пациента с подозрением на ГФФ краниосиностоза, неврологической симптоматики с целью диагностики патологии черепных швов, прогрессирующих изменений белого вещества мозга [11, 28, 30, 31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 4

Комментарий: При возникновении подозрений на наличие у пациента повышенного внутричерепного давления целесообразны выполнение любого доступного метода нейровизуализации, а также консультация врача-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 ГФФ.

Существенным минусом радиологических 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 врача-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. Наркоз - по показаниям.

- Рекомендовано определение функции внешнего дыхания (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости - Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) пациентам с подозрением на ГФФ старше 5 лет при отсутствии противопоказаний с целью оценки функции дыхательной системы [20, 33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: возможно проведение пульсоксиметрии по показаниям.

- Рекомендовано пациентам с ГФФ инфантильной формой при необходимости в продолжении респираторной поддержки после острой фазы (т.е., при неполном ответе на терапию) - обследование для подтверждения/исключения трахеобронхомаляции (проведение трахеобронхоскопии (видеотрахеобронхоскопии) и компьютерной томографии органов грудной полости (Компьютерная томография грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией) [28, 38].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на ГФФ при первичном стоматологическом обследовании проведение конусно-лучевой 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 [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано рассмотреть проведение биопсии кости (+ Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костной ткани) при постановке диагноза ГФФ и при плановом ведении на фоне терапии, в основном у взрослых пациентов, если на необходимость данного исследования указывают маркеры метаболизма костной ткани [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: проводится с осторожностью, на усмотрение врача. В основном, у пациентов с дополнительным риском переломов, например, с хронической болезнью почек, частыми переломами в анамнезе или очень низким индексом массы тела.

Исследование на фоне терапии асфотазой альфа может быть полезным при необходимости определения эффективности терапии в отношении качественных и структурных характеристик костной ткани.

Возможен риск перелома в области взятия биоптата.

Нельзя проводить перед тестами по исследованию мобильности пациента.

Оценка должна проводиться опытными специалистами.

## **2.5 Иные диагностические исследования**

### **2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов**

- Рекомендовано ведение пациентов с ГФФ мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: ввиду 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-сурдолога-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), специалиста по медицинской реабилитации (врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины/врача по лечебной физкультуре/врача-физиотерапевта или др.), а также врачей других специальностей пациентам с ГФФ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.

- Рекомендовано пациентам с клиническими признаками ГФФ и, при необходимости, родственникам/законным представителям при диагностике консультация врача-генетика с проведением медико-генетического консультирования (и проведение необходимого обследования по его рекомендации) с целью информирования о заболевании, разъяснения генетического риска при диагностике и в дальнейшем при решении вопросов деторождения [39].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на ГФФ проведение 6-минутного теста ходьбы с целью оценки двигательной активности [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: правила проведения теста см. в [Приложении А3.1](#)

### **2.5.2 Дифференциальная диагностика**

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 рахитическими изменениями костей (в первую очередь, гипофосфатемический рахит);
- почечная остеодистрофия;
- клейдокраниальная 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 ГФФ. При этом характерно выпадение зубов без кровотечения. Зубы при ГФФ 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 [36, 40].

Таблица 1.

Дифференциальная диагностика гипофосфатазии

| Показатель                   | Заболевание | Гипофосфатазия | Рахит | Фосфат-диабет | Несовершенный остеогенез |
|------------------------------|-------------|----------------|-------|---------------|--------------------------|
| Щелочная фосфатаза в крови   |             | ↓              | ↑     | ↑             | Норма                    |
| Пиридоксаль-5-фосфат 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 ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебютом в перинатальный период и в детском возрасте проведение ферментной заместительной терапии асфотазой альфа [10, 20; 36, 37]

Уровень убедительности рекомендаций - C, уровень достоверности доказательств - 4

Комментарий: На сегодняшний день единственным патогенетическим методом лечения ГФФ 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 ГФФ).

У пациентов на фоне лечения асфотазой альфа отмечена положительная рентгенологическая динамика на протяжении первых 6 мес терапии (оценки +2 - значительное улучшение; +3 - полное или почти полное восстановление); по данным биопсии кости констатирована положительная динамика показателей минерализации костной ткани (толщина остеоида, отношение объема остеоида и объема костной ткани и время задержки минерализации костной ткани, увеличение показателя роста, приближающегося к возрастной норме). При применении пациентами асфотазы альфа продемонстрирована их лучшая выживаемость по сравнению с группой исторического контроля: 95 против 42% в возрасте одного года, 84 против 27% в возрасте 5 лет соответственно ( $p < 0,0001$ , в модели Каплана-Мейера). По сравнению с группой исторического контроля, 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 1 степени несмотря на наличие рецессии десны в области этих зубов [35].

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 - легкие самоограничивающиеся и не приводят к отмене терапии (Приложение А3.2).

### 3.1.2 Симптоматическая терапия

- Не рекомендовано рутинное назначение препаратов группы витамин D и его аналоги при ГФФ: его избыток может вызвать или усугубить гиперкальциемию, гиперкальциурию и нефрокальциноз [20].

Уровень убедительности рекомендаций - C, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: препараты группы витамин D и его аналоги могут 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 с ГФФ, у которых она наблюдается [20].

Уровень убедительности рекомендаций - C, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: гипокальциемия может наблюдаться в начале терапии асфотазой альфа.

- Рекомендовано соблюдение диеты с низким содержанием кальция наряду с увеличением объема выпиваемой жидкости с целью уменьшения гиперкальциурии пациентам с ГФФ, у которых она наблюдается [20].

Уровень убедительности рекомендаций - C, уровень достоверности доказательств - 5

- Не рекомендовано пациентам с ГФФ назначение препаратов из группы бифосфонатов во избежание усугубления гипоминерализации костей [20].

Уровень убедительности рекомендаций - C, уровень достоверности доказательств - 5

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

- Рекомендовано при судорогах пациентам с ГФФ назначать внутривенно #пиридоксин (начальная доза 100 мг с последующим введением 10 - 30 мг/кг/сут в 3 приема) с целью купирования данного состояния [41, 42, 43, 44, 45].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: У пациентов с ГФФ дефосфорилирование пиридоксаль-5-фосфата, метаболита витамина В6, в пиридоксаль ингибируется из-за снижения активности ТНЩФ. Поскольку пиридоксаль может проходить через клеточные мембраны, а пиридоксаль-5-фосфат - нет, центральная нервная система испытывает дефицит витамина В6, что вызывает судороги. То есть, судороги при ГФФ обычно являются витамин В6-зависимыми и лечатся #пиридоксином\*\*.

Однако некоторые пациенты реагируют на #пиридоксин\*\* только временно или не реагируют. В такой ситуации может потребоваться назначение противоэпилептических препаратов. В этом случае также следует учитывать возможность развития энцефалопатии. В настоящее время нет данных о том, можно ли прекратить прием #пиридоксина\*\* после начала заместительной ферментной терапии [20].

- Рекомендовано пациентам с ГФФ при наличии болевого синдрома курсовое назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов. [18, 29, 46].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Также по симптоматической и сопутствующей терапии см. Приложение А3.3

### 3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендовано пациентам с ГФФ и выраженными скелетными деформациями оперативное лечение в ортопедических центрах при наличии показаний для их коррекции и отсутствии противопоказаний [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, 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 [28, 52].

КонсультантПлюс: примечание.

Нумерация подпунктов дана в соответствии с официальным текстом документа.

### 3.2 Иное лечение

- Рекомендовано проведение респираторной поддержки при тяжелой инфантильной форме ГФФ с дыхательной недостаточностью в зависимости от клинической ситуации согласно соответствующим рекомендациям в связи с повышенным риском гипоплазии легких [28, 60].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: могут потребоваться: неинвазивная искусственная вентиляция легких, СРАР - постоянное положительное давление в дыхательных путях, BiPAP - двухфазное постоянное положительное давление в дыхательных путях, интубация и искусственная вентиляция легких/высоочастотная искусственная вентиляция легких, рассмотрено проведение ингаляционной и лекарственной терапии по поводу легочной гипертензии, например: ингаляторное введение оксида азота, экстракорпоральная мембранная оксигенация, постановка временной трахеостомы и др. [28] - в соответствии с клиническими рекомендациями по легочной гипертензии у детей.

- Рекомендовано рассмотреть протезирование зубов и/или установку зубных имплантов при отсутствии зубов у пациентов с ГФФ с целью достижения эстетического и функционального эффектов [53].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 4

Комментарии: услуги, имеющиеся в [приказе](#) Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг": протезирование зубов полными съемными пластиночными протезами, протезирование частичными съемными пластиночными протезами, протезирование съемными бюгельными протезами, внутрикостная дентальная имплантация.

Необходим также уход за зубами. Раннее обучение строгой гигиене полости рта необходимо для предотвращения или замедления развития пародонтита [\[54\]](#)

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

- Рекомендовано пациентам с ГФФ 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 [\[58, 59\]](#)

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: Методики должны выбираться индивидуально, согласно возможностям пациента, как возрастным, так и функциональным. Также должны выбираться проводимые мероприятия таким образом чтобы пациент/законные представители сохраняли приверженность к ним.

Упражнения в воде обеспечивают умеренное сопротивление в условиях пониженной гравитации, что способствует укреплению мышц, минимизируя боль и снижая риск переломов.

Следует избегать контактных видов спорта или других активностей с возможными рисками травматизации.

Прыжки и подскоки следует рекомендовать только по решению врача на основании состояния костной ткани.

Возможно применение ортопедических устройств для коррекции деформаций и костных нарушений (по показаниям).

Реабилитационные курсы (массаж медицинский, лечебная физкультура, посуставная гимнастика, позовая коррекция, гидропроцедуры, психолого-педагогическая помощь) желательно проводить в условиях дневного стационара с частотой 3 - 4 раза в год.

Медицинский (лечебный) массаж - это метод лечения и профилактики, представляющий собой совокупность приемов дозированного механического воздействия на различные участки поверхности тела пациента, производимые руками массажиста. Массаж усиливает обменные процессы в коже, повышает мышечный тонус. Массаж следует начинать с поглаживания, далее переходят к разминанию мышц. В местах значительного снижения плотности костей выполняется вибрация. Массаж проводится курсами ежедневно или через день. Курс лечения - от 10 до 25 процедур с перерывами от 10 дней до 2 месяцев.

Лечебная физкультура - это система применения самых разнообразных средств физкультуры в целях профилактики, лечения и реабилитации. Она должна включать как ежедневную гигиеническую гимнастику (зарядку), так и лечебную гимнастику. Составляют индивидуальную программу упражнений, которые также выполняются курсами [\[56\]](#).

Обязательно включение в комплексную программу реабилитации работу с медицинским психологом как самим пациентам, так 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. Ввиду частой сочетанной неврологической патологии, также необходимо проведение занятий с медицинским психологом с целью коррекции возможного когнитивного дефицита у пациентов. Также важно включение занятий с логопедом для предупреждения и коррекции речевых нарушений. Система коррекционно-логопедической работы с детьми предусматривает раннее начало онтогенетически последовательного логопедического воздействия,

опирающегося на сохраненные функции. В основе коррекционных мероприятий лежит принцип двигательной-кинестетической стимуляции [57].

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

### **5.1 Профилактика**

- 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 [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

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

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

- 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 [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: в семьях с отягощенным анамнезом возможно проведение пренатальной диагностики ГФФ - молекулярно-генетическая диагностика (поиск мутаций в гене ALPL) при условии известного генотипа пробанда).

- Не рекомендовано пациентам с ГФФ проводить вакцинацию в день инъекции асфотазы альфа с целью точной оценки реакций на лечебный препарат/вакцину [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: ГФФ не является противопоказанием к проведению профилактических прививок.

При необходимости вакцинации у пациентов на ежедневной терапии асфотазой альфа - следует пропустить день введения лекарственного препарата. Данная рекомендация основана на клиническом опыте сообщества экспертов.

### **5.2 Диспансерное наблюдение**

- Рекомендовано всем пациентам с ГФФ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с целью контроля на фоне терапии асфотазой альфа [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в год. Пациентам, получающим асфотазу альфа - согласно схеме (Приложение А3.4)

- Рекомендовано всем пациентам с ГФФ определение активности щелочной фосфатазы в крови как основного диагностического биохимического маркера с целью оценки эффективности терапии [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

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 (Приложение А3.4).

- Рекомендовано исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови всем пациентам с ГФФ с целью оценки кальциевого обмена [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

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

- Рекомендовано исследование уровня неорганического фосфора в крови, Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, паратиреоидного гормона в крови всем пациентам с ГФФ для оценки кальций-фосфорного обмена. [20, 18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 6 месяцев (Приложение А3.4).

- Рекомендовано исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови (всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки функции почек), соотношения кальций/креатинин (всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью своевременной диагностики нефрокальциноза), определение скорости клубочковой фильтрации (взрослым пациентам с ГФФ с целью оценки функции почек) [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: частота определяется индивидуально. Пациентам, получающим асфотазу альфа - по схеме (Приложение А3.4)

- Рекомендовано определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови всем пациентам с клиническими признаками ГФФ [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: исследование проводится всем пациентам при диагностике, далее - при диспансерном наблюдении - пациентам, получающим асфотазу альфа.

- Рекомендовано исследование уровня кальция в моче всем пациентам с ГФФ с целью исключения гиперкальциурии [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 6 месяцев (обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза). Получающим асфотазу альфа - по схеме (Приложение А3.4).

- Рекомендована всем пациентам с ГФФ 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 [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

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 ([Приложение А3.4](#)).

- Рекомендовано проведение рентгеноденситометрии для оценки минеральной плотности костной ткани всем пациентам с ГФФ с 5-ти летнего возраста [\[20\]](#).

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: кратность исследования определяется индивидуально. Получающим асфотазу альфа - ([Приложение А3.4](#)).

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования почек всем пациентам с ГФФ с целью выявления нефрокальциноза [\[18, 20\]](#).

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

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

- Рекомендована электроэнцефалография пациентам с ГФФ при наличии неврологической симптоматики с целью выявления эпилептической активности [\[27, 28\]](#)

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: проводятся в т.ч., амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, энцефалография с видеомониторингом

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 с ГФФ краниосиностоза, неврологической симптоматики с целью диагностики патологии черепных швов, прогрессирующих изменений белого вещества мозга [\[11, 28, 30, 32\]](#).

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: при возникновении подозрений на наличие у пациента повышенного внутричерепного давления целесообразны выполнение любого доступного метода нейровизуализации, а также консультация врача-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 ГФФ. 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 с ГФФ старше 5 лет при отсутствии противопоказаний с целью оценки функции дыхательной системы [20, 33, 34]

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

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

- Рекомендовано всем пациентам с ГФФ при стоматологическом обследовании проведение конусно-лучевой 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 [20]

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

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

- Рекомендовано детям грудного возраста с ГФФ, не отвечающим на ферментную заместительную терапию в течение 3 - 6 месяцев (или у детей старше 6 - 9 месяцев) или у детей с рецидивом жалоб/сниженной минерализацией костей дополнительное проведение рентгенографии пораженной части скелета, и лабораторных исследований (определение активности щелочной фосфатазы в крови, уровень пиридоксаль-5-фосфата в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови, исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, исследования уровня магния в крови, отношение кальция/креатинина в моче) [18].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано ведение пациентов с ГФФ мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи [20]

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: ввиду 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/врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины, а также врачей других специальностей пациентам с ГФФ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.

Примечание: врач общей практики (семейный врач) в отношении пациентов детского возраста должен лишь на первичном этапе осуществить маршрутизацию (направление) к врачу-педиатру; осуществлять оказание медицинской помощи детям в амбулаторных условиях по острым заболеваниям/"оказание медицинской помощи детям в амбулаторных условиях по острым заболеваниям, диспансерное наблюдение за детьми 1 года жизни и детьми с хроническими заболеваниями"; при возникновении потребности - оказать медицинскую помощь в неотложной и экстренной формах в условиях отсутствия врача-педиатра в первичном звене (на этапе первичной медико-санитарной медицинской помощи)

- Рекомендовано всем пациентам с ГФФ проведение 6-минутного теста ходьбы с целью оценки двигательной активности [20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, не реже 1 раза в год. Правила проведения теста см. в [Приложении А3.4](#)

- Рекомендован пациентам с ГФФ с проявлениями гастроэнтерологических нарушений мониторинг гастроэзофагеального рефлюкса с целью профилактики аспирационной пневмонии [18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций - **C**, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

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

Пациентам с ГФФ, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением пациентов с ГФФ обычно занимается врач-педиатр/врач-терапевт/врач-травматолог-ортопед/врач-эндокринолог/врач-детский эндокринолог/врач-нефролог.

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 (индивидуально - в зависимости от необходимости).

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

Повторная госпитализация в стационар осуществляется для контроля динамики терапии, побочных эффектов терапии, лечебной физкультуры, 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 [разделе 5.2](#) и [Приложении А3.4](#).

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

1. проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;

2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии);

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

4. состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ФЗТ)

5. отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;

6. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения.

### **6.2 Показания для неотложной/экстренной госпитализации**

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

### 6.3 Показания к выписке пациента из стационара

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершении диагностических мероприятий.

2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);

3. выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.

4. необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

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

#### 7.1 Исходы и прогноз

Перинатальная форма ГФФ 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 пациентов с инфантильной формой ГФФ составляет 50% в первые 9 месяцев жизни, и в основном обусловлена дыхательной недостаточностью. В отсутствие терапии при инфантильной и детской формах прогноз в отношении инвалидизации и качества жизни неблагоприятный [47].

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

При взрослой форме ГФФ прогноз для жизни благоприятный, но при естественном течении болезни возможна 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.

| N | Критерии качества                                                                                                                                                                                                                                                | Оценка выполнения |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1 | Выполнено определение активности щелочной фосфатазы - 2-кратно с интервалом 1 неделя (при постановке диагноза)                                                                                                                                                   | Да/Нет            |
| 2 | Выполнено молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене ALPL) (при постановке диагноза)                                                                                                                                                        | Да/Нет            |
| 3 | Выполнено назначение ферментной заместительной терапии с применением асфотазы альфа пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебюте в перинатальный период и в детском возрасте (при отсутствии медицинских противопоказаний) | Да/Нет            |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 4  | Выполнено определение показателей кальций-фосфорного обмена (если не проводилось в предшествующие 6 месяцев)<br>- уровень кальция в крови и моче<br>- определение уровня неорганического фосфора в крови<br>- исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови<br>- исследование уровня паратиреоидного гормона в крови | Да/Нет |
| 5  | Выполнена рентгенография пораженной части скелета (если не проводилось предшествующие 12 месяцев)                                                                                                                                                                                                                   | Да/Нет |
| 6  | Выполнено ультразвуковое исследование почек (если не проводилось в последние 12 месяцев)                                                                                                                                                                                                                            | Да/Нет |
| 7  | Выполнена электроэнцефалография пациентам с наличием неврологической симптоматики (если не проводилась в последние 12 месяцев)                                                                                                                                                                                      | Да/Нет |
| 8  | Выполнена нейросонография и/или компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга при наличии у пациента с ГФФ краниосиностоза, неврологической симптоматики (если не проводилось в последние 24 месяцев)                                                                               | Да/Нет |
| 9  | Выполнено определение функции внешнего дыхания (если не проводилось последние 12 месяцев) пациентам старше 5 лет                                                                                                                                                                                                    | Да/Нет |
| 10 | Выполнена консультация врачом-генетиком при установлении диагноза                                                                                                                                                                                                                                                   | Да/Нет |
| 11 | Выполнен 6-минутный тест с ходьбой (если не проводился в предшествующие 6 мес) (при отсутствии медицинских противопоказаний)                                                                                                                                                                                        | Да/Нет |

### Список литературы

1. Whyte M.P. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12(4): 233 - 246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
2. Millan 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. Fukazawa M, Tezuka J, Sasazuki M, Masumoto N, Baba H, Doi T, Tsutsumi Y, Mizuno Y, Mihara F, Nakayama H. Infantile hypophosphatasia combined with vitamin B6-responsive seizures and reticular formation lesions on magnetic resonance imaging: A case report. *Brain Dev*. 2018 Feb; 40(2): 140 - 144. doi: 10.1016/j.braindev.2017.07.015.
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
18. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, Harmatz P, Linglart A, Munns CF, Nunes ME, Saal HM, Seefried L, Ozono K. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab*. 2017 Sep; 122(1 - 2): 4 - 17. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.010
19. Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. *ПМЖ*. 2021; 2: 42 - 48.
20. 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
21. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Chan MK, Marvasti TB, Randell E, et al. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem*. 2013; 46: 1197 - 1219
22. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С. Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. Лабораторная диагностика гипофосфатазии. Лабораторная служба. 2015; 4(1): 35 - 41. <https://doi.org/10.17116/labs20154135-41>
23. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018 May; 82: 142 - 155. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.013
24. Villa-Suarez, J.M.; Garcia-Fontana, C.; Andujar-Vera, F.; Gonzalez-Salvatierra, S.; de Haro-Munoz, T.; Contreras-Bolivar, V.; Garcia-Fontana, B.; Munoz-Torres, M. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 4303. <https://doi.org/10.3390/ijms22094303>
25. Christine Hofmann C., Girschick H., Mornet E., Schneider D., Jakob F., Mentrup B. Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia, *European Journal of Human Genetics* volume 22, pages 1160 - 1164 (2014)
26. Mornet E. Molecular Genetics of Hypophosphatasia and Phenotype-Genotype Correlations. *Subcell Biochem*. 2015; 76: 25 - 43. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9\_2
27. 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. - T. 41. - N. 8. - C. 721 - 725

28. Martos-Moreno G.A., Calzada J., Couce M.L., Argente J. Hipofosfatasia: manifestaciones clinicas, recomendaciones diagnosticas y opciones terapeuticas [Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Jun; 88(6): 356.e1 - 356.e11. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.06.004
29. Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I, et al. Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Jun 28; 1: 24. doi: 10.1186/1750-1172-1-24
30. Di Rocco F, Baujat G, Cormier-Daire V, Rothenbuhler A, Linglart A. Craniosynostosis and hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017 May; 24(5S2): 5S89 - 5S92. doi: 10.1016/S0929-693X(18) 30022-8
31. Vogt M, Girschick H, Schweitzer T, Benoit C, Holl-Wieden A, Seefried L, Jakob F, Hofmann C. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Aug 18; 15(1): 212. doi: 10.1186/s13023-020-01500-x
32. Collmann H, Mornet E, Gattenlohner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst*. 2009 Feb; 25(2): 217 - 23
33. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G, Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez CE, Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement
34. 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
35. 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. - N 8. - P. 911 - 918
36. Whyte M.P., Rockman-Greenberg C., Ozono K., Riese R., Moseley S., Melian A., Thompson D.D., Bishop N., Hofmann C. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan; 101(1): 334 - 42
37. 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
38. Kamran A., Jennings R.W. Tracheomalacia and Tracheobronchomalacia in Pediatrics: An Overview of Evaluation, Medical Management, and Surgical Treatment. *Front Pediatr*. 2019 Dec 12; 7: 512. doi: 10.3389/fped.2019.00512
39. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. Mark E Nunes Hypophosphatasia. *GeneReviews(R)* [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 - 2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>
40. Vislobokova E., Kiselnikova L., Voinova V., Sholokhova N. Dental findings in patients with hypophosphatasia Scientific Abstracts of the 14th Congress of the European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD) Palazzo dei Congressi, Lake Lugano, Switzerland 20th to 23rd June 2018. *Eur Arch Paediatr Dent* 20, 127 - 237 (2019): P. 152; <https://doi.org/10.1007/s40368-018-0390-4>
41. Yamamoto H, Sasamoto Y, Miyamoto Y, Murakami H, Kamiyama N. A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia. *Pediatr Neurol*. 2004 Mar; 30(3): 216 - 8
42. de Roo MGA, Abeling NGGM, Majoie CB, Bosch AM, Koelman JHTM, Cobben JM, Duran M, Poll-The BT. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Mol Genet Metab*. 2014 Mar; 111(3): 404 - 407

43. Belachew D, Kazmerski T, Libman I, Goldstein AC, Stevens ST, Deward S, Vockley J, Sperling MA, Balest AL. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures. *JIMD Rep.* 2013; 11: 17 - 24
44. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem.* 2015; 76: 309 - 22
45. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, Fiori RM. Pyridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *J Child Neurol.* 2002 Mar; 17(3): 222 - 4
46. Bianchi ML, Bishop NJ, Guanabens N, Hofmann C, Jakob F, Roux C, Zillikens MC; Rare Bone Disease Action Group of the European Calcified Tissue Society. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. *Osteoporos Int.* 2020 Aug; 31(8): 1445 - 1460
47. Leung EC, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD Rep.* 2013; 11: 73 - 8. doi: 10.1007/8904\_2013\_224. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23580367
48. ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* Vol. 166, No. 1. Jul 01, 2002
49. Borg GAV. Psycho-physical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377 - 381,
50. Borg, G. Borg's Perceived Exertion and pain Scales. USA: Human Kinetics, 1998, p. 2,
51. 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
52. Hypophosphatasia (HPP) Treatment & Management Updated: Aug 07, 2019 Author: Ricardo R Correa Marquez, MD, EsD, FACP, FACE, FAPCR, CMQ, ABDA, FACHT; Chief Editor: Luis O Rohena, MD, MS <https://emedicine.medscape.com/article/945375-treatment#d6>
53. Yang Y, Liu Z, Wei L, Taylor TD, Xiao H. Prosthodontic Rehabilitation of a Patient with Hypophosphatasia Using Dental Implants: A Case Report with Seven Years Follow-Up. *J Prosthodont.* 2021 Dec; 30(9): 742 - 746. doi: 10.1111/jopr.13419
54. Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med.* 2021 Dec 1; 10(23): 5676. doi: 10.3390/jcm10235676
55. Tsang Tiffany, Maya P Raghuwanshi. "Hypophosphatasia Misdiagnosed as Osteoporosis in a Young Girl." *Journal of the Endocrine Society* vol. 5, Suppl 1 A201 - A202. 3 May. 2021, doi: 10.1210/jendso/bvab048.409
56. Коняхина Г.П., Захарова Н.А. Лечебная физкультура для детей с ограниченными возможностями здоровья. Учебно-методическое пособие. Челябинск, 2019
57. Методические рекомендации N 83. Медико-психологическая помощь детям с нарушением психического развития в системе комплексной реабилитации. Москва, ДЗМ, 2018 г. - 28 с.
58. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Jun; 14(3): 95 - 105. doi: 10.1007/s11914-016-0309-0, Phillips D, Case LE, Griffin D, Hamilton K, Lara SL, Leiro B, Monfreda J, Westlake E, Kishnani PS. Physical therapy management of infants and children with hypophosphatasia. *Mol Genet Metab.* 2016 Sep; 119(1 - 2): 14 - 9. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.06.010
59. Simon S, Resch H. Treatment of hypophosphatasia. *Wien Med Wochenschr.* 2020 Apr; 170(5 - 6): 112 - 115. English. doi: 10.1007/s10354-020-00736-3
60. Miyashita S., Ochiai S., Sakamoto C., Motegi E., Tada K., Fukasawa VP13. 10: Prenatal ultrasound findings in a survived case of perinatal lethal hypophosphatasia with enzyme replacement therapy started early in life //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. - 2020. - T. 56. - C. 104 - 104

## **СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Баранов А.А. - профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

Батышева Т.Т. профессор, д.м.н., президент ассоциации детских реабилитологов России, директор ГБУЗ НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, заведующий кафедрой неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН, главный внештатный специалист детский реабилитолог Минздрава России, заслуженный врач России.

Быкова О.В. - д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом ФГБУ Научно-практический Центр Детской психоневрологии ДЗМ, профессор кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН

Вашакмадзе Н.Д. - д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского" профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России

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

Витебская А.В. - к.м.н., детский эндокринолог, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им Н.Ф. Филатова 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.

Вишнева Е.А. - д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского" по научной работе, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, член Союза педиатров России

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

Журкова Н.В. - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

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).

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)

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

Куцев С.И. - академик 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

Маргиева Т.В. - к.м.н., главный врач ГБУЗ Московской области "Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области", главный специалист Методического центра аккредитации специалистов ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-нефролог, член Союза педиатров России

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) Минздрава России

Намазова-Баранова Л.С. - акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPISA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Нагорнова Т.С. - врач-лабораторный генетик, ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Академика Н.П. Бочкова"

Селимзянова Л.Р. - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, член Союза педиатров России

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

Смирнова О.Я. - врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков

Федосеенко М.В. - к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ N 2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, член Союза педиатров России

Пищальникова С.В. - представитель Всероссийского общества орфанных заболеваний

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 пациентов 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 3 - 5](#).

**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 физической и реабилитационной медицины
18. Врачи-психиатры;
19. Врачи-оториноларингологи;
20. Врачи-сурдологи-оториноларингологи
21. Врачи-анестезиологи-реаниматологи
22. Врачи ревматологи
23. Врачи-неонатологи
24. Врачи-пульмонологи
25. Врачи эндокринологи
26. Врачи-детские эндокринологи

27. Врачи-стоматологи
28. Врачи-детские стоматологи
29. Медицинские психологи;
30. Студенты медицинских ВУЗов;
31. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре.

**Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

| УДД | Расшифровка                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа                                                                                         |
| 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 метаанализа |
| 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 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

| УДД | Расшифровка                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Систематический обзор РКИ с применением метаанализа                                                               |
| 2   | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа |
| 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 5. 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) |

#### **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 утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение АЗ

### **СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

1. [Приказ](#) Минздравсоцразвития РФ N 185 от 22.03.2006 "О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания",
2. [Приказ](#) Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
3. [Приказ](#) Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 21.04.2022 N 274н
4. [Постановление](#) Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 года N 333 "Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов"
5. [Приказ](#) Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. N 1094н "Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов"
6. [Распоряжение](#) Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. N 3053-р "Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках

программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг"

7. Международная **классификация** болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ-10);

8. **Приказ** МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. N 1183н "Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".

9. **Приказ** МЗ РФ от 23 июля 2010 г. N 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.

10. Федеральный **закон** от 25.12.2018 N 489-ФЗ "О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный **закон** "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций".

11. **Приказ** Минздрава России N 103н от 28.02.2019 "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации".

12. **Приказ** Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

13. **Приказ** Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. N 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";

14. **Приказ** Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям" от 9 августа 2005 г. N 494

15. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

#### **Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи**

1. Федеральный **закон** "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 N 18-ФЗ.

2. **Приказ** Минздрава России N 345н, Минтруда России от 31.05.2019 N 372н "Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья".

3. **Приказ** Минздрава России N 348н от 31 мая 2019 года "Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому".

4. **Приказ** Минздрава России N 505н от 10 июля 2019 года "Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи".

## ТЕСТ 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБЫ (6MTX) [48]

6MWT - тест 6-минутной ходьбы (6 minutes walking test, 6MWT)

Тест 6-минутной ходьбы является одним из наиболее простых и доступных в мировой практике способов оценки выносливости и функциональных возможностей пациентов с кардиологической и легочной патологиями, а также выявления таковых, в том числе и у детей. Перед началом теста и по истечении шести минут специалистом оценивается пройденный путь с точностью до метра, а также переносимость нагрузки по шкале Борга, артериальное давление, пульс, частота дыхания и сатурация кислородом крови, пациенту необходимо измерить артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, необходимо провести пульсоксиметрию. Ребенок должен за 6 минут пройти максимально возможное для себя расстояние в комфортном для себя темпе. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин (6MTX), измеряют в метрах оценивают в динамике 1 раз в 6 мес и сравнивают с данными предыдущего исследования.

Следует помнить, что для данного теста 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 следует немедленно прекратить тест.

6MWT 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 метра, 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 ребенок использует для ходьбы трость, костыли или ходунки, следует оставить их и для теста.

Приложение А3.2

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ АСФОТАЗОЙ АЛЬФА

Таблица 6 Нежелательные явления на фоне терапии асфотазой альфа и принципы коррекции по [18].

| Нежелательное явление                       | Мониторинг и рекомендации                                                                           |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Местная реакция в местах введения препарата | - Регулярный мониторинг<br>- Соблюдение техники введения - инъекция подкожно, ротация мест введения |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- В случае умеренной/средней степени выраженности возможно применение антигистаминные средства системного действия</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 паратиреоидного гормона в крови, уровня общего и ионизированного кальция в крови, уровня неорганического фосфора в крови, Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови</li> <li>- Может потребоваться введение препаратов кальция, а также препаратов группы витамин D и его аналоги 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>- Компьютерная томография головного мозга/рентгенография всего черепа, в одной или более проекциях и/или магнитно-резонансная томография головного мозга 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:</li> <li>- Введение эпинефрина**</li> <li>- Введение антигистаминного средства системного действия</li> <li>- В/в введение кортикостероидов системного действия</li> <li>- Инфузионная терапия для управления гипотензией и коррекции объема</li> <li>- При респираторных симптомах применение ингаляционных селективных бета 2-адреномиметиков</li> <li>- При тяжелых нарушениях функции дыхания и появления цианоза</li> <li>- 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> |

## СОПУТСТВУЮЩАЯ И СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГФФ

Таблица 7 Сопутствующая и симптоматическая терапия при ГФФ

| Препараты                                                                                                            | Мониторинг и рекомендации                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Противосудорожная терапия                                                                                            | - Требуется подбор в специализированных центрах                                                                                                                                                   |
| #пиридоксин**                                                                                                        | - Необходимо назначение при развитии витамин В6-зависимых судорог при перинатальной/инfantильной формах в максимальных терапевтических дозах<br>- Длительность терапии определяется индивидуально |
| Антигистаминные средства системного действия                                                                         | - Возможно назначение при развитии умеренных/средних реакций в местах введения препарата                                                                                                          |
| препараты, обладающие обезболивающим действием (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты) | - Возможно курсовое назначение для купирования болевого синдрома                                                                                                                                  |
| Препараты кальция                                                                                                    | - Назначение должно проводиться при строгом контроле уровня кальция. Противопоказаны при гиперкальциемии.                                                                                         |
| Бифосфонаты                                                                                                          | - Противопоказаны, поскольку могут ухудшить течение гипофосфатазии                                                                                                                                |
| Витамин D и его аналоги                                                                                              | - Противопоказано назначение препаратов группы витамин D и его аналоги в высоких дозах<br>- Назначение должно проводиться под контролем уровня 25-ОН витамина Д в крови.                          |

ПАРАМЕТРЫ МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ГФФ, ПОЛУЧАЮЩИХ  
ФЗТ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ АСФОТАЗА АЛЬФА

Таблица 8. Контролируемые лабораторные показатели у пациентов с ГФФ [18].

| Лабораторный показатель                           | Сроки выполнения                                                           | Примечания                                                                                                   |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Определение активности щелочной фосфатазы в крови | перинатальная/младенческая форма - при постановке диагноза, через 3, 6, 12 | - важно для постановки диагноза<br>- необходимо учитывать контрольные диапазоны с поправкой на возраст и пол |

|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            | <p>месяцев, далее каждые 6 месяцев;</p> <p>детская/взрослая форма - при постановке диагноза, через 2 недели, 3, 6 и 12 месяцев, далее ежегодно</p>                                                             | <p>- значительные отклонения требуют расширенного диагностического поиска</p> <p>- полезно при оценке комплаенса</p> <p>- образец анализа следует разбавить для получения точного показателя</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Пиридоксаль-5-фосфат в крови                                                                                                                                                                                                               | <p>перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 месяцев, далее ежегодно;</p> <p>детская/взрослая форма: при постановке, через 3 месяца, далее ежегодно</p>                    | <p>- активная форма витамина B6</p> <p>- добавки, содержащие #пиридоксин**, могут повлиять на результат</p> <p>- в связи с трудностями в тестировании из-за распада на фоне приема асфотазы альфа необходимо в пробирку добавлять ингибитор ЩФ, например, левамизол**</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Фосфоэтаноламин (ФЭА) мочи (Исследование аминокислот и метаболитов в моче, Комплексное определение концентрации на аминокислоты Комплексное определение концентрации на аминокислоты методом высокой эффективной жидкостной хроматографии) | <p>Перинатальная/младенческая форма: при постановке, 1, 3, 6 и 12 месяцев, далее ежегодно;</p> <p>Детская/взрослая форма: при постановке, через 3 месяца, далее ежегодно.</p>                                  | <p>- для подтверждения диагноза</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови (Ca)                                                                                                                                                                          | <p>Перинатальная/младенческая форма: при постановке, через 1, 3, 6 и 12 месяцев, далее ежегодно; при острой гиперкальцемии;</p> <p>Детская/взрослая форма: при постановке, через 3 месяца, далее ежегодно.</p> | <p>- кальций сыворотки необходимо скорректировать с учетом уровня альбумина в крови</p> <p>- исследование ионизированного кальция предпочтительнее (более стабилен)</p> <p>- гиперкальциемия может быть очевидной при диагнозе</p> <p>- гиперкальциемия может развиваться на фоне терапии; вероятно необходимость дополнительного контроля на фоне терапии асфотазой альфа</p> <p>- если состояние не улучшается, требуется более частая оценка показателя</p> <p>- отклонения кальция редки у взрослых, однако могут находиться на верхней границе нормы</p> |
| Исследование уровня паратиреоидного гормона (ПТГ)                                                                                                                                                                                          | <p>При постановке и далее периодически, опираясь на метаболизм кальция индивидуально</p>                                                                                                                       | <p>- для обнаружения изменений костного/минерального обмена</p> <p>- связано с долгосрочным уровнем кальция в крови</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                          | - выполняется при обнаружении отклонений кальция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови                                                                                                                                                                                                                         | <p>Перинатальная/младенческая форма: при постановке, через 1, 3, 6 и 12 месяцев и далее ежегодно после достижения нормального уровня</p> <p>Детская/взрослая форма: при постановке, через 3, 6 и 12 месяцев, далее ежегодно после достижения нормального уровня</p>      | <p>- для исключения иной причины недостаточности минерализации</p> <p>- обеспечение необходимым добавлением препарата группы витамин D и его аналоги при лечении</p> <p>- пациенты с подтвержденным дефицитом должны получать препарат из группы витамин D и его аналоги (а также комбинированных), а также регулярно контролироваться</p>                                                                                                                                                                                                                               |
| Исследование уровня неорганического фосфора в крови                                                                                                                                                                                                                  | <p>Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 месяцев, далее ежегодно.</p> <p>Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3 месяца, далее ежегодно</p>                                                                     | <p>- мониторинг уровня неорганического фосфора в крови (в клинических исследованиях первоначальные изменения уровня неорганического фосфора в крови были разными в ответ на лечение, у одних пациентов отмечалось повышение, у других - понижение, однако на фоне продолжительного лечения значения нормализовались. Некоторые случаи снижения фосфата совпали со снижением кальция в сыворотке в первые недели лечения, вероятно, в связи с повышением минерализации костей).</p> <p>- рекомендовано более частое обследование, если пациент не отвечает на терапию</p> |
| Скрининговые лабораторные исследования (общий (клинический) анализ крови развернутый, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови) | <p>Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 3, 6, 9 и 12 месяцев, далее ежегодно.</p> <p>Внепланово при обострении состояния вплоть до нормализации</p> <p>Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 6 месяцев, далее ежегодно.</p> | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Оценка функции почек (Исследование уровня креатинина в крови,                                                                                                                                                                                                        | Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза и далее каждые 3 месяца                                                                                                                                                                                        | <p>- креатинин, мочевины</p> <p>- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) взрослым</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                       |                                                                                                                                 |                                                                         |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Исследование уровня мочевины в крови) | Внеплановый анализ при обострении состояния<br>Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 6 месяцев, далее ежегодно | - отношение кальция/креатинин (Ca/Cr) мочи (мониторинг нефрокальциноза) |
| Исследование уровня кальция в моче    | Исследование обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза                                            |                                                                         |

КонсультантПлюс: примечание.

Нумерация таблиц дана в соответствии с официальным текстом документа.

**Таблица 6. Рекомендации по наблюдению за пациентами с ГФФ перинатальной/младенческой формы, получающими терапию асфотазой альфа.**

| Исследование                                                                                                                                                                                                                                                | Частота выполнения                                                                                                                        | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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. в зависимости от клинической ситуации) <1> | При постановке диагноза, через 3, 6, и 12 месяцев, и далее ежегодно для запястий и каждые 2 года для колен, или по клиническим показаниям | <ul style="list-style-type: none"> <li>- важно для диагностики</li> <li>- комплексное обследование скелета</li> <li>- рентгенография обоих коленных суставов, лучезапястных суставов и грудной клетки необходимы для мониторинга терапии</li> <li>- необходимо рассмотреть возможность корректировки дозы асфотазы альфа через 6 месяцев лечения при отсутствии улучшения или если не выявлены другие причины лекарственной неэффективности.</li> <li>- согласно данным исследований частота проведения - каждые 3 месяца</li> </ul> |
| Оценка респираторной функции                                                                                                                                                                                                                                | При постановке диагноза и далее по показаниям (с 5 лет)                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- важная оценка/консультация для данной группы пациентов</li> <li>- обеспечение дыхательной функции: комнатный воздух, оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких, CPAP, BiPAP, искусственная вентиляция легких, трахеостомия.</li> <li>- исследование сна перед выпиской и во время оценки дыхательной функции</li> <li>- оценка легочной функции перед полетами - рассмотреть возможность имитации гипоксии на высоте.</li> </ul>                                                      |

|                                 |                                                                                             |                                                                                                |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антропометрические исследования | При постановке диагноза, каждые 3 месяца до 4 лет, и далее каждые 6 месяцев                 | - длина тела/рост, вес, окружность головы<br>- рутинно проводится при осмотре врачом-педиатром |
| Моторные навыки                 | При постановке диагноза, через 3, 6, 12 месяцев, и далее ежегодно.                          | оценивать изменения при плановых посещениях                                                    |
| Болевые ощущения                | При постановке диагноза, ежемесячно в течение первых 6 месяцев, далее каждые 3 месяца       | - оценивать при каждом посещении врача                                                         |
| Безопасность асфотазы альфа     | Возможные нежелательные явления терапии асфотазой альфа см. <a href="#">Приложение А3.2</a> |                                                                                                |

Примечания:

<1> - Рентгенография лучезапястного сустава (левого) в прямой проекции может быть использована для мониторингирования состояния эпифизов и оценки костного возраста у детей с ГФФ до подросткового возраста и может проводиться ежегодно.

Рентгенография костей скелета включает прямые проекции ступней (метатарзальные кости), большеберцовой и малоберцовой костей (включая головку бедра), грудную клетку, позвоночник (+ боковая проекция), череп (дно черепа, включая боковую проекцию).

С ростом и закрытием эпифизов, рентгенографию проводят, в основном, характерных проблемных зон с индивидуальным подходом, что является более полезным, чем рентгенография всего скелета. Скрининговые исследования для оценки прогрессирования процесса или основных осложнений (кифосколиоз, хондрокальциноз, снижение минеральной плотности) или осложнений, характерных для разных возрастных периодов (например, краниосиностоз у детей, стрессовый перелом плюсневой кости у взрослых) должны проводиться в зависимости от возраста.

**Таблица 9 Рекомендации по мониторингу для пациентов детского возраста с 6 месяцев до 18 лет с ГФФ, получающих асфотазу альфа, по [\[18\]](#)**

| Исследование                                                                                                                                                                                                                                            | Частота проведения                                                                                                                                | Примечания                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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. в зависимости от клинической ситуации) | При постановке диагноза, через 6 и 12 месяцев, и далее ежегодно для запястий и каждые 2 года для коленных суставов, или по клиническим показаниям | - комплексное обследование костной системы при необходимости<br>- с двух сторон лучезапястные суставы/коленные суставы для мониторингирования терапии<br>- использовать шкалы для оценки тяжести рахита |
| Проведение рентгеноденситометрии                                                                                                                                                                                                                        | на усмотрение врача, но не реже, чем каждые 2 года                                                                                                | - для детей < 3 лет нет нормализованных значений, можно использовать абсолютные значения МПК для оценки изменений                                                                                       |
| Определение респираторной функции: функции внешнего дыхания                                                                                                                                                                                             | При постановке диагноза и далее по показаниям                                                                                                     | - Врач-оториноларинголог требуется детям старше 5 лет                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                               |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| дыхания (ФВД)<br>(Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости - Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) |                                                                                             | при появлении первых симптомов при подозрении на обструкцию верхних дыхательных путей<br>- ФВД при подозрении на снижение дыхательной функции<br>- ежегодная оценка состояния у пациентов с бронхомаляцией и ларингомаляцией. |
| Зубы                                                                                                                                                                          | при постановке диагноза, регулярный гигиенический уход                                      | - только после прорезывания зубов                                                                                                                                                                                             |
| Антропометрия                                                                                                                                                                 | При постановке диагноза, каждые 3 месяца до 4 лет, далее каждые 6 месяцев.                  | - длина/рост, вес, окружность головы<br>- рутинно проводится при осмотре врачом-педиатром                                                                                                                                     |
| Оценка развития                                                                                                                                                               | при постановке диагноза                                                                     | - проводится врачом-педиатром/врачом-терапевтом                                                                                                                                                                               |
| Мобильная активность                                                                                                                                                          | При постановке диагноза, через 3 месяца и далее ежегодно                                    | - тест 6-минутной ходьбы (амбулаторно детям $\geq 5$ лет)<br>- AIMS и GMFM возможны для применения детям младшего возраста<br>- по возможности оценка в сравнении видеозаписей                                                |
| Походка                                                                                                                                                                       | При постановке диагноза, через 6 месяцев и 12 месяцев, далее ежегодно                       | - дополнительную оценку можно включить по результатам осмотра на 12 месяцев                                                                                                                                                   |
| Мышечная сила                                                                                                                                                                 | При постановке диагноза, через 6 и 12 месяцев, затем ежегодно                               | - динамометрия, оценка силы захвата и силы зажима                                                                                                                                                                             |
| ЖКТ                                                                                                                                                                           | При постановке диагноза, через 6 и 12 месяцев, далее ежегодно                               | - мониторинг случаев ГЭР и аспирации (повторные поперхивания, пневмонии)                                                                                                                                                      |
| Питание                                                                                                                                                                       | При постановке диагноза и далее ежегодно                                                    | - оценка нутритивного статуса, включая уровень кальция/ионизированного кальция в крови, витамины                                                                                                                              |
| Безопасность асфотазы альфа                                                                                                                                                   | Возможные нежелательные явления терапии асфотазой альфа см. <a href="#">Приложение А3.2</a> |                                                                                                                                                                                                                               |

**Таблица 10. Рекомендации по мониторингу для взрослых пациентов (с 18 лет) с ГФФ, получающих асфотазу альфа, по [18]**

| Исследование                                                             | Частота проведения                                   | Примечания                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенографии черепа, | При постановке диагноза и через 1 год, по показаниям | - комплексное обследование скелетной системы по показаниям |

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапястный сустав и др. в зависимости от клинической ситуации) <1>             |                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- интерпретация проводится врачом-рентгенологом (специалистом по скелетным дисплазиям)</li> <li>- выявление псевдопереломов &lt;1&gt; и патологических переломов &lt;2&gt;</li> </ul>                                                                     |
| Проведение рентгеноденситометрии                                                                                                                                                               | На усмотрение врача, не реже 1 раза в 5 лет                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- первоначальная оценка рисков переломов независимо от ГФФ</li> <li>- значения МПК абсолютной необходимы для мониторингирования изменений в динамике</li> </ul>                                                                                           |
| Магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область)/Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)/Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с контрастированием | по показаниям                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- раннее выявление стрессовых, патологических переломов &lt;1&gt; и отека костного мозга</li> <li>- мониторинг состояния суставов</li> </ul>                                                                                                              |
| Биопсия кости                                                                                                                                                                                  | При постановке диагноза и при плановом ведении на фоне терапии, если на необходимость указывают маркеры метаболизма костной ткани, на усмотрение врача | <ul style="list-style-type: none"> <li>- особенно среди пациентов с дополнительными факторами риска</li> <li>- возможен риск перелома на месте биопсии</li> <li>- необходимы сбор, обработка и анализ специалистами, опытными в отношении работы с метаболическими нарушениями костей</li> </ul> |
| Зубы                                                                                                                                                                                           | при постановке диагноза и далее профилактические стоматологические осмотры                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- сообщить врачу-стоматологу/врачу-стоматологу детскому если есть прогрессирующие изменения зубов или начата терапия асфотазой альфа</li> </ul>                                                                                                           |
| Мобильная активность                                                                                                                                                                           | При постановке диагноза, через 3, 6, 12 месяцев, далее ежегодно                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- не совмещать с проведением биопсии костей, что может нарушить подвижность</li> <li>- тест 6-минутной ходьбы</li> </ul>                                                                                                                                  |
| Мышечная сила                                                                                                                                                                                  | При постановке диагноза, через 3, 6, 12 месяцев, и далее ежегодно                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- динамометрия</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                 |
| Походка                                                                                                                                                                                        | При постановке диагноза, через 3, 6, 12 месяцев, далее ежегодно                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- при возможности использовать видеозаписи с походкой или наблюдательный анализ походки</li> </ul>                                                                                                                                                        |
| Оценка боли                                                                                                                                                                                    | При постановке диагноза, через 3, 6, 12 месяцев, далее ежегодно                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                       |                                         |                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ЖКТ                   | по показаниям                           | - по современным данным показано, что у пациентов ГФФ могут отмечаться функциональные нарушения ЖКТ или проблемы с приемом пищи<br>- вероятно необходимость консультации врача-гастроэнтеролога |
| Питание               | При постановке диагноза и по показаниям | - нет необходимости для всех                                                                                                                                                                    |
| Безопасность<br>альфа | асфотазы                                | Возможные нежелательные явления терапии асфотазой альфа см. <a href="#">Приложение А3.2</a>                                                                                                     |

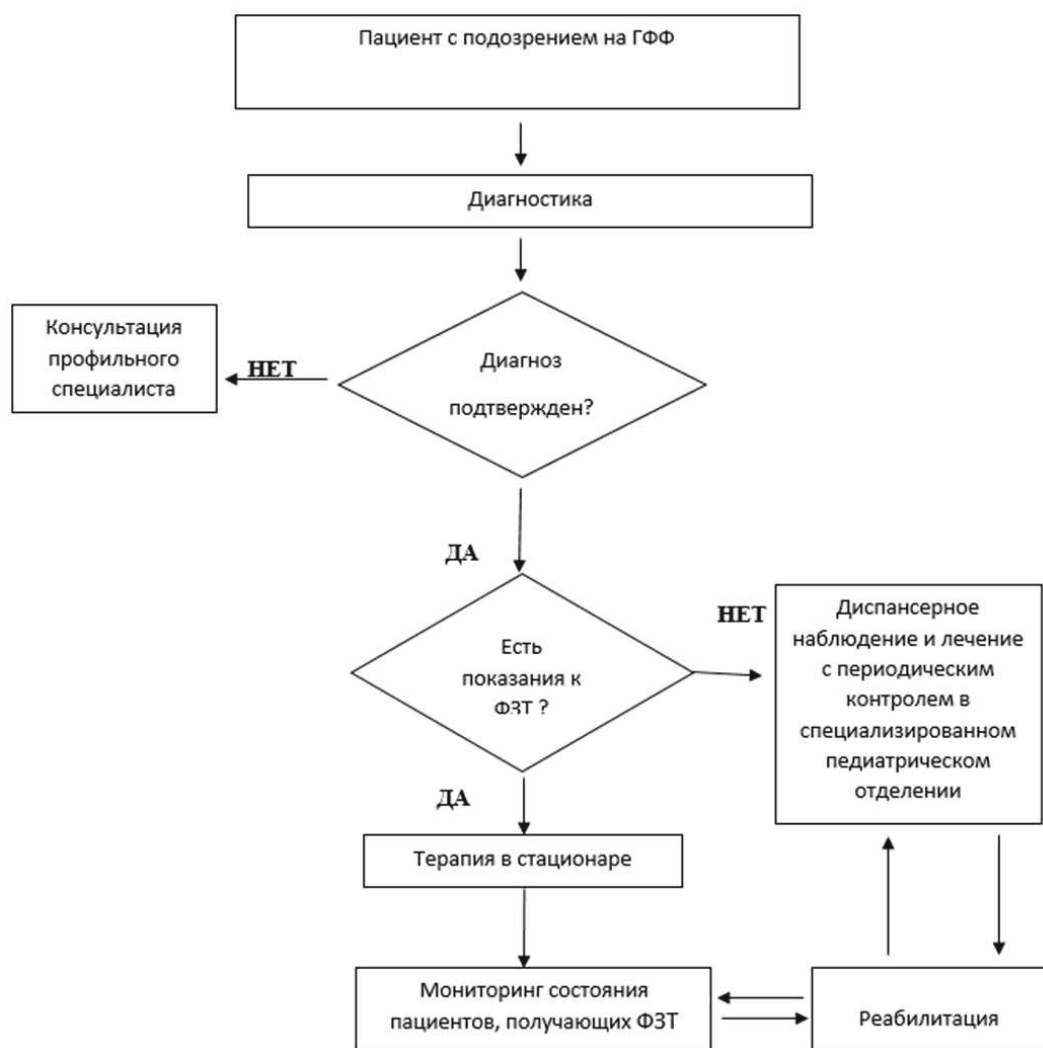
#### Примечания

<1> - Псевдопереломы - разновидность патологических переломов, которые на рентгенограмме проявляются в виде узких рентгенонегативных полос, состоящих из плохо минерализованного избыточного остеоида в корковом веществе кости.

<2> - Патологические переломы происходят в измененных костях на фоне нормальной нагрузки.

Приложение Б

### АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



Приложение В

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

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 пациента 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. Аутосомно-рецессивный тип наследования - пациент наследует 2 гена с мутацией, по одному измененному гену от каждого из родителей.

2. Аутосомно-доминантный тип наследования - наследуется 1 ген с мутацией (от одного из родителей), при этом типе достаточно только одной мутации, чтобы болезнь себя проявила. Не каждая мутация может оказывать такое воздействие. Это определенные мутации. Большинство носителей болезни не имеют клинических проявлений

## **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 пациентов 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. 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.

## **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.

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: [49, 50, 51].

Тип: шкала оценки

Назначение: субъективная 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.

| Баллы | Ощущения одышки                                           |
|-------|-----------------------------------------------------------|
| 0     | Отсутствует                                               |
| 0,3   |                                                           |
| 0,5   | Практически нет (едва заметная)                           |
| 0,7   |                                                           |
| 1     | Очень слабая                                              |
| 1,5   |                                                           |
| 2,5   | Легкая одышка                                             |
| 3     | Довольно тяжелая одышка                                   |
| 4     |                                                           |
| 5     | Тяжелая одышка                                            |
| 6     |                                                           |
| 7     | Сильно выраженная тяжелая одышка                          |
| 8     |                                                           |
| 9     |                                                           |
| 10    | Очень выраженная тяжелая одышка (на пределе возможностей) |

---