

РМЖ. Мать и дитя

Russian Journal of **Woman and Child Health**

Тема номера: Акушерство, гинекология, педиатрия • Main topic: Obstetrics, Gynecology, Pediatrics

...ова, профессор И.Ю. ...
...им. НИ. Пирогова» Минздрава России, Москва

...беременности, характеризующую...
...полости матки. Доля неразвиваю...
...одно возрастает на 7%. Бережное оп...
...ленности. Для эвакуации плодного яйц...
...полости матки и консервативный – меди...
...ри всех видах хирургического метода в боль...
...менпозной. В последние годы с этой целью ист...
...тае представлен клинический случай успешного...
...тании с использованием антипрогестагенов с про...
...дуры прерывания бер... б...ствует бе...
...ние риска травматиза... м обр...

...ульти...отери, выкидыш, истмико... ст...
...ева Д.А. Безопасное опорожнение м... гре...

...death of an...
...pregnan...
...ty of...

С.А. Бойков
И.Ю. Черняк
Н.С. Шатохина
Е.Ю. Гуркина
Н.А. Бородина
Е.Ф. Челабова
С.А. Эпоева

Репринт
2020

Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни

Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни

С.А. Бойков¹, И.Ю. Черняк¹, Н.С. Шатохина¹, Е.Ю. Гуркина², Н.А. Бородин³, Е.Ф. Челабова³, С.А. Эпоева³

¹ГБУЗ ДККБ, Краснодар, Россия

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ГБУЗ «ДБ города Армавира» МЗ КК, Армавир, Россия

РЕЗЮМЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое мультисистемное наследственное метаболическое заболевание, вызываемое мутациями в гене *ALPL*, который кодирует фермент, отвечающий за минерализацию костной ткани, — тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ЩФ). ГФФ характеризуется нарушением минерализации костей, аномалиями скелета и системными осложнениями, что приводит к инвалидизации и летальному исходу. Симптомы ГФФ значительно варьируют. Наиболее тяжелая клиническая симптоматика проявляется при ранних формах ГФФ, перинатальной и инфантильной, где на первый план выходят дыхательные и неврологические нарушения, которые являются основной причиной смертности. Для детской формы более характерно прогрессирующее поражение скелета с нарастающими рахитоподобными деформациями, ограничением подвижности и тяжелой инвалидизацией пациентов. Основным биохимическим маркером ГФФ является низкий уровень активности ЩФ. Диагноз устанавливается при наличии клинических симптомов в сочетании со стойким снижением уровня активности ЩФ (с учетом возраста и пола ребенка). При необходимости проводится молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*. В статье описывается наш опыт диагностики и лечения пациентов с ГФФ в трех клинических наблюдениях.

Ключевые слова: гипофосфатазия, серия случаев, щелочная фосфатаза, нарушение минерализации костей, асфотаза альфа.

Для цитирования: Бойков С.А., Черняк И.Ю., Шатохина Н.С. и др. Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):136–141. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141.

Hypophosphatasia in children. Three faces of one disease

S.A. Boykov¹, I.Yu. Chernyak¹, N.S. Shatokhina¹, E.Yu. Gurkina², N.A. Borodina³, E.F. Chelabova³, S.A. Epoeva³

¹Children's Regional City Hospital, Krasnodar, Russian Federation

²V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

³Children's Hospital of the city of Armavir, Armavir, Russian Federation

ABSTRACT

Hypophosphatasia (HPP) is a rare multisystem inherited metabolic disorder caused by mutations in *ALPL* gene that encodes tissue nonspecific alkaline phosphatase responsible for bone mineralization. HPP is characterized by impaired bone mineralization, skeletal abnormalities, and systemic manifestations which result in significant morbidity and mortality. Clinical presentations of HPP vary greatly. Early (perinatal and infantile) HPP is characterized by the most severe symptoms, i.e., respiratory and neurological disorders are of crucial importance being the leading causes of death. Progressive skeletal impairment, rickets-like deformities, reduced mobility, and severe disability are typical of childhood-onset HPP. The biochemical hallmark of HPP is low alkaline phosphatase (ALP) activity. HPP diagnosis is verified by clinical symptoms in combination with persistently low ALP activity (adjusted for age and sex). Molecular genetic test to identify *ALPL* gene mutation is performed as needed. Three case reports addresses authors' experience with the diagnosis and treatment for HPP.

Keywords: hypophosphatasia, case series, alkaline phosphatase, impaired bone mineralization, asfotase alfa.

For citation: Boykov S.A., Chernyak I.Yu., Shatokhina N.S. et al. Hypophosphatasia in children. Three faces of one disease. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):136–141. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141.

ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — это мультисистемное прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, зачастую приводящее к угрожающим жизни состояниям и инвалидизации пациентов [1]. ГФФ развивается вследствие мутаций в гене *ALPL*, который кодирует фермент — тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ЩФ), принимающую активное участие в минерализации костной ткани и метаболизме витамина В₆ в центральной нервной системе. Наследование мутаций может происхо-

дить как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу [2]. Наличие патогенной мутации приводит к падению активности тканенеспецифической ЩФ и внеклеточному накоплению ферментных субстратов: главным образом, неорганического пирофосфата (ингибитор образования кристаллов гидроксиапатита и минерализации костей) и пиридоксаль-5'-фосфата (основная циркулирующая форма витамина В₆, которая без активности ЩФ не может преодолеть гематоэнцефалический барьер) [1, 3].

Нарушения процесса минерализации костной ткани и обмена витамина V_6 в центральной нервной системе определяют клиническую картину заболевания. Для ГФФ характерны дефекты формирования и развития опорно-двигательного аппарата — укорочения, всевозможные деформации конечностей, грудной клетки, черепа. Как правило, у детей наблюдается низкая масса тела и задержка роста. С возрастом растет риск возникновения патологических, плохо консолидирующихся переломов, требующих хирургического лечения. Из-за боли в мышцах и костях пациенты испытывают нарушение походки, прогрессирующее ограничение подвижности с необходимостью применения костылей и колясок [1, 3].

Изменения структуры ребер и формы грудной клетки приводят к нарушению акта дыхания, вторичной гипоплазии легких и тяжелым дыхательным расстройствам с необходимостью применения методов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4].

Гиперкальциемия, обусловленная нарушением кальций-фосфорного обмена, зачастую сопровождается развитием очагов эктопической кальцификации, и в первую очередь нефрокальциноза с развитием прогрессирующего повреждения почек. По этой же причине у взрослых пациентов возможны ревматологические проявления в виде артритов и псевдоподагры [3, 4].

Неврологические симптомы включают: витамин- V_6 -зависимые судороги, внутрочерепные кровоизлияния, мышечную гипотонию, задержку психомоторного развития. Нарушение процесса формирования костей черепа может приводить к краниосиностозу с повышением внутрочерепного давления, что может потребовать неотложной хирургической коррекции [5].

Один из характерных признаков ГФФ — преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов, причем чаще всего с неизменным корнем, вследствие нарушения процесса минерализации органического матрикса дентина и цемента в зубных альвеолах [6].

Классификация ГФФ основывается на возрасте появления первых симптомов, выделяют 4 основные формы: перинатальную — при выявлении признаков внутриутробно или непосредственно при рождении; инфантильную — от 0 до 6 мес.; детскую — с 6 мес. до 18 лет; взрослую — после 18 лет. При изолированном поражении зубов отдельно выделяют одонтогипофосфатазию [3].

Наиболее тяжелая клиническая симптоматика проявляется при ранних формах ГФФ, перинатальной и инфантильной, где на первый план выходят дыхательные и неврологические нарушения, которые являются основной причиной летальных исходов. Для детской формы более характерны прогрессирующее поражение скелета с нарастающими рхитоподобными деформациями, ограничением подвижности и тяжелой инвалидизацией [1, 4].

Диагноз ГФФ устанавливается на основании сочетания клинических симптомов с низкой активностью ЩФ (с учетом возраста и пола пациентов), гиперкальциемии/гиперфосфатемии и характерной рентгенологической картины. При рентгенографии длинных трубчатых костей выявляют разнообразные деформации, остеопороз, участки гипоминерализации, чередующиеся с остеосклерозом, а также расширение, изъеденность зон роста; в метафизах определяются так называемые «языки пламени» — участки просветления, уходящие от зоны роста в направлении диафиза. При ранних формах типичным признаком ГФФ

является наличие остеохондральных выростов на диафизах (шпоры Боудлера). У всех детей, как правило, костный возраст отстает от паспортного [3].

При необходимости для окончательного подтверждения диагноза дополнительно проводят молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*.

До недавнего времени лечение ГФФ было исключительно симптоматическим: диета с пониженным содержанием кальция, назначение витамина D при его дефиците, витамина V_6 при судорогах, хирургическая помощь при возникновении переломов или развитии краниостеноза, физиотерапия и лечебная гимнастика для укрепления опорно-двигательного аппарата [3, 7].

Предпринимались попытки лечения ГФФ при помощи высоких доз витамина D, назначения бисфосфонатов или терипаратида. Однако ни один из таких подходов не привел к желаемым результатам. Витамин D может усугублять уже существующую гиперкальциемию, в особенности у детей раннего возраста; бисфосфонаты, являясь, по сути, аналогом неорганического пирофосфата — натурального субстрата ЩФ, угнетают процесс минерализации, ухудшая течение заболевания; терипаратид (рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон) в исследованиях на крысах в высоких дозах индуцировал развитие остеосаркомы в зонах роста костей и противопоказан для применения у детей [7].

В 2019 г. в РФ зарегистрирован лекарственный препарат для фермент-заместительной терапии ГФФ — рекомбинантная человеческая ЩФ. Международное непатентованное наименование — асфотаза альфа.

В ГБУЗ ДККБ г. Краснодара наблюдаются 3 пациента с диагнозом ГФФ с перинатальной и детской клиническими формами. Мы приводим наш опыт диагностики и первых результатов лечения в данных клинических наблюдениях.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Девочка О., рождена 13.10.2018. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-х родов, 4-й беременности (1-я в 2003 г., от другого брака, родился мальчик, без отклонений; 2-я и 3-я — медицинский аборт). Беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита и многоводия; беременная наблюдалась в одной из стран СНГ. В 32 нед. при УЗИ-скрининге выявлен врожденный порок развития плода: укорочение трубчатых костей. На сроке беременности 38 нед. женщина прибыла в Краснодарский край. Роды на 42-й нед. гестации, начало родов естественное, но в связи со слабостью родовой деятельности родоразрешение проведено оперативным путем. Девочка родилась в перинатальном центре г. Армавира массой 3565 г, ростом 48 см. По шкале Апгар 4–6 баллов. Реанимационные мероприятия в родильном зале: лучистое тепло, ИВЛ через маску, затем через интубационную трубку. Состояние с рождения расценивается как тяжелое за счет врожденного порока развития плода, дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, церебральной депрессии. В первые сутки на ИВЛ наблюдался геморрагический синдром в виде легочного кровотечения (проведена гемотрансфузия, трансфузия свежезамороженной плазмы). По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга диагностировано паренхиматозное кровоизлияние в правой теменно-затылочной области.

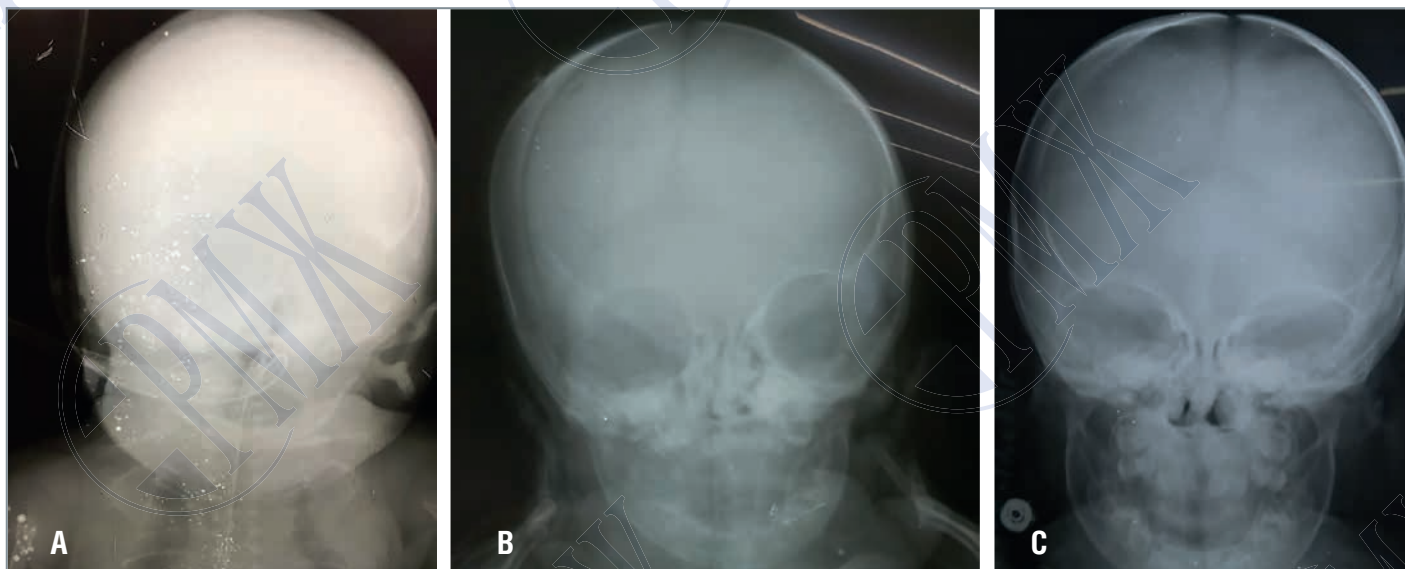


Рис. 1. Рентгенография костей черепа: А – 14-й день жизни, В – 6 мес., С – 12 мес.

Fig. 1. Skull X-ray: A – 14 days of age, B – 6 months of age, C – 12 months of age

На 10-е сут жизни переведена в ГБУЗ «ДБ города Армавира» МЗ КК. При поступлении состояние тяжелое, сознание soporозное. При пальпации свода черепа кости очень мягкие, продавливаются, формируя «мембранозный» череп, большой родничок не определяется; грудная клетка мягкая, ребра очень тонкие (рис. 1, 2). Находится на ИВЛ. Кости предплечья также очень тонкие. Консультирована ортопедом: множественная дисхондроплазия скелета. Двусторонняя лучевая косорукость. Аплазия теменных костей. В биохимии крови выявлено резкое снижение содержания ЩФ до 37 Ед/л (норма: 90–274 Ед/л), снижение содержания паратгормона до 8,3 пг/мл (норма: 15–65 пг/мл) и повышение содержания общего кальция до 2,72 ммоль/л (норма: 1,03–1,29 ммоль/л).

С учетом выявленных изменений заподозрена ГФФ, взяты образцы крови и буккального эпителия для генетического исследования. 01.11.18 проведена телемедицинская консультация с ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, по совокупности клинических проявлений и данных обследования установлен диагноз «гипофосфатазия», подтвержденный впоследствии генетически: выявлена мутация с.508А*G в гомозиготном состоянии в гене *ALPL*. С 03.11.18 по жизненным показаниям инициирована фермент-заместительная терапия

лекарственным препаратом асфотаза альфа в дозе 2 мг на 1 кг массы тела 3 р./нед. подкожно.

В течение первого года жизни состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет клиники дыхательной недостаточности, до 9 мес. находилась на ИВЛ, по мере укрепления костного скелета, к 10 мес. удалось перевести ребенка на вспомогательную вентиляцию легких, высокопоточные назальные, а затем и обычные носовые канюли. В возрасте 12 мес. кислородозависимость была купирована.

Со стороны костно-мышечной системы: на фоне терапии у ребенка сформировались кости черепа (большой родничок 2×2 см), ребра, рентгенологически уменьшилось разрежение костной ткани трубчатых костей (рис. 3). В росте прибавка 20 см. В 12 мес. вес – 8600 г, рост – 68 см.

Консультирована неврологом в возрасте 12 мес.: уровень сознания по шкале Симпсона и Рейли 10–11 баллов. Реакция на осмотр адекватная. Зрительное и слуховое сосредоточение достаточное. Улыбается, гулит, играет с погремушкой. Подвижность глазных яблок в полном объеме. Зрачки S=D, средней величины, рефлексы живые, равные. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Мышечная сила снижена. Мышечный

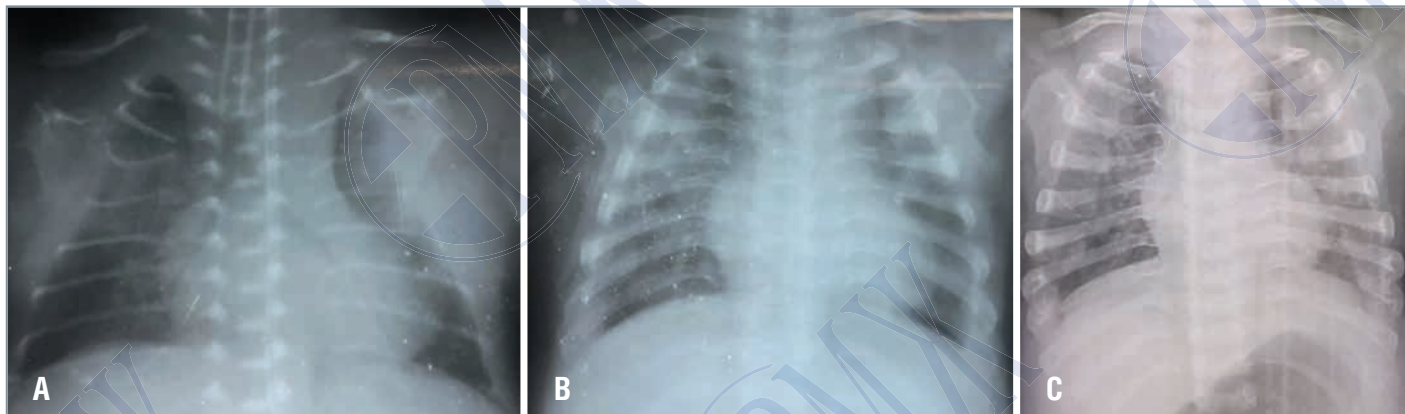


Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки: А – 14-й день жизни, В – 6 мес., С – 12 мес.

Fig. 2. Chest X-ray: A – 14 days of age, B – 6 months of age, C – 12 months of age

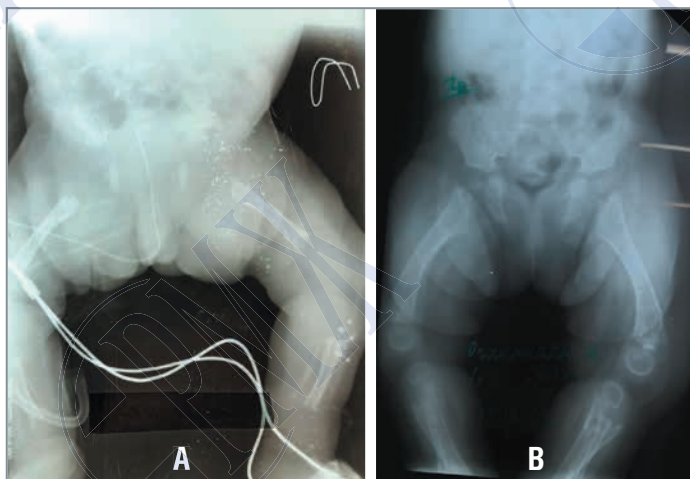


Рис. 3. Рентгенография трубчатых костей: А – 14-й день жизни, В – 6 мес.

Fig. 3. Tubular bone X-ray: А – 14 days of age, В – 6 months of age

тонус снижен. Сухожильные рефлексы с конечностей: коленные живые, S=D, остальные не вызываются ввиду избыточно развитой подкожно-жировой клетчатки. Надсегментарные позотонические рефлексы не вызываются. Пробу на тракцию не выполняет. Голову не держит. Не переворачивается. Психомоторное развитие ребенка отстает от возраста. Чувствительные нарушения, координаторные пробы невозможно достоверно оценить ввиду возраста, при ориентировочном исследовании – без патологии.

В биохимических показателях на фоне терапии асфотазой альфа отмечено повышение содержания ЩФ в сыворотке крови до 25 000 Ед/л, в возрасте 10 мес., по мере укрепления скелета – содержание ЩФ снизилось до 12000–15000 Ед/л. В динамике наблюдается дальнейшее снижение до 6500 Ед/л.

Показатели кальций-фосфорного обмена в пределах нормальных значений (уровень ионизированного кальция на верхней, а фосфора – на нижней границе возрастной нормы). Уровень паратгормона нормализовался. Содержание витамина D – 42,4 нг/мл, в пределах возрастной нормы (норма: 30–100 нг/мл).

С 13 мес. ребенок находится дома, полностью на самостоятельном дыхании, произносит 3 слова, учится переворачиваться. Девочка продолжает получать фермент-заместительную терапию в дозе 2 мг на 1 кг 3 р./нед. лекарственным препаратом асфотазы альфа.

Клиническое наблюдение 2

Мальчик Г., рожден 18.04.2007. Беременность у матери протекала без особенностей, роды – на 39-й нед. Рост ребенка при рождении – 51 см, вес – 3800 г. С рождения отмечалась выраженная гипотония, сидеть начал с 7 мес., ходить – в 1 год и 7 мес. В 6 мес. зафиксированы снижение прибавки в весе и задержка динамики роста. С 7–8 мес. стала обращать на себя внимание неправильная форма головы, по типу «башенного» черепа. В 1 год: рост 70 см (коэффициент стандартного отклонения (СО) -2,33), вес 7,6 кг (СО -2,58); в 2 года: рост 77 см (СО -2,69), вес 8,2 кг (СО -4,04). С учетом выраженной задержки роста в 2 года после консультации эндокринолога

установлен диагноз: соматогенная задержка роста. В этом же возрасте стали выпадать передние молочные зубы с корнем. В связи с нарушением походки (переваливающаяся, «утиная») пациент проконсультирован ортопедом, заключение: дисплазия тазобедренных суставов. В 3 года проведены рентгенография костей предплечья, а также КТ головного мозга. Рентгенография кистей: костный возраст 2 года, разрежение костной плотности метафизов локтевых костей. КТ головного мозга: признаки краниостеноза, нерезко выраженной асимметричной вентрикуломегалии. Назначена консультация нейрохирурга, установлен диагноз: краниостеноз, оксифеалия. В возрасте 4–5 лет отмечались приступы рвоты, не связанные с приемом пищи, самостоятельно купирующиеся. В связи с задержкой роста проведена стимуляционная проба соматотропного гормона (СТГ) с клонидином. Максимальный уровень СТГ в ходе проведения пробы – 16,1 нг/мл, что позволило исключить диагноз соматогенной задержки роста.

В 4 года для дальнейшего обследования и уточнения диагноза пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва). При госпитализации: рост – 91,3 см (СО роста -2,66), вес – 11,3 кг. В результатах биохимического исследования выявлено значительное снижение активности ЩФ – 64–68 Ед/л (норма: 150–550 Ед/л) при нормальных показателях кальция – 2,4 ммоль/л (норма: 2,2–2,7 ммоль/л) и фосфора – 2,02 ммоль/л (норма: 1,68–2,1 ммоль/л). На основании данных анамнеза (задержка роста и развития, гипотония, нарушение походки, раннее выпадение молочных зубов, наличие краниосиностоза), лабораторных данных (низкий уровень ЩФ), инструментального исследования (участки разрежения костной ткани, по данным рентгенографии кистей и костей предплечья) установлен диагноз: гипофосфатазия, детская форма. При молекулярно-генетическом исследовании выявлены компаунд-гетерозиготные мутации (р.А37Т и р.Glu191Lys) в гене *ALPL*.

За время наблюдения в динамике сохранялась задержка роста, возникли деформации нижних конечностей и позвоночника. Проведена консультация ортопеда, заключение: плоско-вальгусная установка стоп, вальгусная деформация коленных суставов, сколиотическая установка позвоночника, усиление лордоза поясничного отдела позвоночника. Синдром гипермобильности суставов.

В ноябре 2015 г. с учетом прогрессирования симптомов заболевания, выраженной задержки роста и развития, поражения опорно-двигательного аппарата инициирована фермент-заместительная терапия препаратом асфотазы альфа в дозе 2 мг на 1 кг массы тела 3 р./нед.

На фоне проводимой терапии улучшилось общее самочувствие ребенка, значительно возросла ростовая динамика, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, нивелировались нарушения походки. На контрольных рентгенограммах в динамике: улучшение минерализации костной ткани. Пациент продолжает лечение по назначенной схеме.

Клиническое наблюдение 3

Мальчик П., рожден 23.02.2009. Рожден на сроке 36 нед. с признаками гипотрофии: рост – 51 см, вес – 2850 г. В дальнейшем при оценке ростовых прибавок отмечалось снижение темпов роста начиная с 1 года. В период с 2 до 7 лет темпы роста составляли от 3,5 до 7 см, что

соответствовало 5-му перцентилю за период наблюдения. С 3–4 лет отмечается появление периодических жалоб на болезненность в руках и ногах в покое, утомляемость при обычных физиологических нагрузках, головные боли в покое и после эмоционального напряжения с частотой 1 раз в 1–2 нед., которые купировались с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов.

В возрасте 5 лет и 3 мес. обратились к детскому эндокринологу по поводу низкорослости (СО роста -2,37). Была рекомендована госпитализация для обследования в стационаре, где выявлен первичный идиопатический субклинический гипотиреоз. По лабораторным данным: тиреотропный гормон 12 мкМЕ/мл, свободный тироксин 18,6 пмоль/л. УЗИ-картина щитовидной железы без патологии, правая доля — 2,1 см², левая — 1,5 см², перешеек — 1,6 мм. Иницирована терапия L-тироксином натрия в дозе 25 мкг.

В 6 лет и 9 мес. при рентгенографическом исследовании костный возраст соответствовал биологическому возрасту 3,5 года. В 7 лет темп роста +6,4 см/год, СО роста -2,1. Были определены показания для проведения стимуляционного теста с клонидином, однако мама от проведения пробы отказалась.

В 6 лет и 2 мес. впервые зарегистрировано снижение уровня ЩФ — 88 Ед/л, при повторном измерении через год — 108 Ед/л (норма: 150–550 Ед/л).

С учетом синдрома низкорослости в сочетании с поражением опорно-двигательного аппарата (болевого синдром в конечностях, нарушение осанки, деформация грудной клетки), значительной задержкой костного возраста по данным рентгенографии и стойким снижением уровня ЩФ пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование и выявлена мутация с.571 G>A в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии. Установлен диагноз: гипофосфатазия, детская форма.

С января 2017 г. после проведения консилиума с учетом прогрессирующего характера заболевания решено иницировать фермент-заместительную терапию лекарственным препаратом асфотаза альфа в дозе 2 мг на 1 кг массы тела 3 р./нед. подкожно.

Начало терапии сопровождалось эпизодами гипертермии, с реакцией в месте введения (дважды), однако после проведения десенсибилизирующей терапии и выполнения рекомендаций по гипоаллергенному питанию реакции купированы, пациент продолжил получать лечение.

За время лечения наблюдается стабильная положительная динамика: значительный набор темпов роста, повышение мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам, купирован болевой синдром в нижних конечностях. Ребенок продолжает рекомендованное лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГФФ — наследственное метаболическое заболевание, симптомы которого могут проявиться в любом возрасте. В серии описанных наблюдений представлен широкий спектр клинических проявлений: от мультисистемных поражений при перинатальной форме, когда первые симптомы были зафиксированы на стадии внутриутробного развития, до преимущественного поражения опорно-двигательного аппарата в виде задержки роста и развития, деформации конечностей, черепа и грудной клетки при детских формах болезни.

Важной особенностью ГФФ является прогрессирующий характер течения, и даже если при манифестации определялся только один симптом (например, гипотония с момента рождения), то в условиях дефицита фермента клинические проявления нарастают, приводя к тяжелым и инвалидизирующим последствиям [1, 3].

Наиболее простым и доступным методом для дифференциальной диагностики заболевания является определение уровня активности ЩФ [3].

Большое значение имеет корректность установленных в лаборатории нормальных показателей, они напрямую зависят от пола и возраста ребенка. Рост и минерализация скелета у детей сопровождаются более высокими значениями ЩФ в сравнении со взрослыми, у которых активность фермента снижается. Стойкое снижение уровня ЩФ при исключении других причин, влияющих на активность фермента, с высокой вероятностью свидетельствует о наличии заболевания [1].

Отсутствием установленной нижней границы нормы ЩФ и редкой встречаемостью ГФФ объясняется сниженная настороженность врачей и гиподиагностика заболевания. В описанных нами клинических примерах у двоих детей снижение ЩФ впервые было зафиксировано только в 4 и 6 лет.

Ранняя диагностика приобретает особое значение с появлением возможности проведения фермент-заместительной терапии, т. к. при наличии прогрессирующих клинических проявлений ГФФ время начала лечения имеет большое значение. Особенно это важно для ранних форм, перинатальной и инфантильной, когда системные осложнения быстро приводят к угрожающим жизни состояниям. В ретроспективном клиническом исследовании 5-летняя выживаемость при ранних формах ГФФ составила только 27%, а дыхательная недостаточность была основной причиной летальных исходов [7, 8]. В нашем случае пациентка также нуждалась в ИВЛ с момента рождения и в дыхательной поддержке в течение 12 мес. Однако лечение асфотазой альфа способствовало минерализации ребер и формированию каркаса грудной клетки, что позволило перевести пациентку на самостоятельное дыхание.

При более поздних детских формах асфотаза альфа также подтвердила свою эффективность: пациенты продемонстрировали догоняющие темпы роста с коррекцией деформаций, повышение мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам, купирование болевого синдрома, улучшение качества костей, по данным контрольных рентгенограмм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанная серия клинических наблюдений показала, что проявления ГФФ могут варьировать как по возрасту возникновения первых симптомов, так и по тяжести состояния пациента. С учетом прогрессирующего характера течения ГФФ всем пациентам должно быть обеспечено пожизненное наблюдение и лечение у врачей разных специальностей. Ранняя диагностика ГФФ, основанная на сочетании клинических признаков и низкого уровня ЩФ, позволяет подобрать правильную тактику ведения пациентов и снизить риск развития осложнений. Появление фермент-заместительной терапии значительно меняет прогноз для пациентов с ГФФ.

Литература

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. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Archives de Pédiatrie.* 2017;24(5):5S51–5S56. DOI: 10.1016/S0929-693X(18)30014-9.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(6):539–543.
4. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:777–786. DOI: 10.2147/TCRM.S87956.
5. Taketani T. Neurological symptoms of hypophosphatasia. *Neuronal Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNAP).* Springer, Dordrecht, 2015. DOI: 10.1007/978-94-017-7197-9_14.
6. Кисельникова Л.П., Калининченко Н.Ю., Кульгускин И.Ю., Вислобокова Е.В. Стоматологические проблемы у детей с гипофосфатазией. *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2016;15(4):36–38.
7. Mornet E., Nunes M.E. Hypophosphatasia. *GeneReviews.* University of Washington, Seattle; 2016.
8. Whyte M.P., Leung E., Wilcox W.R. et al. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *The Journal of pediatrics.* 2019;209:116–124. e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049.

References

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. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Archives de Pédiatrie.* 2017;24(5):5S51–5S56. DOI: 10.1016/S0929-693X(18)30014-9.
3. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Savostyanov K.V. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of hypophosphatasia in children. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2016;13(6):539–543 (in Russ.).
4. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:777–786. DOI: 10.2147/TCRM.S87956.
5. Taketani T. Neurological symptoms of hypophosphatasia. *Neuronal Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNAP).* Springer, Dordrecht, 2015. DOI: 10.1007/978-94-017-7197-9_14.
6. Kiselnikova L.P., Kalinichenko N. Yu., Kulguskin I. Yu., Vislobokova E.V. Dental problems in children with hypophosphatasia. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2016;15(4):36–38 (in Russ.).
7. Mornet E., Nunes M.E. Hypophosphatasia. *GeneReviews.* University of Washington, Seattle; 2016.
8. Whyte M.P., Leung E., Wilcox W.R. et al. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *The Journal of pediatrics.* 2019;209:116–124. e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049.

Сведения об авторах:

- ¹Бойков Сергей Алексеевич — к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, ORCID iD 0000-0003-1151-0869;
- ¹Черняк Ирина Юрьевна — к.м.н., заведующая отделением эндокринологии, ORCID iD 0000-0003-0180-904X;
- ¹Шатохина Наталья Станиславовна — к.м.н., врач-педиатр педиатрического отделения, ORCID iD 0000-0002-2733-863X;
- ²Гуркина Елена Юрьевна — к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе детского лечебно-реабилитационного комплекса клиники Института перинатологии и педиатрии, ORCID iD 0000-0002-5797-8611;
- ³Бородина Наталья Александровна — заместитель главного врача по медицинской части, ORCID iD 0000-0002-4949-6962;
- ³Челабова Елена Федоровна — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID iD 0000-0002-1832-7517;
- ³Эпоева Софья Амаяковна — заведующая отделением, врач-педиатр, ORCID iD 0000-0003-0562-9740.
- ¹ ГБУЗ ДККБ. 350007, Россия, г. Краснодар, пл. Победы, д. 1.
- ²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
- ³ГБУЗ «ДБ города Армавира» МЗ КК. 352900, Россия, г. Армавир, ул. Энгельса, д. 2/2.

Контактная информация: Шатохина Наталья Станиславовна, e-mail: natalia.shatokhina@rambler.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 26.04.2020.

About the authors:

- ¹Sergey A. Boykov — MD, PhD, Deputy Head Doctor for Medical Work, ORCID iD 0000-0003-1151-0869;
- ¹Irina Yu. Chernyak — MD, PhD, Head of the Department of Endocrinology, ORCID iD 0000-0003-0180-904X;
- ¹Natal'ya S. Shatokhina — MD, PhD, pediatrician of Pediatric Department, ORCID iD 0000-0002-2733-863X;
- ²Elena Yu. Gurkina — MD, PhD, Deputy Head Doctor for Medical Work of Children's Treatment & Rehabilitation Center of the Hospital of the Institute of Perinatology and Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-5797-8611;
- ³Natal'ya A. Borodina — MD, Deputy Head Doctor for Medical Work, ORCID iD 0000-0002-4949-6962;
- ³Elena F. Chelabova — MD, anesthesiologist and resuscitation specialist, ORCID iD 0000-0002-1832-7517;
- ³Sof'ya A. Epoeva — MD, Head of the Department, pediatrician, ORCID iD 0000-0003-0562-9740.
- ¹Children's Regional City Hospital. 1, Pobedy square, Krasnodar, 350007, Russian Federation.
- ²V.A. Almazov National Medical Research Center. 2, Akkuratov str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation.
- ³Children's Hospital of the city of Armavir. 2/2, Engels str., Armavir, 352900, Russian Federation.

Contact information: Natal'ya S. Shatokhina, e-mail: natalia.shatokhina@rambler.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 26.04.2020.

PM-RU-2020-12-1777

ООО «Свикс Биофарма»
125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул.,
д. 23, стр. 1, эт. 5, пом. V ком. 4.

ДАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНА В КАЧЕСТВЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ МЕДИЦИНСКИМ РАБОТНИКАМ. МНЕНИЯ, ИЗЛОЖЕННЫЕ В МАТЕРИАЛЕ, ОТРАЖАЮТ ТОЧКУ ЗРЕНИЯ АВТОРОВ И НЕ ОБЯЗАТЕЛЬНО СОВПАДАЮТ С ТОЧКОЙ ЗРЕНИЯ КОМПАНИИ СВИКС БИОФАРМА.

Симптомы гипофосфатазии могут проявляться в любом возрасте^{1,2}

В результате снижения активности ЩФ и нарушения минерализации костной ткани у больных может отмечаться ряд прогрессирующих симптомов.

ЗУБЫ



- Преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов
- Нарушение прикуса
- Заболевания пародонта

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА



- У детей раннего возраста:
- Гипоплазия легких
 - Дыхательная недостаточность
 - Потребность в дыхательной поддержке, включая ИВЛ*

СКЕЛЕТ



- Рахитоподобные изменения скелета
- Деформации скелета
- Остеомаляция
- Остеопения/остеопороз
- Переломы
- Боли в костях

НЕРВНАЯ СИСТЕМА



- Витамин В₆-зависимые судороги
- Краниосиностоз
- Повышение внутричерепного давления

ПОЧКИ



- Нефрокальциноз
- Прогрессирующее повреждение почек
- Почечная недостаточность

МЫШЦЫ/

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



- Мышечная слабость
- Болезнь отложения кристаллов пирофосфата дигидрата кальция (БКПД)/ псевдоподагра/ хондрокальциноз
- Боли в мышцах и суставах

РОСТ

- Низкий рост
- Низкая масса тела

РАЗВИТИЕ

- Задержка моторно-психического развития
- Отсутствие/задержка формирования ключевых навыков

ФУНКЦИИ

- Инвалидность
- Утиная походка/ нарушение походки

* ИВЛ – искусственная вентиляция легких



Симптомы гипофосфатазии могут появиться в любом возрасте и ухудшиться с течением времени.

Литература: 1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(suppl 2):380-388. 2. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. *Principles of Bone Biology.* Vol 2. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598.