

Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии

Белова Н.А.¹, Бучинская Н.В.², Захарова Е.Ю.³, Калинин Н.Ю.⁴, Кенис В.М.⁵,
Куцев С.И.³, Мельченко Е.В.⁵, Михайлова Л.К.⁷, Тюльпаков А.Н.⁴, Рябых С.О.⁶

¹ — Центр врожденной патологии, GMS Clinic

² — ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России

³ — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, 115478, ул. Москворечье, 1

⁴ — ФГБУ Эндокринологический научный центр

⁵ — ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера»

⁶ — РНЦ ВТО им. акад. Г.А. Илизарова

⁷ — ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова

Гипофосфатазия (ГФ) — прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом щелочной фосфатазы. ГФ относится к числу редких наследственных нарушений обмена веществ, сопровождающихся нарушениями минерализации скелета. Для лечения заболевания в последние годы разрабатывается высокоэффективная ферментная заместительная терапия. На основании международных данных Российскими экспертами разработаны клинические рекомендации по лечению и диагностике ГФ. В них рассматриваются современная классификация ГФ, особенности патогенеза и лабораторной диагностики. В разделе «Лечение» обсуждаются вопросы симптоматической помощи больным, а также результаты применения ферментной заместительной терапии.

Ключевые слова: гипофосфатазия, нарушения обмена веществ, клинические рекомендации

История открытия и эпидемиология гипофосфатазии

Предполагают, что первое описание случая ГФ в литературе можно отнести к 1936 г., когда Bruce Chown, описал sibсов, умерших от заболевания, тогда названного «почечным рахитом» [7]. Термин *гипофосфатазия* был введен Rathbun в 1948 г., а в 1957 г. Fraser опубликовал данные о трёх неродственных семьях с ГФ из г. Торонто [12, 21]. Частота заболевания точно не известна, по разным оценкам, она составляет от 1 : 100 000 до 1 : 300 000 живых новорожденных [19].

Этиология и патогенез

ГФ — наследственное нарушение метаболизма костной ткани, вызванное мутациями в гене *ALPL*, кодирующем фермент щелочную фосфатазу (ЩФ). Ген *ALPL* картирован на 1 хромосоме в области 1p36.12. ГФ наследуется либо по аутосомно-рецессивному, либо (крайне редко) по аутосомно-доминантному типу [13]. В гене описано около 250 различных мутаций, большинство из которых представлено миссенс-мутациями [19, 31].

ЩФ обладает значительным влиянием на процесс минерализации костей путём преципитации кальция и неорганического фосфата (нФ) в виде кристаллов гидроксиапатита в везикулах костного матрикса. Недостаточность ЩФ приводит к гипоминерализации, обширным нарушениям со стороны костей скелета и полиорганным осложнениям. Одна из важных функций ЩФ — облегчение поступления в клетку различных

эфиров ортофосфорной кислоты путём их дефосфорилирования, так как в противном случае мембрана для них непроницаема. Дефицит ЩФ приводит к внеклеточному накоплению нескольких фосфорилированных субстратов ЩФ. Один из субстратов, неорганический пирофосфат (НПФ), ингибирует минерализацию костей путём блокирования формирования кристаллов гидроксиапатита [18, 27]. НПФ состоит из двух молекул неорганического фосфата (нФ), соединённых гидролизуемой высокоэнергетической эфирной связью. Дефицит ЩФ ведёт к внеклеточному накоплению НПФ и снижению уровня нФ и, блокирует таким образом отложения гидроксиапатита [18, 31]. Кроме того, экспрессия остеопонтина индуцируется внеклеточным НПФ. Таким образом, нарушение функции ЩФ приводит к нарушениям формирования и минерализации кости [31].

Другие субстраты ЩФ, уровни которых тоже поднимаются у пациентов с ГФ, включают пиридоксаль-5'-фосфат (ПЛФ), основную циркулирующую форму витамина В6, и фосфоэтаноламин (ФЭА). ЩФ гидролизует ПЛФ, позволяя пиридоксалью проникнуть через гематоэнцефалический барьер, после чего он восстанавливается в ПЛФ, который играет роль кофермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты, отвечающего за синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Дефицит витамина В6 в центральной нервной системе приводит к развитию эпилептических приступов.

* Клинические рекомендации составлены коллективом авторов, в статье их фамилии приведены в алфавитном порядке

Классификация

Клиническая классификация ГФ основывается на времени дебюта заболевания. Выделяют перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении), младенческую (младше 6 мес.), детскую (6 мес. — 18 лет) и взрослую (старше 18 лет) формы [19].

Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию, при которой наблюдаются проявления только со стороны зубов [31].

Согласно международной классификации, ГФ относится к классу «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (код по МКБ-10: E83.39).

Клиническая характеристика

Диагноз ГФ должен быть заподозрен у любого пациента со сниженной активностью ЩФ, особенно в сочетании со скелетными проявлениями или неврологическими (эпилептические приступы), почечными (гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз), мышечными (миопатия) или стоматологическими нарушениями (раннее выпадение молочных зубов или нарушение роста зубов).

Клинические проявления этого заболевания значительно варьируют по тяжести. В некоторых случаях заболевание протекает настолько тяжело, что наступает внутриутробная смерть плода [1, 9]. Перинатальная ГФ

практически всегда летальна в раннем возрасте, причиной смерти в 50% случаев является дыхательная недостаточность. При младенческой форме ГФ скелетные нарушения и поражение других систем органов проявляются вскоре после рождения. Наиболее распространённые клинические признаки и симптомы ГФ приведены в табл. 1 [19, 32].

Скелетные проявления ГФ

Рахитоподобная деформация скелета и гипоминерализация являются отличительными чертами перинатальной и младенческих форм ГФ. Причиной смерти в раннем возрасте, является развитие легочной и дыхательной недостаточности на фоне глубокой гипоминерализации костей скелета, приводящей к порокам развития грудной клетки и гипоплазии лёгких [31]. Из-за уменьшения размера деформированной грудной клетки некоторым пациентам требуется продолжительная вспомогательная вентиляция лёгких. [23]. При перинатальной форме ГФ уже при рождении отмечают укорочение и деформацию конечностей. Из локтевой или малоберцовой кости могут выступать костно-хрящевые шпоры, прорывая при этом кожу. Скелетные проявления у детей более старшего возраста включают утолщения в области рёберно-хрящевых сочленений (рахитические чётки), X- или O-образное искривление ног, увеличение запястий, коленей и лодыжек из-за расширенных метафизов и, иногда, изменение формы черепа (брахицефалию). Эти пациенты также могут жаловаться

Таблица 1

Клинические проявления гипофосфатазии

Перинатальная форма ГФ	Младенческая форма ГФ	Детская форма ГФ	Взрослая форма ГФ
Внутриутробная гибель плода	Рахит	Рахитоподобная болезнь	Переломы/ псевдопереломы
Гипоминерализация	Переломы	Скелетные деформации	Остеомалиция
Тяжёлые деформации грудной клетки	Лёгочная недостаточность	Нарушение заживления переломов и их рецидив	Хондрокальциноз
Деформации трубчатых костей	Недостаточное питание	Низкая минеральная плотность костной ткани	Остеоартропатия
Костно-хрящевые выросты	Медленная прибавка массы тела	Низкий рост	Псевдоподагра
Разряжение ткани в метафизах на рентгенограммах	Снижение прибавки массы тела и отставание в физическом развитии	Слабость мышц	Хроническая мышечная/костная боль
Слабая оссификация эпифизов	Гипотония	Нарушение моторики	Выпадение зубов во взрослом возрасте
Переломы	В ₆ -зависимые судороги	Хроническая мышечная/костная боль	Нарушения формирования/ прорезывания зубов
Судороги	Нефрокальциноз	Раннее выпадение зубов	
Апноэ	Гиперкальциемия/ гиперкальциурия		
	Преждевременное выпадение молочных зубов		
	Краниосиностоз		

на боль в костях и дискомфорт в суставах (скованность, припухлость) [31]. В более старшем возрасте проявления со стороны костей скелета представлены многократными переломами, наблюдаются стрессовые переломы плюсневых костей, псевдопереломы, плохо заживающие переломы, требующие хирургического вмешательства, нетрудоспособность, хондрокальциноз и сильная хроническая боль [19, 26].

Рентгенографические признаки гипофосфатазии

У пациентов с ГФ наблюдаются характерные рентгенографические нарушения, включающие костно-хрящевые выросты, искривление и укорочение трубчатых костей. Может наблюдаться расширение зон роста, неровность временной зоны кальцификации и расширение метафизов с зонами от разражения (просветление на рентгенограмме) до остеосклероза. Дефекты, описанные как «языки» просветления на рентгенограмме, которые проецируются от зон роста в метафизы, помогают отличить ГФ от других причин рахита и/или метафизарной остеодисплазии. Последствиями этих нарушений могут быть низкий рост и переломы трубчатых костей. У некоторых пациентов могут выявляться такие рентгенологические явления, как хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра. Части позвонков или целые позвонки кажутся отсутствующими, из-за недостаточной минерализации [18, 31].

Остеопения и сниженная минеральная плотность костной ткани (МПКТ) могут быть обнаружены на снимках двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). МПКТ может временно восстановиться в подростковом возрасте, но прогрессивно снизиться вновь у взрослых [9, 26].

Полиорганные осложнения ГФ

Наряду с грубыми дефектами костей скелета, наблюдаемыми у пациентов с ГФ, дефицит ЩФ и накопление его субстратов приводят к целому спектру полиорганных осложнений. У выживших новорождённых могут наблюдаться периодическое апноэ, V_6 -зависимые судороги, необъяснимая лихорадка, миелофтизная анемия, внутричерепное кровоизлияние, гипервозбудимость [31].

Неврологические проявления ГФ

Одним из самых ранних и тяжелых симптомов ГФ являются судороги новорождённых, возникающие из-за подъема внеклеточного уровня ПЛФ и последующего дефицита пиридоксала в центральной нервной системе [5, 20]. В некоторых случаях эпилептические приступы могут быть первым и единственным симптомом ГФ, а патология костной ткани выявляется позже. Пиридоксин-зависимые судороги — плохой прогностический признак. У пациентов с ГФ может наблюдаться «функциональный» краниосиностоз в результате раннего сращения швов черепа из-за синостоза мягких тканей. Мембранозные кости черепа могут быть минерализованы только в их центрах, так что области неосифицированного свода черепа создают иллюзию расхождения швов, хотя они функционально закрыты. Если ребёнок переживает младенческий возраст, то «функциональный» краниосиностоз переходит в истинный. Краниосиностоз может сопровождаться повышенным внутричерепным давлением и отеком диска зрительного нерва, что может потребовать оперативного лечения [8, 31].

Патология почек

У некоторых пациентов с ГФ, особенно младенцев в раннем возрасте, патология костной ткани может выглядеть менее тяжелой, чем биохимические и другие системные нарушения. Низкая активность ЩФ в костном матриксе нарушает формирование кристаллов гидроксиапатита, что приводит к снижению потребления кальция костью, к гиперкальциемии и гиперкальциурии [3, 11, 17]. Гиперкальциемия может вызывать такие симптомы, как мышечная гипотония, апноэ, анорексия, рвота, полидипсия, полиурия, дегидратация, запоры и нефрокальциноз. Взрослые пациенты с ГФ также могут иметь почечные нарушения [3].

Мышечные проявления

Непрогрессирующая миопатия является одним из проявлений заболевания, поэтому у некоторых детей с ГФ наблюдается медленная «утинная» (ковыляющая) походка [31].

Seshia S.S. с соавторами считают, что непрогрессирующая проксимальная миопатия может быть важным ранним признаком ГФ [24]. Это проявление ГФ сложно объяснить, возможно, оно возникает в результате подъёма уровня пирофосфата, который подавляет мышечную активность. У взрослых пациентов также может наблюдаться нарушение походки, но оно связано с отложением пирофосфата кальция дигидрата (ПФКД) и развитием псевдоподагры и/или обызвествляющего периартрита.

Проявления со стороны челюстно-лицевой системы

Для ГФ характерны проблемы, связанные с формированием зубов у детей, подростков и взрослых. У некоторых больных это может быть единственным проявлением болезни и описывается как одонтогипофосфатазия.

Преждевременное выпадение молочных зубов (до 5 лет) происходит из-за аплазии/гипоплазии или дисплазии цементного вещества зуба с минимальной резорбцией корней. Рентгенологически выявляются увеличенные камеры пульпы зубов и корневые каналы — зубы в виде «раковины». В первую очередь обычно теряются резцы, но иногда происходит почти полное разрушение зубочелюстной системы. Также наблюдается истёртость альвеолярных отростков, особенно в передней части нижней челюсти [16, 22].

Лабораторная диагностика

Низкий уровень активности фермента ЩФ — ключевой маркёр ГФ. Важно отметить, что нормальные значения уровня активности ЩФ зависят от возраста [25]. При обследовании пациентов врач должен убедиться, что в результатах лабораторных исследований приведены возрастзависимые верхняя и нижняя границы ЩФ (табл. 2).

ГФ может быть подтверждена, если выявлены низкая активность ЩФ и повышенные уровни субстратов ЩФ (НПФ, ПЛФ и ФЭА). Наиболее специфичным маркёром ГФ является повышение концентрации ПЛФ в плазме, у пациентов его концентрация в 5–100 раз превышает верхнюю границу нормы. Повышение ФЭА в моче также даёт основания предполагать наличие ГФ, но этот маркёр обладает низкой чувствительностью и повышается не у всех больных с ГФ [2, 32].

Поскольку необходимо исключить другие причины рахита, следует проводить и другие лабораторные исследования. Главными показателями являются уровни кальция, фосфора, 25-гидрокси-витамина D и паратиреоидного гормона (ПТГ). В общем случае у пациентов с ГФ могут наблюдаться нормальные уровни 25-гидрокси-витамина D и ПТГ, хотя у некоторых уровень ПТГ может быть низким при выраженной гиперкальциемии. Другие лабораторные показатели, такие, как уровень билирубина в сыворотке крови, активности аспаратат-аминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы и альдолазы, при ГФ обычно остаются в пределах нормы.

Методы ДНК-диагностики применяются для окончательной верификации диагноза и в случаях, когда биохимические изменения не позволяют однозначно установить диагноз. Частых мутаций в гене не описано,

рекомендуется проведение полного анализа гена *ALPL* методом прямого секвенирования [31].

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика ГФ не представляет затруднений. Диагноз ставится на основании клинической картины, результатов рентгенологических исследований и лабораторных данных. В дифференциально-диагностический поиск необходимо включать, прежде всего, другие заболевания, протекающие с рахитом и/или остеомалацией — рахит вследствие дефицита витамина D, гипофосфатемический рахит, почечную остеодистрофию, клейдокраниальную дисплазию и идиопатический ювенильный остеопороз. Переломы и костные деформации, выявленные внутриутробно, требуют исключения несовершенного остеогенеза, кампомелической дисплазии (табл. 3).

Лечение

На сегодняшний день единственным патогенетическим методом лечения ГФ является ферментная заместительная терапия (ФЗТ) асфатазой альфа. Асфатаза альфа — рекомбинантная ЩФ человека [15, 30, 32].

Эффективность применения ФЗТ была продемонстрирована в ряде исследований. В многоцентровом открытом исследовании приняло участие 11 детей (в возрасте менее 36 мес.). Проводились подкожные инъекции асфатазы альфа в дозе 1–3 мг/кг 3 раза в неделю в течение 6 и 12 мес. Первичными конечными точками оценки являлись безопасность и переносимость препарата, и выраженность рахита. Из 11 пациентов 10 до конца прошли 6-месячный курс лечения и 9 — 12-ме-

Таблица 2

Активность щелочной фосфатазы в зависимости от возраста

Возраст	Подозрение на ГФ (Е/л)	Норма (Е/л)
<1 мес.	0–60	60–320
1–11 мес.	0–70	70–350
1–3 года	0–125	125–320
4–6 лет	0–150	150–370
7–9 лет	0–150	150–440
10–11 лет (М)	0–150	150–470
10–11 лет (Ж)	0–150	150–530
12–13 лет (М)	0–160	160–500
12–13 лет (Ж)	0–110	110–525
14–15 лет (М)	0–130	130–530
14–15 лет (Ж)	0–55	55–305
16–19 лет (М)	0–60	60–270
16–19 лет (Ж)	0–40	40–120
>19 лет	0–40	40–120

Примечание. Данные с сайта: ARUP Laboratories website [http://ltd.aruplab.com/ tests/pub/0021020](http://ltd.aruplab.com/tests/pub/0021020)

сячный [32]. Для определения степени выраженности рахитоподобных изменений скелета применялась 7-балльная шкала оценки рентгенографических изменений при рахите (RGI-C). Пациент со средней оценкой RGI-C в +2 или более по заключению трёх независимых рентгенологов, считался ответившим на лечение. У одного пациента излечение костей стало очевидным уже на 3-й неделе исследований и описывалось как экстраординарное на 24-й. У 9 из 10 пациентов, прошедших 6-месячный курс лечения, оценка RGI-C возросла с исходного уровня 55 до 100 (90%; 95% доверительный интервал [ДИ]), а у 8 из 9 пациентов, завершивших 48-недельный период лечения, эта оценка улучшилась от 52 до 100 (89%; 95% ДИ,) до соответствия критерию ответа на лечение. У одного пациента, несмотря на несоответствие критерию «ответившего», тем не менее было зафиксировано улучшение минерализации через 48 недель. Перед началом исследования у всех пациентов, кроме одного, имелась дыхательная недостаточность разной степени выраженности. К 48 неделе 6 из 9 пациентов самостоятельно дышали без какой-либо респираторной поддержки (по сравнению с 1 из 11 на исходном уровне), один получал дополнительный кислород через носовую канюлю, один находился на искусственной вентиляции лёгких только ночью, и один по-прежнему находился на полной искусственной вентиляции лёгких [4].

Возникшие во время лечения нежелательные явления (ВВЛНЯ) являлись в целом несерьёзными (148,81%), лёгкими (110,60%) или умеренными (56,31%) по выраженности и расценивались как не связанные с терапией асфотазой альфа (110,60%). Связанные с проводимым лечением нежелательные реакции главным образом состояли из инфузионных и инъекционных реакций и реакций в месте введения; все они являлись лёгкими и умеренными по выраженности и несерьёзными. Серьёзные нежелательные явления (СНЯ) (34,19%), в целом, соответствовали проявлениям и осложнениям основного заболевания ГФ и были сочтены не связанными с лечением [32].

На фоне терапии наблюдалось снижение уровней субстратов ЩФ — НПФ и ПЛФ. Наблюдался подъём уровня ПТГ в сыворотке несмотря на это, ни у одного из

пациентов не возникла симптоматическая гипокальциемия, и не проявился ни один из признаков синдрома «голодных костей».

В 2014 г. были представлены результаты продолжения данного исследования [33]. Эффективность асфотазы альфа оценивалась на 10 больных. 3-летняя общая выживаемость составила 90%. Помимо шкалы RGI-C изменения в скелете оценивались по 10-балльной шкале тяжести рахита RSS (rickets severity scale). Для 8 из 10 пациентов изменения медианы RGI-C составило +2,50 ($p = 0,008$) м; медианы RSS -6,25 ($p = 0,016$). На момент включения в исследования 8 пациентам из 10 требовалась кислородная поддержка, спустя 3,5 года кислородная поддержка была необходима только одному пациенту.

Для оценки тяжести заболевания и перспектив пациентов без патогенетического лечения проведено ретроспективное исследование естественного течения болезни у пациентов с перинатальной и инфантильной формами ГФ. Из 48 включенных в исследование пациентов на момент сбора данных 73% (35/48) умерло, большинство из них — 58% — на первом году жизни. Медиана выживаемости составила 8,9 мес. У пациентов отмечались деформация грудной клетки (91%), задержка развития (76%), краниосиностоз (61%) и нефрокальциноз (52%) [33].

Симптоматическое лечение

Назначение диеты с низким содержанием кальция в сочетании с гидратацией, терапией диуретиками или глюкокортикоидами рекомендуется пациентам с выраженной гиперкальциемией. При ГФ следует избегать традиционных подходов к лечению рахита и остеомалации — применения витамина D и минеральных пищевых добавок, кроме случаев, если концентрация кальция, нФ и метаболитов витамина D в плазме снижена. У пациентов с ГФ избыток витамина D может спровоцировать или усилить гиперкальциемию и гиперкальциурию. Mohn et al. привели описание 11-месячного ребёнка с ГФ, у которого на фоне применения добавок с кальцием и витамином D в высоких дозах развились

Таблица 3

Дифференциальная диагностика гипофосфатазии

Заболевание	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфат диабет	Несовершенный остеогенез
ЩФ в крови	↓	↑	↑	Норма
Пиридоксальфосфат в крови	↑	↓	↓	Норма
Фосфоэтаноламин в моче	↑	↓	↓	Норма
Са/Р	↑ или норма	↓	↓	Норма
Паратгормон	↓ или норма	↑	↑	Норма
Витамин D	Норма	↓	↑	Норма

нарушение роста и развития, нефрокальциноз, и нарушилась минерализация костей [17].

Заживление переломов у пациентов с ГФ часто нарушено и в некоторых случаях необходимы хирургические вмешательства. Из-за выраженной гипоминерализации костей применение хирургической фиксации переломов должно проводиться с осторожностью и только опытными хирургами-ортопедами. Большинство пациентов нуждается в применении кресел-каталок, ходунков, тростей и/или ортезов.

В целях коррекции дефицита ЩФ предпринимались попытки переливания ЩФ плазмы от пациентов с болезнью Педжета [30]. На рентгенограммах и было заметно некоторое улучшение минерализации метафизов и отсутствовали признаки утяжеления рахита, однако для лечения ранней формы ГФ данный подход не продемонстрировал долговременной пользы. У младенцев с ГФ также были предприняты попытки трансплантации клеток костной ткани и костного мозга, без существенного эффекта [6, 28].

Сообщалось о потенциальной пользе применения терипаратида, рекомбинантной формы паратиреоидного гормона (ПТГ), у нескольких взрослых пациентов с ГФ [29]. Результаты этих исследований противоречивы. Whyte с соавторами показали, что у 56-летнего взрослого пациента с ГФ через 6 недель лечения терипаратидом наблюдалось заживление перелома, ослабление боли, повышение активности ЩФ, и снижение уровней субстратов и улучшение минерализации костей [29]. В другом исследовании сообщалось, что лечение ПТГ не дало пользы с точки зрения улучшения показателей минеральной плотности костной ткани или сывороточных уровней ЩФ. Более того, лечение было прервано по причине усиления костной боли [14]. Таким образом, с учётом этих случаев с различными исходами, нельзя составить окончательное мнение касательно применения терипаратида у пациентов с ГФ. Терипаратид не должен применяться у детей и у молодых взрослых пациентов из-за повышенного риска развития остеосаркомы.

У пациентов с ГФ следует избегать применения бисфосфонатов, синтетических аналогов неорганического пирофосфата [10]. Deeb et al. применяли бисфосфонат для лечения пациента с младенческой формой ГФ. Препарат не оказал положительного влияния ни на кости скелета, ни на течение заболевания у пациента [9]. Mornet и Nupres считают, что лечение бисфосфонатами может оказаться своего рода «подбрасыванием дров в костёр». У взрослых с ГФ и остеомалацией, получавших лечение бисфосфонатами, были описаны латеральные подвертнутые псевдопереломы бедренной кости [26].

Поскольку ГФ относится к числу «ультраредких» тяжёлых заболеваний, требующих привлечения экспертов высокого уровня, в нашей стране целесообразно формирование структуры экспертных центров, осуществляющих диагностику, лечение и профилактику дан-

ного заболевания. Центры должны располагать возможностями современного симптоматического и патогенетического лечения ГФ. Диагностические центры должны предоставлятьотягощённым семьям возможности пренатальной и преимплантационной диагностики заболевания.

Список литературы

1. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. — М., 2006. — 336 с.
2. Отрошенко Е.С., Васьурин Т.В., Цыгин А.Н. Случай диагностики наследственной гипофосфатазии // Педиатрическая фармакология выпуск. — 2009. — Т. 6. — С. 88—89.
3. Auran A., Alon U.S. Resolution of medullary nephrocalcinosis in children with metabolic bone disorders // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 1143—1145.
4. Barcia J.P., Strife C.F., Langman C.B. Infantile hypophosphatasia: treatment options to control hypercalcemia, hypercalciuria, and chronic bone demineralization // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 130. — P. 825—828.
5. Baumgartner-Sigl S., Haberlandt E., Mumm S. et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene // *Bone.* — 2007. — Vol. 40(6). — P. 1655—1661.
6. Cahill R.A., Wenkert D., Perlman S.A. et al. Infantile hypophosphatasia: transplantation therapy trial using bone fragments and cultured osteoblasts // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92(8). — P. 2923—2930.
7. Chown B. Renal rickets and dwarfism: A pituitary disease // *Brit. J. Surg.* — 1936. — Vol. 23(19). — P. 552—566.
8. Collmann H., Mornet E., Gattenlohner S. et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia // *Childs Nerv. Syst.* — 2009. — Vol. 25(2). — P. 217—223.
9. Deeb A.A., Bruce S.N., Morris A.A., Cheetham T.D. Infantile hypophosphatasia: disappointing results of treatment // *Acta Paediatr.* — 2000. — Vol. 89(6). — P. 730—733.
10. Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice // *Mayo Clin. Proc.* — 2008. — Vol. 83(9). — P. 1032—1045.
11. Eade A.W.T., Swannell A.J., Williamson N. Pyrophosphate arthropathy in hypophosphatasia // *Ann. Rheum. Dis.* — 1971. — Vol. 40(2). — P. 164—170.
12. Fraser D. Hypophosphatasia // *Am. J. Med.* — 1957. — Vol. 22(5). — P. 730—746.
13. Greenberg C.R., Evans J.A., McKendry-Smith S. et al. Infantile Hypophosphatasia: Localization within Chromosome Region 1p36.1-34 and Prenatal Diagnosis Using Linked DNA Markers // *Am. J. Hum. Genet.* — 1990. — Vol. 46(2). — P. 2186—2193.
14. Laroche M. Failure of teriparatide in treatment of bone complications of adult hypophosphatasia // *Calcif. Tissue Int.* — 2012. — Vol. 90(3). — P. 250.
15. McKee M.D., Nakano Y., Masica D.L. et al. Enzyme Replacement Therapy Prevents Dental Defects in a Model of Hypophosphatasia // *J. Dent. Res.* — 2011. — Vol. 90(4). — P. 470—476.
16. Millan J.L., Narisawa S., Lemire I. et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia // *J. Bone Miner. Res.* — 2008. — Vol. 23(6). — P. 777—787.
17. Mohn A., DeLeonibus C., de Giorgis T. et al. Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment // *Acta Paediatr.* — 2011. — Vol. 100(7). — P. 43—46.

18. Mornet E., Nunes M.E. Hypophosphatasia. — Seattle, WA: University of Washington; 2007. Mornet E. Hypophosphatasia // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. — 2008. — Vol. 22. — P. 113–127.
19. Mornet E. Hypophosphatasia // Orphanet J. Rare Dis. — 2007. — Vol. 2. — P. 40.
20. Nunes M.L., Mugnol F., Bica I., Fiori R.M. Pyridoxine-Dependent Seizures Associated With Hypophosphatasia in a Newborn // J. Child. Neurol. — 2002. — Vol. 17(3). — P. 222–224.
21. Rathbun J.C. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly // Am. J. Dis. Child. — 1948. — Vol. 75(6). — P. 822–831.
22. Reibel A., Maniere M.-C., Clauss F. et al. Oro-dental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia // Orphanet J. Rare Dis. — 2009. — Vol. 4. — P. 6.
23. Rodriguez E., Bober M., Davey L. et al. Respiratory Mechanics in an Infant With Perinatal Lethal Hypophosphatasia Treated With Human Recombinant Enzyme Replacement Therapy // Pediatric Pulmonology — 2012. — Vol. 47(9). — P. 917–922.
24. Seshia S.S., Derbyshire G., Haworth J.C., Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia // Arch. Dis. Child. — 1990. — Vol. 65(1). — P. 130–131.
25. Styne D. Pediatric Endocrinology: Laboratory Values. — Lippincott Williams & Wilkins, 2004. — P. 347.
26. Sutton R., Mumm S., Coburn S.P. et al. Atypical Femoral Fractures During Bisphosphonate Exposure In Adult Hypophosphatasia // J. Bone Miner. Res. — 2012. — Vol. 27(5). — P. 987–994.
27. Terkeltaub R. Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2001. — Vol. 281(1). — P. 1–11.
28. Whyte M.P., Kurtzberg J., McAlister W.H. et al. Marrow cell transplantation for infantile hypophosphatasia // J. Bone Miner. Res. — 2003. — Vol. 18(4). — P. 624–636.
29. Whyte M.P., Mumm S., Deal C. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92(4). — P. 1203–1208.
30. Whyte M.P., Valdes R., Jr., Ryan L.M., McAlister W.H. Infantile hypophosphatasia: enzyme replacement therapy by intravenous infusion of alkaline phosphatase-rich plasma from patients with Paget bone disease // J. Pediatr. — 1982. — Vol. 101(3). — P. 379–386.
31. Whyte M.P. Hypophosphatasia // Glorieux F.H., Pettifor J.M., Juppner H., editors. Pediatric Bone; Biology and Diseases. 2nd ed. — London, UK: Academic Press, 2012.
32. Whyte M., Greenberg CR, Salman NJ et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 366(10). — P. 904–913.
33. Whyte M.P., Simmons J.H., Bishop N. et al. Asfotase alfa: sustained efficacy and tolerability in infants and young children with life-threatening hypophosphatasia. Poster presented at the 2014 // Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, Vancouver, B.C., Canada. — 2014. — May 4. — Abstract 752396.

Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hypophosphatasia

Belova N.A.¹, Buchinskaya N.V.², Zakharova E.Ju.³, Kalinichenko N.Ju.⁴, Kenis V.M.⁵, Kutsev S.I.³, Melchenko E.V.⁵, Mikhailova L.K.⁷, Tiulpakov A.N.⁴, Riabykh S.O.⁶

¹ — Centre of inborn pathology Global Medical Systems Clinics and Hospitals

² — Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

³ — Federal State Budgetary Scientific Institution Research Centre for Medical Genetics

⁴ — Federal State Budgetary Institution «Endocrinology Research Centre», Moscow

⁵ — Federal State Budgetary Institution «Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics n. a. G.I. Turner»

⁶ — Federal State Budgetary Institution «Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of Ministry of Health, the Russian Federation

⁷ — Federal State Budgetary Institution Central Institute of Traumatology and Orthopaedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia

Hypophosphatasia (HPP) is rare inborn error of metabolism caused by absent or virtually absent alkaline phosphatase (ALP) enzyme activity. HPP involves congenital profound skeletal hypomineralization leading to rickets or osteomalacia. The effective enzyme replacement therapy (ERT) for HPP was developed during last years. The guideline for diagnosis and management of patients with HPP was elaborated by Russian panel of experts. The guideline includes the current classification, the description of specific mechanisms of pathogenesis and the diagnostic algorithm of HPP. The recommendations for optimal supportive care as well as the first results of ERT for HPP were presented in this guideline.

Key words: hypophosphatasia, inborn error of metabolism, clinical guideline