

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛ) ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ
С ГИПОФОСФАТАЗИЕЙ**

Москва | 2015



Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике 21 октября 2014 года и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России, д.м.н. Куцевым С.И

I. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Федеральные клинические рекомендации (Протокол) по оказанию медицинской помощи пациентам «Гипофосфатазия» (далее Протокол) предназначены для применения в системе здравоохранения Российской Федерации.

II. НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

При составлении клинических рекомендаций использованы следующие документы:

- Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная Организация Здравоохранения, 1994).
- Номенклатура медицинских услуг (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2011 г.).
- ГОСТ Р 56034-2014.

III. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Рекомендации «Гипофосфатазия» разработаны **коллективом авторов:**

Автор	Место работы, звание, должность
Куцев С.И.	д.м.н, главный внештатный специалист по медицинской генетике МЗ РФ, зам. директора ФГБУ МГНЦ РАМН
Захарова Е.Ю.	д.м.н, проф. кафедры медицинской генетики РМАПО, зав. лаб. НБО ФГБУ МГНЦ РАМН
Новиков П. В.	д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и врожденных заболеваний у детей “Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова”
Белова Н.А.	д.м.н., руководитель Центра врожденной патологии
Кенис В.М	д.м.н., ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера»
Мельченко Е.В.	д.м.н., ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера»
Бучинская Н. В.	к.м.н., кафедра госпитальной педиатрии, ГБОУ ВПО СПб-ГПМУ Минздрава России
Тюльпаков А.Н.	д.м.н., ФГБУ Эндокринологический научный центр РАМН
Калинченко Н.Ю.	к.м.н., ФГБУ Эндокринологический научный центр РАМН
Рябых С.О.	д.м.н., зав.лаб. патологии осевого скелета и нейрохирургии, РНЦ ВТО им.акад. Г.А. Илизарова
Михайлова Л.К.	д.м.н., ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им.Н.Н. Приорова

Рекомендации «Гипофосфатазия» разработаны для решения следующих задач:

- определение спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых больным с гипофосфатазией;
- установление единых требований к порядку диагностики и лечения больных с гипофосфатазией;
- определение алгоритмов диагностики и лечения ГФ;
- осуществление контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинском учреждении в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящих рекомендациях следующие методы для оценки качества и силы доказательств Консенсус экспертов;

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации	Качество доказательства
IA. Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство*	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
IB. Сильная рекомендация. Доказательство умеренное	Данные рандомизированных контролируемых исследований с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные) или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.

<p>1С. Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства</p>	<p>Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.</p>
<p>2А. Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества</p>	<p>Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме.</p> <p>Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.</p>
<p>2В. Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства</p>	<p>Данные рандомизированных контролируемых исследований с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме.</p> <p>Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.</p>
<p>2С. Слабая рекомендация. Доказательство низкого качества</p>	<p>Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.</p>

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное соответствует уровню доказательности.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для составления рекомендаций явился поиск в электронных базах данных PubMed и Medline. Данные клинические рекомендации подготовлены на основании международных клинических рекомендаций о диагностике и тактике ведения ГФ, разработанных группой экспертов по ГФ, а также обзора публикаций клинических исследований. Глубина поиска составила 5 лет.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points-GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

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

Основные рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

Высокотехнологичная помощь больным с ГФ предусматривает наличие подготовленного врача в области диагностики и лечения больных с ГФ со знанием побочных эффектов терапии и методов их коррекции, подготовленного среднего медицинского персонала, возможность выполнения контрольных тестов, технологии вспомогательной терапии.

ГФ относятся 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.

Список основной литературы:

1. Mornet E. Hypophosphatasia. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2008;22(1):113-127
2. Whyte M, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. N Engl J Med. 2012;366(10):904-913
3. Barcia J P, Strife C F, Langman CB. Infantile hypophosphatasia: treatment options to control hypercalcemia, hypercalciuria, and chronic bone demineralization. J Pediatr. 1997;130(5):825-828
4. Rodriquez 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;47(9):917-922
5. Mornet E. Hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:40
6. Styne D. Pediatric Endocrinology: Laboratory Values. Lippincott Williams & Wilkins. 2004:347
7. Collmann H, Mornet E, Gattenlohner S, et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. Childs Nerv Syst. 2009;25(2):217-223
8. 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;100(7):43-46
9. Millan JL, Narisawa S, Lemire I, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. J Bone Miner Res. 2008;23(6):777-787
10. McKee MD, Nakano Y, Masica DL, et al. Enzyme Replacement Therapy Prevents Dental Defects in a Model of Hypophosphatasia. J Dent Res. 2011;90(4):470-476

11. Whyte M P, Valdes R, Jr., Ryan LM, McAlister WH. Infantile hypophosphatasia: enzyme replacement therapy by intravenous infusion of alkaline phosphatase-rich plasma from patients with Paget bone disease. *J Pediatr.* 1982;101(3):379-386
12. Whyte M P, Kurtzberg J, McAlister WH, et al. Marrow cell transplantation for infantile hypophosphatasia. *J Bone Miner Res.* 2003;18(4):624-636
13. Laroche M. Failure of teriparatide in treatment of bone complications of adult hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(3):250
14. Deeb AA, Bruce SN, Morris AA, Cheetham TD. Infantile hypophosphatasia: disappointing results of treatment. *Acta Paediatr.* 2000;89(6):730-733

IV. ВЕДЕНИЕ ПРОТОКОЛА

Ведение Протокола осуществляется в следующих лечебных учреждениях: ФГБУ Российская Детская клиническая больница, ФГБУ Эндокринологический научный центр, ФГБУ Научный центр здоровья детей и подростков, ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера», РНЦ ВТО им. акад. Г.А. Илизарова, ГБУЗ Морозовская Детская городская больница. **Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова**

V. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФ) - прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ), который возникает из-за мутации в гене, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы (НТИЩФ). Начало заболевания возможно в любой момент от внутриутробного до взрослого возраста, а его тяжесть лежит в диапазоне от внутриутробной смерти до длительной нетрудоспособности (инвалидности) во взрослом состоянии.

КОД ПО МКБ-10 : E83.39

ОМIM: 146300, 241510, 241500, 146300

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ГФ - наследственное нарушение метаболизма костной ткани, вызванное мутациями гена *ALPL*, кодирующего фермент НТИЩФ. Ген *ALPL* картирован на 1 хромосоме 1p36.12. ГФ наследуется либо аутосомно-рецессивному (чаще), либо аутосомно-доминантному типу наследования. НТИЩФ обладает значительным влиянием на процесс минерализации костей путем преципитации кальция и неорганического фосфата (нФ) в виде кристаллов гидроксиапатита в везикулах костного матрикса. Дефицит активности НТИЩФ приводит к гипоминерализации, обширным нарушениям со стороны костей скелета и другим полиорганным осложнениям.

Дефицит НТИЩФ приводит к внеклеточному накоплению нескольких фосфорилированных субстратов НТИЩФ. Один из субстратов, неорганический пирофосфат (НПФ), ингибирует минерализацию костей путем блокирования формирования кристаллов гидроксиапатита. Другие субстраты НТИЩФ, уровни которых тоже поднимаются у пациентов с ГФ, включают пиридоксаль-5'-фосфат (ПЛФ), основную циркулирующую форму витамина В6, и фосфоэтанолламин (ФЭА). НТИЩФ гидролизует ПЛФ, позволяя пиридоксалью проникнуть через гематоэнцефалический барьер, после чего он восстанавливается в ПЛФ. ПЛФ играет важную роль как кофермент декарбоксилазы глутаминовой кислоты, фермента, отвечающего за синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Накопление ПЛФ в системном кровотоке вызывает дефицит витамина В6 в центральной нервной системе, что может привести к судорогам. НПФ состоит из двух молекул неорганического фосфата (нФ), соединенных гидролизуемой высокоэнергетической эфирной связью. Дефицит НТИЩФ ведет к внеклеточному накоплению НПФ и снижению уровня нФ и, блокирует таким образом отложения гидроксиапатита. Дополнительно было установлено, что следующие вещества выступают важными регуляторами внеклеточного обмена НПФ и нФ: плазматический мембранный гликопротеин (РС-1), вырабатывающий НПФ из дезоксинуклеотидтрифосфатов (дНТФ), трансмембранный транспортный поверхностный белок ANKH, человеческий гомолог мышинового белка прогрессирующего анкилоза (Ank), который обеспечивает выход НПФ из клетки, и остеопонтин, который также выступает как ингибитор минерализации костной ткани. Кроме того, экспрессия остеопонтина индуцируется внеклеточным НПФ. Таким образом, нарушение функции НТИЩФ влечет за собой масштабные последствия для нормального формирования и минерализации кости.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Клиническая классификация ГФ основывается на времени дебюта заболевания. Выделяют перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении), младенческую (младше 6 месяцев), детскую (6 месяцев – 18 лет) и взрослую (старше 18 лет) формы. Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию, при которой наблюдаются проявления только со стороны зубов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Наиболее тяжелые случаи наблюдаются при дебюте заболевания у плода и в младенчестве, и в таких ситуациях смертность может составлять до 50%. ГФ является редкой болезнью и пациентам могут ставиться ошибочные диагнозы, такие как, например, несовершенный остеогенез. Дифференцирующей биохимической чертой ГФ является низкая активность щелочной фосфатазы. Диагноз ГФ должен быть заподозрен у любого пациента со сниженной активностью ЩФ, особенно в сочетании со скелетными проявлениями или неврологическими (судороги, краниосиностоз), почечными (гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз), мышечными (миопатия) или стоматологическими патологиями (раннее выпадение молочных зубов или нарушение роста зубов).

Клинические проявления этого заболевания значительно варьируют по тяжести проявле-

ния симптомов. В некоторых случаях заболевание протекает настолько тяжело, что наступает внутриутробная смерть плода. Перинатальная ГФ без своевременно оказанной помощи практически всегда летальна. Около 50% младенцев с диагнозом ГФ погибают вследствие дыхательной недостаточности. У других пациентов скелетные нарушения и/или серьезные осложнения в различных органах проявляются при рождении, вскоре после рождения или позже в течение жизни и могут нести с собой значительное функциональное и качественное бремя для пациентов с этим заболеванием. Наиболее распространенные клинические признаки и симптомы приведены в таблице.

Перинатальная форма ГФ	Инфантильная форма ГФ	Детская форма ГФ	Взрослая форма ГФ
Мертвый плод	Рахит	Рахитоподобная болезнь	Переломы/ псевдопереломы
Гипоминерализация	Переломы	Скелетные деформации	Остеомаляция
Тяжелые деформации грудной клетки	Легочная 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
Рентгенологическое разряжение ткани в метафизах	Снижение прибавки массы тела и отставание в физическом развитии	Слабость мышц	Хроническая мышечная/костная боль
Слабая оссификация эпифизов	Гипотония	Нарушение развития моторики	Выпадение зубов во взрослом возрасте
Переломы	В6-зависимые судороги	Хроническая мышечная/костная боль	Нарушения формирования/прорезывания зубов
Судороги	Нефрокальциноз	Раннее выпадение зубов	
Апноэ	Гиперкальциемия/ гиперкальциурия		
	Преждевременное выпадение молочных зубов		
	Краниосиностоз		

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Скелетные проявления ГФ

Смертность в раннем возрасте, когда заболевание проявилось в возрасте до 6 месяцев, обычно наступает в результате глубокой гипоминерализации костей скелета, которая ведет к порокам развития грудной клетки, гипоплазии легких, прогрессирующей деминерализации,

легочной и дыхательной недостаточности. Рахитоподобная деформация скелета и гипоминерализация являются отличительными чертами перинатальной и младенческих форм ГФ. Из-за небольшого размера рахитичной грудной клетки может потребоваться продолжительная вспомогательная вентиляция легких и дыхательная поддержка. В недавно выполненном исследовании легочной механики у новорожденных с торакальными нарушениями ГФ при рождении было обнаружено, что дыхательная работа у них преимущественно осуществляется смещением живота, а не грудной клетки. У тяжело пораженных младенцев уже при рождении конечности могут быть укорочены и деформированы. Кроме того, из локтевой или малоберцовой кости могут выступать костно-хрящевые шпоры, прорывая при этом кожу. Скелетные проявления у детей более старшего возраста могут включать утолщения в области реберно-хрящевых сочленений (рахитические четки), X- или O-образное искривление ног, увеличение запястий, коленей и лодыжек из-за расширенных метафизов и, иногда, брахицефалические черепа. Эти пациенты также могут жаловаться на боль в костях и дискомфорт в суставах (скованность, припухлость). У более старших пациентов проявления со стороны костей скелета могут включать многократные переломы, особенно стрессовые переломы плюсневых костей, псевдопереломы, плохо заживающие переломы, требующие хирургического вмешательства, нетрудоспособность, хондрокальциноз и сильную хроническую боль.

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 разряжения (просветление на рентгенограмме) до остеосклероза. Дефекты, описанные как “языки” просветления на рентгенограмме, которые проецируются от зон роста в метафизы, могут помочь отличить ГФ от других причин рахита и/или метафизарной остеодисплазии. Как было отмечено, последствием этих нарушений может являться низкий рост и переломы трубчатых костей. У некоторых пациентов могут выявляться такие рентгенологические явления, как хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра.

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 во взрослом состоянии.

Полиорганные осложнения гипофосфатазии

Наряду с грубыми дефектами костей скелета, наблюдаемыми у пациентов с ГФ, дефицит НТИ-ЩФ и накопление его субстратов приводит к целому спектру полиорганных осложнений. У выживших новорожденных могут наблюдаться периодическое апноэ с цианозом и брадикардией, В6-зависимые судороги, необъяснимая лихорадка, миелофтизная анемия, внутричерепное кровоизлияние, раздражительность и пронзительный плач.

Неврологические проявления

Одним из самых ранних и тяжелейших симптомов болезни являются судороги новорожденных, возникающие из-за подъема внеклеточного уровня ПЛФ и последующего дефицита пиридоксала в центральной нервной системе. Изредка у пациентов судороги возникают первыми, еще до того, как заболевание костей скелета становится очевидно. Пиридоксин-зависимые судороги, развившиеся у новорожденного, являются плохим прогностическим признаком. Пациенты с ГФ также могут демонстрировать “функциональный” краниосиностоз как результат раннего сращения швов черепа из-за синостоза мягких тканей. В перинатальном периоде перепончатые кости могут кальцифицироваться от центра, создавая впечатление своей разделенности, тогда как на самом деле они оказываются функционально закрытыми. Краниосиностоз может сопровождаться повышенным внутричерепным давлением и отеком диска зрительного нерва, что может потребовать оперативного лечения.

Почечные проявления

У некоторых пациентов с ГФ, особенно у младенцев, первоначальное заболевание костной ткани может выглядеть менее тяжелым, чем биохимические и другие системные нарушения. Тогда как снижение уровня щелочной фосфатазы в костном матриксе блокирует формирование кристаллов гидроксиапатита, вытекающее из этого снижение потребления кальция костью вместе с последующей деминерализацией может привести к гиперкальциемии и гиперкальциурии. У подобных пациентов гиперкальциемия может вызывать раздражительность, апноэ, анорексию, рвоту, полидипсию, полиурию, дегидратацию, запоры, гипотонию и нефрокальциноз. Более старшие пациенты, такие как взрослые с ГФ, особенно те, у которых заболевание было диагностировано в детстве, также могут иметь почечные нарушения.

Мышечные проявления

Слабость мышц или статическая миопатия также связана с ГФ. В описании случая трех детей с ГФ, у которых наблюдались слабость мышц, скованность и боль, Seshia и коллеги предположили, что непрогрессирующая проксимальная миопатия может быть важным ранним признаком ГФ. Эти симптомы по-прежнему сложно объяснимы, но они могут возникать в результате подъема уровня пирофосфата или из-за других, пока неизвестных факторов, которые могут ингибировать мышечную функцию. Дети с ГФ могут демонстрировать непрогрессирующую «утиную» (ковыляющую) и замедленную походку.

Вследствие нарушения нормального метаболизма кальция и фосфатов может наблюдаться целый ряд других ревматологических состояний, наиболее часто у взрослых пациентов с ГФ. В частности, отложение пирофосфата кальция дигидрата (ПФКД) может привести к развитию псевдоподагры и/или обызвествляющего периартрита. Более того, у этих пациентов хондрокальциноз может быть визуализирован на рентгеновских снимках.

Проявления со стороны челюстно-лицевой системы

Для ГФ характерны проблемы, связанные с формированием зубов у детей, подростков и

взрослых. Преждевременное выпадение молочных (первичных) зубов может быть ранним признаком ГФ, причем единственным. Характерным проявлением ГФ является выпадение зубов без рассасывания корня, сопровождающееся уменьшением высоты альвеолярной кости (особенно нижней челюсти), гипоплазия цемента зуба и расширение полости пульпы зуба и корневых каналов.

При диагностике ГФ у подростков или взрослых тщательный сбор анамнеза может выявить преждевременное выпадение молочных зубов или раннее выпадение, или удаление коренных зубов. Если выпадение зубов оказывается единственным найденным признаком, оно описывается как одонтогипофосфатазия.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Низкий уровень активности фермента ЩФ является ключевым индикатором ГФ. Важно отметить, что нормальные значения уровня активности щелочной фосфатазы зависят от возраста. При обследовании пациентов лечащий врач должен убедиться, что сообщаемые лабораторией результаты отражают нормальный и аномальный уровни по возрасту конкретного пациента.

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

Данные с сайта:

ARUP Laboratories website <http://ltd.aruplab.com/tests/pub/0021020>

ГФ может быть подтверждена, если выявлена низкая активность ЩФ и повышенные уровни субстратов НТИЩФ (НПФ, ПЛФ и ФЭА). Подъем уровня ПЛФ в плазме, часто отождествляемый с витамином В6, тоже наблюдается у пациентов с ГФ, и выявить его проще. Подъем уровней ФЭА в моче также дает основания предполагать наличие ГФ, но ему не хватает чувствительности других биохимических маркеров. При выявлении низкого уровня активности щелочной фосфатазы, диагноз ГФ может быть установлен на основании клинических подо-

зрений, семейного анамнеза и рентгенологических признаков рахита (или остеомаляции у взрослых), а также по подъему уровней субстратов НТИЩФ (оценка силы рекомендации 1А). Тем не менее, поскольку необходимо исключить другие причины рахита, ряд лабораторных показателей может помочь в постановке верного диагноза. Главными среди этих показателей 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 паратиреоидного гормона (ПТГ), хотя ПТГ может быть низким у пациентов с гиперкальциемией. Гиперкальциемия, гиперкальциурия и гиперфосфатемия более распространены у младенцев с ГФ по причине нарушенного захвата кальция и нФ плохо минерализующимися костями скелета. Как ранее уже отмечалось, эти расстройства могут привести к рвоте, нефрокальцинозу и, в конечном счете, к нарушению функции почек. Иные лабораторные показатели, такие как уровень билирубина в сыворотке крови, аспартат-аминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы и альдолазы, при ГФ обычно остаются в пределах нормы.

Методы ДНК-диагностики применяются для окончательной верификации диагноза и в случае, если биохимические изменения не позволяют однозначно установить данный диагноз. Частых мутаций в гене не описано, рекомендуется проведение полного анализа гена ALPL методом прямого секвенирования.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика ГФ не представляет затруднений. Диагноз ставится на основании клинической картины, результатов рентгенологических исследований и лабораторных данных. При рассмотрении скелетной формы болезни ГФ может напоминать другие дисплазии костей скелета и патологии, протекающие с рахитом и/или остеомаляцией. Такие болезни включают рахит вследствие дефицита витамина D, гипофосфатемический рахит, почечную остео дистрофию, клейдокраниальную дисплазию и идиопатический ювенильный остеопороз. Кроме того, пренатальное ультразвуковое исследование может предположить незавершенный остеогенез, кампомелическую дисплазию или иные хондродисплазии. По этой причине для врача важно учитывать возможность ГФ, особенно у пациентов с признаками тяжелой гипоминерализации, переломами, анамнезом нарушения зубочелюстного аппарата и описанными полиорганными осложнениями.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ГФ.

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

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день единственный патогенетической терапией ГФ является фермент-заместительная терапия асфотазой альфа, специфичной рекомбинантной щелочной фосфатазой, при использовании которой было продемонстрировано улучшение по уровням субстратов НТИЩФ, НПФ и ПЛФ, улучшение с точки зрения рентгенологических признаков рахита, улучшение функции и минерализации костей у пациентов.

Многонациональное открытое исследование с участием 11 младенцев и детей (в возрасте менее 36 месяцев) с ГФ изучало 6-месячный и 12-месячный периоды лечения подкожными инъекциями асфотазы альфа в дозе 1-3 мг/кг три раза в неделю. Критерии включения в исследование: симптомы ГФ, возникшие в возрасте до 6 месяцев, низкий уровень щелочной фосфатазы, высокий уровень ПЛФ в плазме крови, рентгенологические признаки связанной с гипофосфатазией патологии костей скелета, низкая прибавка в весе, рахитическая деформация грудной клетки, дыхательная недостаточность вследствие ГФ, пиридоксин-зависимые судороги, нетравматические или плохо заживающие переломы, гиперкальциемия, краниосиностоз или нефрокальциноз. Первичными конечными точками являлись безопасность и переносимость, и излечение рахита. Из 11 пациентов 10 до конца прошли 6-месячный курс лечения и 9 – 12-месячный.

Рентгенограммы оценивались по 7-балльной последовательной шкале общего впечатления от рентгенографических изменений при рахите (RGI-C), а оценка тяжести лежала в диапазоне от тяжелого ухудшения до почти полного излечения. Ответивший на лечение определялся как пациент со средней оценкой RGI-C трех независимых рентгенологов в +2 или более, указывающей на явное излечение рахита. У одного пациента излечение костей стало очевидным уже в неделю 3 и описывалось как экстраординарное в неделю 24. У 9 из 10 пациентов, прошедших 6-месячный курс лечения, оценка RGI-C возросла с момента исходного уровня до недели 24 (90%; 95% доверительный интервал [ДИ], от 55 до 100), и у 8 из 9 пациентов, завершивших 48-недельный период лечения, эта оценка улучшилась (89%; 95% ДИ, от 52 до 100) до соответствия критерию ответа на лечение. Более того, у пациента без видимой кости на исходном уровне, не соответствовавшего критерию “ответившего”, тем не менее было зафиксировано улучшение минерализации через 48 недель.

На исходном уровне у всех пациентов, кроме одного, имелась дыхательная недостаточность в

диапазоне от прогрессирующей недостаточности до полной остановки дыхания, требующей полноценной искусственной вентиляции легких. К неделе 48 6 из 9 пациентов самостоятельно дышали обычным воздухом 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 легких только ночью, и один по-прежнему находился на полной искусственной вентиляции легких.(11)

Что касается безопасности средства, возникшие во время лечения нежелательные явления (ВВВЛНЯ) являлись в целом несерьезными (148 [81%] ВВВЛНЯ), легкими (110 [60%] ВВВЛНЯ) или умеренными (56 [31%] ВВВЛНЯ) по выраженности и расценивались как несвязанные с терапией асфотазой альфа (110 [60%] ВВВЛНЯ). Связанные с проводимым лечением НЯ главным образом состояли из инфузионных и инъекционных реакций (ИР) и реакций в месте введения (РМВ); все они являлись легкими и умеренными по выраженности и несерьезными. Об ИР, системные симптомы которых согласовывались бы с реакцией гиперчувствительности, не сообщалось. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) (34 [19%] ВВВЛНЯ) в целом соответствовали проявлениям и осложнениям основного заболевания ГФ и были сочтены несвязанными с лечением.

С точки зрения биохимических показателей ранее повышенные плазматические уровни субстратов НТИЩФ, неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5'-фосфата упали. Подъем уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови сопровождал заживление костей скелета, делая необходимым введение в рацион пищевой добавки с кальцием. Несмотря на это, ни у одного из пациентов не возникла симптоматическая гипокальциемия, и не проявился ни один из признаков синдрома "голодных костей". Более того, не было выявлено фактов эктопической кальцификации и определенно связанных с препаратом серьезных нежелательных явлений.

В 2014 году были представлены результаты продолжения данного исследования. Из изначального исследования из-за аллергической реакции выпал один пациент, таким образом, эффективность асфотазы альфа оценивалась на 10 больных. Из 10 пациентов 9 продолжают жить, таким образом, 3-х летняя общая выживаемость составила 90%, в то время как без лечения выживаемость значительно ниже. 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 из 10 пациентов требовали кислородной поддержки, на сегодняшний день, спустя 3,5 года кислородная поддержка требуется только одному пациенту.

Было представлено многонациональное открытое рандомизированное исследование с участием 12 детей в возрасте 5-12 лет. Группой сравнения стали 16 пациентов из когорты исторического контроля, у 15 из 16 которых имелась история рентгеновских снимков за 2-х летний период.

В сравнении с группой исторического контроля оценка по шкале RGI-C значительно улучшилась через 6 месяцев (первичная цель исследования, $p=0.0007$) и поддерживалась на этом уровне в течение 2-х лет ($p=0.0011$). Улучшение состояния костей сопровождалось с улучшением физических кондиций пациентов. Средняя дистанция, пройденная за 6 минут увеличи-

лась на 242 метра с 350 метров в начале исследования, до 592 метров спустя 3 года применения асфотазы альфа. Сила и выносливость оценивались по тестам Брюинкса–Озерецкого (ВОТ). Показатели результата теста на моторные навыки значительно улучшались спустя 3 месяца терапии ($p=0.004$) и достигали нормы в течение 3-х лет ($p<0.0001$).

Для оценки тяжести заболевания и перспектив пациентов без патогенетического лечения было проведено ретроспективное исследование с критериями подбора аналогичными вышеописанному исследованию – пациенты с перинатальной и инфантильной формами ГФ. Из 48 включенных в исследование пациентов на момент сбора данных 73% (35/48) умерло. Причем большинство (58%) умерло на первом году жизни. Медиана выживаемости составила 8,9 мес (95% ДИ 5.1, 14.1). У пациентов отмечались деформация грудной клетки (91%), задержка развития (76%), краниосиностоз (61%) и нефрокальциноз (52%). Витамин B6 ассоциированные судорожные припадки в 100% случаев являлись предвестником смерти. Необходимость кислородной поддержки, включая ИВЛ, также приводило к смерти в большинстве случаев (**оценка силы рекомендации 1B**). Продолжающиеся исследования фермент-заместительной терапии у детей, подростков и у взрослых с ГФ позволяют предположить возможное улучшение у пациентов с ГФ всего диапазона возрастов.

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Введение диеты с низким содержанием кальция наряду с гидратацией, терапией диуретиками или глюкокортикоидами может ослабить гиперкальциурию у тех пациентов, у которых она наблюдается. Важно отметить, что в случае лечения ГФ традиционных подходов к лечению рахита и остеомалации (витамин D и минеральные пищевые добавки) следует избегать, кроме тех случаев, когда дефицит был подтвержден. У таких пациентов с ГФ уровни циркулирующих в кровотоке кальция, нФ и метаболитов витамина D могут оказаться низкими. Таким образом, у младенцев с ГФ избыточные количества витамина D могут спровоцировать или усилить гиперкальциемию и гиперкальциурию, часто наблюдаемые при тяжелом ГФ. В сообщении Mohn et al утверждалось, что такое лечение в случае пациентов с ГФ может также привести к масштабным отрицательным эффектам. В этом сообщении описывался 11-месячный ребенок с ГФ, у которого развились выбухание переднего родничка, нарушение роста и развития, нефрокальциноз, и нарушилась минерализация костей в ходе применения добавок с кальцием и витамином D в высоких дозах из-за неправильного установленного диагноза алиментарного рахита.

Заживление переломов у пациентов с ГФ часто нарушено и замедлено по сравнению с обычными пациентами. Следовательно, в случае некоторых пациентов могут оказаться необходимы хирургические вмешательства, например, фиксация. Поскольку качество кости у пациентов с ГФ может быть недостаточным, применение методов хирургической фиксации для переломов должно проводиться с осторожностью опытными хирургами-ортопедами. Профилактические и вспомогательные меры, такие как использование кресел-каталок, ходунков, тростей и/или ортезов, оказываются необходимы значительному проценту пациентов.

В последние годы в рамках борьбы с базисной патофизиологией ГФ был разработан ряд методов и средств. В целях коррекции дефицита щелочной фосфатазы и обхода остеобластного

дефекта исследователи применяли переливания плазматической щелочной фосфатазы от пациентов с болезнью Педжета. Хотя на рентгенограммах и было заметно некоторое улучшение минерализации метафизов и отсутствовали признаки утяжеления рахита, этот подход у детей младшего возраста с ГФ не продемонстрировал никакой долговременной пользы. У младенцев с ГФ также были предприняты попытки трансплантации клеток костной ткани и костного мозга. Хотя воздействие этих трансплантатов оказалось практически несущественным, исследователи предполагают, что такие вмешательства могут, все-таки, оказаться выгодными у некоторых пациентов с тяжелым, угрожающим жизни течением заболевания. У двух пациентов, описанных в этих сообщениях, серьезных нежелательных эффектов не возникло, а ухудшение их состояния с большей вероятностью отражает влияние отсутствия специфичного лечения ГФ. Тем не менее, следует помнить, что трансплантация костного мозга связана с рядом потенциально тяжелых нежелательных эффектов. Криз отторжения трансплантата (КОТ), инфекция, вторичные злокачественные новообразования, эндокринные заболевания и сердечно-легочные осложнения, а также длительная госпитализация до и после трансплантации – вот некоторые из аспектов, которые следует учитывать при выборе лечения.

Сообщалось о потенциальной пользе применения терипаратида, рекомбинантной формы паратиреоидного гормона (ПТГ), у нескольких взрослых пациентов с ГФ. Тем не менее, результаты этих исследований противоречивы. Например, в первоначальном описании случая в 2007 году Whyte и коллеги обнаружили, что у 56-летнего взрослого с ГФ 6 недель лечения терипаратидом привели к заживлению перелома, ослаблению боли, связанной с переломом, нарастанию синтеза НТИЩФ при снижении уровней субстратов и увеличению минерализации костей. В противоположность этому в сообщении 2011 года было сделано противоположное по смыслу заключение по итогам года лечения 43-летнего пациента с ГФ. В этом исследовании сообщалось, что лечение ПТГ не дало пользы с точки зрения минеральной плотности костной ткани или сывороточных уровней щелочной фосфатазы. Более того, лечение было прервано по причине усиления костной боли. Таким образом, с учетом этих случаев с различными исходами, нельзя составить окончательную формулировку касательно применения терипаратида у пациентов с ГФ. Также важно напомнить практикующим врачам, что терипаратид не должен использоваться у детей и у молодых взрослых пациентов с открытыми эпифизами из-за повышенного риска развития остеосаркомы.

У пациентов с ГФ следует избегать применения бисфосфонатов, синтетических аналогов неорганического пирофосфата. В раннем исследовании Deeb и коллег младенцу с гипофосфатазией и рахитом был назначен бисфосфонат – натрия клодронат – в надежде, что данный препарат сгладит расхождение между масштабной резорбцией костной ткани и ее формированием. Тем не менее, они обнаружили, что бисфосфонат не оказал положительного влияния ни на кости скелета, ни на течение заболевания у пациента. Позднее в исследованиях была подвергнута сомнению польза таких препаратов у пациентов с ГФ, особенно у тех, у кого уровни кальция лежат в пределах нормы, а другие исследователи утверждают, что эти средства совсем противопоказаны пациентам с ГФ. Например, Mornet и Nunes указывают, что лечение бисфосфонатами может оказаться своего рода “подбрасыванием дров в костер”. У взрослых

с гипофосфатазией и остеомалацией, получавших лечение бисфосфонатами, были описаны латеральные подвертлужные псевдопереломы бедренной кости.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Организация оказания помощи больным ГФ осуществляется врачами-ортопедами, врачами-эндокринологами и врачами-педиатрами.

Амбулаторно-поликлиническая помощь включает выявление, диагностику, лечение и последующее диспансерное наблюдение пациентов, а также медико-генетическое консультирование по предупреждению новых случаев заболевания в семьях больных.

Стационарное лечение больных с ГФ осуществляется в педиатрических, специализированных ортопедических отделениях центров и многопрофильных больниц, а также в профильных отделениях лечебно-профилактических учреждений в зависимости от вида клинических проявлений ГФ.

Стационарное плановое лечение включает общесоматическую, ортопедическую и хирургическую реабилитацию больных, проведение специальной патогенетической фермент-заместительной терапии по жизненным показаниям асфотазой альфа.

VI. ХАРАКТЕРИСТИКА ТРЕБОВАНИЙ

6.1. МОДЕЛЬ ПАЦИЕНТА

Категория возрастная:	дети
Пол:	любой
Фаза:	любая
Стадия:	любая
Осложнение:	вне зависимости от осложнений
Вид медицинской помощи:	специализированная
Условие оказания:	амбулаторная
Форма оказания медицинской помощи:	плановая

Код по МКБ-10: E83.3

6.1.1. Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Клинические проявления ГФ – рахитические изменения скелета, гипомиелинизация, множественные переломы, краниостеноз, гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз.

6.1.2. Порядок включения пациента в Протокол

Состояние больного, удовлетворяющее критериям и признакам диагностики данной модели пациента.

6.1.3. Требования к диагностике амбулаторно-поликлинической

Код	Наименование	Кратность выполнения
B01.031.001	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	1
B01.006.001	Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	1
B01.025.001	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный	По потребности
B01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	1
B01.066.001	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-ортопеда первичный	По потребности
B01.064.003	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	1
B01.058.003	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога детского первичный	1
A02.07.004	Антропометрические исследования	1
A02.04.003	Измерение подвижности сустава (углометрия)	По потребности
A01.07.002.001	Визуальное исследование при патологии полости рта, включая черепно-челюстно-лицевой области	По потребности
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях легких и бронхов	По потребности
A01.09.005	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	По потребности
A01.30.025.002	Определение формы грудной клетки	По потребности
A01.30.024	Составление заключения о физическом развитии	1
A02.03.007	Измерение основных анатомических окружностей	1
A02.07.001	Осмотр полости рта с помощью дополнительных инструментов	1
A02.07.008	Определение степени патологической подвижности зубов	1
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	По потребности
A04.28.002.001	Ультразвуковое исследование почек	По потребности
A06.09.007.002	Рентгенография легких цифровая	1
B03.032.002	Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (внутриутробно)	По потребности
A11.05.001	Взятие крови из пальца	По потребности
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	По потребности
A09.05.058	Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	1
A09.05.221.001	Определение 1,25-ОН витамина Д в крови на автоматическом анализаторе	1

Код	Наименование	Кратность выполнения
A09.05.221.002	Определение 1,25-ОН витамина Д в крови ручным методом иммунофлюоресценции	1
A09.05.179	Исследование уровня изоферментов щелочной фосфатазы в крови	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	1
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	1
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	1
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1
A09.28.012	Исследование уровня кальция в моче	1
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1
A09.05.058	Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	1

6.1.4. Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Сбор анамнеза и жалоб

При сборе анамнеза и жалоб больного выявляют следующие особенности клинических данных:

- наличие сходного заболевания у родного брата или сестры в семье;
- частые переломы;
- проблемы, связанные с формированием зубов у детей, подростков и взрослых; преждевременное выпадение молочных (первичных) зубов; Развитие нефрокальциноза. Визуальное исследование

Рахитоподобная деформация скелета и гипоминерализация скелета являются отличительными чертами перинатальной и младенческих форм ГФ.

Биохимические изменения

При определении активности ЩФ необходимо учитывать международные реверсные значения, поскольку у пациентов с ГФ активность этого фермента может быть снижена незначительно.

Необходимо обращать внимание на изменение уровня кальция в крови и моче. У многих па-

циентов наблюдается гиперкальциемия и гиперкальциурия. **Рентгенографические признаки**
У пациентов с ГФ наблюдаются костно-хрящевые выросты, искривление и укорочение трубчатых костей.

Может наблюдаться расширение зон роста, неровность временной зоны кальцификации и расширение метафизов с зонами от разряжения (просветление на рентгенограмме) до остеосклероза.

Дефекты, описанные как “языки” просветления на рентгенограмме.

У некоторых пациентов могут выявляться такие рентгенологические явления, как хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра.

Остеопения и сниженная минеральная плотность костной ткани.

6.1.3. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Симптоматическая терапия проводится в соответствии с требованиями протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

6.1.4. Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Ограничение физических нагрузок.

6.1.5. Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Пациенты требуют особого отношения со стороны медицинского персонала, учитывая угрозу возникновения переломов.

6.1.6. Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Специальных требований нет. Требуется назначение диеты при патологии почек согласно стандартным рекомендациям врача-нефролога.

6.1.7. Форма информированного добровольного согласия пациента при выполнении Протокола

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде.

6.1.8. Правила изменения требований при выполнении Протокола и прекращение действия требований Протокола

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностических и лечебных мероприятий, наряду с признаками ГФ медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

6.2. МОДЕЛЬ ПАЦИЕНТА

Категория возрастная:	дети
Пол:	любой
Фаза:	любая
Стадия:	любая
Осложнение:	вне зависимости от осложнений
Вид медицинской помощи:	специализированная
Условие оказания:	стационарные
Форма оказания медицинской помощи:	плановая
Продолжительность лечения (дней):	14

Код по МКБ-10: E 83.3

6.2.1. Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Клинические проявления ГФ – рахитические изменения скелета, гипомиелинизация, множественные переломы, краниостеноз, гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз.

6.2.2. Порядок включения пациента в Протокол

Состояние больного, удовлетворяющее критериям и признакам диагностики данной модели пациента.

6.2.3. Требования к стационарному лечению

Код	Наименование	Кратность выполнения
V01.031.001	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	1
V01.006.001	Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	1
V01.025.001	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный	1
V01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	1
V01.066.001	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-ортопеда первичный	1
V01.064.003	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	1
V01.058.003	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога детского первичный	1

**Федеральные клинические рекомендации (протокол)
по оказанию медицинской помощи пациентам с гипофосфатазией**

Код	Наименование	Кратность выполнения
B01.032.003	Ежедневный осмотр врачом-неонатологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	По потребности
B01.031.005	Ежедневный осмотр врачом-педиатром с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	По потребности
B01.058.006	Ежедневный осмотр врачом-эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	По потребности
A14.30.001	Перемещение и/или размещение тяжелобольного пациента в постели	По потребности
A14.30.002	Транспортировка тяжелобольного пациента внутри учреждения	По потребности
A14.30.014	Оценка интенсивности боли	По потребности
A14.30.015	Обучение членов семьи пациента технике перемещения и/или размещения в постели	По потребности
A14.30.016	Обучение пациента самопомощи при перемещении в постели и/или кресле	По потребности
A14.30.017	Обучение пациента перемещению на костылях	По потребности
A14.30.018	Обучение пациента самопомощи при перемещении с помощью дополнительной опоры	По потребности
A13.30.006	Обучение уходу за больным ребенком	По потребности
A13.30.004	Обучение близких уходу за тяжелобольным пациентом	По потребности
B02.032.001	Процедуры сестринского ухода за новорожденным, находящимся в кювезе	По потребности
A02.07.004	Антропометрические исследования	По потребности
A02.04.003	Измерение подвижности сустава (углометрия)	По потребности
A01.07.002.001	Визуальное исследование при патологии полости рта, включая черепно-челюстно-лицевой области	По потребности
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях легких и бронхов	По потребности
A01.09.005	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	По потребности
A01.30.025.002	Определение формы грудной клетки	По потребности
A01.30.025.003	Определение формы ног	По потребности
A01.30.024	Составление заключения о физическом развитии	По потребности
A02.03.007	Измерение основных анатомических окружностей	По потребности
A02.07.001	Осмотр полости рта с помощью дополнительных инструментов	По потребности
A02.07.008	Определение степени патологической подвижности зубов	По потребности
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	По потребности
A04.28.002.001	Ультразвуковое исследование почек	По потребности

Код	Наименование	Кратность выполнения
A06.09.007.002	Рентгенография легких цифровая	По потребности
B03.032.002	Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (внутриутробно)	По потребности
A11.05.001	Взятие крови из пальца	По потребности
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	По потребности
A09.05.058	Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	1
A09.05.221.001	Определение 1,25-ОН витамина Д в крови на автоматическом анализаторе	1
A09.05.221.002	Определение 1,25-ОН витамина Д в крови ручным методом иммунофлюоресценции	1
A09.05.179	Исследование уровня изоферментов щелочной фосфатазы в крови	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	1
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	1
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	1
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1
A09.28.012	Исследование уровня кальция в моче	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
B03.016.006	Анализ мочи общий	1
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1
A09.05.058	Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	1

6.2.4. Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Сбор анамнеза и жалоб

При сборе анамнеза и жалоб больного выявляют следующие особенности клинических данных:

- наличие сходного заболевания у родного брата или сестры в семье;
- частые переломы;
- проблемы, связанные с формированием зубов, у детей, подростков и взрослых; преждевременное выпадение молочных (первичных) зубов; развитие нефрокальциноза. Визуальное исследование

Рахитоподобная деформация скелета и гипоминерализация скелета являются отличительными чертами перинатальной и младенческих форм ГФ.

Биохимические изменения

При определении активности ЩФ необходимо учитывать международные реверсные значения, поскольку у пациентов с ГФ активность этого фермента может быть снижена незначительно. См. таблица 2.

Необходимо обращать внимание на изменение уровня кальция в крови и моче. У многих пациентов наблюдается гиперкальциемия и гиперкальциурия.

Рентгенографические признаки

У пациентов с ГФ наблюдаются костно-хрящевые выросты, искривление и укорочение трубчатых костей.

Может наблюдаться расширение зон роста, неровность временной зоны кальцификации и расширение метафизов с зонами от разряжения (просветление на рентгенограмме) до остеосклероза.

Дефекты, описанные как “языки” просветления на рентгенограмме

У некоторых пациентов могут выявляться такие рентгенологические явления, как хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра.

Остеопения и сниженная минеральная плотность костной ткани (МПКТ).

6.1.3. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Симптоматическая терапия проводится в соответствии с требованиями протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

6.2.4. Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Ограничение физических нагрузок.

6.1.5. Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Пациенты требуют особого отношения со стороны медицинского персонала, учитывая угрозу возникновения переломов.

6.2.6. Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Специальных требований нет. Требуется назначение диеты при патологии почек согласно стандартным рекомендациям врача-нефролога.

6.2.7. Форма информированного добровольного согласия пациента при выполнении Протокола

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде.

6.2.8. Правила изменения требований при выполнении Протокола и прекращение действия требований Протокола

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностических и лечебных мероприятий, наряду с признаками ГФ медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

VII. ГРАФИЧЕСКОЕ, СХЕМАТИЧЕСКОЕ И ТАБЛИЧНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОТОКОЛА

Не предусмотрено.

VIII. МОНИТОРИРОВАНИЕ ПРОТОКОЛА КРИТЕРИИ И МЕТОДОЛОГИЯ МОНИТОРИНГА И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОТОКОЛА

Мониторирование проводится на всей территории Российской Федерации.

Учреждением, ответственным за мониторинг данного Протокола, является ФГБУ «Эндокринологический научный центр». Перечень медицинских учреждений, в которых проводится мониторинг данного Протокола, приведен в Приложении 1. Медицинские учреждения информируются о включении в перечень по мониторингу Протокола письменно.

Мониторирование Протокола включает:

- сбор информации о ведении пациентов с ГФ в медицинских организациях всех уровней;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Исходными данными при мониторинге являются:

- медицинская документация - карты пациента;
- тарифы на медицинские услуги;
- тарифы на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторинге Протокола могут быть использованы истории болезни, амбулаторные карты пациентов, страдающих гипофосфатазией, и иные документы.

**Приложение 1 к Федеральным клиническим рекомендациям
(Протокол) по оказанию медицинской помощи детям
«Гипофосфатазия»**

**Перечень медицинских учреждений, в которых проводится
мониторинг данного Протокола:**

ФГБУ Российская Детская клиническая больница

ФГБУ Эндокринологический научный центр

ФГБУ Научный центр здоровья детей и подростков

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

ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера»

РНЦ ВТО им. акад. Г.А. Илизарова ГБУЗ Морозовская Детская городская больница

