

А.А. Баранов^{1, 2}, Т.Т. Батышева^{3, 4}, О.В. Быкова^{3, 4}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 5}, Е.В. Вислобокова⁶, А.В. Витебская², Е.А. Вишнева^{1, 5}, В.Ю. Воинова^{5, 7}, Н.В. Журкова¹, Е.Ю. Захарова⁸, Л.П. Кисельникова⁶, М.М. Костик^{9, 10}, С.И. Куцев⁸, Т.В. Маргиева^{2, 11}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 5}, С.В. Михайлова^{5, 12}, С.В. Моисеев², Т.С. Нагорнова⁸, Л.Р. Селимзянова^{1, 2, 5}, А.Н. Семячкина¹³, О.Я. Смирнова¹, М.В. Федосеенко^{1, 5}, С.В. Пищальникова¹⁴

- 1 НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- 2 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- 3 НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, Москва, Российская Федерация
- 4 ФНМО МИ РУДН, Москва, Российская Федерация
- 5 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- 6 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация
- 7 НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация
- 8 МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- 9 СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 10 НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 11 НИКИ детства, Москва, Российская Федерация
- 12 РДКБ, Москва, Российская Федерация
- 13 Московский НИИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация
- 14 Всероссийского общества орфанных заболеваний, Москва, Российская Федерация

Современные подходы к ведению детей с гипофосфатазией

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: lsnamazova@yandex.ru

Гипофосфатазия — редкое генетическое заболевание, обусловленное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы в результате мутации в гене *ALPL*. В зависимости от формы и тяжести болезнь может дебютировать внутриутробно, в детском возрасте или у взрослых. В статье представлены современные сведения об эпидемиологии, этиологии и клинических проявлениях гипофосфатазии у детей, подробно освещаются этапы дифференциально-диагностического поиска, приведены рекомендации по лечению, основанные на принципах доказательной медицины. При отсутствии своевременного лечения прогноз болезни в большинстве случаев неблагоприятный для жизни. Пациенты нуждаются в наблюдении мультидисциплинарной командой врачей. Единственным эффективным методом лечения является ферментозаместительная терапия асфотазой альфа; необходимо также проводить симптоматическую терапию, а при реабилитации пациентов использовать физиотерапевтические процедуры и лечебные физкультурные комплексы упражнений.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, нефрокальциноз, лечение, дети

Для цитирования: Баранов А.А., Батышева Т.Т., Быкова О.В., Вашакмадзе Н.Д., Вислобокова Е.В., Витебская А.В., Вишнева Е.А., Воинова В.Ю., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Кисельникова Л.П., Костик М.М., Куцев С.И., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Михайлова С.В., Моисеев С.В., Нагорнова Т.С., Селимзянова Л.Р., Семячкина А.Н., Смирнова О.Я., Федосеенко М.В., Пищальникова С.В. Современные подходы к ведению детей с гипофосфатазией. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):318–336. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2601>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*. Болезнь может проявиться внутриутробно, в детстве или во взрослом возрасте. Ранний возраст дебюта обычно связан с более тяжелым, а поздний — с легким течением заболевания. Снижение активности ТНЩФ в первую очередь проявляется нарушением минерализации костей и развитием рахитических изменений.

ГФФ характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений и прогноза для пациента — от легкого течения с незначительным поражением костей или исключительно зубочелюстной системы до тяжелых форм с выраженными деформациями скелета, поражением нервной системы, легких, почек, приводящих к инвалидизации и смерти, в том числе внутриутробной [1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ГФФ развивается в результате мутации в гене *ALPL*, кодирующем фермент ТНЩФ. Ген *ALPL* располагается на коротком плече 1-й хромосомы (1p36.12), включает

12 экзонов; известно более 400 мутаций. Большинство дефектов представлено миссенс-мутациями, но встречаются также делеции и инсерции, мутации со сдвигом рамки считывания (in-frame) и интронные мутации.

Тяжелые формы ГФФ возникают, как правило, при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *ALPL* (OMIM *171760), легкие формы — вследствие гетерозиготной мутации данного гена. Это определенные мутации, для которых доказано значительное влияние на функцию белка. ТНЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, поэтому некоторые гетерозиготные мутации могут приводить к доминантно-негативному эффекту, снижая активность всего гомодимера. Наличие мутации даже в одном аллеле способно провоцировать развитие болезни. Подавляющее большинство гетерозиготных носителей не имеют симптомов заболевания.

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

ТНЩФ катализирует отщепление фосфата от ряда субстратов, функционально наиболее важными из которых являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат. ТНЩФ генерирует аденозин из аденозинмо-

нофосфата в нейронах дорсальных корешковых ганглиев [1]. Аденозин обладает антиноцицептивным действием, играет ключевую роль в передаче сигналов боли; его дефицит провоцирует сильные боли в костях и мышцах у пациентов с ГФФ (роль других субстратов в патогенезе не изучена). При отщеплении фосфатной группы от неорганического пирофосфата при участии ТНЩФ высвобождающийся фосфат связывается с кальцием с формированием кристаллов гидроксиапатита, необходимых для увеличения минеральной плотности костной ткани.

При ГФФ неорганический пирофосфат не расщепляется, его концентрация во внеклеточной жидкости значительно увеличивается, а кристаллы гидроксиапатита не образуются. Это приводит к нарушению формирования костной ткани и скелетным деформациям. Накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат, в свою очередь, является сильным ингибитором минерализации, что еще более усугубляет нарушение процесса формирования костей. Кроме того, неорганический пирофосфат, соединяясь с аморфным фосфатом кальция, образует кристаллы пирофосфата кальция, которые могут откладываться в почечной ткани (вызывая нефрокальциноз) или суставах (являясь причиной кристаллического артрита и псевдоподагры).

Aleksander A. Baranov^{1, 2}, Tatiana T. Batysheva^{3, 4}, Olga V. Bykova^{3, 4}, Nato D. Vashakmadze^{1, 5}, Elena V. Vislobokova⁶, Alisa V. Vitebskaya², Elena A. Vishneva^{1, 5}, Victoria Yu. Voynova^{5, 7}, Natalia V. Zhurkova¹, Ekaterina Yu. Zakharova⁸, Larisa P. Kisel'nikova⁶, Mikhail M. Kostik^{9, 10}, Sergey I. Kutsev⁸, Tea V. Margieva^{2, 11}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 5}, Svetlana V. Mikhaylova^{6, 12}, Sergey V. Moiseev², Tatyana S. Nagornaya⁸, Liliia R. Selimzyanova^{1, 2, 5}, Alla N. Semyachkina¹³, Olga Ya. Smirnova¹, Marina V. Fedoseenko^{1, 5}, Svetlana V. Pishchal'nikova¹⁴

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian People's Friendship University, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

⁷ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

⁸ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

¹¹ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

¹² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹³ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russian Federation

¹⁴ All-Russian Society of Orphan Diseases, Moscow, Russian Federation

Modern Approaches to the Management of Children with Hypophosphatasia

Hypophosphatasia is rare genetic disease caused by tissue-nonspecific alkaline phosphatase deficiency due to the mutation in the ALPL gene. Disease can manifest in utero, in childhood or in adults depending on its form and severity. This article presents modern data on the epidemiology, etiology, and clinical signs of hypophosphatasia in children, covers in details differential diagnostic search, and gives guidelines for its evidence-based treatment. Without timely treatment the prognosis of the disease is unfavorable in most cases. Such patients require follow-up by multidisciplinary team of physicians. The only effective method of treatment is enzyme replacement therapy with asfotase alfa. Symptomatic therapy is also crucial as well as physiotherapeutic procedures and therapeutic exercise programs (at rehabilitation stage).

Keywords: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, nephrocalcinosis, treatment, children

Forcitation: Baranov Aleksander A., Batysheva Tatiana T., Bykova Olga V., Vashakmadze Nato D., Vislobokova Elena V., Vitebskaya Alisa V., Vishneva Elena A., Voynova Victoria Yu., Zhurkova Natalia V., Zakharova Ekaterina Yu., Kisel'nikova Larisa P., Kostik Mikhail M., Kutsev Sergey I., Margieva Tea V., Namazova-Baranova Leyla S., Mikhaylova Svetlana V., Moiseev Sergey V., Nagornaya Tatyana S., Selimzyanova Liliia R., Semyachkina Alla N., Smirnova Olga Ya., Fedoseenko Marina V., Pishchal'nikova Svetlana V. Modern Approaches to the Management of Children with Hypophosphatasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):318–336. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2601>

Гипоминаерализация костей грудной клетки приводит к интранатальному нарушению развития легких (вторичной гипоплазии), что обуславливает развитие дыхательной недостаточности, определяя прогноз у новорожденных и детей грудного возраста. Другой важной функцией ТНЦФ является регулирование поступления витамина В₆ в головной мозг путем отщепления фосфата от пиридоксаль-5-фосфата. Это способствует проникновению пиридоксала через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу с образованием пиридоксаль-5-фосфата. Последний является кофактором многих нейротрансмиттеров, например серотонина, допамина, гамма-аминомасляной кислоты и др., его дефицит в центральной нервной системе приводит к развитию судорог, которые купируются введением пиридоксина. Наличие судорог при ГФФ является прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода [1, 2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точная распространенность заболевания остается неизвестной и может варьировать в зависимости от популяции, метода оценки и формы ГФФ. Этническая группа с самым высоким уровнем заболеваемости ГФФ — это меннониты в Манитобе, Канада. Сообщается, что в этой популяции 1 из 25 человек несет мутацию *ALPL* и примерно у 1 из 2500 новорожденных имеется летальная форма ГФФ. Распространенность тяжелых форм ГФФ оценивается в 1 на 100 000 рождений в Канаде. Молекулярное исследование показало, что частота тяжелых форм ГФФ в Европе составляет 1 на 300 000, но умеренные формы ГФФ, по результатам того же исследования, встречаются в 50 раз чаще. Данные о распространенности в России отсутствуют, однако предполагаемая частота появления тяжелых форм — 1 на 100 000 [2–4].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

E83.3 Нарушение обмена фосфора и фосфатазы
Гипофосфатазия

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от времени дебюта ГФФ выделяют следующие формы:

- перинатальная (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- младенческая, или инфантильная (до 6-месячного возраста);
- детская (6 мес – 18 лет);
- взрослая (старше 18 лет).

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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

- гипоминаерализация скелета с укорочением конечностей и тяжелыми деформациями ребер, позвоночника, грудной клетки;
- гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, необходимость кислородной поддержки;
- выраженная мышечная гипотония, вялое сосание;
- рвота, дегидратация, лихорадка, анорексия, запоры;
- мембранозный череп;
- внутричерепное кровоизлияние;
- судороги (витамин-В₆-зависимые);
- миелофтизная анемия (вероятно, вследствие уменьшения объема функционирующего костного мозга);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;
- гиперкальциурия;
- нефрокальциноз;
- переломы, возникшие внутриутробно.

При **инфантильной форме** также отмечается тяжелое течение, характерны:

- выраженная гипоминаерализация костной ткани;
- выраженные скелетные деформации, схожие с таковыми при перинатальной форме;
- гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, требующая кислородной поддержки;
- повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, витамин-В₆-зависимые судороги;
- мышечная гипотония;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз;
- отставание в физическом и моторном развитии;
- боли в мышцах и костях;

У детей с **перинатальной и инфантильной формами** болезни неправильное формирование костей черепа зачастую приводит к краниосиностозу и повышению внутричерепного давления, что может потребовать нейрохирургического лечения.

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

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

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

Также имеются данные, что при сочетании ГФФ с тяжелой неврологической патологией, например ДЦП у детей, состояние может быть ошибочно расценено как тяжелый остеопороз, что приводит к неправильной тактике лечения [5].

Для **взрослой формы** ГФФ характерны псевдопереломы, а также многократные плохо заживающие переломы костей, нередко требующие хирургического

вмешательства. Преимущественно поражаются нижние конечности, возникают укорочение и деформации длинных трубчатых костей, походка пациентов нарушена, рост снижен. Нередко обнаруживаются хондрокальциоз, псевдоподагра и артропатии, сопровождаемые сильной болью, приводящие к нарушению трудоспособности и инвалидизации.

Если выпадение зубов (с интактным корнем) является единственным проявлением болезни, устанавливается диагноз **одонтогипофосфатазии** [1, 6–16].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ГФФ устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также молекулярно-генетического анализа.

Критерии установления диагноза

Диагноз ГФФ может быть подтвержден на основании:

- характерных клинических проявлений в виде рахитических изменений скелета, неврологических, дыхательных расстройств, повреждения почек, задержки роста и развития;
- стойкого снижения уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (с учетом возраста и пола пациента) при отсутствии других возможных причин снижения активности;
- характерной рентгенологической картины нарушения формирования и роста костей — расширения метафизов, неравномерности оссификации, участков просветления, проецирующихся от зон роста в диафизы, истончения и гипоминерализации костной ткани.

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

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и сестер пробанда, близкородственный брак);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;
- деформации скелета;
- задержка психомоторного развития;
- снижение переносимости физических нагрузок;
- слабость в конечностях;
- изменение походки;
- болезненность в мышцах, костях и суставах;
- преждевременное выпадение зубов.

Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления ГФФ:

- отставание физического и моторного развития;
- рахитические деформации скелета;
- деформации черепа;
- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- мышечная гипотония;
- скованность движений в суставах;
- задержка начала ходьбы и «утиная» походка.

Лабораторные диагностические исследования

В лабораторной диагностике используют **определение активности щелочной фосфатазы и показателей**

кальций-фосфорного обмена (кальций, фосфор, витамин D, паратиреоидный гормон).

- Всем пациентам при подозрении на ГФФ рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови с целью оценки формулы крови исходно и в дальнейшем в динамике на фоне терапии асфотазой альфа [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

При подозрении на ГФФ всем пациентам необходимо определять активность щелочной фосфатазы в крови как основного диагностического биохимического маркера двукратно с интервалом 1 нед [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Определение активности щелочной фосфатазы в крови проводится стандартными методами. При ГФФ выявляют снижение активности щелочной фосфатазы ниже нижней границы нормы, при этом интерпретация результатов обязательно должна проводиться с учетом возраста и пола пациента, а также используемого реактива и его референсных значений [19].

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

Врач должен убедиться в корректности предоставляемых лабораторией результатов измерения активности фермента [20].

- Всем пациентам с низким уровнем активности щелочной фосфатазы показано проведение молекулярно-генетической диагностики (определение мутаций в гене *ALPL*) с целью верификации диагноза [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Молекулярно-генетическая диагностика помогает верифицировать диагноз, однако стандартные методы генетической диагностики имеют ограничения, и у 10% пациентов с ГФФ мутации не выявляют [21]. Частых мутаций для гена *ALPL* не описано, поэтому необходимо проведение полного анализа гена *ALPL* методом прямого секвенирования. На сегодняшний день обнаружено и описано более 400 мутаций, в основном миссенс-варианты (74%) [15], ведущих к дебюту заболевания в разном возрасте и с разной степенью тяжести. Также описаны крупные делеции и инсерции в гене, детекцию которых проводят с помощью MLPA (мультиплексная лигазная реакция). Заболевание может передаваться по аутосомно-доминантному или рецессивному типу. Более тяжелые клинические фенотипы (перинатальный летальный / младенческий) наследуются по аутосомно-рецессивному типу, более легкие формы могут быть вызваны доминантно-негативным эффектом (ДНЭ).

Мутации, вызывающие ДНЭ, локализованы в трех доменах: области связывания гомодимера, активном сайте и краун-домене. Следовательно, мутация, расположенная за пределами этих доменов, не проявляет ДНЭ [22]. Часто встречающийся вариант с.571G>A (*p.Glu191Lys*) является функциональным полиморфизмом, исследования *in vitro* показали остаточную активность фермента 68% и отсутствие ДНЭ [23]. Необходимо отметить также и высокую вариабельность фенотипических проявлений заболевания (аллельную гетерогенность), т.е. одни и те же мутации в гене *ALPL* могут иметь

различные фенотипические проявления у разных носителей даже внутри одной семьи [23]. На сегодняшний день нет убедительных данных, позволяющих провести жесткую корреляцию между мутациями и тяжестью заболевания. Обширная фенотипическая изменчивость описана для носителей с одинаковыми генотипами, поэтому выраженность эффекта мутаций необходимо рассматривать в совокупности с различными дополнительными факторами — эпигенетическими и факторами внешней среды [24]. Таким образом, постановка диагноза не может основываться исключительно на анализе мутаций гена *ALPL*, необходима комплексная оценка клинических и лабораторно-инструментальных данных.

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

- С целью оценки кальциевого обмена проводят исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Для оценки кальций-фосфорного обмена всем пациентам с подозрением на ГФФ проводят исследование уровня неорганического фосфора, 25-ОН витамина D, паратиреоидного гормона в крови [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки функции почек проводят исследование уровня креатинина, мочевины в крови; с целью своевременной диагностики нефрокальциноза — исследование соотношения кальций/креатинин; взрослым пациентам с ГФФ с целью оценки функции почек — определение скорости клубочковой фильтрации [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки состояния печени исходно и в дальнейшем на фоне терапии асфотазой альфа показано определение активности аспартаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, уровня свободного и связанного билирубина в крови [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с подозрением на ГФФ с целью исключения гиперкальциурии рекомендовано проводить исследование уровня кальция в моче (обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза) [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Пациентам с подозрением на ГФФ с диагностической целью показано проведение исследования фосфоэтанолamina (ФЭА) мочи [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ГФФ показана рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенографии черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапяст-

ный сустав и др. в зависимости от клинической ситуации) с целью оценки состояния костной ткани [18].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.

Характерные рентгенографические изменения костной ткани включают деформации и укорочение трубчатых костей, остеохондральные выросты длинных трубчатых костей — шпоры Боудлера. Можно выявить расширение зон роста, неравномерность зоны временной кальцификации и расширение метафизов с чередованием участков остеопороза и остеосклероза. Так называемые «языки пламени» или просветления, которые проецируются от зон роста в диафизы, отличают ГФФ от рахита и/или метафизарной остеодисплазии. Костный возраст, как правило, отстает от паспортного. При исследовании черепа выявляют гипоминерализацию костной ткани (мембранозный череп), краниосинозозы и симптом «пальцевых вдавлений» — характерный признак, наблюдаемый на рентгенограммах при повышении внутричерепного давления. У взрослых пациентов могут выявляться хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра.

- Пациентам с ГФФ при необходимости диагностики патологических переломов, отека костного мозга, контроля состояния суставов **показано проведение** магнитно-резонансной томографии костной ткани с контрастированием [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с подозрением на ГФФ с 5-летнего возраста проводят рентгеноденситометрию для оценки минеральной плотности костной ткани [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Для выявления нефрокальциноза — проведение ультразвукового исследования почек [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Электроэнцефалография, в том числе амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, электроэнцефалография с видеомониторингом, рекомендована пациентам с подозрением на ГФФ с наличием неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [25, 26]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- При наличии у пациента с подозрением на ГФФ краниосинозоза, неврологической симптоматики с целью диагностики патологии черепных швов, прогрессирующих изменений белого вещества мозга показана нейросонография и/или компьютерная томография головного мозга / рентгенография всего черепа в одной или более проекциях и/или магнитно-резонансная томография головного мозга [26–30]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** При возникновении подозрений на наличие у пациента повышенного внутричерепного давления целесообразны выполнение любого доступного метода нейровизуализации, а также консультация врача-нейрохирурга. До настоящего момента «золотым стандартом» в диагностике поражений черепных швов является компьютерная томография. Она позволяет не только точно верифицировать пораженный шов, но и оценить другие признаки формирующейся краниocereбральной диспропорции (истончение костей черепа, рисунок «пальцевых вдавлений»). Информативным

при выполнении компьютерной томографии является выявление кальцификации участков твердой мозговой оболочки, что также патогномично для ГФФ.

Существенным минусом радиологических методов диагностики является лучевая нагрузка. С целью ее уменьшения пациентам раннего возраста возможно выполнение нейросонографии с визуализацией черепных швов и определением диастаза между костями черепа. При невозможности визуализации черепного шва либо выявлении значительной асимметрии между парными швами рекомендована консультация врача-нейрохирурга.

Наименее информативным при краниосиностозе методом нейровизуализации является магнитно-резонансная томография, которая не позволяет выявить пораженный шов, но с помощью которой можно оценить положение миндалин мозжечка относительно большого затылочного отверстия, сопутствующие нарушения ликвородинамики, деформацию ликворосодержащих пространств (желудочки мозга, цистерны основания черепа и субарахноидальные пространства). Немаловажным критерием оценки клинического состояния пациента является нейроофтальмологический статус — выявление отека диска зрительного нерва. Наркоз — по показаниям.

- Пациентам с подозрением на ГФФ старше 5 лет при отсутствии противопоказаний с целью оценки функции дыхательной системы проводят определение функции внешнего дыхания [18, 31, 32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Возможно проведение пульсоксиметрии по показаниям.
- Пациентам с инфантильной формой ГФФ при необходимости продолжения респираторной поддержки после острой фазы (т.е. при неполном ответе на терапию) рекомендовано обследование для подтверждения/исключения трахеобронхомаляции — проведение трахеобронхоскопии (видеотрахеобронхоскопии) и компьютерной томографии органов грудной полости (компьютерной томографии грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией) [26, 33]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с подозрением на ГФФ при первичном стоматологическом обследовании проводят конусно-лучевую томографию или панорамную томографию челюстей для оценки минеральной плотности и снижения уровня альвеолярной кости [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Необходимо рассмотреть проведение биопсии кости при постановке диагноза ГФФ и при плановом ведении на фоне терапии, в основном у взрослых пациентов, если на необходимость данного исследования указывают маркеры метаболизма костной ткани [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

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

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

риск перелома в области взятия биоптата. Нельзя проводить перед тестами по исследованию мобильности пациента. Оценка должна проводиться опытными специалистами.

Иные диагностические исследования Консультации и наблюдение специалистов

- Пациентов с ГФФ необходимо вести мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей, пациентам с ГФФ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем, показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-эндокринолога, врача детского эндокринолога, врача травматолога-ортопеда, врача-стоматолога, врача-нефролога, врача-пульмонолога, врача сурдолога-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта / врача общей практики (семейного врача), специалиста по медицинской реабилитации (врача по медицинской реабилитации / врача физической и реабилитационной медицины / врача по лечебной физкультуре / врача-физиотерапевта или др.), а также врачей других специальностей. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.
- Пациентам с клиническими признаками ГФФ и при необходимости родственникам / законным представителям при диагностике показана консультация врача-генетика с проведением медико-генетического консультирования (и проведение необходимого обследования по его рекомендации) с целью информирования о заболевании, разъяснения генетического риска при диагностике и в дальнейшем при решении вопросов деторождения [34]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с подозрением на ГФФ следует проводить 6-минутный тест ходьбы с целью оценки двигательной активности [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Дифференциальная диагностика

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

- витамин-D-дефицитный рахит;
- тубулопатии, протекающие с рахитическими изменениями костей (в первую очередь гипофосфатемический рахит);
- почечная остеодистрофия;
- клейдокраниальная дисплазия;
- идиопатический ювенильный остеопороз;
- несовершенный остеогенез (табл. 1).

Преждевременное выпадение зубов при ГФФ дифференцируют с травматическим вывихом зуба, синдромом Папийона – Лефевра. Преждевременное выпадение временных зубов, а также раннее выпадение или удале-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика гипофосфатазии

Table 1. Hypophosphatasia differential diagnosis

Показатель \ Заболевание	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфат-диабет	Несовершенный остеогенез
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	Норма
Пиридоксаль-5-фосфат в крови	↑	↓	↓	Норма
Фосфоэтаноламин в моче	↑	↓	↓	Норма
Кальций/фосфор	↑ или норма	↓	↓	Норма
Паратгормон	↓ или норма	↑	↑	Норма
Витамин D	Норма	↓	↑	Норма

ние постоянных зубов может быть ранним (иногда единственным) признаком ГФФ. При этом характерно выпадение зубов без кровотечения. Зубы при ГФФ имеют следующие морфометрические особенности: полость зуба увеличена, корневые каналы расширены, отмечается гипоплазия цемента зуба. Ранняя потеря зубов сопровождается снижением высоты альвеолярной кости (особенно нижней челюсти). Постоянные зубы часто прорезываются с гипоплазией эмали [35, 36].

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Патогенетическая терапия

Пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебютом в перинатальном периоде и в детском возрасте проводят ферментную заместительную терапию асфотазой альфа [18, 35, 37, 38]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

На сегодняшний день единственным патогенетическим методом лечения ГФФ является длительная ферментная заместительная терапия лекарственным препаратом асфотаза альфа, который представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспаратный гликопротеин щелочной фосфатазы. На фоне лечения у пациентов достигается положительная динамика по таким признакам, как уровни биохимических субстратов ТНЩФ (неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5-фосфата), минерализация костной ткани, структура костей, рост, мышечная сила, потребность в кислородной поддержке, болевой синдром, толерантность к физическим нагрузкам.

Клиническая эффективность и безопасность асфотазы альфа продемонстрирована в открытых нерандомизированных исследованиях с участием 69 пациентов (в основном с детской и инфантильной формами ГФФ).

У пациентов на фоне лечения асфотазой альфа отмечена положительная рентгенологическая динамика на протяжении первых 6 мес терапии (оценки +2 — значительное улучшение; +3 — полное или почти полное восстановление); по данным биопсии кости констатирована положительная динамика показателей минерализации костной ткани (толщина остеоида, отношение объема остеоида и объема костной ткани и время задержки минерализации костной ткани, увеличение показателя роста, приближающегося к возрастной норме). При применении пациентами асфотазы альфа продемонстрирована их лучшая выживаемость по сравнению с группой исторического контроля: 95% против 42% в возрасте одного года, 84% против 27% в возрасте 5 лет соответственно ($p < 0,0001$ в модели Каплана – Мейера). По сравнению с группой исторического контроля, в которой выжил только 1 пациент из 20 (5%), нуждающихся

в искусственной вентиляции легких, в группе получающих терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких выжили 76% (16/21) пациентов.

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

Рекомендованная схема применения асфотазы альфа — 2 мг/кг массы тела подкожно 3 раза/нед либо 1 мг/кг массы тела подкожно 6 раз/нед. Объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл. При необходимости введения большего объема делают несколько инъекций в разные места.

Наиболее частые нежелательные явления — местные реакции, связанные с введением препарата, которые наблюдались у 73% пациентов в рамках клинических исследований. Большинство реакций со стороны места инъекции — легкие, самоограничивающиеся и не приводят к отмене терапии (табл. 2).

Симптоматическая терапия (табл. 3)

- При ГФФ не рекомендовано рутинное назначение препаратов группы «Витамин D и его аналоги»: его избыток может вызвать или усугубить гиперкальциемию, гиперкальциурию и нефрокальциноз [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Препараты группы «Витамин D и его аналоги» могут назначаться в случаях подтверждения его дефицита и при регулярном контроле уровня 25-ОН витамина D в крови.
- В начале лечения асфотазой альфа применяют препараты кальция для коррекции гипокальциемии пациентам с ГФФ, у которых она наблюдается [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Гипокальциемия может наблюдаться в начале терапии асфотазой альфа.
- Необходимо соблюдение диеты с низким содержанием кальция наряду с увеличением объема выпиваемой жидкости с целью уменьшения гиперкальциурии пациентам с ГФФ, у которых она наблюдается [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Пациентам с ГФФ не рекомендовано назначение препаратов из группы бисфосфонатов во избежание усугубления гипоминерализации костей [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Препараты из группы бисфосфонатов являются синтетическими

Таблица 2. Нежелательные явления на фоне терапии асфотазой альфа и принципы коррекции (по [17])

Table 2. Asfotase alfa adverse events and its correction (according to [17])

Нежелательное явление	Мониторинг и рекомендации
Местная реакция в местах введения препарата	<ul style="list-style-type: none"> Регулярный мониторинг Соблюдение техники введения — инъекция подкожно, ротация мест введения В случае умеренной/средней степени выраженности возможно применение антигистаминных средств системного действия
Липодистрофия	<ul style="list-style-type: none"> Регулярный мониторинг Соблюдение техники введения — инъекция подкожно, ротация мест введения
Гипер-/гипокальциемия	<ul style="list-style-type: none"> Контроль диеты (пониженное содержание кальция) Контроль уровня паратиреоидного гормона в крови, уровня общего и ионизированного кальция в крови, уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови Может потребоваться введение в рацион препаратов кальция, а также препаратов группы «Витамин D и его аналоги» при их дефиците
Краниосиностоз	<ul style="list-style-type: none"> Регистрировался в клинических исследованиях у пациентов на терапии асфотазой альфа Мониторинг исходно, каждые 3 мес в первый год, далее каждые 6 мес до 3 лет и каждые 12 мес после 3 лет Контроль диска зрительного нерва Оценка неврологической симптоматики Компьютерная томография головного мозга / рентгенография всего черепа в одной или более проекциях и/или магнитно-резонансная томография головного мозга при подозрении на развитие краниосиностоза Решение вопроса об оперативном лечении при подтверждении краниосиностоза
Нефрокальциноз	<ul style="list-style-type: none"> Регистрировался в клинических исследованиях у пациентов на терапии асфотазой альфа Ультразвуковое исследование почек и кальций-креатининовое соотношение в разовой порции мочи Оценка признаков исходно и каждые 3 мес при перинатальной/инfantильной формах; исходно и каждые 6 мес при детской/взрослой формах
Гиперчувствительность	<ul style="list-style-type: none"> Просвещать / обсуждать с пациентом (родителями) при каждом посещении Избегать инъекций, если пациенту проводится вакцинация или анестезия в тот же день При развитии реакции гиперчувствительности прекратить введение асфотазы альфа и рассмотреть вопрос о начале соответствующего лечения, включая: <ul style="list-style-type: none"> введение эпинефрина введение антигистаминного средства системного действия в/в введение кортикостероидов системного действия инфузионную терапию для управления гипотензией и коррекции объема при респираторных симптомах — применение ингаляционных селективных бета-2-адреномиметиков при тяжелых нарушениях функции дыхания и появлении цианоза — применение кислорода (маска, носовые канюли) при необходимости — сердечно-легочная реанимация Оценить риски и преимущества, связанные с продолжением лечения асфотазой альфа; если принято решение о продлении — мониторинг признаков и симптомов реакции гиперчувствительности; доступ к препаратам и оборудованию для купирования повторных реакций

Таблица 3. Сопутствующая и симптоматическая терапия при гипофосфатазии

Table 3. Concomitant and symptomatic hypophosphatasia therapy

Препараты	Мониторинг и рекомендации
Противосудорожная терапия	<ul style="list-style-type: none"> Требуется подбор в специализированных центрах
Пиридоксин	<ul style="list-style-type: none"> Необходимо назначение при развитии витамин-В₆-зависимых судорог при перинатальной/инfantильной формах в максимальных терапевтических дозах Длительность терапии определяется индивидуально
Антигистаминные средства системного действия	<ul style="list-style-type: none"> Возможно назначение при развитии умеренных/средних реакций в местах введения препарата
Препараты, обладающие обезболивающим действием (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты)	<ul style="list-style-type: none"> Возможно курсовое назначение для купирования болевого синдрома
Препараты кальция	<ul style="list-style-type: none"> Назначение должно проводиться при строгом контроле уровня кальция. Противопоказаны при гиперкальциемии
Бисфосфонаты	<ul style="list-style-type: none"> Противопоказаны, поскольку могут ухудшить течение гипофосфатазии
Витамин D и его аналоги	<ul style="list-style-type: none"> Противопоказано назначение препаратов группы «Витамин D и его аналоги» в высоких дозах Назначение должно проводиться под контролем уровня 25-ОН витамина D в крови

аналогами неорганического пирофосфата и усугубляют гипоминерализацию костей.

- При судорогах пациентам с ГФФ назначают внутривенно пиридоксин (начальная доза 100 мг с последующим введением 10–30 мг/кг/сут в 3 приема) с целью купирования данного состояния [39–43]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** У пациентов с ГФФ дефосфорилирование пиридоксаль-5-фосфата, метаболита витамина В₆, в пиридоксаль ингибируется из-за снижения активности ТНЩФ. Поскольку пиридоксаль может проходить через клеточные мембраны, а пиридоксаль-5-фосфат — нет, центральная нервная система испытывает дефицит витамина В₆, что вызывает судороги. То есть судороги при ГФФ обычно являются витамин-В₆-зависимыми и лечатся пиридоксином.

Однако некоторые пациенты реагируют на пиридоксин только временно или не реагируют. В такой ситуации может потребоваться назначение противосудорожных препаратов. В этом случае также следует учитывать возможность развития энцефалопатии. В настоящее время нет данных о том, можно ли прекратить прием пиридоксина после начала ферментной заместительной терапии [18].

- Пациентам с ГФФ при наличии болевого синдрома показано курсовое назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов [17, 44, 45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Хирургическое лечение

- Пациентам с ГФФ и выраженными скелетными деформациями показано оперативное лечение в ортопедических центрах при наличии показаний для их коррекции и отсутствии противопоказаний [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Может потребоваться оперативное лечение с применением конструкций для остеосинтеза при наличии у пациента переломов, псевдопереломов или развития ложных суставов вследствие замедленной/нарушенной консолидации костных отломков. При развитии краниосиностоза пациенты могут нуждаться в нейрохирургических операциях [26, 46].

Иное лечение

- При тяжелой инфантильной форме ГФФ с дыхательной недостаточностью в зависимости от клинической ситуации рекомендовано проведение респираторной поддержки согласно соответствующим рекомендациям в связи с повышенным риском гипоплазии легких [26, 47]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Могут потребоваться неинвазивная искусственная вентиляция легких, СРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях, BiPAP — двухфазное постоянное положительное давление в дыхательных путях, интубация и искусственная вентиляция легких / высокочастотная искусственная вентиляция легких. Может быть рассмотрено проведение ингаляционной и лекарственной терапии по поводу легочной гипертензии, например ингаляторное введение оксида азота, экстракорпоральная мембранная оксигенация, постановка временной трахеостомы и др. [26], в соответ-

ствии с клиническими рекомендациями по легочной гипертензии у детей.

- Необходимо рассмотреть протезирование зубов и/или установку зубных имплантатов при отсутствии зубов у пациентов с ГФФ с целью достижения функционального и эстетического эффектов [48]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Услуги, имеющиеся в Приказе Минздрава России от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: протезирование зубов полными съемными пластиночными протезами, протезирование частичными съемными пластиночными протезами, протезирование съемными бюгельными протезами, внутрикостная дентальная имплантация. Необходим также уход за зубами. Раннее обучение строгой гигиене полости рта необходимо для предотвращения или замедления развития пародонтита [49].

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Пациентам с ГФФ проводят физиотерапию и лечебную физкультуру, направленные на нормализацию мышечного тонуса и укрепление мышечного каркаса, с целью минимизации риска переломов и повышения физической активности, улучшения адаптации в обществе и повышения качества их жизни [50, 51]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Методики должны выбираться индивидуально, согласно возможностям пациента — как возрастным, так и функциональным. Также проводимые мероприятия должны выбираться таким образом, чтобы пациент / законные представители сохраняли приверженность им.

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

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

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

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

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

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

Лечебная физкультура — это система применения самых разнообразных средств физкультуры в целях профилактики, лечения и реабилитации. Она должна включать как ежедневную гигиеническую гимнасти-

ку (зарядку), так и лечебную гимнастику. Составляют индивидуальную программу упражнений, которые также выполняются курсами [52].

Обязательно включение в комплексную программу реабилитации работы медицинского психолога — как с самими пациентами, так и с членами их семей. Поскольку заболевание носит прогрессирующий характер, необходимо помочь пациенту «принять» диагноз, адаптировать его к жизни, дать возможность максимально реализовать его способности к обучению и самостоятельной жизни в дальнейшем. Ввиду частой сочетанной неврологической патологии также необходимо проведение занятий с медицинским психологом с целью коррекции возможного когнитивного дефицита у пациентов. Также важно включение занятий с логопедом для предупреждения и коррекции речевых нарушений. Система коррекционно-логопедической работы с детьми предусматривает раннее начало онтогенетически последовательного логопедического воздействия, опирающегося на сохранные функции. В основе коррекционных мероприятий лежит принцип двигательной-кинестетической стимуляции [53].

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Беременным женщинам проводят ультразвуковое исследование внутриутробного ребенка с целью ранней диагностики ГФФ, принятия решения о дальнейшей тактике ведения беременности, родоразрешения, раннего терапевтического вмешательства и улучшения прогноза [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Исследование проводится в рамках скрининга беременных, при наличии показаний — чаще, кратность исследования определяется индивидуально.

При проведении ультразвукового исследования у беременных женщин возможно выявление случаев перинатальной формы ГФФ. Со II триместра беременности при ультразвуковой диагностике могут быть выявлены характерные признаки:

- изменения со стороны скелета (укорочение, истончение ребер; укорочение, деформации конечностей);
- внутриутробная задержка роста;
- снижение экзогенности костей;
- мягкий (мембранозный) череп, отчетливо определяемый серп мозга;
- многоводие.
- Семьям с отягощенным анамнезом по ГФФ (родителям, близким родственникам) при планировании беременности с целью прогноза потомства, разъяснения генетического риска и возможностей пренатальной диагностики рекомендовано проведение медико-генетического консультирования [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** В семьях с отягощенным анамнезом возможно проведение пренатальной диагностики ГФФ — молекулярно-генетической диагностики (поиск мутаций в гене *ALPL*) при условии известного генотипа пробанда.
- Пациентам с ГФФ не рекомендовано проводить вакцинацию в день инъекции асфотазы альфа с целью точной оценки реакций на лечебный препарат / вакцину [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** ГФФ не является противопоказанием к проведению профилактических привив-

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

Диспансерное наблюдение

- Всем пациентам с ГФФ показано проведение общего (клинического) анализа крови с целью контроля на фоне терапии асфотазой альфа [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем 1 раз в год. Пациентам, получающим асфотазу альфа, — согласно схеме (см. табл. 3).
- Всем пациентам с ГФФ рекомендовано определение активности щелочной фосфатазы в крови как основного диагностического биохимического маркера с целью оценки эффективности терапии [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Исследование проводится двукратно с интервалом 1 нед при постановке диагноза и далее 1 раз в 6 мес планово, в случае начала ферментной заместительной терапии — каждые 3 мес (табл. 4).
- С целью оценки кальциевого обмена проводят исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем 1 раз в 6 мес.
- Всем пациентам с ГФФ для оценки кальций-фосфорного обмена рекомендовано исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови, паратиреоидного гормона в крови [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем 1 раз в 6 мес (см. табл. 4).
- Всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки функции почек проводят исследование уровня креатинина, мочевины в крови; всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью своевременной диагностики нефрокальциноза — определение соотношения кальций/креатинин; взрослым пациентам с ГФФ с целью оценки функции почек — определение скорости клубочковой фильтрации [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота определяется индивидуально. Пациентам, получающим асфотазу альфа, — по схеме (см. табл. 4).
- Всем пациентам с клиническими признаками ГФФ показано определение активности аспаратамиотрансферазы, аланинаминотрансферазы, уровня свободного и связанного билирубина в крови [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Исследование проводится всем пациентам при диагностике, далее — при диспансерном наблюдении — пациентам, получающим асфотазу альфа.
- Всем пациентам с ГФФ с целью исключения гиперкальциемии рекомендовано исследование уровня кальция в моче [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем 1 раз в 6 мес (обязатель-

Таблица 4. Контролируемые лабораторные показатели у пациентов с гипофосфатазией (по [17])

Table 4. Controlled laboratory parameters in patients with hypophosphatasia (according to [17])

Лабораторный показатель	Сроки выполнения	Примечания
Определение активности щелочной фосфатазы в крови	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 3, 6, 12 мес, далее каждые 6 мес Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 2 нед, 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> Важно для постановки диагноза Необходимо учитывать контрольные диапазоны с поправкой на возраст и пол Значительные отклонения требуют расширенного диагностического поиска Полезно при оценке комплаенса Образец анализа следует разбавить для получения точного показателя
Пиридоксаль-5-фосфат в крови	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> Активная форма витамина В₆ Добавки, содержащие пиридоксин, могут повлиять на результат В связи с трудностями в тестировании из-за распада на фоне приема асфотазы альфа необходимо в пробирку добавлять ингибитор щелочной фосфатазы, например левамизол
Фосфоэтаноламин (ФЭА) мочи (исследование аминокислот и метаболитов в моче, комплексное определение концентрации на аминокислоты, комплексное определение концентрации на аминокислоты методом высокой эффективной жидкостной хроматографии)	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> Для подтверждения диагноза
Исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови (Ca)	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно; при острой гиперкальциемии Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> Кальций сыворотки необходимо скорректировать с учетом уровня альбумина в крови Исследование ионизированного кальция предпочтительнее (более стабильно) Гиперкальциемия может быть очевидной при диагнозе Гиперкальциемия может развиться на фоне терапии; вероятно необходимость дополнительного контроля на фоне терапии асфотазой альфа Если состояние не улучшается, требуется более частая оценка показателя Отклонения кальция редки у взрослых, однако могут находиться на верхней границе нормы
Исследование уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови	При постановке диагноза и далее периодически, опираясь на метаболизм кальция, индивидуально	<ul style="list-style-type: none"> Для обнаружения изменений костного/минерального обмена Связано с долгосрочным уровнем кальция в крови Выполняется при обнаружении отклонений кальция
Исследование уровня 25-ОН витамина D в крови	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 мес и далее ежегодно после достижения нормального уровня Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно после достижения нормального уровня	<ul style="list-style-type: none"> Для исключения иной причины недостаточности минерализации Обеспечение необходимым добавлением препарата группы «Витамин D и его аналоги» при лечении Пациенты с подтвержденным дефицитом должны получать препарат из группы «Витамин D и его аналоги» (а также комбинированных), а кроме того, регулярно контролироваться
Исследование уровня неорганического фосфора в крови	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> Мониторирование уровня неорганического фосфора в крови (в клинических исследованиях первоначальные изменения уровня неорганического фосфора в крови были разными в ответ на лечение, у одних пациентов отмечалось повышение, у других — понижение, однако на фоне продолжительного лечения значения нормализовались. Некоторые случаи снижения фосфата совпали со снижением кальция в сыворотке в первые недели лечения, вероятно, в связи с повышением минерализации костей) Рекомендовано более частое обследование, если пациент не отвечает на терапию

Таблица 4. Окончание

Table 4. Ending

Лабораторный показатель	Сроки выполнения	Примечания
Скрининговые лабораторные исследования (общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови)	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 3, 6, 9 и 12 мес, далее ежегодно Внепланово при обострении состояния вплоть до нормализации Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 6 мес, далее ежегодно	
Оценка функции почек (исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови)	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, далее каждые 3 мес Внеплановый анализ при обострении состояния Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 6 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> • Креатинин, мочевины • Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) взрослым • Отношение кальция/креатинин (Ca/Cr) мочи (мониторинг нефрокальциноза)
Исследование уровня кальция в моче	Исследование обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза	

но при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза). Получающим асфотазу альфа — по схеме (см. табл. 4).

- С целью всесторонней оценки состояния костной ткани всем пациентам с ГФФ показана рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенография черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапястный сустав и др.) [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Характерные рентгенографические изменения костной ткани включают деформации и укорочение трубчатых костей, остеохондральные выросты длинных трубчатых костей — шпоры Бодлера. Можно выявить расширение зон роста, неравномерность зоны временной кальцификации и расширение метафизов с чередованием участков остеопороза и остеосклероза. Так называемые «языки пламени» или просветления, которые проецируются от зон роста в диафизы, отличаются ГФФ от рахита и/или метафизарной остеодисплазии. Костный возраст, как правило, отстает от паспортного. При исследовании черепа выявляют гипоминерализацию костной ткани (мембранозный череп), краниосиностозы и симптом «пальцевых вдавлений» — характерный признак, наблюдаемый на рентгенограммах при повышении внутричерепного давления. У взрослых пациентов могут выявляться хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра. Кратность исследований определяется индивидуально, в среднем 1 раз в год (табл. 5, 6).
- Для оценки минеральной плотности костной ткани всем пациентам с ГФФ с 5-летнего возраста показано проведение рентгеноденситометрии [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Кратность исследования определяется индивидуально. Получающим асфотазу альфа — см. табл. 6.

- Всем пациентам с ГФФ с целью выявления нефрокальциноза показано проведение ультразвукового исследования почек [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем 1 раз в год.
- Пациентам с ГФФ при наличии неврологической симптоматики с целью выявления эпилептической активности рекомендована электроэнцефалография [25, 26]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Проводятся в том числе амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, энцефалография с видеомониторингом. Кратность исследования определяется индивидуально, но не реже 1 раза в год.
- При наличии у пациента с ГФФ краниосиностоза, неврологической симптоматики с целью диагностики патологии черепных швов, прогрессирующих изменений белого вещества мозга рекомендованы нейросонография и/или компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга [26–28, 30]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, но не реже 1 раза в 24 мес, наркоз — по показаниям.
- Пациентам с ГФФ старше 5 лет при отсутствии противопоказаний с целью оценки функции дыхательной системы рекомендовано определение функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) [18, 31, 32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С,**

Таблица 5. Рекомендации по наблюдению за пациентами с перинатальной/младенческой формой гипофосфатазии, получающими терапию асфотазой альфа

Table 5. Guidelines for follow-up of patients with perinatal/infantile hypophosphatasia treated with asfotase alfa

Исследование	Частота выполнения	Примечания
Рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенографии черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапястный сустав и др. в зависимости от клинической ситуации)*	При постановке диагноза, через 3, 6, и 12 мес, и далее ежегодно для запястий и каждые 2 года для колен или по клиническим показаниям	<ul style="list-style-type: none"> Важно для диагностики Комплексное обследование скелета Рентгенография обоих коленных суставов, лучезапястных суставов и грудной клетки необходимы для мониторинга терапии Необходимо рассмотреть возможность корректировки дозы асфотазы альфа через 6 месяцев лечения при отсутствии улучшения или если не выявлены другие причины лекарственной неэффективности Согласно данным исследований, частота проведения — каждые 3 мес
Оценка респираторной функции	При постановке диагноза и далее по показаниям (с 5 лет)	<ul style="list-style-type: none"> Важная оценка/консультация для данной группы пациентов Обеспечение дыхательной функции: комнатный воздух, оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких, CPAP, BiPAP, искусственная вентиляция легких, трахеостомия Исследование сна перед выпиской и во время оценки дыхательной функции Оценка легочной функции перед полетами — рассмотреть возможность имитации гипоксии на высоте
Антропометрические исследования	При постановке диагноза, каждые 3 мес до 4 лет и далее каждые 6 мес	<ul style="list-style-type: none"> Длина тела / рост, вес, окружность головы Рутинно проводится при осмотре врачом-педиатром
Моторные навыки	При постановке диагноза, через 3, 6, 12 мес и далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> Оценивать изменения при плановых посещениях
Болевые ощущения	При постановке диагноза, ежемесячно в течение первых 6 мес, далее каждые 3 мес	<ul style="list-style-type: none"> Оценивать при каждом посещении врача
Безопасность асфотазы альфа	Возможные нежелательные явления терапии асфотазой альфа (см. табл. 2)	

Примечание. Рентгенография костей скелета включает прямые проекции ступней (метатарзальные кости), большеберцовой и малоберцовой костей (включая головку бедра), грудную клетку, позвоночник (+ боковая проекция), череп (дно черепа, включая боковую проекцию). С ростом и закрытием эпифизов в основном проводят рентгенографию характерных проблемных зон с индивидуальным подходом, что является более полезным, чем рентгенография всего скелета. Скрининговые исследования для оценки прогрессирования процесса, основных осложнений (кифосколиоз, хондрокальциноз, снижение минеральной плотности) или осложнений, характерных для разных возрастных периодов (например, краниосиностоз у детей, стрессовый перелом плюсневой кости у взрослых), должны проводиться в зависимости от возраста. <*> — рентгенография лучезапястного сустава (левого) в прямой проекции может использоваться для мониторинга состояния эпифизов и оценки костного возраста у детей с ГФФ до подросткового возраста и проводиться ежегодно.

Note. Bones X-ray includes frontal views of the feet (metatarsal bones), tibia and fibula (femoral head included), chest, spine (+ lateral view), skull (cranial floor, + lateral view). X-ray of typical problem areas within growth and epiphyseal closure is commonly performed with individual approach. It is more useful compared to full-body examination. Screening studies to assess process progression, major complications (kyphoscoliosis, chondrocalcinosis, reduced bone mineral density), or complications typical for different age periods (craniosynostosis in children, stress fracture of metatarsal bone in adults) should be performed according to the age. <*> — wrist joint X-ray (left) in frontal view can be used annually to monitor the status of epiphyses and bone age assessment in children with hypophosphatasia before adolescence.

уровень достоверности доказательств — 5.

Исследование следует проводить в зависимости от показаний, в среднем 1 раз в год. Возможно проведение пульсоксиметрии.

- Всем пациентам с ГФФ при стоматологическом обследовании рекомендовано проведение конусно-лучевой томографии или панорамной томографии челюстей (компьютерная томография челюстно-лицевой области, панорамная рентгенография верхней челюсти, панорамная рентгенография нижней челю-

сти, ортопантомография, спиральная компьютерная ортопантомография) для оценки минеральной плотности и снижения уровня альвеолярной кости [18].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5. Кратность исследований определяется индивидуально, в среднем 1 раз в год.

- Детям грудного возраста с ГФФ, не отвечающим на ферментную заместительную терапию в течение 3–6 мес (или детям старше 6–9 мес) или детям

Таблица 6. Рекомендации по мониторингу для пациентов детского возраста с 6 мес до 18 лет с гипофосфатазией, получающих асфотазу альфа (по [17])

Table 6. Guidelines for monitoring of pediatric patients from 6 months to 18 years of age with hypophosphatasia treated with asfotase alfa (according to [17])

Исследование	Частота проведения	Примечания
Рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенографии черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапястный сустав и др. в зависимости от клинической ситуации)	При постановке диагноза, через 6 и 12 мес, и далее ежегодно для запястий и каждые 2 года для коленных суставов или по клиническим показаниям	<ul style="list-style-type: none"> • Комплексное обследование костной системы при необходимости • С двух сторон лучезапястные суставы / коленные суставы для мониторинга терапии • Использовать шкалы для оценки тяжести рахита
Проведение рентгеноденситометрии	На усмотрение врача, но не реже чем каждые 2 года	<ul style="list-style-type: none"> • Для детей < 3 лет нет нормализованных значений, можно использовать абсолютные значения минеральной плотности костной ткани для оценки изменений
Определение респираторной функции — функции внешнего дыхания (ФВД) (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов)	При постановке диагноза и далее по показаниям	<ul style="list-style-type: none"> • Врач-оториноларинголог требуется детям старше 5 лет при появлении первых симптомов при подозрении на обструкцию верхних дыхательных путей • ФВД при подозрении на снижение дыхательной функции • Ежегодная оценка состояния у пациентов с бронхомаляцией и ларингомаляцией
Зубы	При постановке диагноза, регулярный гигиенический уход	<ul style="list-style-type: none"> • Только после прорезывания зубов
Антропометрия	При постановке диагноза, каждые 3 мес до 4 лет, далее каждые 6 мес	<ul style="list-style-type: none"> • Длина/рост, вес, окружность головы • Рутинно проводится при осмотре врачом-педиатром
Оценка развития	При постановке диагноза	<ul style="list-style-type: none"> • Проводится врачом-педиатром/врачом-терапевтом
Мобильная активность	При постановке диагноза, через 3 мес и далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> • Тест 6-минутной ходьбы (амбулаторно детям ≥ 5 лет) • AIMS и GMFM возможны для применения детям младшего возраста • По возможности оценка в сравнении видеозаписей
Походка	При постановке диагноза, через 6 и 12 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> • Дополнительную оценку можно включить по результатам осмотра на 12 мес
Мышечная сила	При постановке диагноза, через 6 и 12 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> • Динамометрия, оценка силы захвата и силы зажима
Желудочно-кишечный тракт	При постановке диагноза, через 6 и 12 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> • Мониторинг случаев гастроэзофагеального рефлюкса и аспирации (повторные поперхивания, пневмонии)
Питание	При постановке диагноза и далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка нутритивного статуса, включая уровень кальция / ионизированного кальция в крови, витамины
Безопасность асфотазы альфа	Возможные нежелательные явления терапии асфотазой альфа (см. табл. 2)	

Примечание. AIMS — шкала детской моторики Альберты (Alberta Infant Motor Scale); GMFM — тест оценки больших моторных функций (Gross Motor Function Measure).

Note. AIMS — Alberta Infant Motor Scale; GMFM — Gross Motor Function Measure.

с рецидивом жалоб / сниженной минерализацией костей рекомендовано дополнительное проведение рентгенографии пораженной части скелета и лабораторных исследований (определение активности щелочной фосфатазы в крови, уровня пиридоксаль-5-фосфата в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови, исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови, исследования уровня магния в крови, отношения кальция/креатинина в моче) [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Уровень достоверности доказательств — 5.

- Рекомендовано ведение пациентов с ГФФ мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей, пациентам с ГФФ, имеющим нарушения функ-

ций соответствующих органов и систем, показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-эндокринолога, врача детского эндокринолога, врача травматолога-ортопеда, врача-стоматолога, врача-нефролога, врача-пульмонолога, врача-оториноларинголога / врача сурдолога-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта / врача общей практики (семейного врача), врача по медицинской реабилитации / врача физической и реабилитационной медицины, а также врачей других специальностей. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания. Врач общей практики (семейный врач) в отношении пациентов детского возраста должен лишь на первичном этапе осуществить маршрутизацию (направление) к врачу-педиатру; осуществлять «оказание медицинской помощи детям в амбулаторных условиях по острым заболеваниям» / «оказание медицинской помощи детям в амбулаторных условиях по острым заболеваниям, диспансерное наблюдение за детьми первого года жизни и детьми с хроническими заболеваниями»; при возникновении потребности — оказать медицинскую помощь в неотложной и экстренной формах в условиях отсутствия врача-педиатра в первичном звене (на этапе первичной медико-санитарной медицинской помощи).

- С целью оценки двигательной активности всем пациентам с ГФФ показано проведение 6-минутного теста ходьбы [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем не реже 1 раза в год.
- Пациентам с ГФФ с проявлениями гастроэнтерологических нарушений проводят мониторинг гастроэзофагеального рефлюкса с целью профилактики аспирационной пневмонии [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

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

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

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

Примерное количество дней нахождения в круглосуточном стационаре — 10–14, в дневном стационаре при оказании плановой медицинской помощи — 5–7 дней (индивидуально — в зависимости от необходимости).

При ферментной заместительной терапии начало терапии рекомендовано проводить в стационаре с дальнейшим переводом на амбулаторно-поликлинический

этап с динамическим наблюдением врачом-педиатром/врачом-терапевтом.

Повторная госпитализация в стационар осуществляется для контроля динамики терапии, побочных эффектов терапии, лечебной физкультуры, физиотерапии, контроля состояния костной ткани и других органов и систем.

Плановая вакцинация у пациентов с ГФФ проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

Показания для плановой госпитализации

1. Проведение диагностики и лечения, требующих продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей.
2. Необходимость проведения различных видов экспертиз или обследований в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума / врачебной комиссии).
3. Состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (хирургическая коррекция скелетных деформаций, подбор противосудорожной терапии и др.).
4. Состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ферментной заместительной терапии).
5. Отсутствие возможности обеспечения ферментной заместительной терапии в амбулаторных и стационарозамещающих условиях.
6. Необходимость проведения различных видов экспертиз или обследований в медицинской организации, требующих динамического наблюдения, при невозможности проведения их в амбулаторных условиях.

Показания для неотложной/экстренной госпитализации

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

Показания к выписке пациента из стационара

1. Отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения по завершении диагностических мероприятий.
2. Стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание в стационаре).
3. Выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.
4. Необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Перинатальная форма ГФФ без своевременно оказанной помощи практически всегда летальна.

При инфантильной и детской формах прогноз для жизни определяется степенью поражения костей, наличием судорог и гипоплазии легких, необходимостью кислородной поддержки. Без проведения патогенетической

терапии смертность среди пациентов с инфантильной формой ГФФ составляет 50% в первые 9 мес жизни и в основном обусловлена дыхательной недостаточностью. В отсутствие терапии при инфантильной и детской формах прогноз в отношении инвалидизации и качества жизни неблагоприятный [54].

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

При взрослой форме ГФФ прогноз для жизни благоприятный, но при естественном течении болезни возможна инвалидизация пациента в результате нарушения функции опорно-двигательного аппарата в связи с развитием псевдоподагры, хондрокальциноза, артропатий и нарушением трудоспособности.

При одонтогипофосфатазии прогноз для жизни также благоприятный.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Т.Т. Батышева

<https://orcid.org/0000-0003-0928-2131>

О.В. Быкова

<https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Е.В. Вислобокова

<https://orcid.org/0000-0002-0791-4302>

А.В. Витебская

<https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

В.Ю. Воинова

<https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.14>
- Millán JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):398–416. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0079-1>
- Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet.* 2011;75(3):439–445. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x>
- Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ // *ПМЖ.* — 2021. — № 2. — С. 42–48. [Gurkina EYu, Voinova VYu, Kuzenkova LM, et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. *RMJ.* 2021;(2):42–48. (In Russ.)]
- Tsang T, Raghuvanshi MP. Hypophosphatasia Misdiagnosed as Osteoporosis in a Young Girl. *J Endocr Soc.* 2021;5(Suppl 1):A201–A202. doi: <https://doi.org/10.1210/ijendso/bvab048.409>
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone.* 2015;75:229–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.022>
- Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 2016;101(6):514–515. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309579>
- Anderson HC, Hargem D, Camacho NP, et al. Sustained osteomalacia of long bones despite major improvement in other hypophosphatasia-related mineral deficits in tissue nonspecific alkaline phosphatase/nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 double-deficient mice. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1711–1720. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62481-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62481-9)

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Л.П. Кисельникова

<https://orcid.org/0000-0003-2095-9473>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

С.И. Куцев

<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Т.В. Маргиева

<https://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

С.В. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

С.В. Моисеев

<https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Т.С. Нагорнова

<https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

А.Н. Семячкина

<https://orcid.org/0000-0002-4026-3791>

О.Я. Смирнова

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

- Braunstein NA. Multiple fractures, pain, and severe disability in a patient with adult-onset hypophosphatasia. *Bone Rep.* 2016;4:1–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2015.10.005>
- Whyte M. Hypophosphatasia. In: *Genetics of bone biology and skeletal disease.* Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T, eds. London: Academic Press; 2013. pp. 337–360.
- Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, et al. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone.* 2018;110:96–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.022>
- Rush ET. Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):116. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0866-7>
- Simon S, Resch H, Klaushofer K, et al. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(11):69. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0778-5>
- Khan AA, Josse R, Kannu P, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1713–1722. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-04921-y>
- Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism.* 2018;82:142–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.013>
- Briot K, Roux C. Adult hypophosphatasia. *Arch Pediatr.* 2017;24(5S2):5S71–5S73. doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30018-6](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30018-6)
- Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1-2):4–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.010>
- Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29(1):9–24. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.29.9>

19. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, et al. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem*. 2013;46(13-14):1197–1219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.001>
20. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С. Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. Лабораторная диагностика гипофосфатазии // *Лабораторная служба*. — 2015. — Т. 4. — № 1. — С. 35–41. — doi: <https://doi.org/10.17116/labs20154135-41> [Roitman AP, Mamedov IS, Syhorukov VS. Reference intervals for alkaline phosphatase activity in blood serum in children. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. *Laboratory Service*. 2015;4(1):35–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/labs20154135-41>]
21. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, et al. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. In: *Poster presented at the 2014 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting*. Vancouver, B.C., Canada, May 5, 2014. Abstract 752416.
22. Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F, et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4303. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22094303>
23. Christine Hofmann C, Girschick H, Mornet E, et al. Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(10):1160–1164. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.10>
24. Mornet E. Molecular Genetics of Hypophosphatasia and Phenotype-Genotype Correlations. *Subcell Biochem*. 2015;76:25–43. doi: https://doi.org/10.1007/978-94-017-7197-9_2
25. Ishiguro T, Sugiyama Y, Ueda K, et al. Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy. *Brain Dev*. 2019;41(8):721–725. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.03.015>
26. Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;88(6):356.e1–356.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.06.004>
27. Fukazawa M, Tezuka J, Sasazuki M, et al. Infantile hypophosphatasia combined with vitamin B6-responsive seizures and reticular formation lesions on magnetic resonance imaging: A case report. *Brain Dev*. 2018;40(2):140–144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.07.015>
28. Di Rocco F, Baujat G, Cormier-Daire V, et al. Craniosynostosis and hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017;24(5S2):5S89–5S92. doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30022-8](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30022-8)
29. Vogt M, Girschick H, Schweitzer T, et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):212. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01500-x>
30. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(2):217–223. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0708-3>
31. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70–e88. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
32. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304–1345. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-642ST>
33. Kamran A, Jennings RW. Tracheomalacia and Tracheobronchomalacia in Pediatrics: An Overview of Evaluation, Medical Management, and Surgical Treatment. *Front Pediatr*. 2019;7:512. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00512>
34. Nunes ME. Hypophosphatasia. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
35. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):334–342. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3462>
36. Vislobokova E, Kiselnikova L, Voinova V, Sholokhova N. Dental findings in patients with hypophosphatasia. Scientific Abstracts of the 14th Congress of the European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD) Palazzo dei Congressi, Lake Lugano, Switzerland 20th to 23rd June 2018. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2019;20:152. doi: <https://doi.org/10.1007/s40368-018-0390-4>
37. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 2012;366(10):904–913. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106173>
38. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, et al. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(1):10–19. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13343>
39. Yamamoto H, Sasamoto Y, Miyamoto Y, et al. A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia. *Pediatr Neurol*. 2004;30(3):216–218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2003.08.003>
40. de Roo MGA, Abeling NGGM, Majoie CB, et al. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Mol Genet Metab*. 2014;111(3):404–407. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.09.014>
41. Belachew D, Kazmerski T, Libman I, et al. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures. *JIMD Rep*. 2013;11:17–24. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2013_217
42. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem*. 2015;76:309–322. doi: https://doi.org/10.1007/978-94-017-7197-9_14
43. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, Fiori RM. Pyridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *J Child Neurol*. 2002;17(3):222–224. doi: <https://doi.org/10.1177/088307380201700314>
44. Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I, et al. Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:24. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-24>
45. Bianchi ML, Bishop NJ, Guafabens N, et al. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2020 31(8):1445–1460. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05345-9>
46. Correa Marquez RR, Behari G. Hypophosphatasia (HPP) Treatment & Management. In: *Medscape*. Updated: Jun 05, 2023. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/945375-treatment#d6>. Accessed on July 15, 2023.
47. Miyashita S, Ochiai S, Sakamoto C, et al. VP13.10: Prenatal ultrasound findings in a survived case of perinatal lethal hypophosphatasia with enzyme replacement therapy started early in life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(S1):104–104. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.22519>
48. Yang Y, Liu Z, Wei L, et al. Prosthodontic Rehabilitation of a Patient with Hypophosphatasia Using Dental Implants: A Case Report with Seven Years Follow-Up. *J Prosthodont*. 2021;30(9):742–746. doi: <https://doi.org/10.1111/jopr.13419>
49. Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med*. 2021;10(23):5676. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235676>
50. Linglart A, Bioso-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(3):95–105. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0309-0>
51. Simon S, Resch H. Treatment of hypophosphatasia. *Wien Med Wochenschr*. 2020;170(5-6):112–115. doi: <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00736-3>
52. Коняхина Г.П., Захарова Н.А. *Лечебная физкультура для детей с ограниченными возможностями здоровья: учебно-методическое пособие*. — Челябинск; 2019. — 81 с. [Konyakhina GP, Zakharova NA. *Lechebnaya fizkul'tura dlya detei s ogranichennymi vozmozhnostyami zdorov'ya*: study guide. Chelyabinsk; 2019. 81 p. (In Russ).]
53. *Медико-психологическая помощь детям с нарушением психического развития в системе комплексной реабилитации: методические рекомендации*. — М.: ДЗМ; 2018. — № 83. — 28 с. [Mediko-psikhologicheskaya pomoshch' detyam s narusheniem psikhicheskogo razvitiya v sisteme kompleksnoi reabilitatsii: Guidelines. Moscow: Department of Health of the city of Moscow; 2018. No. 83. 28 p. (In Russ).]
54. Leung EC, Mhanni AA, Reed M, et al. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD Rep*. 2013;11:73–78. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2013_224

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

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

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

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

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи общей практики (семейные врачи).
2. Врачи-педиатры.

3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-генетики.
5. Врачи лабораторные генетики.
6. Врачи-неврологи.
7. Врачи-нейрохирурги.
8. Врачи травматологи-ортопеды.
9. Врачи-хирурги.
10. Врачи детские хирурги.
11. Врачи-кардиологи.
12. Врачи детские кардиологи.
13. Врачи-нефрологи.
14. Врачи-рентгенологи.
15. Врачи-офтальмологи.
16. Врачи функциональной диагностики.
17. Врачи физической и реабилитационной медицины.
18. Врачи-психиатры.
19. Врачи-оториноларингологи.
20. Врачи сурдологи-оториноларингологи.
21. Врачи анестезиологи-реаниматологи.
22. Врачи-ревматологи.
23. Врачи-неонатологи.
24. Врачи-пульмонологи.
25. Врачи-эндокринологи.
26. Врачи детские эндокринологи.
27. Врачи-стоматологи.
28. Врачи детские стоматологи.
29. Медицинские психологи.
30. Студенты медицинских вузов.
31. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре.

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

Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

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

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

Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

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

Table 3. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

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

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медици-

ны по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.