Нарушение обмена фосфора (Гипофосфатазия)

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые, дети · редакция 2023 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: E83.3 · Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Национальная ассоциация детских реабилитологов

Гипофосфатазия — прогрессирующее наследственное заболевание, связанное с мутациями ALPL и дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы; оно нарушает минерализацию костей и может поражать легкие, почки, нервную систему и зубы. Рекомендация описывает подтверждение диагноза, оценку осложнений, ферментную заместительную терапию и длительное мультидисциплинарное наблюдение.

Главное

- Форму определяют по возрасту дебюта: перинатальная — внутриутробно или при рождении, инфантильная — до 6 месяцев, детская — от 6 месяцев до 18 лет, взрослая — старше 18 лет; отдельно выделяют одонтогипофосфатазию с изолированным поражением зубов.
- Ключевой лабораторный признак — стойко сниженная активность щелочной фосфатазы с учетом возраста, пола и референсов конкретной лаборатории; перед подтверждением нужно исключить другие причины снижения активности фермента.
- Наиболее тяжелые проявления включают гипоминерализацию и деформации скелета, гипоплазию легких с дыхательной недостаточностью, судороги, гиперкальциемию, гиперкальциурию и нефрокальциноз; преждевременное выпадение зубов без кровотечения может быть единственным проявлением.
- Судороги при ГФФ обычно зависят от витамина B6; их наличие указывает на более тяжелое течение и высокую вероятность летального исхода.
- Перинатальная форма без своевременной помощи практически всегда летальна; при инфантильной и детской формах прогноз определяется поражением костей, судорогами, гипоплазией легких и потребностью в кислородной поддержке.
- Ведение проводят мультидисциплинарно: состав команды подбирают по пораженным органам и системам, включая генетика, невролога, нейрохирурга, эндокринолога, ортопеда, стоматолога, нефролога, пульмонолога и специалистов по реабилитации. УУР C, УДД 5.

Диагностика

1. Заподозрить ГФФ при рахитических изменениях скелета, неврологических и дыхательных расстройствах, повреждении почек, задержке роста и развития.
2. При осмотре оценить физическое и моторное развитие, деформации скелета и черепа, объем грудной клетки, мышечный тонус, движения в суставах, начало ходьбы и характер походки.
3. Определить активность щелочной фосфатазы в крови дважды с интервалом 1 неделю; результат интерпретировать по возрасту, полу, реактиву и референсному диапазону. УУР C, УДД 5.
4. Одновременно оценить общий и ионизированный кальций, неорганический фосфор, 25-OH витамин D и паратиреоидный гормон; при клинических признаках ГФФ исследовать креатинин, мочевину, соотношение кальций/креатинин, а у взрослых — скорость клубочковой фильтрации. УУР C, УДД 5.
5. При низкой активности щелочной фосфатазы провести молекулярно-генетическое исследование ALPL, предпочтительно полное прямое секвенирование гена; крупные делеции и инсерции выявляют с помощью MLPA. Отсутствие выявленной мутации не исключает ГФФ, а диагноз нельзя основывать только на генетическом результате. УУР C, УДД 5.
6. Выполнить рентгенографию пораженной части скелета. Искомые признаки — расширение метафизов, неравномерная оссификация, участки просветления, идущие от зон роста в диафизы, истончение и гипоминерализация костей; у взрослых возможны псевдопереломы, хондрокальциноз и псевдоподагра. УУР C, УДД 5.
7. Для оценки осложнений провести УЗИ почек для выявления нефрокальциноза, рентгеноденситометрию с 5 лет, ЭЭГ при неврологической симптоматике и исследование функции внешнего дыхания у пациентов старше 5 лет при отсутствии противопоказаний. УУР C, УДД 5.

Лечение

- При подтвержденной ГФФ со скелетными проявлениями и дебютом в перинатальный или детский период назначают длительную ферментную заместительную терапию асфотазой альфа. УУР С, УДД 4.
- Асфотазу альфа вводят подкожно: 2 мг/кг 3 раза в неделю либо 1 мг/кг 6 раз в неделю. Объем одной инъекции не должен превышать 1 мл; больший объем распределяют на несколько мест введения.
- Не назначать рутинно витамин D и его аналоги: они могут усилить гиперкальциемию, гиперкальциурию и нефрокальциноз. Применение допустимо при подтвержденном дефиците с регулярным контролем 25-ОН витамина D. УУР С, УДД 5.
- При гипокальциемии в начале терапии асфотазой альфа назначать препараты кальция. При гиперкальциурии использовать диету с низким содержанием кальция и увеличить объем выпиваемой жидкости. УУР С, УДД 5.
- При судорогах вводить пиридоксин внутривенно: начальная доза 100 мг, затем 10–30 мг/кг/сут в 3 приема. При временном или отсутствии ответа может потребоваться противоэпилептическая терапия, с учетом риска энцефалопатии. УУР С, УДД 5.
- При болевом синдроме назначать курсами нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Бифосфонаты при ГФФ не рекомендованы, поскольку они усугубляют гипоминерализацию костей. УУР С, УДД 5.
- При выраженных скелетных деформациях рекомендовано оперативное лечение в ортопедических центрах при наличии показаний для коррекции и отсутствии противопоказаний; при переломах, псевдопереломах или ложных суставах может потребоваться остеосинтез, а при краниосиностозе — нейрохирургическая операция. УУР С, УДД 5.
- При тяжелой инфантильной форме с дыхательной недостаточностью проводят респираторную поддержку по клинической ситуации: возможны неинвазивная вентиляция, CPAP, BiPAP, интубация и искусственная вентиляция легких, высокочастотная вентиляция, а также ингаляционная и лекарственная терапия легочной гипертензии, экстракорпоральная мембранная оксигенация и временная трахеостомия. УУР С, УДД 5.

Когда направить и как наблюдать

- Начало ферментной заместительной терапии асфотазой альфа проводят в стационаре, затем пациента переводят на амбулаторный этап с динамическим наблюдением.
- Плановая госпитализация нужна, если диагностика или лечение требуют длительного наблюдения, активного лечения и круглосуточного контроля, хирургической коррекции деформаций, подбора противосудорожной терапии, высокотехнологичного лечения или контроля эффективности ферментной терапии.
- Экстренно или неотложно госпитализируют при острых угрожающих жизни или развитию осложнений состояниях, требующих неотложного лечения, интенсивной терапии, круглосуточного наблюдения или специальных обследований.
- При краниосиностозе или неврологической симптоматике рекомендована нейровизуализация. При подозрении на повышенное внутричерепное давление целесообразны любой доступный метод нейровизуализации и консультация нейрохирурга; КТ является «золотым стандартом» диагностики поражений черепных швов.
- При продолжении респираторной поддержки после острой фазы инфантильной формы обследуют пациента для подтверждения или исключения трахеобронхомаляции с проведением трахеобронхоскопии и КТ органов грудной полости.

Частые вопросы

Какой анализ наиболее важен для первичного подозрения на гипофосфатазию?

Определяют активность щелочной фосфатазы в крови дважды с интервалом 1 неделю. Снижение должно оцениваться с учетом возраста, пола, метода исследования и референсных значений; также исключают другие причины низкой активности.

Подтверждает ли одна мутация ALPL диагноз гипофосфатазии?

Нет. Диагноз устанавливают комплексно, по клиническим, лабораторным и инструментальным данным; одна мутация не является строгим основанием ни для подтверждения, ни для исключения заболевания.

Кому показана асфотаза альфа и как ее вводить?

Терапию назначают при подтвержденной ГФФ со скелетными проявлениями и дебютом в перинатальный или детский период. Схема: 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю или 1 мг/кг подкожно 6 раз в неделю; объем одной инъекции — не более 1 мл.

Можно ли назначать витамин D и бифосфонаты при ГФФ?

Витамин D и его аналоги не назначают рутинно; их используют только при подтвержденном дефиците с контролем 25-OH витамина D. Бифосфонаты не рекомендуются, поскольку они усугубляют гипоминерализацию костей.

Чем купировать судороги при гипофосфатазии?

Используют внутривенный пиридоксин: 100 мг первоначально, затем 10–30 мг/кг/сут в 3 приема. Если эффект временный или отсутствует, может потребоваться противоэпилептическая терапия; следует учитывать возможность энцефалопатии.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/770-narushenie-obmena-fosfora-gipofosfataziya. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/770_1