

# Опыт клинического ведения детей с инфантильной формой гипофосфатазии

Т. В. Заболотских<sup>1</sup>, А. С. Киреева<sup>2</sup>, С. В. Медведева<sup>1</sup>, Э. К. Герценбергер<sup>2</sup>, А. В. Лир<sup>2</sup>, Е. В. Низовская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Благовещенск

<sup>2</sup> Амурская областная детская клиническая больница, г. Благовещенск

**Цель работы:** рассмотрение клинических проявлений, особенностей диагностики и лечения инфантильной формы гипофосфатазии.

**Основные положения.** Представлены истории болезни двух детей, наблюдавшихся в Амурской областной детской клинической больнице. В первом случае патогенетическая терапия у ребенка не применялась ввиду ее отсутствия на тот момент времени, во втором — пациенту было назначено лечение препаратом рекомбинантной человеческой щелочной фосфатазы — асфотазой альфа.

Ребенок, не получавший патогенетической терапии, умер в возрасте 1 года 4 месяцев от прогрессирующей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Продолжительность применения асфотазы альфа у второго ребенка на период написания статьи составила 1 год 9 месяцев. Хронологический возраст ребенка — 2,1 года, масса тела — 8350 г, рост — 76 см, у пациента появилась опора на ноги. Сохраняется задержка речевого развития — ребенок говорит только отдельные слова.

**Заключение.** До появления ферментозаместительной терапии дети с гипофосфатазией получали малоэффективную симптоматическую терапию, что приводило к их инвалидизации, летальному исходу. В настоящее время своевременное назначение ферментозаместительной терапии позволяет сохранить и улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, диагностика, лечение, асфотаза альфа, дети первого года жизни.

## Clinical Experience with Infantile Hypophosphatasia

T. V. Zabolotskikh<sup>1</sup>, A. S. Kireeva<sup>2</sup>, S. V. Medvedeva<sup>1</sup>, E. K. Gertsenberger<sup>2</sup>, A. V. Lir<sup>2</sup>, E. V. Nizovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Amur State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Blagoveshchensk

<sup>2</sup> Amur Regional Children's Clinical Hospital, Blagoveshchensk

**Objective of the Paper:** To describe the clinical manifestations and particular features of the diagnosis and treatment of infantile hypophosphatasia (HPP).

**Key Points:** The paper describes two cases of babies observed and treated at the Amur Regional Children's Clinical Hospital. The first baby did not receive pathogenesis-based therapy because it did not exist at the time. The second baby received treatment with recombinant human alkaline phosphatase (asfotase alfa).

The baby who did not receive pathogenesis-based therapy died of progressive respiratory and cardiovascular insufficiency at the age of 1 year and 4 months. At the time of writing, the second patient had been receiving asfotase alfa for 1 year and 9 months. The patient's chronological age was 2.1 years. Her body weight was 8,350 g and her height was 76 cm. She started to bear weight on her legs. She had still speech difficulties and was able to pronounce only single words.

**Conclusion:** Before the advent of enzyme replacement therapy, children with HPP received symptomatic therapy, which was of little help. The outcome was disability or death. Today, timely administration of enzyme replacement therapy makes it possible to save patients' lives and improve their quality of life.

**Keywords:** hypophosphatasia, diagnosis, treatment, asfotase alfa, babies during the first year of life.

Гипофосфатазия представляет собой прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ), который возникает из-за мутации в гене, кодирующем неспецифический тканевой изофермент ЩФ [4, 6]. Низкая активность ЩФ в сыворотке крови ведет к развитию гипоминерализации, обширных нарушений со стороны костей скелета и других полиорганных осложнений. Заболевание может возникнуть как у плода, так и у взрослого человека и иметь различную степень тяжести [2]. Первое описание случая гипофосфатазии сделал Дж. Рэтбан в 1948 г. [3]. На сегодняшний день Дж. Рэтбаном описано 128 мутаций в гене, расположенном в коротком плече хромосомы 1 (1р34-36.1).

Гипофосфатазия отличается широким диапазоном клинических проявлений, а раннее возникновение симптомов связывают с высокой степенью тяжести заболевания. При установлении формы гипофосфатазии учитывают возрастной период, в котором обнаружили первые признаки болезни: различают перинатальную (симптомы развиваются внутриутробно или при рождении), младенческую (младше 6 месяцев), детскую (от 6 месяцев до 18 лет) и взрослую (старше 18 лет) формы заболевания [5]. Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию, при которой изменения наблюдаются только со стороны зубов [7].

До недавнего времени эффективного лечения заболевания не существовало. В наши дни создана рекомбинантная

Герценбергер Эдуард Карлович — врач отделения кардиологии и детей раннего возраста ГАУЗ АО «АОДКБ». 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д. 108. E-mail: lir@aodkb.ru

Заболотских Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95. E-mail: tanzab60@mail.ru

Киреева Алла Сергеевна — заведующая нефрологическим отделением ГАУЗ АО «АОДКБ». 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д. 108. E-mail: kireevaas@mail.ru

Лир Анжелика Владимировна — врач отделения кардиологии и детей раннего возраста ГАУЗ АО «АОДКБ». 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д. 108. E-mail: lir.blaga@mail.ru

Медведева Светлана Викторовна — к. м. н., декан факультета последипломного образования ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95. E-mail: fpkamturgma@list.ru

Низовская Елена Владимировна — нефролог отделения нефрологии ГАУЗ АО «АОДКБ». 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д. 108. E-mail: nizovskaya\_e\_v@mail.ru

человеческая ЩФ — асфотаза альфа<sup>1</sup> (Стрензик, производитель: Alexion Pharmaceuticals, Inc., США). Опыт ее использования в терапии пока небольшой [1].

**Цель работы:** рассмотрение клинических проявлений, особенностей диагностики и лечения инфантильной формы гипофосфатазии.

В статье представлены истории болезни двух детей, наблюдавшихся в Амурской областной детской клинической больнице (АОДКБ): первому ребенку патогенетическая терапия не проводилась, второму ребенку было назначено лечение асфотазой альфа.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

*Ребенок К.*, впервые поступил в стационар в возрасте 6 месяцев в связи со снижением аппетита, плохой прибавкой в весе, выбуханием большого родничка и задержкой психического развития.

**Анамнез жизни и заболевания.** Ребенок от второй беременности (1-я беременность закончилась выкидышем на сроке 14–16 недель), протекавшей на фоне гестоза легкой степени, миопии высокой степени, умеренного многоводия, хронического пиелонефрита в стадии ремиссии. Роды первые в 39 недель путем операции кесарева сечения. Масса тела при рождении — 3840 г, рост — 55 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Выписан из роддома домой на 7-е сутки. Амбулаторно наблюдался по поводу перинатальной патологии ЦНС, гипертензионно-гидроцефального синдрома. На грудном вскармливании находился до 2 месяцев, затем из-за обильных срыгиваний, отказа от груди переведен на искусственное вскармливание адаптированной молочной смесью.

С 4 месяцев у ребенка усилились клинические проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома: выбухание, напряжение и увеличение размеров большого родничка до 6 × 6 см; расхождение швов черепа до 0,5 см; выраженный венозный рисунок на голове, груди, животе; симптом Грефе 2–3-й степени (рис. 1); рахитические деформации скелета. При этом изменений на нейросонограмме, КТ головного мозга выявлено не было.

После проведенного обследования установлен диагноз: Цитомегаловирусная инфекция с преимущественным

поражением ЦНС, субкомпенсированная гидроцефалия, задержка моторного развития, синдром двигательных нарушений. Врожденная аномалия развития почек — дольчатая структура почек; вторичный пиелонефрит в стадии ремиссии, почечная недостаточность 0-й степени. Рахит II степени, подострого течения, период разгара.

Наблюдался неврологом и нейрохирургом.

В дальнейшем в связи с нарастанием гидроцефалии (по данным КТ головного мозга — внутренняя и наружная гидроцефалия) в возрасте 8 месяцев ребенку проведено хирургическое лечение — вентрикулоперитонеальное шунтирование справа. Получал лечебные дозы витамина D, препараты кальция. На этом фоне отмечались нарастание рахитических костных деформаций, прогрессирование остеопороза, отсутствие прибавки массы тела. При неоднократном исследовании патологических изменений уровней кальция, фосфора в крови и их экскреции с мочой не обнаруживалось, но при этом выявлялось стойкое снижение уровня ЩФ до 11–13–23 ЕД/л (норма — 54–650 ЕД/л).

В возрасте 10 месяцев ребенок поступил в АОДКБ в тяжелом состоянии. Анорексия. Пониженного питания: масса тела — 4600 г, рост — 57 см (прибавка в весе за 10 месяцев составила около 800 г, а в росте — 2 см). Кожа бледная, тургор тканей резко снижен. Голова гидроцефальной формы, окружность головы — 42 см, окружность груди — 33 см, венозный рисунок на голове усилен, выбухание большого родничка, размеры родничка до 6 × 6 см. Зубов нет. Голову не держит, не сидит, опора на стопы отсутствует. Выраженная деформация грудной клетки («куриная грудь»), рахитические «четки», варусная деформация нижних конечностей. Диффузная мышечная гипотония. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет, частота дыхания — 38/мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС — 140/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 0,5 см.

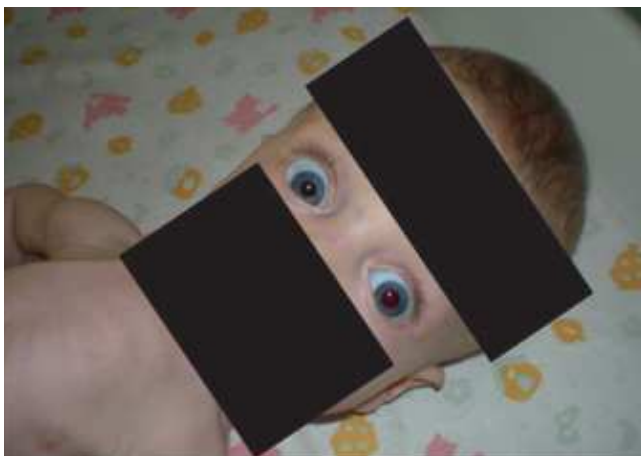
При обследовании выявлены гипохромная анемия легкой степени, гипопропротеинемия, уменьшение показателя сывороточного железа, значительное снижение уровня ЩФ. В анализах мочи изменений суточной экскреции фосфора и кальция не обнаружено. В сыворотке крови высокоавидные IgG-антитела к цитомегаловирусу. По данным нейросонографии, ликворопроводящие пути не расширены. На рентгенограмме нижних конечностей — варусная деформация нижних конечностей, остеопороз.

Осмотрен неврологом, диагностировавшим врожденную окклюзионную гидроцефалию (состояние после операции вентрикулоперитонеального шунтирования), тетраплегию, задержку психоречевого развития.

Проведенное обследование позволило установить ребенку диагноз: Рахитоподобное заболевание, неуточненное. Гипофосфатазия. Первичный остеопороз. Врожденная аномалия развития почек — дольчатая структура почек; вторичный пиелонефрит в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии, почечная недостаточность 0-й степени. Железодефицитная анемия средней степени тяжести, гипохромная. Врожденная окклюзионная гидроцефалия, состояние после операции вентрикулоперитонеального шунтирования. Гипоплазия вилочковой железы. Врожденное иммунодефицитное состояние. Гипостатура. Цитомегаловирусная инфекция с преимущественным поражением ЦНС, генерализованная форма, латентное течение.

Рис. 1. Ребенок К. Экзофтальм, симптом Грефе.

Фото авторов



<sup>1</sup> В настоящее время осуществляется процесс регистрации препарата в России. Дети с установленным диагнозом, нуждающиеся в терапии, получают препарат в рамках благотворительной помощи. — Примеч. ред.

В ходе лечения ребенок получал препараты кальция, витамин D<sub>3</sub>, остеогенон.

При дальнейшем наблюдении отмечено прогрессивное ухудшение состояния ребенка с нарастанием деформации скелета, увеличением степени гипотрофии, появлением признаков дыхательной недостаточности (рис. 2). В возрасте 1 года 3 месяцев ребенок обследован в отделении коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, где установлен окончательный диагноз: гипофосфатазия, инфантильная форма. Патогенетическую терапию мальчик не получал ввиду ее отсутствия на тот момент времени. Ребенок умер в возрасте 1 года 4 месяцев от прогрессирующей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Ребенок В., поступил в стационар в возрасте 2 месяцев с судорожным синдромом.

**Анамнез жизни и заболевания.** Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне хронической никотиновой интоксикации, гестоза. Роды первые в срок, самостоятельные. Масса тела при рождении — 2565 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На искусственном вскармливании с рождения. Состояние ребенка в роддоме было нарушено ввиду задержки внутриутробного развития и неврологических расстройств. Из роддома на 4-е сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных АОДКБ, где находился в течение 26 дней с диагнозом: церебральная ишемия 2-й степени, гипертензионный синдром, синдром двигательных нарушений; маловесный к сроку гестации; полицитемия новорожденного; постгипоксический колит; кандидоз новорожденного; неонатальная инфекция мочевых путей; пиелозктазия справа. Выписан домой в стабильном состоянии.

На 2-м месяце жизни был госпитализирован в отделение детской неврологии по поводу аффективно-респираторных пароксизмов, судорожных приступов. При дальнейшем обследовании выявлены изменения в анализах крови в виде гиперкальциемии, снижения уровня ЩФ, фосфатурии.

Рис. 2. Внешний вид ребенка К. (1 год 3 месяца).

Фото авторов



Ребенок осмотрен консилионно, клинический диагноз: гипофосфатазия.

В возрасте 2 месяцев пациент перенес тяжелую двустороннюю полисегментарную пневмонию; учитывая выраженность явлений дыхательной недостаточности, переведен в отделение интенсивной терапии. После исчезновения инфильтративных изменений в легочной ткани у ребенка сохранялись дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром, в течение двух месяцев он находился на ИВЛ во вспомогательном режиме (рис. 3). Общее состояние было тяжелым. Масса тела — 4080 г (дефицит массы — 45%), рост — 54 см. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, влажные. Костно-мышечная система: рахитические «четки», «браслеты», саблевидная деформация голеней и бедер, большой родничок — 5,0 × 5,0 см, краниотабес,глаженный затылок. Грудная клетка воронкообразной формы, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. В легких дыхание жесткое, хрипы сухие, частота дыхания — 60/мин. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, ЧСС — 150/мин. Живот вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, край мягкоэластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный. Мочевыделение свободное, безболезненное. Диурез адекватный.

В клиническом анализе крови выявлены анемия тяжелой степени (Hb — 66 г/л, эритроциты —  $2,2 \times 10^{12}/л$ ), лейкоцитоз. В биохимическом анализе крови гиперкальциемия — 3,3 ммоль/л, снижение уровня ЩФ до 12–17 ЕД/л (норма — 54–650 ЕД/л), гипофосфатемия, гипопротеинемия. В анализах мочи фосфаты во всех порциях.

При проведении УЗИ внутренних органов обнаружены выраженная гепатомегалия, структурные изменения паренхимы печени, в почках — структурные изменения паренхимы и почечных синусов, гипотония лоханки слева, микролит справа размером 2 мм.

По данным рентгенографии трубчатых костей, диафизы укорочены, контуры четкие, ровные. Метафизарные зоны расширены, с нечеткими, «изъеденными» контурами. Эпифизы расширены, мягкотканной плотности, элементы ядер окостенения не определяются, зоны роста прослеживаются нечетко, деформированы. Проксимальные отделы бедренных костей деформированы, расширены. Структура костей неоднородная с участками разрежения (рис. 4).

На КТ головного мозга патологии не обнаружено.

После проведенного обследования установлен клинический диагноз: Гипофосфатазия, инфантильная форма.

Рис. 3. Внешний вид ребенка В. до начала терапии.

Фото авторов



Перинатальная энцефалопатия, судорожный синдром, гипертензионный синдром. Множественные рахитоподобные деформации скелета, деформация грудной клетки. Дыхательная недостаточность 2-й степени.

В динамике у ребенка сохранялась судорожная готовность. Нарастали деформации грудной клетки, конечностей, мышечная гипотония. Температура тела в течение суток по 2–3 раза повышалась до фебрильных цифр. В возрасте 4 месяцев пациент проконсультирован в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, где уставлен диагноз: Гипофосфатазия, инфантильная форма.  $V_6$ -зависимые судороги. Множественные рахитоподобные деформации скелета.

Диагноз подтвержден молекулярно-генетически. В гене *ALPL* выявлена гомозиготная мутация *C497R*, ранее не описанная. Рекомендована патогенетическая терапия асфотазой альфа в дозе 6 мг/кг в неделю, или 2 мг/кг 3 раза в неделю, п/к, которая была начата в возрасте 5,5 месяца. Препарат получен в порядке благотворительной помощи.

На фоне лечения препаратом отмечалась быстрая положительная динамика. К концу 2-й недели появилась двигательная активность, ребенок стал пытаться держать голову. Судорожная готовность, фебрилитет купировались. Через неделю от начала терапии пациент был экстубирован, а на 10-е сутки лечения переведен в нефрологическое отделение. При переводе масса тела — 5200 г, рост — 57 см (рис. 5).

На 24-й неделе терапии состояние удовлетворительное. Ребенок по витальным функциям компенсирован. Голову держит уверенно. Большой родничок уменьшился до 1,0 × 1,0 см, не выбухает. Хронологический возраст — 0,9 года, масса тела — 6400 г, рост — 67,0 см. Физическое развитие соответствует возрасту 0,5 года. SDS роста — -3,3 (патологическое значение). Отмечается задержка прорезывания зубов. Сохраняются деформации грудной клетки и нижних конечностей. Сидит с поддержкой, переворачивается со спины на живот, опора на ноги слабая, мышечный тонус диффузно снижен. Улучшилась минерализация костей (рис. 6).

На 35-й неделе терапии при хронологическом возрасте 1,1 года масса тела достигла 6700 г, рост — 68,5 см, отмечено начало прорезывания зубов. Пациент стал самостоятельно сидеть, улучшился общий мышечный тонус, но тонус мышц нижних конечностей оставался сниженным. По данным рентгенологического исследования, состояние ребенка значительно улучшилось.

Динамика на фоне терапии, проводимой в течение года: хронологический возраст — 1,6 года, масса тела — 7250 г, рост — 71 см. Продолжилось прорезывание зубов. Говорит отдельные слова, интересуется игрушками, стал более эмоциональным. В этот период отмечено некоторое замедление

Рис. 5. Внешний вид ребенка В. через 10 дней от начала терапии. Фото авторов



Рис. 4. Ребенок В. Рентгенограмма длинных трубчатых костей до начала терапии. Фото авторов



Рис. 6. Ребенок В. Рентгенограмма длинных трубчатых костей через 24 недели от начала терапии. Фото авторов



роста, прибавки массы тела, отсутствовала опора на ноги. В июле 2016 г. выпал первый резец нижней челюсти справа. Начата вакцинация ребенка (БЦЖ-М, АКДС, гепатит В). Доза асфотазы альфа увеличена до 3 мг/кг 3 раза в неделю.

В настоящее время продолжительность терапии составляет 1 год 9 месяцев. Доза асфотазы альфа корректируется в зависимости от массы тела. Хронологический возраст ребенка — 2,1 года, масса тела — 8350 г, рост — 76 см (рис. 7). Появилась опора на ноги, ползает, выполняет команды (такие как «Вставай», «Садись», «Дай игрушку», «Держи ложку»). Сохраняется задержка речевого развития — говорит только отдельные слова.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают приведенные наблюдения, до появления ферментозаместительной терапии дети с гипофосфатазией получали малоэффективную симптоматическую терапию, что приводило к их инвалидизации, летальному исходу. Необходимо отметить, что своевременное назначение ферментозаместительной терапии позволяет сохранить и улучшить качество жизни пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Калиниченко Н. Ю., Тюльпаков А. Н., Киреева А. С., Черняк И. В. и др. Первый опыт фермент-заместительной терапии гипофосфатазии в России // Рус. мед. журн. 2016. № 18. С. 1035–1040. [Kalinichenko N. Yu., Tyul'pakov A. N., Kireeva A. S., Chernyak I. V. i dr. Pervyi opyt ferment-zamestitel'noi terapii gipofosfatazii v Rossii. Rus. med. zhurn. 2016; 18: 1035–40. (in Russian)]
2. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: КМК, Авторская академия, 2007. 448 с. [Kozlova S. I., Demikova N. S. Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie. M.: KMK, Avtorskaya akademiya; 2007. 448 s. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Заболотских Т. В., Киреева А. С., Медведева С. В., Герценбергер Э. К., Лир А. В., Низовская Е. В. Опыт клинического ведения детей с инфантильной формой гипофосфатазии // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133). С. 40–44.

Citation format for this article:

Zabolotskikh T. V., Kireeva A. S., Medvedeva S. V., Gertsenberger E. K., Lir A. V., Nizovskaya E. V. Clinical Experience with Infantile Hypophosphatasia. Doctor.Ru. 2017; 4(133): 40–44.

Рис. 7. Внешний вид пациента В. (2 года 1 месяц).

Фото авторов



3. Новиков П. В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М., 1996. С. 286–291. [Novikov P. V. Rakhit i nasledstvennyye rakhitopodobnye zabolevaniya u detei. M.; 1996: 286–91. (in Russian)]
4. Fraser D. Hypophosphatasia // Am. J. Med. 1957. Vol. 22. N 5. P. 730–746.
5. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2013. N 10 (Suppl. 2). P. S380–388.
6. Whyte M. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment // Nat. Rev. Endocrinol. 2016. Vol. 12. N 4. P. 233–246.
7. Whyte M. P., Greenberg C. R., Salman N. J., Bober M. B. et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. N 10. P. 904–913. 