

Клинические рекомендации

Нарушение обмена фосфора (Гипофосфатазия)

Кодирование по Международной E83.3
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

Возрастная группа: дети, взрослые

Год утверждения: 202

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Национальная ассоциация детских реабилитологов**
- **Российская Ассоциация Эндокринологов**

Оглавление	
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	Ошибка! Закладка не определена.
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	12
2.1 Жалобы и анамнез.....	14
2.2 Физикальное обследование.....	14
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	22
2.5 Иные диагностические исследования	29
2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов	29
2.5.2 Дифференциальная диагностика	31
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	32
3.1 Консервативное лечение	32
3.1.1 Патогенетическая терапия	32
3.1.2 Симптоматическая терапия	33
3.2 Хирургическое лечение.....	35
3.2 Иное лечение	36
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	38
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	40
5.1 Профилактика.....	40
5.2 Диспансерное наблюдение.....	42
6. Организация оказания медицинской помощи	44
6.1 Показания для плановой госпитализации	44
6.2 Показания для неотложной/экстренной госпитализации	45
6.3 Показания к выписке пациента из стационара.....	45
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	45
7.1 Исходы и прогноз.....	45

Критерии оценки качества медицинской помощи	46
Список литературы.....	48
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	53
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	57
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	60
Приложение А3.2 Нежелательные явления терапии асфотазой альфа	68
Приложение А3.3. Сопутствующая и симптоматическая терапия при ГФФ	69
Приложение А3.4. Параметры мониторинга пациентов с ГФФ, получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотаза альфа	Ошибка! Залка не определена.
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	2
Приложение В. Информация для пациентов	4
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	6
Приложение Г1 Шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга) (Borg scale).....	6

Список сокращений

ВНЗ – вариант неясного клинического значения

ГФФ – гипофосфатазия

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ДНЭ – доминантно-негативный эффект

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КИ – клинические исследования

КС – краниосиностоз

КТ – компьютерная томография

МПК – минеральная плотность костей

НО – несовершенный остеогенез

ПТГ – паратиреоидный гормон

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТНЩФ – тканеспецифическая щелочная фосфатаза

ФРФ23 - фактор роста фибробластов

ФЭА - фосфоэтаноламин

ЩФ - щелочная фосфатаза

AIMS - Alberta Infant Motor Scale (шкала Альберта моторного развития младенцев)

ViPAP – двухфазное постоянное положительное давление в дыхательных путях

Ca/Cr отношение кальция/креатинин

CPAP - постоянное положительное давление в дыхательных путях

GMFM - Gross Motor Function Measure (шкала глобальных моторных функций)

RSS- Rickets Severity Scale (шкала оценки тяжести рахита)

...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р <Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи>) в редакции, актуальной на момент утверждения клинической рекомендации

- применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями).;

Термины и определения

Ферментная заместительная терапия – лечение, заключающееся во введении препарата (рекомбинантного фермента) пациентам с наследственным дефектом метаболизма.

Рентгенография нижней конечности (на протяжении) - выполнение рентгенографии нижних конечностей на одной пленке либо на нескольких рентгеновских пленках (целесообразно для визуализации изменений скелета у детей. Следует учесть, что нижние конечности наиболее подвержены изменениям при наличии метаболической остеопатии).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гипофосфатазия (ГФФ) — прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ) в результате патогенного варианта в гене *ALPL*. Болезнь может манифестировать 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 и/или множественными переломами, поражением нервной системы, легких, почек, приводящих к инвалидизации и смерти, в том числе внутриутробной [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гипофосфатазия (ГФФ; OMIM 171760) развивается в результате би- и моноаллельных патогенных вариантов в гене *ALPL*, кодирующем фермент ТНЩФ. Ген *ALPL* располагается на коротком плече хромосомы 1(1p36.12) и включает 12 экзонов. В гене описано более 400 вариантов, большинство из которых являются миссенс вариантами.

ТНЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, тяжелые формы ГФФ ассоциированы, как правило, с биаллельными патогенными вариантами в гене *ALPL*, тогда как легкие формы ГФФ - с моноаллельными.

Некоторые гетерозиготные варианты могут проявлять доминантно-негативный эффект (ДНЭ), снижая активность всего гомодимера. Таким образом, наличие мутации даже в одном аллеле может провоцировать развитие болезни, однако подавляющее большинство гетерозиготных носителей не имеют выраженных симптомов болезни.

ТНЩФ катализирует отщепление фосфата от ряда субстратов, функционально наиболее важными из которых являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат. ТНЩФ генерирует аденозин из аденозинмонофосфата в нейронах дорсальных корешковых ганглиев [1]. Аденозин имеет антиноцицептивное действие, играет ключевую роль в передаче сигналов боли. Дефицит аденозина провоцирует сильные боли в костях и мышцах у пациентов с ГФФ. При отщеплении фосфатной группы от неорганического пирофосфата при участии ТНЩФ, высвобождающийся фосфат связывается с кальцием с формированием кристаллов гидроксиапатита,

необходимого для увеличения минеральной плотности костной ткани. Наиболее изученная функция ТНЩФ заключается в обеспечении процесса формирования гидроксиапатита – основного минерального компонента 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).

При тяжелой форме ГФФ гипоминерализация костей грудной клетки приводит к интранатальному нарушению развития легких (вторичной гипоплазии), что обуславливает развитие дыхательной недостаточности, определяя неблагоприятный прогноз у новорожденных и детей грудного возраста.

Другой важной функцией ТНЩФ 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 ферментов – декарбоксилаз, участвующих в синтезе, 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 неблагоприятным прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода [1, 2].

Сравнительный анализ сканированных образцов временных зубов пациентов детского возраста с ГФФ и соматически здоровых детей одного возраста с помощью компьютерной микротомографии (микро-КТ) показал, что при ГФФ у детей нарушено структурное образование минеральных тканей зубов, выраженное изменением толщины и нарушением процессов минерализации тканей. Выявлен сниженный уровень минерализации дентина и цемента, существенно низкий в цервикальной зоне (в области эмалево-цементной границы), и наличие узурации (деструктивных изменений) по всему контуру корней временных зубов, что, возможно, связано с дефицитом ТНЩФ, критически важной для минерализации тканей. Отмеченные особенности морфологии и минеральных профилей тканей зубов могут быть важным критерием оценки генетических нарушений формирования минеральных структур при ГФФ [Алексеева И.А., Кисельникова Л.П., Петровская В.В., Лежнев Д.А., Дробышев А.Ю., Редько Н.А., Кунижев К.А. Оценка состояния тканей временных зубов детей с гипофосфатазией с помощью компьютерной микротомографии. *Стоматология для всех*. 2025; № 4 (113): 70- 76. doi: 10.35556/idr-2025-4(113)70-76]]

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 вариант гена *ALPL* и примерно у 1 из 2 500 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, 3, 19].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E83.3– Нарушение обмена фосфора и фосфатаз

Гипофосфатазия

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ГФФ – заболевание с непрерывным фенотипическим спектром, где тяжесть и проявления варьируют в зависимости от возраста дебюта симптомов, остаточной активности ТНЩФ и характера вариантов гена *ALPL*. Такая формулировка отражает современное понимание ГФФ и подчеркивает то, что «формы» (фенотипы) по возрасту дебюта клинических проявлений — исторически сложившаяся и упрощённая классификация, не отражает длительность течения и перекрывающиеся фенотипы. Тяжесть проявлений ГФФ в целом коррелирует с глубиной снижения ТНЩФ и типами вариантов гена *ALPL*: более выраженный дефицит ТНЩФ связан с более ранним дебютом и тяжелым течением; более высокая остаточная активность — с поздним дебютом и мягкими фенотипами. При этом симптомы могут появляться в любом возрасте, а диагностироваться — с существенной задержкой, что делает жёсткое деление на «перинатальную», «детскую», «взрослую» и «одонто-» формы условным. Корректнее рассматривать ГФФ как единое заболевание с вариабельностью по возрасту дебюта и органной вовлеченности (скелет, дыхательная система, зубочелюстная система, почки, нервная система и др.). [Khan A.A., Brandi M.L., Rush E.T., Ali D.S., Al-Alwani H., Almonaei K., et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int.* 2024;35:431–438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1].

В зависимости от возраста дебюта первых клинических проявлений ГФФ можно выделить следующие фенотипы:

- Фенотип с пренатальным и постнатальным дебютом (0-6 мес)
- Фенотип с дебютом в детском возрасте (после 6 мес.-17 лет включительно)

- **Фенотип с дебютом или манифестацией во взрослом возрасте (с 18 лет)**

[Khan A.A., Brandi M.L., Rush E.T., Ali D.S., Al-Alwani H., Almonaei K., et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int.* 2024;35:431–438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Проявления ГФФ могут встречаться изолированно или в различных сочетаниях, а их выраженность меняется с возрастом.

- **Пренатальный и постнатальный дебют (0-6 мес) (наиболее тяжелый фенотип):**
 - выраженная гипоминерализация скелета с укорочением длинных костей и деформациями ребер/грудной клетки; мембранозный череп;
 - гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, иногда необходимость респираторной поддержки;
 - мышечная гипотония, вялое сосание; эпизоды рвоты, дегидратации, лихорадки, анорексии, запоров;
 - витамин B6-зависимые судороги; внутричерепные кровоизлияния;
 - миелофтизная анемия;
 - гиперкальциурия, нефрокальциноз/нефролитиаз;
 - внутриутробные переломы.
 - боли в костях и мышцах, задержка физического и моторного развития.

У части пациентов при внутриутробном начале возможно более мягкое течение с меньшей выраженностью дыхательных нарушений и тенденцией к спонтанному улучшению минерализации и клинических показателей в первые месяцы жизни. При раннем дебюте неправильное формирование костей черепа часто приводит к краниосиностозу и повышению внутричерепного давления.

Летальность в раннем возрасте чаще связана с тяжелой гипоминерализацией, деформацией грудной клетки и дыхательной недостаточностью.

- **Дебют в детском возрасте (после 6 мес – 17 лет включительно):**
 - постепенное развитие рахитоподобных деформаций (часто genu valgum), укорочение и деформации конечностей;
 - краниосиностоз; повторные переломы, боли в костях и мышцах, скованность суставов;
 - задержка начала ходьбы, «утиная» походка; уменьшение объема грудной клетки из-за укорочения ребер;
 - непрогрессирующая миопатия;
 - гиперкальциемия и нефрокальциноз встречаются реже, чем при раннем дебюте;
 - стоматологические проявления: преждевременная потеря зубов (молочных и/или постоянных) без кровотечения и при интактных корнях; нарушения цементагенеза и дентиногенеза.

В педиатрической практике ГФФ нередко диагностируется поздно и может ошибочно трактоваться как неврологическая патология (например, ДЦП) или тяжёлый остеопороз, что ведет к неправильной тактике лечения.

- **Дебют или манифестация во взрослом возрасте (часто результат недиагностированного более раннего вовлечения) (с 18 лет):**
 - остеомалация с псевдопереломами (зоны Лоозера), переломы плюсневых костей, прогрессирование до атипичных переломов бедра, множественные плохо заживающие переломы;
 - поражение преимущественно нижних конечностей, укорочение и деформации длинных костей, нарушение походки, снижение роста;
 - хондрокальциноз, псевдоподагра, остеоартрит с выраженной болью и снижением трудоспособности;
 - общая утомляемость, мышечная слабость, боли в костях;
 - снижение слуха;
 - стоматологические проявления, включая преждевременную потерю зубов;
 - снижение функции почек при длительной гиперкальциурии.

Если единственным устойчивым проявлением является атравматическое выпадение зубов с интактными корнями, диагностируют одонтологический фенотип ГФФ (одонтогипофсфатазия) как часть спектра заболевания, без выделения его в отдельную «форму». [Khan A.A., Brandi M.L., Rush E.T., Ali D.S., Al-Alwani H., Almonaei K., et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int.* 2024;35:431–438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1].

Основные клинические симптомы гипофсфатазии в зависимости от возраста дебюта заболевания представлены в таблице 1.

Таким образом:

- Преимущественно при раннем дебюте ГФФ наблюдается: задержка роста, медленный набор массы тела, выраженные рахитоподобные проявления, В6-зависимые судороги, респираторные нарушения, «флотирующие» переломы ребер, остеохондральные шпоры, краниосиностоз, гиперкальциемия/гиперкальциурия и нефрокальциноз.
- Клинические проявления в детском и взрослом возрасте: деформации нижних конечностей, переломы, сколиоз, боль в костях, мышечная слабость, нарушения дентиногенеза, ухудшение функции почек, снижение слуха, головные боли, повышенная утомляемость, тревога/депрессия.
- Преимущественно у взрослых встречаются: переломы вследствие остеомалации (зоны Лоозера, переломы плюсневых костей, бедра), остеоартрит, хондрокальциноз, псевдоподагра.
- Тактика ведения пациентов с ГФФ и прогноз зависят от тяжести клинической картины заболевания, степени костной деминерализации, частоты и характера переломов, дыхательных и неврологических осложнений, выраженности болевого синдрома, стоматологических и почечных проявлений. [Rockman-Greenberg C. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;10 suppl 2:380–8. PMID: 23858621; 2. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Thakker RV et al. eds. *Genetics of Bone*

Biology and Skeletal Disease 2013. 1st ed. London, UK: Academic Press; 2013:337–60.; 3. Salles JP. Clin Biochem Rev 2020;41(1):13–27. doi:10.33176/AACB-19-00031; 4. Conti F et al. Clin Cases Miner Bone Metab 2017;14(2):230–4. doi:10.11138/ccmbm/2017.14.1.230; 5. Weber TJ et al. Metabolism 2016;65(10):1522–30, Магеррамова С.Т., Тютюгина Ю.В., Белая Ж.Е. Диагностика гипофосфатазии во взрослом возрасте: клинические случаи и обзор литературы. Остеопороз и остеопатии. 2024;27(4):11-16.].

Перечисленные формы ГФФ стоит рассматривать как фенотипический спектр по возрасту дебюта, остаточной активности ТНЩФ и клиническим проявлениям. Как правило, форма болезни определяет и тяжесть течения — от самого тяжелого при перинатальной летальной форме до относительно легкого при взрослой.

Нередко диагноз ГФФ устанавливается поздно и симптомы заболевания расцениваются как неврологические заболевания и/или патология желез внутренней секреции, что приводит к неверной тактике лечения [55].

Таблица 1.

Клинические симптомы ГФФ в зависимости от возраста дебюта заболевания [Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, Alsarraf F, Bacrot S, Dahir KM, Dandurand K, Deal C, Ferrari SL, Giusti F, Guyatt G, Hatcher E, Ing SW, Javaid MK, Khan S, Kocijan R, Linglart A, M'Hiri I, Marini F, Nunes ME, Rockman-Greenberg C, Roux C, Seefried L, Simmons JH, Starling SR, Ward LM, Yao L, Brignardello-Petersen R, Lewiecki EM. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Osteoporos Int. 2024 Mar;35(3):431-438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1]

Обязательный симптом – снижение активности ЩФ ниже половозрастной нормы.

Пренатальный и постнатальный дебют (0-6 мес)	Детский и взрослый дебют	Преимущественно взрослый дебют
<ul style="list-style-type: none"> • Задержка роста • Медленный набор массы тела • Рахитические проявления • Преждевременная потеря молочных зубов с неизменным корнем • Вб-зависимые судороги • Респираторные нарушения • Флотирующие переломы ребер 	<ul style="list-style-type: none"> • Остеомаляция • Деформации нижних конечностей • Переломы • Сколиоз • Краниосиностоз • Боль в костях • Слабость мышц • Нарушения дентиногенеза • Гиперкальциемия • Нефрокальциноз • Ухудшение функции почек • Депрессия, тревожность 	<ul style="list-style-type: none"> • Переломы, вследствие остеомаляции (зоны Лоозера, переломы плюсневых костей, переломы бедра) • Остеоартрит • Преждевременная потеря зубов • Хондрокальциноз • Псевдоподагра

(«болтающаяся» грудная клетка) <ul style="list-style-type: none"> • Остеохондральные шпоры 	<ul style="list-style-type: none"> • Головные боли • Общая повышенная утомляемость, слабость 	
---	--	--

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз ГФФ устанавливается на основании совокупности клинических данных, а также результатов биохимических, молекулярно-генетических и инструментальных исследований¹⁻². Дифференциальная диагностика проводится с другими дисплазиями костной ткани, а также с болезнями, протекающими с рахитическими деформациями и/или остеомалацией.

Критерии установления диагноза ГФФ

Обязательный критерий: стойкое снижение активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови относительно референсных значений по полу и возрасту, при исключении других возможных причин вторичного снижения активности фермента¹⁻² (см. Приложение А3.1).

Наличие 2 больших, либо 1 большого и 2 малых диагностических критериев (Таблица 2.)

Таблица 2. Большие и малые диагностические критерии ГФФ [Rush E, Brandi ML, Khan A, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, Alsarraf F, Bacrot S, Dahir KM, Dandurand K, Deal C, Ferrari SL, Giusti F, Guyatt G, Hatcher E, Ing SW, Javaid MK, Khan S, Kocijan R, Lewiecki EM, Linglart A, M'Hiri I, Marini F, Nunes ME, Rockman-Greenberg C, Roux C, Seefried L, Starling SR, Ward L, Yao L, Brignardello-Petersen R, Simmons JH. Proposed diagnostic criteria for the diagnosis of hypophosphatasia in children and adolescents: results from the HPP International Working Group. *Osteoporos Int.* 2024 Jan;35(1):1-10. doi: 10.1007/s00198-023-06843-2. Epub 2023 Nov 20. PMID: 37982855; PMCID: PMC10786745.

Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, Alsarraf F, Bacrot S, Dahir KM, Dandurand K, Deal C, Ferrari SL, Giusti F, Guyatt G, Hatcher E, Ing SW, Javaid MK, Khan S, Kocijan R, Linglart A, M'Hiri I, Marini F, Nunes ME, Rockman-Greenberg C, Roux C, Seefried L, Simmons JH, Starling SR, Ward LM, Yao L, Brignardello-Petersen R, Lewiecki EM. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int.* 2024 Mar;35(3):431-438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1. Epub 2023 Nov 20. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2024 May;35(5):933-934. doi: 10.1007/s00198-024-07048-x. PMID: 37982857; PMCID: PMC10866785.]

<p>Критерии</p>	<p>Для детей [Rush E, Brandi ML, Khan A, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, Alsarraf F, Bacrot S, Dahir KM, Dandurand K, Deal C, Ferrari SL, Giusti F, Guyatt G, Hatcher E, Ing SW, Javaid MK, Khan S, Kocijan R, Lewiecki EM, Linglart A, M'Hiri I, Marini F, Nunes ME, Rockman-Greenberg C, Roux C, Seefried L, Starling SR, Ward L, Yao L, Brignardello-Petersen R, Simmons JH. Proposed diagnostic criteria for the diagnosis of hypophosphatasia in children and adolescents: results from the HPP International Working Group. Osteoporos Int. 2024 Jan;35(1):1-10. doi: 10.1007/s00198-023-06843-2. Epub 2023 Nov 20. PMID: 37982855; PMCID: PMC10786745]</p>	<p>Для взрослых [Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, Alsarraf F, Bacrot S, Dahir KM, Dandurand K, Deal C, Ferrari SL, Giusti F, Guyatt G, Hatcher E, Ing SW, Javaid MK, Khan S, Kocijan R, Linglart A, M'Hiri I, Marini F, Nunes ME, Rockman-Greenberg C, Roux C, Seefried L, Simmons JH, Starling SR, Ward LM, Yao L, Brignardello-Petersen R, Lewiecki EM. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Osteoporos Int. 2024 Mar;35(3):431-438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1. Epub 2023 Nov 20. Erratum in: Osteoporos Int. 2024 May;35(5):933-934. doi: 10.1007/s00198-024-07048-x. PMID: 37982857; PMCID: PMC10866785]</p>
<p>Большие критерии</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Патогенный или вероятно патогенный вариант в гене <i>ALPL</i>. 2. Повышение уровня одного из природных субстратов ТНЩФ (неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5-фосфата¹ или фосфоэтаноламина). 3. Ранняя нетравматическая потеря молочных зубов² 4. Признаки рахитоподобных изменений при рентгенологических исследованиях. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Патогенный или вероятно патогенный вариант в гене <i>ALPL</i>. 2. Повышение уровня одного из природных субстратов ТНЩФ (неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5-фосфата* или фосфоэтаноламина) 3. Атипичные переломы бедренных костей (псевдопереломы) 4. Рецидивирующие переломы плестневых костей
<p>Малые критерии</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Низкий рост или задержка темпов роста 2. Задержка моторного развития 3. Вальгусная/варусная деформация нижних конечностей 4. Хроническая боль в костях и/или в мышцах 5. Краниосиностоз 6. Нефрокальциноз/нефролитиаз 7. Витамин В6-зависимые судороги 8. Мышечная слабость 9. Нарушение подвижности 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Плохо заживающие переломы 2. Хроническая боль в костях и/или мышцах 3. Ранняя нетравматическая потеря зубов** 4. Хондрокальциноз 5. Нефрокальциноз/нефролитиаз

Примечания:

¹ Для измерения уровня пиридоксаль-5-фосфата в плазме необходимо прекратить прием пиридоксина за 1 неделю до анализа

² Если раннее атравматическое выпадение зубов (с интактным корнем) является единственным проявлением болезни, устанавливается диагноз одонтогипофосфатазии.

2.1 Жалобы и анамнез

• При сборе анамнеза и жалоб у пациентов с ГФФ рекомендуется с диагностической целью обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родственников первой и второй степени родства близкородственный брак);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;
- деформации скелета;
- задержка моторного развития;
- снижение переносимости физических нагрузок;
- слабость в конечностях;
- нарушения походки;
- болезненность в мышцах, костях и суставах;
- преждевременное выпадение зубов
- патологические переломы

○ прием лекарственных препаратов, способных модифицировать уровень активности ЩФ в крови: сульфаниламиды, гормональные контрацептивы системного действия, цинакальцет и др. (Сбор анамнеза и жалоб терапевтический - проводится в рамках приема (осмотра, консультации) врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача первичных и повторных и/или врача-детского эндокринолога/врача-эндокринолога и/или врача-генетика первичных и повторных) [Seefried L, Genest F, Hofmann C. et al. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y. PMID: 40047955; PMCID: PMC11885340;

Khan AA, Brandi ML, Rush ET. et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Osteoporos Int. 2024 Mar;35(3):431-438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1. Epub 2023 Nov 20. Erratum in: Osteoporos Int. 2024 May;35(5):933-934. doi: 10.1007/s00198-024-07048-x. PMID: 37982857; PMCID: PMC10866785].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

2.2 Физикальное обследование

• При осмотре пациентов с подозрением на ГФФ рекомендуется с диагностической целью обратить внимание на основные клинические проявления заболевания:

- задержка роста;
- рахитоподобные деформации скелета;
- деформации черепа;
- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- мышечная гипотония;
- скованность движений в суставах;
- задержка начала ходьбы и нарушение походки

(Визуальный осмотр терапевтический - проводится в рамках приема (осмотра, консультации) врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача первичных и повторных и/или врача-детского эндокринолога/врача-эндокринолога и/или врача-генетика первичных и повторных) [Seefried L, Genest F, Hofmann C. et al. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y. PMID: 40047955; PMCID: PMC11885340; Khan AA, Brandi ML, Rush ET. et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int.* 2024 Mar;35(3):431-438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1. Epub 2023 Nov 20. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2024 May;35(5):933-934. doi: 10.1007/s00198-024-07048-x. PMID: 37982857; PMCID: PMC10866785].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Лабораторные диагностические исследования для установления диагноза ГФФ

- **Рекомендовано** всем пациентам при подозрении на ГФФ исследование активности общей ЩФ в крови как основного диагностического биохимического маркера **двукратно** [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: с интервалом не менее 30 дней, принимая во внимание результаты исследований, проведенных в других медицинских организациях [McKiernan FE, Berg RL, Fuehrer J. *Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia. J Bone Miner Res.* 2014;29(7):1651–1660.

Vieira LHR, Peixoto KC, Flósi CL, de Farias MLF, Madeira M. Active search of adult patients with persistently low serum alkaline phosphatase levels for the diagnosis of hypophosphatasia. Arch Endocrinol Metab. 2021;65(3):289-294.].

Исследование активности общей ЩФ в крови проводится колориметрическим кинетическим методом. При ГФФ выявляют снижение активности ЩФ относительно нижней границы референсного диапазона с учетом возраста и пола пациента, а также используемого набора реагентов/оборудования для определения активности ЩФ [21]. Врач должен убедиться в корректности предоставляемых лабораторией результатов измерения активности ЩФ и их сравнения с корректными референсными интервалами, валидированными по полу и возрасту [22]. При отсутствии у лаборатории валидированных нижних границ референсного диапазона общей ЩФ по

полу и возрасту для используемого набора реагентов/оборудования рекомендовано ориентироваться на нижние границы, представленные в Приложении А3.10.

Различные причины низкой активности ЩФ представлены в таблице (см Приложение А3.1).

- Рекомендовано пациентам с подозрением на ГФФ исследования уровней неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5-фосфата и фосфоэтанолamina (при доступности данных лабораторных исследований) для диагностики заболевания. [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML, Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y. PMID: 40047955; PMCID: PMC11885340].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: повышение уровня прямых субстратов ТНЩФ — неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5-фосфата, а также связанным с этим повышением уровня фосфоэтанолamina — относятся к большим критериям для диагностики заболевания.

Эти лабораторные исследования являются высокоинформативными, однако в условиях их ограниченной доступности, золотым стандартом верификации диагноза ГФФ остается молекулярно-генетическое исследование гена *ALPL*.

Также следует отметить, что нормальный уровень субстратов при наличии стойкого снижения активности общей ЩФ и характерной клинической симптоматики **не должен служить основанием для исключения диагноза ГФФ.**

- **Рекомендовано** всем пациентам с низким уровнем активности общей ЩФ проведение молекулярно-генетического исследования (определение вариантов генов в образце биологического материала (другом или неуточненном неклассифицированных в других рубриках методом секвенирования по Сенгеру (03.Я99.18.999.039)), проведение молекулярно-генетического исследования гена *ALPL* (исследование гена *ALPL* в рамках секвенирования панели генов или секвенирования полного экзона, в номенклатуре медицинских услуг: определение вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом таргетного высокопроизводительного секвенирования или определение вариантов генов, приводящих к развитию моногенных заболеваний, в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированное в других рубриках, методом полноэкзомного высокопроизводительного секвенирования или определение вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом высокопроизводительного секвенирования)) с целью верификации диагноза [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: молекулярно-генетическое исследование помогает верифицировать диагноз, однако стоит учитывать его ограничения, вследствие чего в ряде случаев не всегда удастся выявить патогенные или вероятно патогенные варианты гена *ALPL*. Кроме того, у пациента могут быть выявлены варианты с неясным клиническим значением (ВНЗ).

С учётом гетерогенности ГФФ постановка диагноза не может основываться исключительно на анализе вариантов гена *ALPL*. Необходима комплексная оценка клинических и лабораторно-инструментальных данных. Для проявления симптомов легких и умеренных форм ГФФ бывает достаточно одного варианта гена *ALPL* в гетерозиготном состоянии из-за наличия у него доминантно-негативного эффекта (ДНЭ), а также из-за возможной гаплонедостаточности, влияния генов-модификаторов и эпигенетических факторов (в случае отсутствия ДНЭ у выявленного варианта). Например, среди 608 гетерозигот в Международном реестре случаев 27 % (164 из 608) имели вариант, который вызывает ДНЭ по результатам тестирования *in vitro*, а 37 % (227 из 608) имели вариант без ДНЭ; у остальных 36 % (217 из 608) пациентов в этом анализе был вариант, для которого тестирование ДНЭ не проводилось. Значительная часть пациентов с диагнозом ГФФ являются гетерозиготами – вплоть до 83% пациентов с ГФФ с поздним началом [Kishnani PS, Rehder C, Ozono K, Pérez-López J, Del Angel G, Mowrey WR, Balasubramanian M, Högler W, Rush ET. Revisiting the Genetics of Hypophosphatasia. *J Inherit Metab Dis*. 2025 Nov;48(6):e70083. doi: 10.1002/jimd.70083. Erratum in: *J Inherit Metab Dis*. 2025 Nov;48(6):e70113. doi: 10.1002/jimd.70113. PMID: 41047464; PMCID: PMC12497681.].

Подробнее об особенностях молекулярно-генетической диагностики см. в Приложении А3.2

- **Рекомендовано** исследование уровня общего кальция с исследованием уровня альбумина в крови или ионизированного кальция в крови, а также - исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови всем пациентам с подозрением на ГФФ с целью оценки обмена кальция и фосфора [18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: для пациентов с тяжелой формой ГФФ и для пациентов раннего возраста характерны гиперфосфатемия и гиперкальциемия, в более старшем возрасте и при мягких формах уровень кальция, как правило, в пределах нормальных значений, уровень фосфора - чаще высоко-нормальный.

- Рекомендовано, в зависимости от клинической ситуации, исключить другие факторы, способные модулировать активность ЩФ, как в сторону снижения (гипотиреоз, интоксикация витамином D, беременность, онкологические и онкогематологические заболевания, нарушения правил забора образцов крови, дефицит витамина С, а также дефицит цинка или магния, так и повышения (рахит, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, заболевания желчевыводящих путей и др.) при диагностике пациентам с подозрением на ГФФ. Полный перечень факторов влияющих на снижение ЩФ см. Приложение А3.1. [1, Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, Alsarraf F, Bacrot S, Dahir KM, Dandurand K, Deal C, Ferrari SL, Giusti F, Guyatt G, Hatcher E, Ing SW, Javaid MK, Khan S, Kocijan R, Linglart A, M'Hiri I, Marini F, Nunes ME, Rockman-Greenberg C, Roux C, Seefried L, Simmons JH, Starling SR, Ward LM, Yao L, Brignardello-Petersen R, Lewiecki EM. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults.

Osteoporos Int. 2024 Mar;35(3):431-438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1. Epub 2023 Nov 20. Erratum in: Osteoporos Int. 2024 May;35(5):933-934. doi: 10.1007/s00198-024-07048-x. PMID: 37982857; PMCID: PMC10866785.].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: *необходимость и объем исследований определяются индивидуально.*

- Рекомендовано пациентам с подозрением на ГФФ селективное проведение исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови при диагностике с целью дифференциальной диагностики с гипотиреозом [1, Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, Alsarraf F, Bacrot S, Dahir KM, Dandurand K, Deal C, Ferrari SL, Giusti F, Guyatt G, Hatcher E, Ing SW, Javaid MK, Khan S, Kocijan R, Linglart A, M'Hiri I, Marini F, Nunes ME, Rockman-Greenberg C, Roux C, Seefried L, Simmons JH, Starling SR, Ward LM, Yao L, Brignardello-Petersen R, Lewiecki EM. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Osteoporos Int. 2024 Mar;35(3):431-438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1. Epub 2023 Nov 20. Erratum in: Osteoporos Int. 2024 May;35(5):933-934. doi: 10.1007/s00198-024-07048-x. PMID: 37982857; PMCID: PMC10866785].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано пациентам с подозрением на ГФФ селективное проведение Исследования уровня цинка в крови/Исследование уровня цинка в крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии
- Исследование уровня общего магния в сыворотке крови
- Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови
- Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови
- Исследование уровня меди в крови с целью дифференциальной диагностики с состояниями, сопровождающимися дефицитом/избытком данных микроэлементов [1, Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, Alsarraf F, Bacrot S, Dahir KM, Dandurand K, Deal C, Ferrari SL, Giusti F, Guyatt G, Hatcher E, Ing SW, Javaid MK, Khan S, Kocijan R, Linglart A, M'Hiri I, Marini F, Nunes ME, Rockman-Greenberg C, Roux C, Seefried L, Simmons JH, Starling SR, Ward LM, Yao L, Brignardello-Petersen R, Lewiecki EM. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Osteoporos Int. 2024 Mar;35(3):431-438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1. Epub 2023 Nov 20. Erratum in: Osteoporos Int. 2024 May;35(5):933-934. doi: 10.1007/s00198-024-07048-x. PMID: 37982857; PMCID: PMC10866785.].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: *необходимость и объем исследований определяются клинической ситуацией*

- **Рекомендовано** исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, всем пациентам с подозрением на ГФФ для исключения/подтверждения других вариантов рахита или интоксикации витамином D с целью дифференциальной диагностики и оценки базового уровня обеспеченности этим микронутриентом [18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- **Рекомендовано** исследование уровня кальция в моче и исследование уровня креатинина в моче с расчетом соотношения кальций/креатинин в разовой порции мочи (пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью своевременной диагностики нефрокальциноза), определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом (пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки функции почек) [18, Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC, Donato BMK, Zarate YA, Tiulpakov A, Martos-Moreno GÁ. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. Orphanet J Rare Dis. 2019 Apr 25;14(1):85. doi: 10.1186/s13023-019-1062-0. PMID: 31023354; PMCID: PMC6485115].

Уровень убедительности рекомендаций –С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: *объем исследований определяется клинической ситуацией.*

Расчетные формулы скорости клубочковой фильтрации – подробнее – см. в клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек» (для возрастной категории дети и для возрастной категории взрослых).

- **Рекомендовано** всем пациентам при подозрении на ГФФ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с целью оценки формулы крови [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: *частота и кратность исследований определяется клинической ситуацией*

- **Рекомендовано** определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки состояния печени исходно, в т.ч. перед началом терапии асфотазой альфа [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: *исследование проводится всем пациентам при диагностике.*

- **Рекомендовано** исследование уровня кальция в моче (в разовой порции и/или в суточной моче) пациентам с подозрением на ГФФ с целью исключения/подтверждения гиперкальциурии [18, Michałus I, Gawlik A, Wieczorek-Szukała K, Lewiński A. The Clinical Picture of Patients Suffering from Hypophosphatasia-A Rare Metabolic Disease of Many Faces. Diagnostics (Basel). 2022 Mar 30;12(4):865. doi: 10.3390/diagnostics12040865. PMID: 35453912; PMCID: PMC9031194].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: исследование обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза.

2.3.2 Лабораторные диагностические исследования проводимые в динамике у пациентов с ГФФ

- **Рекомендовано** пациентам с ГФФ исследование активности общей ЩФ в крови при неэффективности терапии и наличии сомнений, что пациент получает препарат [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: после начала ферментной заместительной терапии исследование проводится при наличии показаний, в среднем не реже 1 раза в 3 месяца; необходимо обращать внимание, что на фоне терапии асфотазой альфа отмечается значительное превышение верхней границы референсного диапазона (в клинических исследованиях достигало 44369 Ед/л [Sugiyama Yet al. Japanese single-center experience of the efficacy and safety of asfotase alfa in pediatric-onset hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2022 Feb 23;17(1):78. doi: 10.1186/s13023-022-02230-y].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

- **Рекомендовано** исследование уровня общего кальция с исследованием уровня альбумина в крови или ионизированного кальция в крови, а также - исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови всем пациентам с ГФФ с целью оценки обмена кальция и фосфора [18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: для пациентов с тяжелой формой ГФФ и для пациентов раннего возраста характерны гиперфосфатемия и гиперкальциемия, в более старшем возрасте и при мягких формах уровень кальция, как правило, в пределах нормативных значений, уровень фосфора - чаще высоко-нормальный.

- **Рекомендовано** исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, всем пациентам с подозрением на ГФФ/с ГФФ для контроля с целью недопущения гипervитаминоза D [18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: кратность исследований определяется клинической ситуацией.

- **Рекомендовано**, исследование уровня кальция в моче и исследование уровня креатинина в моче с расчетом соотношения кальций/креатинин в разовой порции мочи (пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью своевременной диагностики нефрокальциноза), определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом (исследование уровня креатинина в крови) (пациентам с ГФФ с целью оценки функции почек) – в процессе динамического наблюдения [18, Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC, Donato ВМК, Zarate YA, Tiulpakov A, Martos-Moreno GÁ. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with

hypophosphatasia: a systematic literature review. Orphanet J Rare Dis. 2019 Apr 25;14(1):85. doi: 10.1186/s13023-019-1062-0. PMID: 31023354; PMCID: PMC6485115, Dahir KM, Dunbar NS. Medical Management of Hypophosphatasia: Review of Data on Asfotase Alfa. Curr Osteoporos Rep. 2025 Mar 18;23(1):14. doi: 10.1007/s11914-025-00906-5. PMID: 40100438; PMCID: PMC11920343].

Уровень убедительности рекомендаций –С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: *объем и кратность исследований определяется клинической ситуацией.*

Расчетные формулы скорости клубочковой фильтрации – подробнее – см. в клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек» (для возрастной категории дети и для возрастной категории взрослых).

- **Рекомендовано** всем пациентам с ГФФ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с целью оценки формулы крови в дальнейшем в динамике на фоне терапии асфотазой альфа [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: *частота и кратность исследований определяется клинической ситуацией*

- Рекомендовано определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки состояния печени на фоне терапии асфотазой альфа [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: *исследование проводится при диспансерном/динамическом наблюдении – пациентам, получающим асфотазу альфа.*

- **Рекомендовано** исследование уровня кальция в моче (в разовой порции и/или в суточной моче) пациентам с ГФФ с целью исключения/подтверждения гиперкальциемии [18, Michalus I, Gawlik A, Wiczorek-Szukała K, Lewiński A. The Clinical Picture of Patients Suffering from Hypophosphatasia-A Rare Metabolic Disease of Many Faces. Diagnostics (Basel). 2022 Mar 30;12(4):865. doi: 10.3390/diagnostics12040865. PMID: 35453912; PMCID: PMC9031194].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: *исследование обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза.*

- Рекомендовано пациентам с ГФФ исследование уровня общего кальция и исследование уровня ионизированного кальция в крови и его экскреции с мочой (Исследование уровня кальция в моче), исследование уровня неорганического фосфора в крови на фоне терапии асфотазой альфа с целью контроля возможных изменений и своевременной коррекции [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рентгенография является ключевым методом верификации нарушений минерализации, оссификации и деформации при гипофосфатазии (ГФФ) у детей и взрослых.

Дополнительная визуализация по показаниям: Ультразвуковое исследование почек (для диагностики нефрокальциноз), Ультразвуковое исследование сустава /Компьютерная томография сустава (для диагностики хондрокальциноза), Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) (нативно) и/или Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с контрастированием (для оценки состояния параартикулярных мягких тканей).

- Рекомендовано детям до 18 лет с признаками ГФФ рентгенография для выявления нарушений оссификации/минерализации, зон остеомалиции, лоозеровских зон, «язычков» просветления в метафизах, деформаций и патологических переломов. **К обязательным зонам следует отнести:** грудную клетку (прицельная рентгенография органов грудной клетки) (у младенцев — согласно стандартам педиатрической рентгенографии) [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML, Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y. PMID: 40047955; PMCID: PMC11885340]. Рентгенографию длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей (рентгенография верхней конечности, рентгенография нижней конечности). Дополнительные зоны (по показаниям): череп (рентгенография всего черепа, в одной или более проекциях) - при подозрении на краниосиностоз/деформации, внутричерепную гипертензию [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML, Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y. PMID: 40047955; PMCID: PMC11885340]. Рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника необходимо проводить в прямой и боковой проекциях при болях/деформациях [Mannes, I., Rothenbuhler, A., Merzoug, V. et al. Imaging patterns in pediatric hypophosphatasia. *Pediatr Radiol* 52, 998–1006 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05232-3>, Cárdenas-Aguilera JG, González-López V, Zarante-Bahamón AM, Prieto-Rivera JC, Baquero-Rodríguez R, Chacón-Acevedo KR, Meza-Martínez AI, Serrano-Gayubo AK, Medina-Orjuela A, Cáceres-Mosquera JA, Guerrero-Tinoco GA, García-Rueda MF, Guarnizo-Zuccardi P, Herrera-Ortiz G, Rojas-Barrera C, Carrascal-Guzmán MI, Reina-Ávila MF, Arguinzoniz-Valenzuela SL, Belmont-Martínez L, Del-Pino M, Viterbo GL, Seijo M, Calzada-Hernández J, Guerra-Hernández NE, Brunetto OH. Diagnosis, treatment, and follow-up of patients with hypophosphatasia. *Endocrine.* 2025 Feb;87(2):400-419. doi: 10.1007/s12020-024-04054-1].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Выполняется рентгенография скелета: рентгенография всего черепа, в одной или более проекциях (передняя и боковая проекции), прицельная рентгенография органов грудной клетки, рентгенография таза, рентгенография верхней конечности и рентгенография нижней конечности. Техника: обе кисти с захватом лучезапястного сустава (включая дистальные метафизы предплечья) — прямая проекция; длинные трубчатые кости верхних/нижних конечностей и грудной/поясничный отделы позвоночника - прямые и боковые проекции; конечности симметрично; предпочтительны длинноформатные постуральные снимки «на протяжении».

Характерные изменения: разрежение метаэпифизарных отделов; поперечные линии патологической перестройки метафизов (зоны Лоозера); расширение зон роста; деформация и расширение метафизов; деформации и укорочение трубчатых костей; остеохондральные выросты (шпоры Боудлера). У младенцев — тонкие рёбра, деформация; при крайней гипоминерализации — феномен «впечатления отсутствия» костей из-за низкой рентгеноконтрастности. Череп: гипоминерализация, краниосиностоз, «пальцевые вдавления». Рентгенография скелета помогает выявить признаки нарушения минерализации костной ткани, включая патологические - рахитоподобные изменения, деформации, включая врожденные, или краниосиностоза у детей. Рентгенограммы также могут выявить переломы и псевдопереломы, которые являются признаком остеомаляции, замедленную консолидацию переломов (классически в плюсневых, пястных и запястных костях); на рентгенограммах также можно определить хондрокальциноз с отложением пирофосфата кальция в суставах и вокруг них (тазобедренные, коленные и запястные). [Голоунина О.О., Рунова Г.Е., Фадеев В.В. Остеомаляция в практике эндокринолога: этиология, патогенез, дифференциальная диагностика с остеопорозом. Остеопороз и остеопатии. 2019;22(2):23-31, Нароган Марина Викторовна, Рюмина Ирина Ивановна, Степанов А. В. Остеопения (метаболическая болезнь костей) у недоношенных: возможности диагностики, лечения и профилактики // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2014. №3 (5);

Mannes, I., Rothenbuhler, A., Merzoug, V. et al. Imaging patterns in pediatric hypophosphatasia. *Pediatr Radiol* 52, 998–1006 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05232-3>]. Можно выявить расширение зон роста, неравномерность зоны временной кальцификации и расширение метафизов с чередованием участков диффузного и/или очагового разрежения структуры костной ткани и параэпифизарного остеосклероза [Gifre, L., Peris, P., Monegal, A. et al. Osteomalacia revisited. *Clin Rheumatol* 30, 639–645 (2011). <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1587-z>]. Так называемые «языки пламени» или просветления, которые проецируются от зон роста в диафизы, отличают гипофосфатазию от рахита и/или метафизарной остеодисплазии.

Костный возраст, как правило, отстает от паспортного, однако может и соответствовать таковому.

При исследовании черепа выявляют гипоминерализацию костной ткани (мембранозный череп), краниосиностозы и симптом «пальцевых вдавлений» - характерный признак, наблюдаемый на рентгенограммах при повышении внутричерепного давления.

Периодичность: при ферментозаместительной терапии - базово до старта, затем 3 и 6 месяцев, далее каждые 6 месяцев в первые 2 года, затем ежегодно при стабильности; внепланово при боли/хромоте/подозрении на перелом. Без терапии — базово при постановке диагноза; ежегодно при стабильности или каждые 6–12 месяцев при активной симптоматике/ростовых скачках/интенсивных нагрузках; внепланово при ухудшении/при боли/подозрении на перелом.

- У взрослых (пациенты ≥ 18 лет) с подозрением на ГФФ/ с ГФФ рекомендуется адресная рентгенография длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей «на протяжении»

(постуральные длинноформатные снимки) (рентгенография верхней конечности и рентгенография нижней конечностей) для поиска псевдопереломов (особенно субтрохантерическая и диафизарная зоны бедренной кости, плюсневые кости), стопы в прямой и боковой проекциях в нагрузке (рентгенография стопы в двух проекциях, рентгенография стопы с функциональной нагрузкой); череп в прямой и боковой проекции (рентгенография всего черепа, в одной или более проекциях) - при подозрении на внутричерепную гипертензию/краниосиностоз с диагностической целью [Cárdenas-Aguilera JG, González-López V, Zarante-Bahamón AM, Prieto-Rivera JC, Baquero-Rodríguez R, Chacón-Acevedo KR, Meza-Martínez AI, Serrano-Gayubo AK, Medina-Orjuela A, Cáceres-Mosquera JA, Guerrero-Tinoco GA, García-Rueda MF, Guarnizo-Zuccardi P, Herrera-Ortiz G, Rojas-Barrera C, Carrascal-Guzmán MI, Reina-Ávila MF, Arguinzoniz-Valenzuela SL, Belmont-Martínez L, Del-Pino M, Viterbo GL, Seijo M, Calzada-Hernández J, Guerra-Hernández NE, Brunetto OH. Diagnosis, treatment, and follow-up of patients with hypophosphatasia. Endocrine. 2025 Feb;87(2):400-419. doi: 10.1007/s12020-024-04054-1].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: *Ключевые признаки: псевдопереломы (зоны Лоозера) и плохо заживающие переломы; хондрокальциноз (кальция-пирофосфат) в коленных/тазобедренных/запястных суставах; сочетание стойких «детских» деформаций с «взрослыми» проявлениями (кальцификаты, остеоартроз, рецидивирующие переломы).*

Техника: длинные кости — «на протяжении» по всей диафизарной длине; стопы — строго в нагрузке; прицельные снимки зоны боли с высоким пространственным разрешением кортикальной зоны.

Периодичность: при педиатрическом дебюте на терапии — ежегодно при стабильности; чаще при старте/эскалации лечения и при жалобах; внепланово при боли/подозрении на перелом. Без терапии — адресно по симптомам; ежегодный контроль при стабильности; чаще при активных жалобах.

Методология, интерпретация и контроль качества. Во всех возрастах обязательны стандартизация укладок и экспозиции между визитами, фиксация технических отклонений (ротация, недо/перезэкспозиция), обеспечение сопоставимости серий.

- Рекомендовано пациентам с ГФФ/подозрением на ГФФ - ультразвуковое исследование сустава /компьютерная томография сустава при необходимости - для диагностики хондрокальциноза [31, Hypophosphatasia: Management AUTHOR: J Carl Pallais, MD, MPH, SECTION EDITOR Deborah E Sellmeyer, MD, DEPUTY EDITOR: Katya Rubinow, MD Literature review current through: literature-review-date This topic last updated: Mar 24, 2025.Uptodate.com, Tornero C, de Miguel E, Navarro-Compán V, Balsa A, Aguado P. Prevalence of chondrocalcinosis and calcium pyrophosphate deposition disease in a cohort of adult patients with low alkaline phosphatase levels and a positive versus negative genetic ALPL study. JBMR Plus. 2024 Sep 26;8(11):ziae124. doi: 10.1093/jbmrpl/ziae124. PMID: 39450343; PMCID: PMC11499678, Guañabens N, Mumm S, Möller I, González-Roca E, Peris P, Demertzis JL, Whyte MP. Calcific periarthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters. J Bone Miner Res. 2014 Apr;29(4):929-34. doi: 10.1002/jbmr.2110. PMID: 24123110, Lehane F, Malaise O, Von Frenckell C, Otto B, Docampo E, Ribbens C. Hypophosphatasia Presenting as a Chronic Diffuse Pain

Syndrome with Extra-Articular Calcifications. J Clin Med. 2024 Apr 13;13(8):2263. doi: 10.3390/jcm13082263. PMID: 38673536; PMCID: PMC11051522, Chew LC, Tong C, Bryant C, Joshua F. Recognizing the clinical triad and dural calcification in adult hypophosphatasia. Rheumatology (Oxford). 2017 Jun;56(6):868. doi: 10.1093/rheumatology/kew424. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27994097, Yoshida H, Murakami T, Ogawa A, Sunouchi T, Hidaka N, Ito N, Murakami H, Kawasaki H, Akiyama T, Nakajima K, Yabe D, Yamamoto T. Adult hypophosphatasia presenting with recurrent acute joint pain. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2025 Jan 27;2025(1):e240121. doi: 10.1530/EDM-24-0121. PMID: 39868560; PMCID: PMC11811822].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- **Рекомендовано** пациентам с ГФФ/подозрением на ГФФ выполнять компьютерную томографию кости и/или Магнитно-резонансную томографию костной ткани (одна область) при необходимости - с целью детализации патологии и дифференциальной диагностики, в том числе для дальнейшей оценки псевдопереломов [Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, Alsarraf F, Bacrot S, Dahir KM, Dandurand K, Deal C, Ferrari SL, Giusti F, Guyatt G, Hatcher E, Ing SW, Javaid MK, Khan S, Kocijan R, Linglart A, M'Hiri I, Marini F, Nunes ME, Rockman-Greenberg C, Roux C, Seefried L, Simmons JH, Starling SR, Ward LM, Yao L, Brignardello-Petersen R, Lewiecki EM. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Osteoporos Int. 2024 Mar;35(3):431-438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1. Epub 2023 Nov 20. Erratum in: Osteoporos Int. 2024 May;35(5):933-934. doi: 10.1007/s00198-024-07048-x. PMID: 37982857; PMCID: PMC10866785].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: *Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение) – по показаниям.*

- **Рекомендовано** проведение магнитно-резонансной томографии костной ткани (одна область)/ Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) (нативно) и/или Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с контрастированием пациентам с ГФФ при необходимости дифференциальной диагностики патологических переломов, отека костного мозга, параартикулярных изменений [18, Aparisi Gómez MP, Ayuso Benavent C, Simoni P, Musa Aguiar P, Bazzocchi A, Aparisi F. Imaging of Bone Marrow: From Science to Practice. Semin Musculoskelet Radiol. 2022 Aug;26(4):396-411. doi: 10.1055/s-0042-1745803. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36103883, Шолохова, Н. А. Визуализация поражений метафизов и эпифизов костей у новорожденных и детей раннего возраста / Н. А. Шолохова // Радиология - практика. – 2021. – № 5(89). – С. 82-90. – DOI 10.52560/2713-0118-2021-5-82-90. – EDN CDMJMI].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: *Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение) – по показаниям.*

Количество суставов для исследования определяется клинической ситуацией.

- **Рекомендовано** проведение рентгеноденситометрии взрослым пациентам с подозрением на ГФФ/с ГФФ для оценки минеральной плотности костной ткани [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: *польза исследования у детей не подтверждена [Jill H. Simmons, Eric T. Rush, Anna Petryk, Shanggen Zhou, Gabriel Á. Martos-Moreno, Dual X-ray absorptiometry has limited utility in detecting bone pathology in children with hypophosphatasia: A pooled post hoc analysis of asfotase alfa clinical trial data, Bone, Volume 137, 2020, 115413, ISSN 8756-3282].*

- **Рекомендовано** проведение ультразвукового исследования почек всем пациентам с подозрением на ГФФ/с ГФФ для выявления нефрокальциноза [18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- **Рекомендовано** проведение электроэнцефалографии пациентам с подозрением на ГФФ с наличием неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [27, 28].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: *проводятся в т.ч., амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, электроэнцефалография с видеомониторингом.*

- **Рекомендована** пациентам с подозрением на ГФФ/с ГФФ нейросонография, рентгенография всего черепа, в прямой и боковой проекциях. При выявлении признаков краниосиностоза рекомендована Компьютерная томография головного мозга для оценки швов черепа и костных структур. При наличии неврологической симптоматики показана магнитно-резонансная томография головного мозга и/или магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием) с целью диагностики прогрессирующих изменений структур мозга [11, 28, 30, 31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 4

Комментарий: *при возникновении подозрений на наличие у пациента повышенного внутричерепного давления целесообразны выполнение любого доступного метода нейровизуализации, а также прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный и повторные. До настоящего момента «золотым стандартом» в диагностике поражений черепных швов является компьютерная томография головного мозга. Она позволяет не только точно верифицировать пораженный шов, но и оценить другие признаки формирующейся краниоцеребральной диспропорции (истончение костей черепа, рисунок «пальцевых вдавлений»). Информативным при выполнении компьютерной томографии головного мозга является выявление кальцификации участков твердой мозговой оболочки, что также патогномонично 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 пациента следует направить на консультацию врача-нейрохирурга (прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга).

Наименее информативным при КС методом нейровизуализации является магнитно-резонансная томография головного мозга, 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 (см. п.2.5).

Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение) - по показаниям.

- **Рекомендовано** определение функции внешнего дыхания (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости - Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) пациентам с подозрением на ГФФ/с ГФФ с тяжелыми формами старше 5 лет при отсутствии противопоказаний исходно, а также в дальнейшем – детям - по показаниям (определяются на приеме (осмотре, консультации) врача-пульмонолога первичном/повторных) с целью оценки и мониторинга функции дыхательной системы [20, 33, 34, Dahir KM, Dunbar NS. Medical Management of Hypophosphatasia: Review of Data on Asfotase Alfa. Curr Osteoporos Rep. 2025 Mar 18;23(1):14. doi: 10.1007/s11914-025-00906-5. PMID: 40100438; PMCID: PMC11920343].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: возможно проведение пульсоксиметрии по показаниям.

- Рекомендовано пациентам с тяжелыми формами ГФФ при необходимости в продолжении респираторной поддержки после острой фазы (т.е., при неполном ответе на терапию) - обследование для подтверждения/исключения трахеобронхомаляции (проведение трахеобронхоскопии (видеотрахеобронхоскопии) и компьютерной томографии органов грудной полости (Компьютерная томография грудной полости (нативная) и/или Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием) [28, 38].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- **Рекомендовано** всем пациентам с подозрением на ГФФ при первичном стоматологическом обследовании проведение конусно-лучевой томографии или панорамной томографии челюстей

(Компьютерная томография челюстно-лицевой области, Панорамная рентгенография верхней челюсти, Панорамная рентгенография нижней челюсти, Ортопантомография, Спиральная компьютерная ортопантомография) для оценки минеральной плотности и снижения уровня альвеолярной кости [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- Шкалу RSS рекомендовано применять для оценки тяжести рахитоподобных компонентов рентгенологической картины ГФФ при диагностике и в динамическом наблюдении. При этом при гипофосфатазии рентгенологическая картина имеет отличительную специфику (например, языкообразные просветления, неровность краёв метафизов у зоны роста/ воронкообразные уширения метафизов; тонкие, почти горизонтальные светлые (рентгенопрозрачные) четкие или слегка размытые линии сразу под зоной роста, параллельные ей и расположенные в метафизах, наиболее часто в коленях (дистальный бедренный, проксимальный большеберцовый метафизы), реже — в других метафизах [Mayhew JE, Downs M, Millán JL, Skrinar AM, Crine P, Landy H. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366(10):904-13. doi: 10.1056/NEJMoa1106173. PMID: 22397652, Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101: 334–42. doi: 10.1210/jc.2015-3462, Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, 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: 10–9. doi: 10.1111/cen.13343, Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016;1: e85971. doi: 10.1172/jci.insight.85971].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: В исследованиях ENB-002-08/ENB-003-08/ ENB-010-10 у младенцев и маленьких детей с тяжёлой ГФФ исходный RSS обычно высок; на фоне ферментозаместительной терапии асфотазой альфа было существенное снижение RSS уже в первые 6–12 месяцев, с дальнейшим устойчивым улучшением в течение 2 лет и поддержанием эффекта при длительном наблюдении. [Padidela R, Yates R, Benscoter D, McPhail G, Chan E, Nichani J, Mughal MZ, Myer C 4th, Narayan O, Nissenbaum C, Wilkinson S, Zhou S, Saal HM. Characterization of tracheobronchomalacia in infants with hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Aug 6;15(1):204. doi: 10.1186/s13023-020-01483-9. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762706>); Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, Fujita KP, Bishop N, Salman NJ, Taylor J, Phillips D, McGinn M, McAlister WH. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Feb;7(2):93-105. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30307-3. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558909>); Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, Thompson DD, Bishop N, Hofmann C. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jan;101(1):334-42. doi: 10.1210/jc.2015-3462. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26529632>) проанализируй результаты данных статей и дай заключение по шкале RSS]

Рентгенологические признаки в зоне ростовой пластинки (метафиз) отражают нарушение созревания и апоптоза хряща, а также дефект минерализации матрикса кости. Для оценки характера и выраженности поражения рекомендуется выполнить рентгенографию длинных трубчатых костей: лучевой и локтевой костей предплечья с обязательным захватом лучезапястного сустава и дистальных метафизов; бедренной кости и костей голени; с обязательным исследованием обоих коленных суставов. Снимки проводят в прямой и боковой проекциях, симметрично с обеих сторон; при возможности применяют длинноформатные постуральные снимки «на протяжении» для охвата всей диафизарной части сегмента и прилежащих суставов. Для коленного сустава в прямой проекции обеспечивают включение дистального метафиза бедра и проксимального метафиза большеберцовой кости, центровку по суставной щели и отсутствие ротации; при необходимости дополняют боковой проекцией с контролем наложения мыщелков. При подозрении на стресс-переломы плюсневых костей выполняют рентгенографию стоп в прямой и боковой проекциях в функциональной нагрузке (стоя)] См Приложение ГЗ

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендован** пациентам с ГФФ с проявлениями гастроэнтерологических нарушений мониторинг гастроэзофагеального рефлюкса с целью профилактики аспирационной пневмонии [18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: *проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.*

2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов

- **Рекомендовано** ведение пациентов с ГФФ мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи (услуги перечислены в комментарии) [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: *в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей, показаны приемы (осмотры, 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. первичные и повторные), а также врачей других специальностей пациентам с ГФФ, имеющим нарушения функций соответствующих органов*

и систем. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ГФФ и, при необходимости, родственникам/законным представителям при диагностике прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и, при необходимости, повторный 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 [39].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

- **Рекомендовано** пациентам с ГФФ проведение 6-минутного теста ходьбы с целью оценки выносливости [20, Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, Geiger H, Loeckinger A, Stein JI. Six-minute walk test in children and adolescents. J Pediatr. 2007 Apr;150(4):395-9, 399.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.052. PMID: 17382117].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: *проводится при адекватном сотрудничестве пациента правила проведения теста см. в Приложении А3.3.*

- Рекомендовано пациентам с ГФФ с тяжелыми формами – селективное проведение приема (осмотра, консультации) врача-оториноларинголога с Эндоскопической эндоназальной ревизией полости носа, носоглотки (эндоскопией носоглотки) с целью уточнения причин обструктивного апноэ сна [Dahir KM, Dunbar NS. Medical Management of Hypophosphatasia: Review of Data on Asfotase Alfa. Curr Osteoporos Rep. 2025 Mar 18;23(1):14. doi: 10.1007/s11914-025-00906-5. PMID: 40100438; PMCID: PMC11920343].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендованы пациентам с ГФФ регулярные клинические нейрохирургические обследования (Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный и повторные), и офтальмоскопия (Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторные) для выявления отека диска зрительного нерва с помощью соответствующих методов визуализации имеют жизненно важное значение, чтобы не упустить потенциальную необходимость хирургического вмешательства, которое может включать ремоделирование свода черепа [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML, Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y. PMID: 40047955; PMCID: PMC11885340].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

2.5.2 Оценка боли

- **Рекомендуется** пациентам с ГФФ, при необходимости, проводить оценку интенсивности боли путем использования специальных шкал (например, Приложение Г2) при осмотре пациента, с учетом его возраста и уровня нервно-психического развития, для оценки показаний к обезболиванию и

контроля за его эффективностью [Dahir KM, Dunbar NS. Medical Management of Hypophosphatasia: Review of Data on Asfotase Alfa. Curr Osteoporos Rep. 2025 Mar 18;23(1):14. doi: 10.1007/s11914-025-00906-5. PMID: 40100438; PMCID: PMC11920343].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: шкалу следует выбирать в соответствии с возрастом пациента, способностью оценивать и сообщать о своих переживаниях, а также реагировать на боль мимикой и пантомимикой.

2.5.3 Дифференциальная диагностика

Возможные причины снижения активности общей ЩФ – см Приложение А3.1

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

- витамин D-дефицитный рахит;
- тубулопатии, протекающие с рахитическими изменениями костей (в первую очередь, гипофосфатемический рахит);
- фосфопенические рахиты, ассоциированные с избыточным количеством фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23)
- почечная остеодистрофия;
- клейдокраниальная дисплазия;
- идиопатический ювенильный остеопороз;
- несовершенный остеогенез (табл. 3).

Преждевременное выпадение зубов при ГФФ дифференцируют с травматическим вывихом зуба, синдромом Папийон-Лефевра. Преждевременное выпадение временных зубов, а также раннее выпадение или удаление 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 [36, 40].

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ГФФ

Заболевание Показатель	Гипофосфатазия	Кальципенический рахит/остеомалация (ассоциировано с дефицитом или резистентностью к витамину D	Фосфопенический рахит/остеомалация ассоциировано с избытком ФРФ23 или первичным нарушением натрий-фосфорного	Незавершенный (Несовершенный) остеогенез
---------------------------	----------------	---	--	--

			транспортера в почках	
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	Норма
Пиридоксаль-5-фосфат в крови	↑	-	-	Норма
Фосфоэтаноламин в моче	↑	-	-	Норма
Кальций / Фосфор	↑ или норма	↓/норма ↓/норма	↓/↑ или норма	Норма
Паратгормон	↓ или норма	↑	↓	Норма
Витамин D	Норма	↓	↑ или норма	Норма

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Патогенетическая терапия

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебютом в перинатальный период и в детском возрасте проведение ферментной заместительной терапии асфотазой альфа с лечебной целью. 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 [10, 20; 36, 37].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 4

Комментарий: на сегодняшний день единственным патогенетическим методом лечения ГФФ является длительная ферментная заместительная терапия лекарственным препаратом асфотазой альфа, которая представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. У пациентов на фоне лечения асфотазой альфа отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика, улучшилась выживаемость, у детей в возрасте от 2,5 до 7 лет отмечалась положительная динамика состояния стоматологического статуса [35].

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;

По данным опубликованных исследований генерализованные реакции (крапивница, отек, гиперестезия, гипертермия, озноб, анафилактическая реакция) на введение препарата встречались в

единичных наблюдениях. Нежелательные явления, как в рамках клинических исследований, так и в реальной клинической практике, преимущественно представлены реакциями в месте инъекции: наиболее часто наблюдается развитие эритемы (от 22 до 100% случаев), на втором месте — боль (от 9 до 93%), на третьем - формирование липодистрофий (от 1 до 90%); кроме этого, в отдельных исследованиях были зафиксированы зуд (от 7 до 38%) и уплотнение (от 8 до 16%) [Whyte MP et al.. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366(10):904-13. doi: 10.1056/NEJMoa1106173

Whyte MP et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight.* 2016 Jun 16;1(9):e85971. doi: 10.1172/jci.insight.85971

Kishnani PS et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone.* 2019 Apr;121:149-162. doi: 10.1016/j.bone.2018.12.011

Hofmann CE et al. Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jul 1;104(7):2735-2747. doi: 10.1210/jc.2018-02335

Genest F et al. Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia. *JBMR Plus.* 2020 Aug 4;4(9):e10395. doi: 10.1002/jbm4.10395

Seefried L et al. Pharmacodynamics of asfotase alfa in adults with pediatric-onset hypophosphatasia. *Bone.* 2021 Jan;142:115664. doi: 10.1016/j.bone.2020.115664

Sugiyama Y et al. Japanese single-center experience of the efficacy and safety of asfotase alfa in pediatric-onset hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Feb 23;17(1):78. doi: 10.1186/s13023-022-02230-y

Seefried L et al. Effects of asfotase alfa in adults with pediatric-onset hypophosphatasia over 24 months of treatment. *Bone.* 2023 Oct;175:116856. doi: 10.1016/j.bone.2023.116856].

Большинство реакций со стороны места инъекции - легкие самоограничивающиеся и не приводят к отмене терапии [Рамазанова К.М., Калинин Н.Ю., Витебская А.В. Нежелательные явления при длительном применении асфотазы альфа у пациентов с гипофосфатазией. *Вопросы практической педиатрии.* 2025. Т. 20. № 2. С. 91-98. DOI: 10.20953/1817-7646-2025-2-91-98] (Приложение А3.4).

- Рекомендовано пациентам с тяжелым течением ГФФ селективно, при необходимости, увеличивать дозу #асфотазы альфа 3 мг/кг, подкожно 3 раза/нед с целью достижения наилучшего эффекта от проводимой терапии [Dahir KM, Dunbar NS. Medical Management of Hypophosphatasia: Review of Data on Asfotase Alfa. *Curr Osteoporos Rep.* 2025 Mar 18;23(1):14. doi: 10.1007/s11914-025-00906-5. PMID: 40100438; PMCID: PMC11920343].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 4

3.1.2 Симптоматическая терапия

- **Рекомендовано** пациентам с ГФФ назначение стандартных профилактических доз препаратов группы витамин D и его аналогов, при этом предостеречь пациентов от избыточного потребления, так как избыток может вызвать или усугубить гиперкальциемию, гиперкальциурию и нефрокальциноз [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML, Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. *Calcif*

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: профилактические дозы соответствуют рекомендованным для общей популяции как у детей, так и у взрослых с ГФФ.

Также препараты группы витамин D и его аналоги могут назначаться в случаях подтверждения его дефицита при регулярном контроле уровня 25-ОН витамина D в крови.

- **Рекомендовано** в начале лечения асфотазой альфа применение препаратов кальция для коррекции гипокальциемии пациентам с ГФФ, у которых она наблюдается [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: гипокальциемия может наблюдаться в начале терапии асфотазой альфа и обусловлена активным перемещением кальция в кости.

- **Не рекомендовано** пациентам с ГФФ назначение препаратов из группы бисфосфонатов во избежание усугубления гипоминерализации костей [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: препараты из группы бисфосфонатов являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата, который и так находится в избыточном состоянии.

Однако при сочетании прогрессирующего постменопаузального остеопороза и гипофосфатазии на заместительной терапии асфотазой альфа, различные варианты лечения сопутствующего остеопороза возможны в т.ч. терипаратид, ромосозумаб – согласно действующим рекомендациям.

- **Рекомендовано** при судорогах пациентам с ГФФ назначать внутривенно #пиридоксин (начальная доза 100 мг с последующим введением 10–30 мг/кг/сут в 3 приема) с целью купирования данного состояния [41,42,43,44,45].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: у пациентов с ГФФ дефосфорилирование пиридоксаль-5-фосфата, метаболита витамина B6, в пиридоксаль ингибируется из-за снижения активности ТНЦФ. Поскольку пиридоксаль может проходить через клеточные мембраны, а пиридоксаль-5-фосфат - нет, центральная нервная система испытывает дефицит витамина B6, что вызывает судороги. То есть, судороги при ГФФ обычно являются витамин B6-зависимыми и лечатся #пиридоксином**.

Однако некоторые пациенты реагируют на #пиридоксин** только временно или не реагируют. В такой ситуации может потребоваться назначение противоэпилептических препаратов. В этом случае также следует учитывать возможность развития энцефалопатии. В настоящее время нет данных о том, можно ли прекратить прием #пиридоксина** после начала заместительной ферментной терапии [20].

- **Рекомендовано** пациентам с ГФФ при наличии болевого синдрома курсовое назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов [18, 29, 46].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Также по симптоматической и сопутствующей терапии см. Приложение А3.5

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендовано** пациентам с ГФФ и выраженными скелетными деформациями оперативное лечение в ортопедических центрах при наличии показаний для их коррекции и отсутствии противопоказаний [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: *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 [28, 52].*

- Рекомендуется всем пациентам с ГФФ при наличии умеренных деформаций позвоночника и конечностей ортезирование для поддержания правильной осанки и амплитуды движений в суставах [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML, Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: *спектр доступных устройств/медицинских изделий для ортезирования варьируется от простых стелек до сложных стабилизирующих или функциональных ортезов и сложной технической поддержки. В некоторых случаях можно использовать готовые ортезы, но, в большинстве случаев, индивидуальные ортезы будут лучшим вариантом.*

- Рекомендуется детям с ГФФ и деформациями нижних конечностей с открытыми зонами роста в качестве малоинвазивного вмешательства после тщательного наблюдения и своевременного планирования применение операций управляемого роста (временного гемиепифизиодеза) с целью коррекции деформации нижних конечностей и нормализации биомеханической оси конечностей [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML, Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: *услуга в действующей Номенклатуре отсутствует.*

- Рекомендуются всем пациентам с ГФФ и тяжелыми деформациями конечностей для эффективной коррекции деформаций корректирующие остеотомии (например: Реконструкция кости. Корректирующая деторсионно-варизирующая остеотомия проксимального конца бедренной кости, Реконструкция кости. Остеотомия кости, Реконструкция кости. Остеотомия кости с использованием компьютерного моделирования, Реконструкция кости. Остеотомия кости с использованием комбинируемых методов фиксации, Реконструкция кости. Остеотомия кости с использованием биодеградируемых материалов, Реконструкция кости. Корректирующая остеотомия при деформации

стоп, Реконструкция кости. Корректирующая остеотомия бедра, Реконструкция кости. Корректирующая остеотомия голени и др.), возможно с использованием медицинских изделий (например: Система внутренней ортопедической фиксации, с помощью пластин/винтов, нерассасывающаяся, стерильная, винт ортопедический нерассасывающийся, гайка ортопедическая нерассасывающаяся, пластина ортопедическая нерассасывающаяся) которые должны выполняться врачами-травматологами-ортопедами, знакомыми с патофизиологией и уникальной физиологией костной ткани при ГФФ с целью коррекции деформации нижних конечностей и нормализации биомеханической оси конечностей [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML, Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- Рекомендуется всем пациентам с ГФФ и переломами, псевдопереломами, стрессовыми переломами, деформациями нижних конечностей и сколиозом индивидуальный подход к лечению, а также мониторингу и коррекции деформаций с участием специалистов, имеющих опыт работы с метаболической костной патологией с целью нормализации баланса туловища и биомеханической оси конечностей [Cárdenas-Aguilera JG, González-López V, Zarante-Bahamón AM, Prieto-Rivera JC, Baquero-Rodríguez R, Chacón-Acevedo KR, Meza-Martínez AI, Serrano-Gayubo AK, Medina-Orjuela A, Cáceres-Mosquera JA, Guerrero-Tinoco GA, García-Rueda MF, Guarnizo-Zuccardi P, Herrera-Ortiz G, Rojas-Barrera C, Carrascal-Guzmán MI, Reina-Ávila MF, Arguinzoniz-Valenzuela SL, Belmont-Martínez L, Del-Pino M, Viterbo GL, Seijo M, Calzada-Hernández J, Guerra-Hernández NE, Brunetto OH. Diagnosis, treatment, and follow-up of patients with hypophosphatasia. *Endocrine.* 2025 Feb;87(2):400-419. doi: 10.1007/s12020-024-04054-1].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- Рекомендуется детям с тяжелой рестриктивной дыхательной недостаточностью реконструктивная оперативная коррекция деформации грудной стенки (пластику грудной клетки, в том числе с применением погружных фиксаторов например: Реконструктивно-пластические операции на грудной стенке и диафрагме, Реконструктивно-пластические операции на грудной стенке и диафрагме при врожденных аномалиях (пороки развития) грудной клетки) на фоне проводимой ферментной заместительной терапии с целью увеличения пространства для легких и нормализации дыхательного объема [Jiao Q, Ma G, Ni Q. Comprehensive treatment approaches for skeletal deformities in hypophosphatasia: a case study of *ALPL* gene variants. *Front Pediatr.* 2025 Jul 9;13:1562878. doi: 10.3389/fped.2025.1562878].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 4

3.2 Иное лечение

3.2.1. Респираторная поддержка

- **Рекомендовано** проведение респираторной поддержки (услуги – см. в комментарии) при тяжелой форме ГФФ с дыхательной недостаточностью в зависимости от клинической ситуации согласно соответствующим рекомендациям в связи с повышенным риском гипоплазии легких [28,60].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: могут потребоваться: оксигенотерапия, неинвазивная искусственная вентиляция легких, CPAP - постоянное положительное давление в дыхательных путях, BiPAP – двухфазное постоянное положительное давление в дыхательных путях, интубация и искусственная вентиляция легких/высокочастотная искусственная вентиляция легких, рассмотрено проведение ингаляционной и лекарственной терапии по поводу легочной гипертензии, например: ингаляторное введение оксида азота, экстракорпоральная мембранная оксигенация, постановка временной трахеостомы и др. [28] – в соответствии с клиническими рекомендациями по легочной гипертензии у детей.

3.2.2. Стоматологическое лечение

- При выявлении системной гипоплазии эмали постоянных зубов у пациентов детского возраста с ГФФ **рекомендовано** проведение реставрационных технологий, в том числе покрытие зубов стандартными коронками с целью сохранения твердых тканей зубов [35,40].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано проведение протезирования зубов и зубных рядов (протезирование зубов полными съемными пластиночными протезами, протезирование частичными съемными пластиночными протезами, протезирование съемными бюгельными протезами, внутрикостная дентальная имплантация) при потере зубов у пациентов с ГФФ с целью профилактики зубочелюстных аномалий и восстановления жевательной функции [35,40,53, 54].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

- Рекомендовано осуществление обучения пациентов с ГФФ гигиене рта и реализации индивидуальных профилактических мероприятий с целью профилактики стоматологических заболеваний по рекомендациям врача стоматолога [35,40, Алексеева И. А., Кисельникова Л. П., Адмакин О. И., Данилова И. Г., Гетте И. Ф., Соколова К. В., Белая Ж. Е., Калинин Н. Ю. Оценка состояния тканей зубов и пародонта по клиническим параметрам и лабораторным показателям фосфорно-кальциевого обмена в смешанной слюне у пациентов детского возраста с гипофосфатазией // Проблемы стоматологии. 2025. №. 3. С. 160-169. DOI: <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2025-21-3-160-16935,40>, Алексеева И.А., Кисельникова Л.П., Островская И.Г. Клинико-лабораторная оценка эффективности включения пробиотического комплекса, содержащего S. salivarius M18, в профилактику стоматологических заболеваний у детей с нарушением фосфорно-кальциевого обмена. — Клиническая стоматология. — 2025; 28 (4): 6—12. DOI: 10.37988/1811-153X_2025_4_6].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств - 3

5354

3.2.3. Диетотерапия и нутритивная поддержка

- **Рекомендовано** младенцам и детям младшего возраста с тяжелыми проявлениями ГФФ и постоянной тошнотой и рвотой проведение нутритивной поддержки (например, сипинговым методом (пероральный прием жидких питательных смесей через трубочку или мелкими глотками небольшими порциями) или, при наличии показаний, зондовым введением (введение готовой смеси энтерального питания посредством зонда назогастрального питания/зонда назоэнтерального (Установка назогастрального зонда, Установка назоинтестинального зонда) или гастральной/еюнальной стомы (Установка зонда в желудок (гастральной стомы) (Гастростомия/Гастростомия с использованием видеоэндоскопических технологий, Еюностомия)) с целью профилактики/коррекции дефицита питательных веществ и обеспечения адекватного роста и развития [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML, Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y. PMID: 40047955; PMCID: PMC11885340].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: *учитывая угрозу нарушения интеграции кальция и фосфата в кости с риском повышения их уровня в кровообращении и эктопической кальцификации, особенно у младенцев и без ЗФТ, следует регулярно контролировать минеральный обмен, особенно витамин D, ПТГ, кальций и фосфор, чтобы предотвратить гиперфосфатемию и гиперкальциемию (см. раздел 2.3).*

- Рекомендовано взрослым пациентам и детям с нетяжелыми формами при отсутствии осложнений, затрудняющих прием пищи - диета с преимущественным сбалансированным подходом, избегающего как избытка, так и недостатка фосфатов в рационе с целью обеспечения нутритивных потребностей [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML, Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y. PMID: 40047955; PMCID: PMC11885340, Dahir KM, Dunbar NS. Medical Management of Hypophosphatasia: Review of Data on Asfotase Alfa. Curr Osteoporos Rep. 2025 Mar 18;23(1):14. doi: 10.1007/s11914-025-00906-5. PMID: 40100438; PMCID: PMC11920343].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендовано** пациентам с ГФФ проведение физиотерапии и лечебной физкультуры, направленных на нормализацию мышечного тонуса и укрепление мышечного каркаса, с целью минимизации риска переломов и повышения физической активности пациентов, улучшения адаптации в обществе и повышения качества их жизни [58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: *Методики должны выбираться индивидуально, согласно возможностям пациента, как возрастным, так и функциональным. Также должны выбираться проводимые мероприятия*

таким образом чтобы пациент/законные представители сохраняли приверженность к ним.

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) желательны проводить в условиях дневного стационара с частотой 3-4 раза в год.

Медицинский (лечебный) массаж – это метод лечения и профилактики, представляющий собой совокупность приёмов дозированного механического воздействия на различные участки поверхности тела пациента, производимые 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 месяцев.

Лечебная физкультура — это система применения самых разнообразных средств физкультуры в целях профилактики, лечения и реабилитации. Она должна включать как ежедневную гигиеническую гимнастику (зарядку), так и лечебную гимнастику. Составляют индивидуальную программу упражнений, которые также выполняются курсами [56].

Обязательно включение в комплексную программу реабилитации работу с медицинским психологом как самим пациентам, так и членам 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 сохранённые функции. В основе коррекционных мероприятий лежит принцип двигательно-кинестетической стимуляции [57].

- *Рекомендуется всем пациентам с ГФФ независимо от возраста, тяжести заболевания и показаний к ферментной заместительной терапии физическая реабилитация и лечебная физкультура под руководством специалиста, в сочетании с упражнениями на дому, которые должны быть индивидуально адаптированы по уровню переносимости [Seefried L, Genest F, Hofmann C, Brandi ML,*

Rush E. Diagnosis and Treatment of Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2025 Mar 6;116(1):46. doi: 10.1007/s00223-025-01356-y].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- Рекомендуется всем пациентам с ГФФ физическая активность легкой и умеренной интенсивности под наблюдением и руководством специалиста по физической реабилитации (Врач физической и реабилитационной медицины/Врач по медицинской реабилитации и др., имеющие соответствующие знания) [Cárdenas-Aguilera JG, González-López V, Zarante-Bahamón AM, Prieto-Rivera JC, Baquero-Rodríguez R, Chacón-Acevedo KR, Meza-Martínez AI, Serrano-Gayubo AK, Medina-Orjuela A, Cáceres-Mosquera JA, Guerrero-Tinoco GA, García-Rueda MF, Guarnizo-Zuccardi P, Herrera-Ortiz G, Rojas-Barrera C, Carrascal-Guzmán MI, Reina-Ávila MF, Arguinzoniz-Valenzuela SL, Belmont-Martínez L, Del-Pino M, Viterbo GL, Seijo M, Calzada-Hernández J, Guerra-Hernández NE, Brunetto OH. Diagnosis, treatment, and follow-up of patients with hypophosphatasia. *Endocrine.* 2025 Feb;87(2):400-419. doi: 10.1007/s12020-024-04054-1].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- Рекомендуется всем пациентам с ГФФ физическая реабилитация с учетом возраста, веса и функциональных возможностей для укрепления костно-мышечной системы [Cárdenas-Aguilera JG, González-López V, Zarante-Bahamón AM, Prieto-Rivera JC, Baquero-Rodríguez R, Chacón-Acevedo KR, Meza-Martínez AI, Serrano-Gayubo AK, Medina-Orjuela A, Cáceres-Mosquera JA, Guerrero-Tinoco GA, García-Rueda MF, Guarnizo-Zuccardi P, Herrera-Ortiz G, Rojas-Barrera C, Carrascal-Guzmán MI, Reina-Ávila MF, Arguinzoniz-Valenzuela SL, Belmont-Martínez L, Del-Pino M, Viterbo GL, Seijo M, Calzada-Hernández J, Guerra-Hernández NE, Brunetto OH. Diagnosis, treatment, and follow-up of patients with hypophosphatasia. *Endocrine.* 2025 Feb;87(2):400-419. doi: 10.1007/s12020-024-04054-1].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

- **Рекомендовано** беременным женщинам ультразвуковое исследование плода с целью ранней диагностики ГФФ, принятия решения о дальнейшей тактике ведения беременности, родоразрешения, раннего терапевтического вмешательства и улучшения прогноза [20, Kishnani PS, Rehder C, Ozono K, Pérez-López J, Del Angel G, Mowrey WR, Balasubramanian M, Högler W, Rush ET. Revisiting the Genetics of Hypophosphatasia. *J Inherit Metab Dis.* 2025 Nov;48(6):e70083. doi: 10.1002/jimd.70083. Erratum in: *J Inherit Metab Dis.* 2025 Nov;48(6):e70113. doi: 10.1002/jimd.70113. PMID: 41047464; PMCID: PMC12497681].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: исследование проводится в рамках скрининга беременных, при наличии показаний – чаще, кратность исследования определяется индивидуально.

При проведении ультразвукового исследования у беременных женщин возможно выявление случаев ГФФ манифестирующих перинатально со 2-го триместра беременности на УЗИ могут быть выявлены характерные признаки:

- изменения со стороны скелета (укорочение, истончение ребер; укорочение, деформации конечностей);
- внутриутробная задержка роста;
- снижение эхогенности костей;
- мягкий «мембранозный» череп, отчетливо определяемый серп мозга;
- многоводие.

В настоящее время в мире проводятся исследования в рамках инициатив в области общественного здравоохранения по использованию генетического скрининга для выявления широкого спектра заболеваний у новорожденных, включая ГФФ [Kishnani PS, Rehder C, Ozono K, Pérez-López J, Del Angel G, Mowrey WR, Balasubramanian M, Högler W, Rush ET. Revisiting the Genetics of Hypophosphatasia. *J Inherit Metab Dis.* 2025 Nov;48(6):e70083. doi: 10.1002/jimd.70083. Erratum in: *J Inherit Metab Dis.* 2025 Nov;48(6):e70113. doi: 10.1002/jimd.70113. PMID: 41047464; PMCID: PMC12497681.].

- **Рекомендован** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный при необходимости семьям с отягощенным анамнезом по ГФФ (родителям, близким родственникам) при планировании беременности с целью прогноза потомства, разъяснения генетического риска и возможностей пренатальной диагностики [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: в семьях с отягощенным анамнезом возможно проведение пренатальной диагностики ГФФ - молекулярно-генетическая диагностика (поиск мутаций в гене *ALPL*) при условии известного генотипа пробанда).

- **Не рекомендовано** пациентам с ГФФ проводить вакцинацию в день инъекции асфотазы альфа с целью точной оценки реакций на лечебный препарат/вакцину [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарии: пациентам с ГФФ вакцинация проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и календарем прививок по эпидемическим показаниям с целью предотвращения/уменьшения вероятности тяжелого (осложненного) течения инфекций, с учетом периода заболевания и получаемой терапии на фоне строгого выполнения диетических и лечебных назначений [Приказ Минздрава России от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок», Методические указания МУ 3.3.1.1095—02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок].

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

5.2 Диспансерное наблюдение

- **Рекомендовано** диспансерное ведение пациентов с ГФФ мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи (Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра/Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача)/ Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-терапевта и приемы (осмотры, консультации) врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога, врача-нефролога врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога/врача-стоматолога детского, врача-невролога) с привлечением, при необходимости, иных специалистов (услуги перечислены в комментариях) [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: *в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей, показаны, в зависимости от клинической картины, приемы (осмотры, 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 первичные и повторные, а также врачей других специальностей пациентам с ГФФ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с ГФФ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с целью контроля на фоне терапии асфотазой альфа [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: *кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в год.*

- **Рекомендовано** пациентам с ГФФ исследование активности общей ЩФ в крови при неэффективности терапии и наличии сомнений, что пациент получает препарат [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5

Комментарий: *после начала ферментной заместительной терапии исследование проводится при наличии показаний, в среднем не реже 1 раза в 3 месяца; необходимо обращать внимание, что на фоне терапии асфотазой альфа отмечается значительное превышение верхней границы референсного диапазона (в клинических исследованиях достигало 44369 Ед/л [Sugiyama Yet al. Japanese single-center*

experience of the efficacy and safety of asfotase alfa in pediatric-onset hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2022 Feb 23;17(1):78. doi: 10.1186/s13023-022-02230-y]).

- **Рекомендовано** исследование уровня общего кальция и альбумина или ионизированного кальция, исследование уровня неорганического фосфора в крови всем пациентам с ГФФ с целью оценки кальциевого обмена [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 6-12 месяцев.

- **Рекомендовано** исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови всем пациентам с ГФФ в случае выявления гиперкальциемии для оценки кальций-фосфорного обмена. [20,18].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 6-12 месяцев.

- **Рекомендовано** Исследование уровня кальция в моче и Исследование уровня креатинина в моче с расчетом почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина (соотношения кальций/креатинин) (всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью своевременной диагностики нефрокальциноза), определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом, (пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки функции почек) [18].

Уровень убедительности рекомендаций –С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: частота определяется индивидуально.

Расчетные формулы скорости клубочковой фильтрации – подробнее – см. в клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек» (для возрастной категории дети и для возрастной категории взрослых).

- **Рекомендовано** определение активности аспаргатаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови всем пациентам с клиническими признаками ГФФ [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: исследование проводится всем пациентам, получающим асфотазу альфаз, кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 6 месяцев.

- **Рекомендовано** исследование уровня кальция в моче всем пациентам с ГФФ с целью исключения гиперкальциурии [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 6-12 месяцев (обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза).

- **Рекомендовано** проведение ультразвукового исследования почек всем пациентам с ГФФ с целью выявления нефрокальциноза [18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в год.

- **Рекомендовано** проведение теста 6-ти минутной ходьбы.

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в год.

6. 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 др. в зависимости от доминирующих симптомов заболевания.

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

При проведении 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.

Необходимые осмотры врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в разделе 5.2.

6.1 Показания для плановой госпитализации

1. проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования 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 другие);
4. состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ФЗТ)

5. отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
6. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения.

6.2 Показания для неотложной/экстренной госпитализации

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

6.3 Показания к выписке пациента из стационара

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершение диагностических мероприятий.
2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
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.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Исходы и прогноз

Формы ГФФ с манифестацией клинической картины в пренатальном или неонатальном периоде без своевременно оказанной помощи практически всегда летальны.

При тяжелых фенотипах ГФФ прогноз для жизни определяется степенью поражения костей, наличием судорог и гипоплазии легких, необходимостью кислородной поддержки. Без проведения патогенетической терапии смертность среди пациентов с тяжелой формой ГФФ составляет 50% в первые 9 месяцев жизни, и, в основном, обусловлена дыхательной недостаточностью. [47].

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

При дебюте ГФФ в возрасте старше 18 лет прогноз для жизни благоприятный, но при естественном течении болезни возможна инвалидизация пациента и нарушение трудоспособности в

результате нарушения функции опорно-двигательного аппарата (развитие псевдоподагры, хондрокальциноза, артропатий), а также нарушения функции почек (хроническая болезнь почек). При одонтогипофосфатазии прогноз для жизни относительно благоприятный.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества оказания первичной медико-санитарной помощи.

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено исследование активности общей ЩФ (2-кратно при постановке диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнено молекулярно-генетическое исследование: определение вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом секвенирования по Сенгеру или методом таргетного высокопроизводительного секвенирования или методом полноэкзомного высокопроизводительного секвенирования или методом высокопроизводительного секвенирования или методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов (определение вариантов в гене <i>ALPL</i>) (выявление вариантов в гене <i>ALPL</i>) (при постановке диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнено определение показателей кальций-фосфорного обмена (если не проводилось в предшествующие 6 месяцев) - Исследование (определение) общего кальция в крови и в моче (ионоселективным методом) - Исследование (определение) неорганического фосфора в крови (ионоселективным методом) - исследование 25-ОН витамина Д в крови - исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	Да/Нет
4.	Выполнена рентгенография пораженной части скелета (если не проводилось предшествующие 12 месяцев)	Да/Нет
5.	Выполнено ультразвуковое исследование почек (если не проводилось в последние 12 месяцев)	Да/Нет
6.	Выполнена электроэнцефалография пациентам с наличием неврологической симптоматики (если не проводилась в последние 12 месяцев)	Да/Нет

7.	Выполнено определение функции внешнего дыхания (если не проводилось последние 12 месяцев) пациентам старше 5 лет	Да/Нет
8.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врачом-генетиком при установлении диагноза	Да/Нет
9.	Выполнен 6-минутный тест с ходьбой (если не проводился в предшествующие 6 мес.) (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Критерии качества оказания специализированной медицинской помощи.

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено назначение ферментной заместительной терапии с применением асфотазы альфа пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебюте в перинатальный период и в детском возрасте (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
2.	Выполнено определение показателей кальций-фосфорного обмена (если не проводилось в предшествующие 6 месяцев) - Исследование общего кальция в крови и в моче ионоселективным методом - Исследование неорганического фосфора в крови ионоселективным методом - исследование 25-ОН витамина Д в крови - исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	Да/Нет
3.	Выполнена рентгенография пораженной части скелета (если не проводилось предшествующие 12 месяцев)	Да/Нет
4.	Выполнено ультразвуковое исследование почек (если не проводилось в последние 12 месяцев)	Да/Нет
5.	Выполнена электроэнцефалография пациентам с наличием неврологической симптоматики (если не проводилась в последние 12 месяцев)	Да/Нет
6.	Выполнено Ультразвуковое исследование головного мозга и/или компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга при наличии у пациента с ГФФ краниосиностоза, неврологической симптоматики (если не проводилось в последние 24 месяцев)	Да/Нет

7.	Выполнено определение функции внешнего дыхания (если не проводилось последние 12 месяцев) пациентам старше 5 лет	Да/Нет
8.	Выполнена прием (консультация) врачом-генетиком лечебно-диагностический при установлении диагноза	Да/Нет
9.	Выполнен 6-тиминутный тест с ходьбой (если не проводился в предшествующие 6 мес.) (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
10.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога/врача-стоматолога детского при установлении диагноза	Да/Нет

Список литературы

1. Whyte M.P. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
2. Millán JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):398–416. doi: 10.1007/s00223-015-0079-1.
3. 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: 10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x.
4. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, et al. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. 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.
5. 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: 10.1016/j.bone.2015.02.022.
6. Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 2016;101(6):514–515. doi: 10.1136/archdischild-2015-309579.
7. Anderson HC, Harmey 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: 10.1016/S0002-9440(10)62481-9.
8. Braunstein NA. Multiple fractures, pain, and severe disability in a patient with adult-onset hypophosphatasia. *Bone Rep.* 2016;4:1–4. doi: 10.1016/j.bonr.2015.10.005.
9. Whyte M. Hypophosphatasia. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T, editors. *Genetics of bone biology and skeletal disease.* London: Academic Press; 2013. p. 337–360.

10. 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: 10.1056/NEJMoa1106173.
11. Fukazawa M, Tezuka J, Sasazuki M, Masumoto N, Baba H, Doi T, Tsutsumi Y, Mizuno Y, Mihara F, Nakayama H. Infantile hypophosphatasia combined with vitamin B6-responsive seizures and reticular formation lesions on magnetic resonance imaging: A case report. *Brain Dev*. 2018 Feb;40(2):140-144. doi: 10.1016/j.braindev.2017.07.015.
12. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, Ericson KL, Zhang F. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone*. 2018 May 1;110:96-106.
13. Rush ET. Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jul 16;13(1):116
14. Simon S, Resch H, Klaushofer K, Roschger P, Zwerina J, Kocijan R. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Sep 10;20(11):69
15. Khan AA, Josse R, Kannu P, Villeneuve J, Paul T, Van Uum S, Greenberg CR. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int*. 2019 Sep;30(9):1713-1722
16. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018 May;82:142-155
17. Briot K, Roux C. Adult hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5S2):5S71-5S73
18. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, Harmatz P, Linglart A, Munns CF, Nunes ME, Saal HM, Seefried L, Ozono K. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab*. 2017 Sep;122(1-2):4-17. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.010
19. Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. *PMЖ*. 2021;2:42–48.
20. Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(1):9-24
21. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Chan MK, Marvasti TB, Randell E, 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;46:1197–219
22. 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;4(1):35-41. <https://doi.org/10.17116/labs20154135-41>
23. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018 May;82:142-155. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.013
24. Villa-Suárez, J.M.; García-Fontana, C.; Andújar-Vera, F.; González-Salvatierra, S.; de Haro-Muñoz, T.; Contreras-Bolívar, V.; García-Fontana, B.; Muñoz-Torres, M. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 4303. <https://doi.org/10.3390/ijms22094303>

25. Christine Hofmann C., Girschick H., Mornet E., Schneider D., Jakob F., Mentrup B. Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia, *European Journal of Human Genetics* volume 22, pages 1160–1164 (2014)
26. Mornet E. Molecular Genetics of Hypophosphatasia and Phenotype-Genotype Correlations. *Subcell Biochem.* 2015;76:25-43. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_2
27. Ishiguro T. et al. Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy // *Brain and Development.* – 2019. – T. 41. – №. 8. – C. 721-725
28. Martos-Moreno G.A., Calzada J., Couce M.L., Argente J. Hipofosfatasa: manifestaciones clínicas, recomendaciones diagnósticas y opciones terapéuticas [Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018 Jun;88(6):356.e1-356.e11. Spanish. doi: 10.1016/j.angepedi.2017.06.004
29. 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 Jun 28;1:24. doi: 10.1186/1750-1172-1-24
30. Di Rocco F, Baujat G, Cormier-Daire V, Rothenbuhler A, Linglart A. Craniosynostosis and hypophosphatasia. *Arch Pediatr.* 2017 May;24(5S2):5S89-5S92. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30022-8
31. Vogt M, Girschick H, Schweitzer T, Benoit C, Holl-Wieden A, Seefried L, Jakob F, Hofmann C. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Aug 18;15(1):212. doi: 10.1186/s13023-020-01500-x
32. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst.* 2009 Feb;25(2):217-23
33. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G, Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez CE, Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R.. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement
34. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, Bisgaard H, Davis GM, Ducharme FM, Eigen H, Gappa M, Gaultier C, Gustafsson PM, Hall GL, Hantos Z, Healy et al.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15;175(12):1304-45
35. Kiselnikova, L. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: a series of clinical cases/ Kiselnikova L., Vislobokova E., Voinova V. // *Clinical Case Reports.* – 2020. – №8. – P. 911-918
36. Whyte M.P., Rockman-Greenberg C., Ozono K., Riese R., Moseley S., Melian A., Thompson D.D., Bishop N., Hofmann C. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jan;101(1):334-42

37. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, Okada S, Fujiwara I, Kokaji M, Mochizuki H, Ogata T, Tatebayashi K, Watanabe A, Yatsuga S, Kubota T, Ozono K. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Jul;87(1):10-19
38. Kamran A., Jennings R.W. Tracheomalacia and Tracheobronchomalacia in Pediatrics: An Overview of Evaluation, Medical Management, and Surgical Treatment. *Front Pediatr*. 2019 Dec 12;7:512. doi: 10.3389/fped.2019.00512
39. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. Mark E Nunes Hypophosphatasia. GeneReviews® [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>
40. 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* 20, 127–237 (2019): P.152; <https://doi.org/10.1007/s40368-018-0390-4>
41. Yamamoto H, Sasamoto Y, Miyamoto Y, Murakami H, Kamiyama N. A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia. *Pediatr Neurol*. 2004 Mar;30(3):216-8
42. de Roo MGA, Abeling NGGM, Majoie CB, Bosch AM, Koelman JHTM, Cobben JM, Duran M, Poll-The BT. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Mol Genet Metab*. 2014 Mar;111(3):404-407
43. Belachew D, Kazmerski T, Libman I, Goldstein AC, Stevens ST, Deward S, Vockley J, Sperling MA, Balest AL. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures. *JIMD Rep*. 2013;11:17-24
44. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem*. 2015;76:309-22
45. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, Fiori RM. Pyridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *J Child Neurol*. 2002 Mar;17(3):222-4
46. Bianchi ML, Bishop NJ, Guañabens N, Hofmann C, Jakob F, Roux C, Zillikens MC; Rare Bone Disease Action Group of the European Calcified Tissue Society. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2020 Aug;31(8):1445-1460
47. Leung EC, Mhanni AA, Reed M, Whyte MP, Landy H, Greenberg CR. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD Rep*. 2013;11:73-8. doi: 10.1007/8904_2013_224. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23580367
48. ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 166, No.1. Jul 01, 2002
49. Borg GAV. Psycho-physical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–381,
50. Borg, G. Borg's Perceived Exertion and pain Scales. USA: Human Kinetics, 1998, p. 2,
51. Grant S, Aitchison T, Henderson E, Christie J, Zare S, McMurray J, Dargie H. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1208-17

52. Hypophosphatasia (HPP) Treatment & Management Updated: Aug 07, 2019 Author: Ricardo R Correa Marquez, MD, EsD, FACP, FACE, FAPCR, CMQ, ABDA, FACHT; Chief Editor: Luis O Rohena, MD, MS <https://emedicine.medscape.com/article/945375-treatment#d6>
53. Yang Y, Liu Z, Wei L, Taylor TD, Xiao H. Prosthodontic Rehabilitation of a Patient with Hypophosphatasia Using Dental Implants: A Case Report with Seven Years Follow-Up. *J Prosthodont.* 2021 Dec;30(9):742-746. doi: 10.1111/jopr.13419
54. Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med.* 2021 Dec 1;10(23):5676. doi: 10.3390/jcm10235676
55. Tsang Tiffany, Maya P Raghuwanshi. "Hypophosphatasia Misdiagnosed as Osteoporosis in a Young Girl." *Journal of the Endocrine Society* vol. 5, Suppl 1 A201–A202. 3 May. 2021, doi:10.1210/jendso/bvab048.409
56. Коняхина Г.П., Захарова Н.А. Лечебная физкультура для детей с ограниченными возможностями здоровья. Учебно-методическое пособие. Челябинск, 2019
57. Методические рекомендации № 83. Медико-психологическая помощь детям с нарушением психического развития в системе комплексной реабилитации. Москва, ДЗМ, 2018 г. – 28с.
58. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Jun;14(3):95-105. doi: 10.1007/s11914-016-0309-0, Phillips D, Case LE, Griffin D, Hamilton K, Lara SL, Leiro B, Monfreda J, Westlake E, Kishnani PS. Physical therapy management of infants and children with hypophosphatasia. *Mol Genet Metab.* 2016 Sep;119(1-2):14-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.06.010
59. Simon S, Resch H. Treatment of hypophosphatasia. *Wien Med Wochenschr.* 2020 Apr;170(5-6):112-115. English. doi: 10.1007/s10354-020-00736-3
60. Miyashita S., Ochiai S., Sakamoto C., Motegi E., Tada K., Fukasawa VP13. 10: Prenatal ultrasound findings in a survived case of perinatal lethal hypophosphatasia with enzyme replacement therapy started early in life // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2020. – Т. 56. – С. 104-104
61. Шолохова, Н. А. Визуализация поражений метафизов и эпифизов костей у новорожденных и детей раннего возраста / Н. А. Шолохова // *Радиология - практика.* – 2021. – № 5(89). – С. 82-90. – DOI 10.52560/2713-0118-2021-5-82-90. – EDN CDMJMI.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Алексеева И.А., к.м.н., ассистент кафедры детской стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2. Баранов А.А. - профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад.Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
3. Батышева Т.Т. профессор, д.м.н., президент ассоциации детских реабилитологов России, директор ГБУЗ НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, заведующий кафедрой неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН, главный внештатный специалист детский реабилитолог Минздрава России, заслуженный врач России.
4. Белая Ж.Е., профессор, д.м.н., заведующая отделением остеопороза и остеопатий, ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии имени Академика ИИ Дедова, МЗ РФ, член Российской Ассоциации Эндокринологов, член президиума Российской Ассоциации Остеопороза, член научного комитета Международного Фонда Остеопороза
5. Буклемишев Ю.В. - врач-травматолог ортопед высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва
6. Быкова О.В. – д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом ФГБУ Научно-практический Центр Детской психоневрологии ДЗМ, профессор кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН
7. Бычков И.О. - ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Академика Н.П.Бочкова",
8. Вашакмадзе Н.Д. - д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
9. Вислобокова Е.В. -ассистент кафедры детской стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
10. Витебская А.В. - к.м.н., врач-детский эндокринолог, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

11. Вишнева Е.А. - д.м.н., профессор РАН, главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы; заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» Минобрнауки России; врач-аллерголог-иммунолог ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ; профессор кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов.
12. Воинова В.Ю. - д.м.н., г.н.с. «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова
13. Гуркина Е.Ю. - к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе Детский лечебно-реабилитационный комплекс Клиники материнства и детства Университетской клиники ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России
14. Журкова Н.В. - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
15. Захарова Е.Ю. – д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
16. Калинин Н.Ю. к.м.н. Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия
17. Кенис В. М., д.м.н., врач-травматолог- ортопед, заместитель директора по инновационному развитию и работе с регионами, ФГБУ НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И.Турнера
18. Кисельникова Л.П. - заведующая кафедрой детской стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
19. Костик М.М. - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
20. Кузенкова Л.М. - д.м.н., профессор, начальник центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
21. Куцев С.И. - академик. РАН, профессор, д.м.н., Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ), директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н. П. Бочкова» Минобрнауки России, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России
22. Маргиева Т.В. – к.м.н., главный специалист Методического центра аккредитации специалистов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-нефролог, член Союза педиатров России

23. Меркурьева Е.С. – к.м.н., врач-генетик, старший научный сотрудник научно-консультативного отдела ФГБНУ Медико-генетический научный центр им академика Н. П. Бочкова» Минобрнауки России
24. Михайлова С.В. - д.м.н., ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «Российская детская клиническая больница» заведующая отделением
25. Моисеев С. В., - д.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России
26. Мунов Д.М. - ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Академика Н.П.Бочкова",
27. Нагорнова Т.С. - врач-лабораторный генетик, ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Академика Н.П.Бочкова"
28. Намазова-Баранова Л.С. - академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
29. Очирова П.В. к.м.н., Ученый секретарь Центра Илизарова, травматолог-ортопед клиники патологии позвоночника и редких заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России
30. Попова В.М. - врач-генетик, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
31. Попович С.Г. Научный сотрудник лаборатории нервных болезней, врач -невролог отделения психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
32. Селимзянова Л.Р. - к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
33. Смирнова О.Я. – врач-генетик медико-генетического отделения Московского областного НИИ акушерства и гинекологии имени академика В.И.Краснопольского ГБУЗ МОНИАГ, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков
34. Шатохина Н.С. - к.м.н., врач педиатр высшей категории педиатрического отделения ГБУЗ ДККБ МЗ Краснодарского края
35. Шолохова Н.А. - д.м.н., доцент, профессор кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующая отделением лучевой диагностики ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»;

Представитель пациентского сообщества

Пищальникова С. В. – представитель Всероссийского общества орфанных заболеваний

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. 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 таблицах 3-5.

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

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
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 мета-анализа
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 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. 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 5. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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 медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006 года «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»,
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» от 21.04.2022 № 274н
4. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»
5. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг»
6. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
7. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
8. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
9. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций».
10. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
11. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

12. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»;
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
14. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);

Информация о лекарственных средствах: <https://gpls.rosminzdrav.ru/>,
<https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 208н, Минтруда России №243н от 14.04.2025 «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 398н от 9 июля 2025 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых пациенту при оказании паллиативной медицинской помощи для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

Приложение А3.1 Причины низкой активности общей ЩФ в крови

Адаптировано из [Khan AA, Brandi ML, Rush ET. et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int.* 2024 Mar;35(3):431-438. doi: 10.1007/s00198-023-06844-1. Epub 2023 Nov 20. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2024 May;35(5):933-934, Riancho JA. Diagnostic Approach to Patients with Low Serum Alkaline Phosphatase. *Calcif Tissue Int.* 2023 Mar;112(3):289-296. doi: 10.1007/s00223-022-01039-y. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36348061].

Группа причин низкой активности щелочной фосфатазы в крови	Примеры
Лекарственная терапия	Антирезорбтивная терапия Химиотерапия Избыточное применение препаратов группы витамин D и его аналоги
Эндокринные расстройства	Гипопаратиреоз Гипотиреоз Гиперкортизолизм Почечная остеодистрофия и адинамическая болезнь костей Задержка роста и полового созревания.
Гематологические заболевания	Злокачественная анемия Массивные переливания крови Миелопролиферативные заболевания Миелома
Недостаток питательных веществ	Магний Цинк Витамин С В6, В12 и фолиевая кислота Белок/калории Медь
Другие причины	Тяжелое заболевание Крупная операция или травма Болезнь Вильсона Ахондроплазия Несовершенный остеогенез, тип 2 (OMIM 166210) Черепно-ключичная дисплазия (OMIM119600) Целиакия (OMIM 212750) Нарушение синтеза гликосилфосфатидилинозитола 2 (OMIM 619985) Энтеропатический акродерматит с дефицитом цинка (OMIM 201100) Синдром множественных врожденных аномалий, гипотонии, судорожного синдрома, тип 3 (OMIM 615398) Нарушения, влияющие на линейный рост в детском возрасте
Лабораторные факторы	Использование ЭДТА или цитрата в пробирке Использование оксалата в пробирке Гемолиз

Приложение А3.2 Особенности молекулярно-генетической диагностики ГФФ

ГФФ возникает по причине вариантов гена *ALPL* и наследуется по аутосомно-доминантному или рецессивному типу. Более тяжелые клинические фенотипы (перинатальный летальный/младенческий) наследуются по аутосомно-рецессивному типу, и связаны с наличием тяжелых биаллельных вариантов гена *ALPL* (гомозиготное или компаунд гетерозиготное состояние), приводящих к нарушению синтеза белка или нарушающих критически важные домены ТНЩФ. Умеренные формы тоже могут быть вызваны двумя рецессивными вариантами, но уже с незначительным и/или умеренным эффектом вне горячих точек ТНЩФ с частичным нарушением функции. Помимо этого, для проявления симптомов умеренных и легких форм ГФФ бывает достаточно одного варианта гена *ALPL* в гетерозиготном состоянии из-за наличия у варианта доминантно-негативного эффекта (ДНЭ), а также из-за гаплонедостаточности, возможного влияния генов-модификаторов и эпигенетических факторов (в случае отсутствия ДНЭ у имеющегося варианта). Умеренным и легким формам ГФФ свойственна неполная пенетрантность и переменная экспрессивность (у родственных лиц с одинаковым генотипом могут быть разные фенотипы ГФФ или отсутствовать симптомы вовсе) [Mornet, E., Taillandier, A., Domingues, C. et al. Hypophosphatasia: a genetic-based nosology and new insights in genotype-phenotype correlation. Eur J Hum Genet 29, 289–299 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00732-6>].

Вклад в фенотипические различия при одних и тех же вариантах гена *ALPL* могут вносить разные факторы – степень физической активности, наличие сопутствующих заболеваний (гипотиреоз, гипопаратиреоз, нарушения питания и метаболизма, синдром мальабсорбции, гипо/гипервитаминоз Д, болезни почек), генетические модификаторы, эпигенетические и другие.

К методам молекулярно-генетической диагностики ГФФ относят:

(1) секвенирование экзонов гена *ALPL* по Сэнгеру (ограничения в контексте ГФФ: поиск мутаций только в кодирующей части экзонов и небольшой части прилежащих интронов, упускаются варианты глубоко в интронах, промоторе и регуляторных элементах, протяженные делеции, дупликации, инверсии, сложные перестройки, мозаицизм <15-20%);

(2) секвенирование экзонов гена *ALPL* методом высокопроизводительного секвенирования (ограничения в контексте ГФФ: поиск мутаций только в кодирующей части экзонов и небольшой части прилежащих интронов, упускаются варианты глубоко в интронах, промоторе и регуляторных элементах, протяженные делеции, дупликации, инверсии, сложные перестройки);

(2) таргетное секвенирование полного гена *ALPL* методом высокопроизводительного секвенирования, покрывающее промоторный/регуляторные элементы гена, интронные регионы гена (позволяет выявить варианты, находящиеся вне кодирующих областей гена, мозаицизм <15-20%, а также делеции или инсерции более 10 пар нуклеотидов);

(3) панельное секвенирование множества генов, включая *ALPL* (позволяет выявить варианты в гене *ALPL* и в других генах, модифицирующих фенотип ГФФ, или поставить другой дифференциальный диагноз);

(4) полноэкзомное секвенирование (WES) (ограничения панельного секвенирования и WES: поиск вариантов только в экзонах и небольшой части прилежащих интронов, упускаются делеции или инсерции более 10 пар нуклеотидов, при недостаточном покрытии можно упустить вариант);

(5) полногеномное секвенирование (WGS) (расшифровка полной последовательности всех генов, сложность в интерпретации полученных данных, часто требующих подтверждения методом Сэнгера, большой срок выполнения, однако позволяет выявить протяженные делеции, дупликации, инверсии, сложные перестройки);

(6) мультиплексная лигазная реакция (MLPA) (предназначена только для поиска крупных структурных перестроек с изменением числа копий гена, протяженных делеций, дупликаций, инверсий).

Как правило для 95% больных ГФФ варианты в гене *ALPL* выявляются при стандартном генетическом обследовании кодирующих регионов (экзонов) и небольших частей прилегающих к ним интронов. В остальных 5% случаев варианты не выявляются в связи с тем, что могут лежать в глубине регуляторных областей/интронах, или представляют из себя крупные делеции/дупликации гена *ALPL*, или симптомы ГФФ вызваны вариантами в других генах, вовлеченных в регуляцию ТНЦФ [Seefried, L., Petryk, A., del Angel, G. et al. Whole genome sequencing in adults with clinical hallmarks of hypophosphatasia negative for ALPL variants. Mol Biol Rep 51, 984 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11033024-09906-7>]. По некоторым данным, для более легких форм ГФФ с дебютом во взрослом возрасте даже у 45-50% пациентов могут не выявляться варианты *ALPL*, что связано или с наличием другого заболевания, патогенными вариантами в регуляторных и связанных с *ALPL* генах, приёмом бисфосфонатов и другими причинами, имитирующими биохимический и/или клинический фенотип ГФФ [Hepp N, Frederiksen AL, Duno M, Præst Holm J, Rye Jørgensen N, Beck Jensen JE. Biochemical, clinical and genetic characteristics in adults with persistent hypophosphatasemia; Data from an endocrinological outpatient clinic in Denmark. Bone Rep. 2021;15:101101. Published 2021 Jun 28. doi:10.1016/j.bonr.2021.101101].

В Европе наиболее распространенными вариантами *ALPL* являются с.571G>A, с.407G>A и с.1250A>G, тогда как в мире наиболее часто выявляемыми вариантами являются с.1250A>G, с.571G>A и с.1133A>T. (Lipiński P, Rusecka J, Žuber ZM, Śmigiel RS. Hypophosphatasia in children: From low alkaline phosphatase activity to diagnosis, genetic testing, and treatment options. A narrative review. Adv Clin Exp Med. 2026 Jan 13. doi: 10.17219/acem/205341. Epub ahead of print. PMID: 41528835.)

По данным базы Clinvar вариант с.571G>A (p.Glu191Lys). является распространенным патогенным вариантом в гене *ALPL* (Härasse, 2002; Mornet, 2021). Средняя частота по gnomAD v.4.1.0 – 0,14%. Он является гипоморфным миссенс-вариантом, что подтверждается многими исследованиями in vitro, показывающих остаточную активность фермента 50-70% и отсутствие ДНЭ

[25]. Этот вариант выявляется в гетерозиготном (Hofmann, 2014; Taillandier, 2018; Mornet, 2021; Ambry) и компаундном-гетерозиготном состоянии (Henthorn, 1992; Schalin-Jäntti, 2010; Hofmann, 2014; Zurutuza, 1999; Mornet, 2021; Sperelakis-Beedham, 2021) у пациентов с ГФФ и низким уровнем ЩФ, при этом тяжесть клинических проявлений коррелирует со степенью потери функции. Многочисленные функциональные исследования *in vitro* с использованием транзientной экспрессии в клетках показывают незначительное снижение активности, соответствующее аллелю с умеренной потерей функции по сравнению со здоровыми людьми и патогенными контрольными образцами (Hofmann, 2014; Zurutuza, 1999; Del Angel, 2020). В большинстве случаев, в отсутствие второго варианта, вариант с.571G>A (p.Glu191Lys) в гетерозиготном состоянии не является причиной болезни и только в сочетании с другими вариантами может быть рассмотрен как молекулярно-генетическая причина заболевания.

Около 30% известных вариантов в *ALPL* (по базе данных ClinVar) являются вариантами с неясной клинической значимостью (ВНЗ), соответственно обнаружение таких вариантов не редкость и они создают сложность для верификации диагноза. Информацию по обнаруженным вариантам из результатов генетического тестирования необходимо искать в общедоступных базах данных вариантов (ClinVar, LOVD, HGMD), популяционных базах данных (gnomAD) и в специфической базе данных вариантов *ALPL* (<https://alplmutationdatabase.jku.at/>). Если клиническая значимость варианта не известна, следует руководствоваться критериями ACMG (DOI: 10.1038/gim.2015.30) и в частности их модификацией для генов, ассоциированных с заболеваниями скелета (<https://doi.org/10.1093/jbmr/zjaf183>). Этих критериев может быть недостаточно для реклассификации ВНЗ значимости в вероятно-патогенный или вероятно-доброкачественный, и в таких случаях рекомендовано использовать функциональный анализ варианта, по результатам которого можно присвоить сильный критерий (PS3 или BS3). В мировой литературе известно о более чем 300 результатах функционального анализа вариантов в гене *ALPL* (результаты отображены в базе данных вариантов *ALPL* <https://alplmutationdatabase.jku.at/>).

Приложение А3.3 Тест 6-минутной ходьбы (6МТХ) [48]

6MWT – тест 6-минутной ходьбы (6 minutes walking test, 6MWT)

Тест 6-минутной ходьбы является одним из наиболее простых и доступных в мировой практике способов оценки выносливости и функциональных возможностей пациентов с кардиологической и легочной патологиями, а также выявления таковых, в том числе и у детей.

Тест 6-минутной ходьбы заключается в том, что ребёнок должен за 6 минут пройти максимально возможное для себя расстояние на трекке в комфортном для себя темпе. Запрещается переходить на бег или прыжки, но можно замедлиться или остановиться, если возникает такая потребность (оценка результатов теста проводится по шкале Борга – см Приложение Г1)

6MWT проводится в помещении, хорошо знакомом пациенту, имеющем достаточно длинный коридор с твердым покрытием. Длина проходимого пути должна составлять не менее 30 метров с разметкой каждые 5-10 метра, а также точками поворотов/разворотов. На обоих концах пути нужно разметить кресла для подготовки и отдыха пациентов. Кроме того, необходимо позаботиться о наличии источника кислорода и дефибриллятора.

Также для теста вам понадобятся: тонометр, часы с секундной стрелкой, пульсоксиметр и телефон. Тест рекомендуется проводить в утренние часы после легкого завтрака. На пациенте должна быть удобная одежда и подходящая для прогулки обувь. Запрещены интенсивные физические нагрузки менее чем за два часа до испытания. Лечение пациента проходит в обычном режиме. Если в повседневной жизни ребёнок использует для ходьбы трость, костыли или ходунки, следует оставить их и для теста.

Перед началом теста и по истечении шести минут специалистом оценивается пройденный путь с точностью до метра, а также переносимость нагрузки по шкале Борга, артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и сатурацию.

Ребёнок должен за 6 минут пройти максимально возможное для себя расстояние в комфортном для себя темпе. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин (6МТХ), измеряют в метрах, оценивают в динамике 1 раз в 6 мес. и сравнивают с данными предыдущего исследования (тест используется в динамике у одного ребенка).

Абсолютные противопоказания к проведению теста:

- острая боль в грудной клетке,
- декомпенсированная сердечная и дыхательная недостаточность,
- острые заболевания,
- лихорадка,
- заболевания опорно-двигательного аппарата препятствующие выполнению пробы.

Относительные противопоказания для проведения теста:

выраженная бради- или тахикардия,

- высокая артериальная гипертензия
- возраст ребенка (малышам трудно осознать и исполнить все правила теста, поэтому выполняется когда ребенок может сотрудничать)

Если пациент находится на постоянной кислородной поддержке, скорость подачи кислорода при проведении теста должна сохраняться в соответствии с предписанием врача, назначившего и контролирующего терапию.

Критерии досрочного прекращения теста:

- головокружение,
- боль в груди,
- выраженная одышка,
- бледность,

- цианоз,
- снижение сатурации ниже 85%,
- нарастающая слабость,
- потеря устойчивости;
- отказ ребенка продолжить тест.

Клиническое значение имеют:

- снижение дистанции по сравнению с предыдущим исследованием,
- выраженная десатурация,
- выраженная тахикардия.

[ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Vol. 166, No.1. Jul 01, 2002].

Приложение А3.4 Нежелательные явления терапии асфотазой альфа

Таблица 6 Нежелательные явления на фоне терапии асфотазой альфа и принципы коррекции по [18].

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 <ul style="list-style-type: none"> • В случае умеренной/средней степени выраженности возможно применение антигистаминные средства системного действия
Липодистрофия	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярный мониторинг • Соблюдение техники введения – инъекция подкожно, ротация мест введения
Гипер- (гипо)кальциемия	<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 25-ОН витамина Д в крови • Может потребоваться введение препаратов кальция, а также препаратов группы витамин D и его аналоги в рацион при их дефиците
Краниосиностоз	<ul style="list-style-type: none"> • Регистрировался в КИ у пациентов на терапии асфотазой альфа • Мониторинг исходно, каждые 3 месяца в первый год, далее каждые 6 мес до 3-х лет и каждые 12 мес после 3-х 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 КС
Нефрокальциноз	<ul style="list-style-type: none"> • Регистрировался в КИ у пациентов на терапии асфотазой альфа • Ультразвуковое исследование почек и Исследование кальция и креатинина в моче с расчетом почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина • Оценка признаков исходно и каждые 3 мес при тяжелых формах; исходно и каждые 6 мес при более мягких 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

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 – Инфузионная терапия для управления гипотензией и коррекции объема – При респираторных симптомах применение ингаляционных селективных бета 2-адреномиметиков – При тяжелых нарушениях функции дыхания и появления цианоза – применение кислорода (маска, носовые канюли) – При необходимости - сердечно-легочная реанимация <p>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</p>
--	---

Приложение А3.5. Сопутствующая и симптоматическая терапия при ГФФ

Таблица 7 Сопутствующая и симптоматическая терапия при ГФФ

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 тяжелых 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.
-------------------------	---

Приложение А3.6. Параметры мониторинга пациентов с ГФФ, получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотаза альфа

Лабораторный показатель	Сроки выполнения	Примечания
<p>Определение активности общей ЩФ в крови</p>	<p>Всем пациентам с ГФФ– при постановке диагноза, через 2 недели, затем через 3, 6 и 12 месяцев, далее ежегодно</p>	<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
<p>Исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови (Ca)</p>	<p>Всем пациентам с ГФФ: при постановке, через 3 месяца, далее ежегодно.</p>	<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;
<p>Исследование уровня паратиреоидного гормона (ПТГ)</p>		<p>вероятна необходимость дополнительного контроля на фоне терапии асфотазой альфа</p> <p>отклонения кальция редки у взрослых, однако могут находиться на верхней границе нормы</p>
	<p>При постановке и далее периодически, опираясь на метаболизм кальция индивидуально</p>	<ul style="list-style-type: none"> • для обнаружения изменений костного/минерального обмена • связано с долгосрочным уровнем кальция в крови • выполняется при обнаружении отклонений кальция

<p>Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови</p>	<p>Всем пациентам с ГФФ: при постановке, через 3, 6 и 12 месяцев, далее ежегодно после достижения нормального уровня</p>	<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 также регулярно контролироваться
<p>Исследование уровня неорганического фосфора в крови</p>	<p>Всем пациентам с ГФФ: при постановке диагноза, через 3 месяца, далее ежегодно</p>	<ul style="list-style-type: none"> • мониторинг 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

Лабораторный показатель	Сроки выполнения	Примечания
		<p>лечения, вероятно, в связи с повышением минерализации костей).</p> <ul style="list-style-type: none"> • рекомендовано более частое обследование, если пациент не отвечает на терапию
<p>Скрининговые лабораторные исследования (общий (клинический) анализ крови развернутый, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности аспаргатаминотрансферазы в крови)</p>	<p>Всем пациентам с ГФФ: при постановке диагноза, через 6 месяцев, далее ежегодно.</p>	
<p>Оценка функции почек (Исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови)</p>	<p>Всем пациентам с ГФФ: при постановке диагноза, через 6 месяцев, через 6 месяцев, далее ежегодно</p>	<ul style="list-style-type: none"> • креатинин, мочевины • скорость клубочковой фильтрации (СКФ) взрослым • отношение кальций/креатинин (Ca/Cr) мочи (мониторинг нефрокальциноза)
<p>Исследование уровня кальция в моче</p>	<p>Исследование обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза</p>	

Приложение А 3.7. Параметры мониторинга пациентов с ГФФ, не получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотаза альфа

Лабораторный показатель	Сроки выполнения	Примечания
<p>Определение активности общей ЩФ в крови</p>	<p>Всем пациентам с ГФФ– при постановке диагноза, через 6 и 12 месяцев, далее ежегодно</p>	<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
<p>Исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови (Са)</p>	<p>Всем пациентам с ГФФ: при постановке, далее ежегодно.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • кальций сыворотки необходимо скорректировать с учетом уровня альбумина в крови • исследование ионизированного кальция предпочтительнее (более стабилен) • гиперкальциемия может быть очевидной при диагнозе • гиперкальциемия может развиваться без терапии;
<p>Исследование уровня паратиреоидного гормона (ПТГ)</p>	<p>Всем пациентам с ГФФ: при постановке и далее периодически, опираясь на метаболизм кальция индивидуально.</p>	<p>отклонения кальция редки у взрослых, однако могут находиться на верхней границе нормы для обнаружения изменений костного/минерального обмена связано с долгосрочным уровнем кальция в крови выполняется при обнаружении отклонений кальция</p>
<p>Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови</p>	<p>Всем пациентам с ГФФ: при постановке, через 3 месяца, далее ежегодно после достижения нормального уровня</p>	<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

		также регулярно контролироваться
Исследование уровня неорганического фосфора в крови	Всем пациентам с ГФФ: при постановке диагноза, через 3 месяца, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> • мониторинг 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

Приложение А 3.8 Рекомендации по рентгенологическим исследованиям пациентов с ГФФ, получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотаза альфа

Исследование	Частота выполнения	Примечания
Рентгенография обязательных зон ¹	При постановке диагноза, через 3, 6, и 12 месяцев, 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 и голеностопных 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 месяца • ортопантомография
Рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенография черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный	При постановке диагноза, через 3, 6, и 12 месяцев, 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 и голеностопных 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 <ul style="list-style-type: none"> • ортопантомография

Приложение А 3.9 Рекомендации по рентгенологическим исследованиям пациентов с ГФФ, не получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотазы альфа

Исследование	Частота выполнения	Примечания
Рентгенография обязательных зон ¹	При постановке диагноза, далее ежегодно при стабильности или каждые 6–12 месяцев при активной симптоматике/ростовых скачках/ интенсивных нагрузках; внепланово при ухудшении/ при боли/подозрении на перелом.	<ul style="list-style-type: none"> • важно для диагностики • комплексное обследование скелета • рентгенография обоих коленных и голеностопных суставов, лучезапястных суставов и грудной клетки необходимы для мониторинга терапии • ортопантомография

Рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенографии черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный	При постановке диагноза, далее ежегодно при стабильности или каждые 6–12 месяцев при активной симптоматике/ростовых скачках/интенсивных нагрузках; внепланово при ухудшении/при боли/подозрении на перелом.	<ul style="list-style-type: none"> • важно для диагностики • комплексное обследование скелета • рентгенография обоих и голеностопных суставов, лучезапястных суставов и грудной клетки • ортопантомография • необходимы для мониторинга терапии
--	---	--

Примечания:

¹ - Рентгенография кистей и лучезапястных суставов в прямой проекции, может быть, использована для мониторингования состояния костной ткани эпифизов и метафизов, а также для оценки костного возраста у детей с ГФФ до подросткового возраста и может проводиться ежегодно.

Рентгенография костей скелета включает прямые проекции нижних конечностей на протяжении, в качестве альтернативы рекомендована рентгенография таза и тазобедренных суставов и костей голени с захватом коленных и голеностопных суставов; ступней, грудную клетку, позвоночник стоя (+боковая проекция), череп (дно черепа, включая боковую проекцию).

С ростом и закрытием эпифизов, рентгенографию проводят, в основном, характерных проблемных зон с индивидуальным подходом, в зависимости от клинических проявлений. Рентгенологическое обследование для оценки прогрессирования процесса или основных осложнений (кифосколиоз, хондрокальциноз, снижение минеральной плотности) или осложнений, характерных для разных возрастных периодов (например, краниосиностоз у детей, стрессовый перелом костей стоп у взрослых) должны проводиться в зависимости от возрастной методологии.

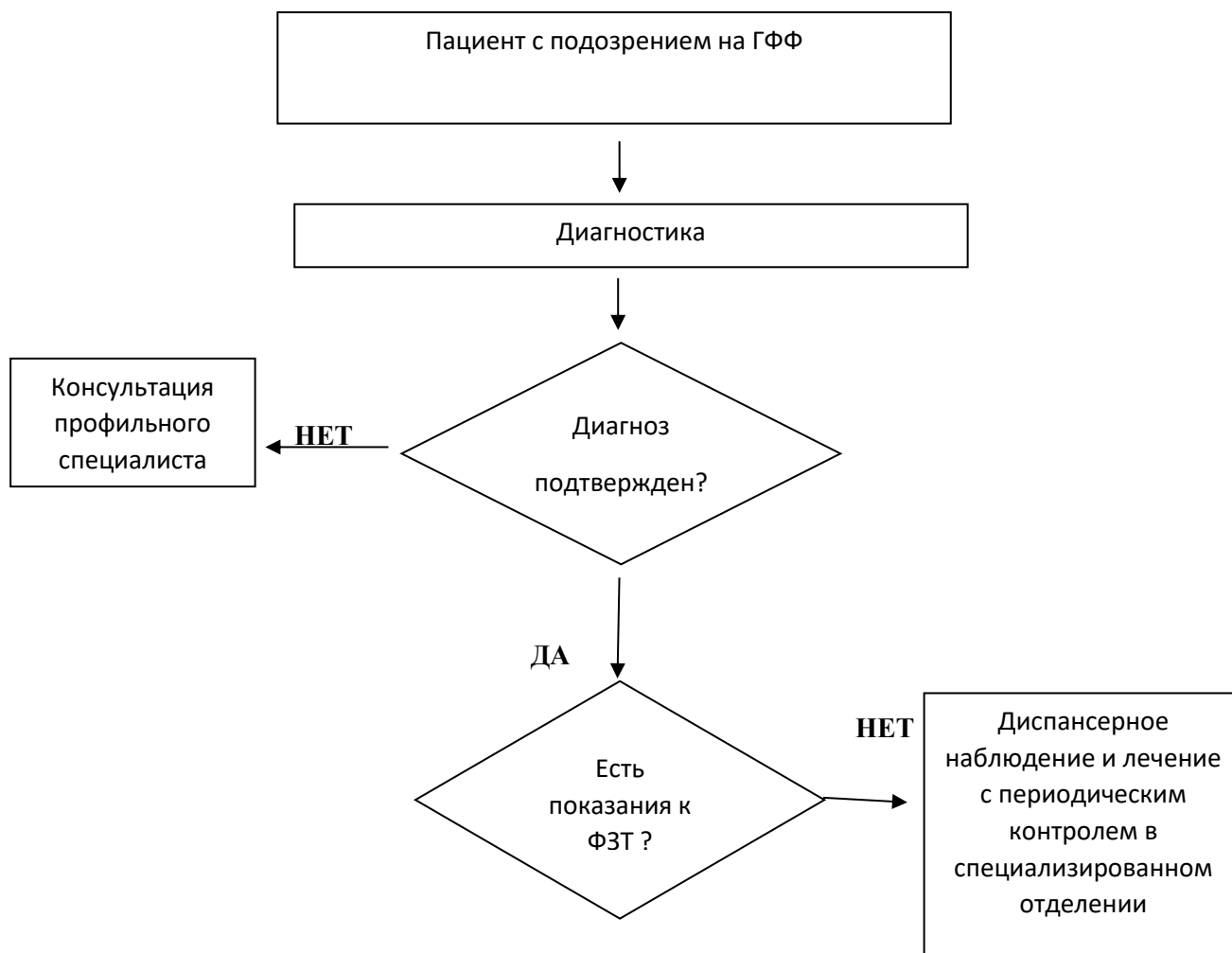
Приложение А 3.10 Нижние границы референсного диапазона активности ЩФ в сыворотке крови в зависимости от возраста и пола для диагностики ГФФ

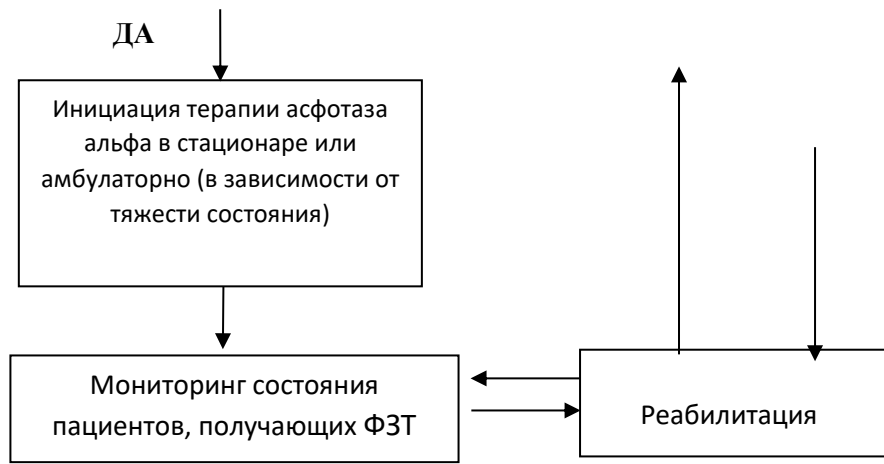
Таблица 1. Нижние границы референсного диапазона активности ЩФ в сыворотке крови в зависимости от возраста и пола для диагностики ГФФ* [22]

Возраст	Женщины, ед/л	Мужчины, ед/л
От 0 до 14 дней	90	
От 15 дней до <1 года	134	
От 1 до <10 лет	156	
От 10 до <13 лет	141	
От 13 до <15 лет	62	127
От 15 до <17 лет	54	89
От 17 до <19 лет	48	59
От 19 лет	40	40

* В данном исследовании CALIPER определение активности общей ЩФ проводилось в сыворотки крови согласно стандарту IFCC 37°C для определения ЩФ на приборе ABBOTT Architect с8000 кинетическим методом с использованием субстрата 4-нитрофенилфосфат. В соответствии с инструкциями производителя, для контроля аналитических методик применяли профилактическое техническое обслуживание, функциональные проверки, калибровку и контроль качества. Все образцы проходили автоматический анализ на гемолиз, желтуху и мутность для определения интерференции. Качество анализа строго контролировали и проводили анализ образцов для определения референтных диапазонов только в том случае, если все аналитические параметры находились в допустимых пределах.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача





Приложение В. Информация для пациентов

Гипофосфатазия (ГФФ) это редкое врожденное (генетическое) прогрессирующее заболевание, симптомы которого могут проявиться в любом возрасте. Распространенность ГФФ крайне низкая, по оценкам в разных странах - от 1 пациента на 100 тысяч населения до 1 на 300 тысяч. Причиной ГФФ является мутация в гене *ALPL*, в результате которой в организме значительно снижается активность щелочной фосфатазы – фермента, выполняющего важнейшую роль в строительстве и минерализации костей и зубов. При дефиците щелочной фосфатазы в костях нарушается усвоение минеральных веществ (кальция и фосфора), они становятся недостаточно крепкими и легко подвержены деформациям и переломам. У детей характерным проявлением ГФФ являются рахитические деформации скелета, задержка роста и развития, преждевременное выпадение зубов, а у взрослых – боль в костях, частые переломы, выраженная мышечная слабость, вплоть до необходимости использования инвалидного кресла. Но помимо скелета, ГФФ оказывает воздействие и на другие органы и системы: при низком уровне щелочной фосфатазы может нарушаться функция легких, почек и нервной системы, страдает общее развитие. Тяжесть заболевания, как правило, зависит от того, в какой момент ГФФ себя проявила - наибольшую опасность болезнь представляет для новорожденных, младенцев и детей, но и у взрослых ГФФ может приводить к тяжелым, инвалидизирующим последствиям, что негативно влияет на общее состояние, работоспособность и образ жизни пациентов.

Наследование.

Наследуется Гипофосфатазия по одному из двух типов:

1. Аутосомно-рецессивный тип наследования - пациент наследует 2 гена с мутацией, по одному измененному гену от каждого из родителей.
2. Аутосомно-доминантный тип наследования – наследуется 1 ген с мутацией (от одного из родителей), при этом типе достаточно только одной мутации, чтобы болезнь себя проявила. Не каждая мутация может оказывать такое воздействие. Это определенные мутации. Большинство носителей болезни не имеют клинических проявлений

Как ставится диагноз.

Врачи на основании клинических симптомов могут заподозрить болезнь. В этом случае проводятся лабораторные тесты и рентгенологическое исследование костей. Одним из самых важных показателей является активность фермента щелочной фосфатазы, у всех пациентов в анализе крови этот показатель будет снижен. Также измеряется уровень минеральных веществ (кальций, фосфор), витамина Д и гормонов, ответственных за их обмен. При сочетании клинических признаков, отклонений лабораторных показателей и выявления характерных изменений на рентгенограммах устанавливается

диагноз Гипофосфатазия. Для дополнительного подтверждения диагноза врач может назначить генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*.

Лечение.

Гипофосфатазия относится к числу наследственных болезней, для которых существует лечение. Совсем недавно была разработана специальная ферментная заместительная терапия. Суть терапии заключается в том, что пациенту регулярно вводят недостающий фермент в виде подкожных инъекций. Процедура настолько несложная, что пациенты могут получать лечение на дому. Эффект терапии во многом зависит от того, когда было начато лечение. При раннем начале ферментной заместительной терапии выше шанс, что будет достигнут ожидаемый эффект, и у ребенка появится возможность расти и развиваться, приближаясь к возрастным нормам.

Общественные организации России

Пациенты с диагнозом гипофосфатазия имеют возможность лечиться в России. Помочь пациентам получить лечение, повысить информированность общества о редких болезнях, а также добиваться продвижения законодательных инициатив в области орфанных заболеваний могут общественные организации.

Общественным организациям помогают медицинские психологи, проводятся группы взаимопомощи, где можно поделиться трудностями и успехами с теми, кто действительно понимает ситуацию.

Общение с другими семьями дает силы, надежду и практические советы в повседневной жизни.

Проведите поиск организации в интернете, в соцсетях или спросите совета у врача.

На этапе принятия диагноза, назначения терапии общественные организации помогают пациентам и родителям не потеряться в мире редких диагнозов.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1 Шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга) (Borg scale)

Источник: [49, 50, 51].

Тип: шкала оценки

Назначение: субъективной оценка переносимости физической нагрузки

Оценочный инструмент: шкала

Содержание и ключ:

Пациент получает инструкции по оценке одышки во время физической нагрузки: от 0 баллов - спокойное дыхание, нет ощущения одышки и далее – до 10 баллов, когда одышка максимальна.

Оцените свои ощущения в настоящий момент.

Баллы	Ощущения одышки
0	Отсутствует
0,3	
0,5	Практически нет (едва заметная)
0,7	
1	Очень слабая
1,5	
2,5	Легкая одышка
3	Довольно тяжелая одышка
4	
5	Тяжелая одышка
6	
7	Сильно выраженная тяжелая одышка
8	
9	
10	Очень выраженная тяжелая одышка (на пределе возможностей)

Приложение Г2. Шкала лиц Wong-Baker

Название на русском языке: рейтинговая шкала Вонг-Бейкер.

Оригинальное название: Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Donna Lee Wong, Connie Morain Baker. Comparison of the assessment scale. *Pediatric Nursing. Pain in children.* Jan-Feb 1988. Vol.14. №1.

Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний -3-е изд., дополн. и испр.-СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015.-320с.

Тип: шкала.

Назначение: общая оценка интенсивности боли.

Содержание (шаблон):



Ключ (интерпретации): Шкала гримас предназначена для оценки состояния взрослых пациентов и детей старше 3 лет. Шкала гримас состоит из 6 лиц, начиная от смеющегося (нет боли) до плачущего (боль невыносимая). Специалист, оценивающий боль должен объяснить пациенту в доступной форме о необходимости выбрать, какое из представленных лиц описывает уровень его боли.

Пояснения: помимо медицинских работников использовать данную шкалу могут законные представители/лица по уходу после инструктажа медицинского работника.

Приложение Г3. Бальная шкала подсчётом индекса «тяжести» рахита (Rickets Severity Scale, RSS)

Название на русском языке: Бальная шкала подсчётом индекса «тяжести» рахита

Оригинальное название: Rickets Severity Scale, RSS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Thacher, TD, Fischer, PR, Pettifor, JM, Lawson, JO, Manaster, BJ, Reading, JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2000;46:132-139, Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, Van Sickle BJ, Simmons JH, Edgar TS, Bauer ML, Hamdan MA, Bishop N, Lutz RE, McGinn M, Craig S, Moore JN, Taylor JW, Cleveland RH, Cranley WR, Lim R, Thacher TD, Mayhew JE, Downs M, Millán JL, Skrinar AM, Crine P, Landy H. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366(10):904-13. doi: 10.1056/NEJMoa1106173. PMID: 22397652, Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101: 334–42. doi: 10.1210/jc.2015-3462, Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, 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: 10–9. doi: 10.1111/cen.13343, Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016;1: e85971. doi: 10.1172/jci.insight.85971

Тип: шкала.

Назначение: оценка тяжести рахитоподобных изменений костей

Содержание (шаблон):

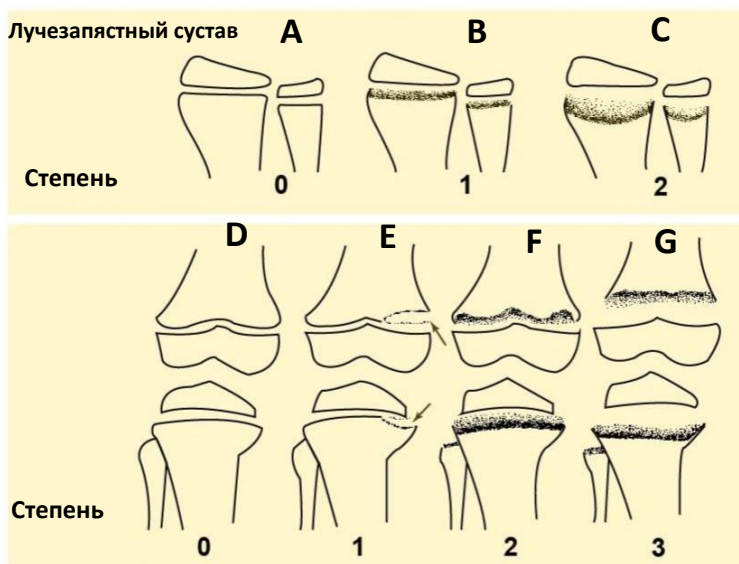
Ключ (интерпретации):

Для расчёта RSS выбирают одну верхнюю и одну нижнюю конечность с наиболее выраженными изменениями; в каждой из них оценивают каждую кость отдельно. Порядок оценки (редакция 2019 года):

1. сначала анализируют дистальные отделы предплечья — локтевую и лучевую кости.

0 балл	нормальная зона ростовой пластинки без рахитических изменений
0,5 балла	прозрачный край метафиза без потёртостей или неровностей
1 балл	расширение пластинки роста, неровность метафизарного края, без бокаловидных вдавлений
1,5 балла	частичная вогнутость метафиза или неполное стирание края метафиза
2 балла	метафизы имеют бокаловидные вдавления и стёртость краёв
Максимально: 2 кости по 2 балла = 4 балла	

2. Нижние конечности: оценивают бедренные и большеберцовые кости; рентгенография выполняется в прямой проекции. Для расчёта суммарного балла сначала описывают степень рахитоподобных изменений в метафизах (блок А), затем определяют, насколько вовлечена пластинка роста или мышечки (блок Б).



Различные степени рентгенологических изменений лучезапястного и коленного суставов при рахите: А: нормальный лучезапястный сустав; В: пластинка роста неровная и расширена без вогнутого чашеобразного углубления; С: вогнутое чашеобразное углубление и нечеткие края метафиза. D: нормальный коленный сустав. E: поражены только медиальные отделы метафизов бедренной и большеберцовой костей. Наблюдается частичная рентгенопрозрачность метафизов, однако края четко визуализируются (указаны стрелками). F: частичная рентгенопрозрачность метафизов, при этом края четко не определяются. Однако зоны предварительной кальцификации не полностью рентгенопрозрачны, и в них визуализируется некоторая спесь кальцификации. G: полная рентгенопрозрачность зоны предварительной кальцификации. Создается впечатление, что эпифизы расположены далеко от дистальных метафизов¹.

Пояснения: разработана и валидирована для рахита, экстраполирована в отношении гипофосфатазии, т.к. изменения костной системы – рахитоподобные. Применялась при оценке в клинических исследованиях асфотазы альфа/

При использовании шкалы Rickets Severity Scale (RSS): выбирают одну наиболее поражённую верхнюю конечность (предплечье — лучевая и локтевая кости) и одну нижнюю конечность (бедро/голень), оценивают метафизарную дезорганизацию, уширение метафизов, клиновидные участки просветления и субфизарные поперечные полосы, присваивают баллы по степени выраженности и суммируют до интегрального индекса (0 — отсутствуют изменения, 10 — максимальная тяжесть). RSS применяют для мониторинга эффективности терапии: при адекватном лечении индекс должен снижаться и обычно коррелирует с активностью щелочной фосфатазы