

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АСФОТАЗЫ АЛЬФА У ВЗРОСЛОГО ПАЦИЕНТА С ДЕТСКОЙ ФОРМОЙ ГИПОФОСФАТАЗИИ

© Ю.В. Буклемишев, С.С. Родионова

ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

Гипофосфатазия (ГФФ) – редкое генетическое медленно прогрессирующее заболевание, обусловленное мутациями в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы *TNSALP*, проявляющееся нарушениями в минерализации костей скелета и зубов, неврологической патологией, вторичными системными осложнениями.

Патогенетической терапией при ГФФ является пожизненная фермент-заместительная терапия асфотазой альфа. Применение данного препарата (согласно инструкции) у пациентов детского возраста с ГФФ позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов. Опыт использования препарата асфотазы альфа у взрослых в мире крайне ограничен.

Хотим представить опыт лечения взрослого пациента с детской формой ГФФ, осложненной перестроечными переломами бедренных костей которому диагноз ГФФ был поставлен через 39 лет от появления первых симптомов и назначено патогенетическое лечение.

Пациент Б., 1978 г.р., обратился на консультацию в КДЦ, научно-клинический центр остеопороза ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ 21.12.2017 с жалобами на прогрессирующие боли в области правого бедра в в/3, деформацию нижних конечностей, слабость. При сборе анамнеза, со слов пациента и его родителей, выяснено что начало заболевания отмечено в возрасте 1,1 года, когда появилась вальгусная деформация нижних конечностей, хромота. Выпадение молочных зубов с корнями началось с 1,2 года.

Диагностирован рахит, однако консервативное лечение, включающее витамин Д, эффекта не принесло. Деформации продолжали прогрессировать.

В возрасте 2–7 лет пациенту неоднократно проводилось протезирование молочных зубов.

В 9 лет в отделении костной патологии детского возраста ЦИТО, в сентябре 1986 года проведены операции: подмышечные корригирующие остеотомии обеих большеберцовых костей по Ренке, остеотомия малоберцовых костей. В связи с рецидивом деформации в октябре 1989 года проведена операция: подмышечковая остеотомия костей обеих голеней с фиксацией гипсовыми повязками. Спустя 4 года в (1993 году) выявлен рецидив деформации нижних конечностей за счет бедренных сегментов. В марте 1993 года проведены операции: надмышечковые остеотомии обеих бедренных костей с фиксацией спицами и гипсовыми повязками.

Со слов родителей пациента, формирование костных мозолей в послеоперационные периоды происходило в более поздние сроки, в связи с чем, приходилось проводить гипсовую иммобилизацию более длительное время по сравнению с обычными сроками консолидации.

Впервые уровень ЩФ был определен в 1993 г. и составлял – 264 (448–896) нмоль\сл., что было в два раза ниже возрастной нормы. Однако эти данные не были приняты во внимание.

Коренные зубы появлялись в срок, были плохого качества с тонкой эмалью, желтоватого цвета, хрупкие. С 20 лет потеря постоянных зубов, с корнями, оставшиеся 12 фиксированы за счет слезистой, и внешних конструкций.

Повторное обращение в НМИЦ ТО в декабре 2017 г. с жалобами на прогрессирующие боли в области в/3 левого бедра, слабость. Боли появились постепенно, без предшествующей травмы начиная с июня 2017 г.

Выявленное в 1993 году снижение уровня ЩФ крови – 03.03.1993 г.: снизилось до цифр ЩФ – 5 (40–135) Е\л в 2017 г. Рентгенологически, по данным КТ, МРТ, КТ-скеаграмм выявлены перестроечные переломы обеих бедренных костей (правой бедренной кости в в/3, левой бедренной кости

По данным рентгеновской денситометрии не выявлено снижение минеральной костной плотности. QST – МПК превышает возрастную норму.

Проведен генетический анализ крови пробанда и его родственников на мутацию *ALP*. У пациента, его матери, и сына выявлена мутация (MIM 171760 транскрипт RefSeq:NM000478), болезнь гипофосфатазия (OMIM 146300). Выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.182 G>A (p.G61E) в гетерогенном состоянии в 4 экзоне. Проведен биоинформатический анализ предсказания патогенности замены p.Gly61Glu: программы Mutation Taster, PolyPhen-2, SIFT, PROVEAN – патогенный вариант.

Кроме того у пробанда и его отца выявлена мутация (MIM 171760 транскрипт RefSeq:NM\_000478)), болезнь гипофосфатазия (OMIM 146300).

Вариант нуклеотидной последовательности с.571 G>A (p.Glu191Iys) в гетерогенном состоянии в 6 экзоне описан в базах данных *ALPL-SESEP* и *HGMD* (CM920019).

У сестры пациента и дяди по отцовской линии мутаций гена *ALP* не выявлено.

Исходя из анамнеза заболевания, уровня ЩФ крови, наличия перестроечных переломов бедренных костей, данных генетических анализов крови - был верифицирован диагноз – Гипофосфатазия, детская форма, осложненная

перестроечными переломами обеих бедренных костей. Варусная деформация нижних конечностей.

С февраля 2019 г. пациент начал получать препарат для заместительной терапии асфотаза альфа 80 мг. 0,8 мл. в комбинации с альфакальцидолом и диетой богатой кальцием.

**Результаты:** Начиная с месячного курса терапии у пациента отмечено прогрессирующее улучшение самочувствия, увеличение толерантности к нагрузкам, скорости ходьбы.

При контрольном обследовании на срок 8 мес. терапии выявлено практически полная консолидация перестроечных переломов в/3 диафиза правой бедренной кости и н/3 диафиза левой бедренной кости.

**Выводы:** Показана высокая эффективность лечения патогенетической фермент-замещающей терапии при ГФФ, несмотря на длительный срок течения заболевания от начала появления первых симптомов до начала лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Гипофосфатазия; асфотаза альфа; фосфор.

## RESULTS OF USING ASFOTASE ALFA IN AN ADULT PATIENT WITH CHILDHOOD HYPOPHOSPHATASIA

© Buklemishev Yu.V., Rodionova S.S.

N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow