ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ФОРМА ГИПОФОСФАТАЗИИ: ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

Шатохина Н.С., Черняк И.Ю., Бойков С.А.

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница», г. Краснодар

Гипофосфатазия (ГФФ) – редкое мультисистемное наследственное метаболическое заболевание, вызванное мутациями в гене *ALPL*, который кодирует фермент, отвечающий за минерализацию костной ткани - тканевую неспецифическую щелочную фосфатазу (тнЩФ). ГФФ характеризуется нарушением минерализации костей, аномалиями скелета и системными осложнениями, что приводит к значительной заболеваемости и смертности. Симптомы ГФФ значительно варьируют, но наиболее тяжелые формы болезни наблюдают у детей раннего возраста. Основным биохимическим маркером ГФФ является низкий уровень активности ЩФ. Диагноз устанавливается при наличии клинических симптомов в сочетании со стойким снижением уровня активности ЩФ (с учетом возраста и пола ребенка), гиперкальциемии/гиперфосфатемии и характерной рентгенологической картины. Для окончательного подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*.

В зависимости от времени манифестации заболевания выделяют 4 формы ГФФ: перинатальную (первые проявления во внутриутробном периоде или при рождении), инфантильную (манифестация до 6 мес.), детскую (с 6 мес. до 18 лет) и взрослую (18 лет и старше).

Наиболее тяжелая клиническая симптоматика проявляется при ранних формах ГФФ, перинатальной и инфантильной, где на первый план выходят дыхательные и неврологические нарушения, которые являются основной причиной смертности. Для детской формы более характерны прогрессирующее поражение скелета с нарастающими рахитоподобными деформациями, ограничением подвижности и тяжелой инвалидизацией пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: Девочка О., 13.10.2018 г. р. Из анамнеза известно, что ребенок от 4-ой беременности, 2-х родов: 1-я в 2003 г, родился мальчик, практически здоров (от другого брака), 2, 3 - м/аборт. Беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита, многоводия; беременная наблюдалась в одной из стран СНГ. В 32 недели при УЗИ-скрининге выявлен врожденный порок развития плода: укорочение трубчатых костей. На сроке беременности 38 недель женщина прибыла в Краснодарский край. Роды на 42 неделе гестации, начало родов естественное, но в связи со слабостью родовой деятельности родоразрешение проведено оперативным путем; родилась с массой 3565гр, ростом 48 см. По шкале Апгар 4-6 баллов. Реанимационные мероприятия в родильном зале: лучистое тепло, ИВЛ через маску, затем через интубационную трубку. Состояние с рождения расценивается как тяжелое, за счет ВПР плода, дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, церебральной депрессии. На ИВЛ, в первые сутки наблюдался геморрагический синдром в виде легочного кровотечения (проведена гемотрансфузия, трансфузия СЗП). По данным КТ головного мозга диагностировано паренхиматозное кровоизлияние правой теменно-затылочной области. При пальпации свода черепа кости очень мягкие, продавливаются, формируя «мембранозный» череп, большой родничок не определяется; грудная клетка мягкая, ребра очень тонкие. На ИВЛ с первых минут жизни. Кости предплечья также очень тонкие. Консультирована ортопедом: множественная дисхондроплазия скелета. Двусторонняя лучевая косорукость. Аплазия теменных костей. В биохимии крови выявлено резкое снижение содержания щелочной фосфатазы до 37 Ед/л (норма 90-274 Ед/л), снижение содержания паратгормона – 8,3 пг/мл (норма 15-65 пг/мл), и повышение содержания общего кальция до 2,72 ммоль/л (референтные значения: 1,03-1,29 ммоль/л). Учитывая выявленные изменения у пациента заподозрена гипофосфатазия, взяты образцы крови и буккального эпителия для генетического исследования. 01.11.18 проведена телемедицинская консультация с ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, по совокупности клинических проявлений и данных обследования установлен диагноз «Гипофосфатазия», подтвержденный впоследствии генетически - выявлена мутация с.508А*G в гомозиготном состоянии в гене *ALPL*. С 03.11.18 по жизненным показаниям инициирована фермент заместительная терапия лекарственным препаратом асфотаза альфа (Стрензик) в дозе 2 мг/кг массы тела, 3 раза в неделю, подкожно.

В течение первого года жизни состояние ребенка расценивалось как тяжелое, за счет клиники дыхательной недостаточности, до 9 месяцев находилась на ИВЛ, по мере укрепления костного скелета, к 10 месяцам удалось перевести ребенка на вспомогательную вентиляцию легких, высокопоточные назальные, а затем и обычные носовые канюли. В возрасте 12 месяцев кислородозависимость была купирована.

Со стороны костно-мышечной системы – на фоне терапии у ребенка сформировались кости черепа (большой родничок 2х2 см), ребра, рентгенологически уменьшилось разряжение костной ткани трубчатых костей. В росте прибавка 20 см. В 12 мес. вес 8600г, рост 68 см.

Консультирована неврологом в возрасте 12 мес.: уровень сознания по шкале Симпсона и Рейли 10-11 баллов. Реакция на осмотр адекватная. Зрительное и слуховое сосредоточение достаточное. Улыбается, гулит, играет с погремушкой, Подвижность глазных яблок в полном объеме. Зрачки S=D, средней величины, рефлексы живые, равные. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Мышечная сила снижена. Мышечный тонус снижен. Сухожильные рефлексы с конечностей: коленные живые, S=D, остальные не вызываются ввиду избыточно развитой подкожно-жировой клетчатки. Надсегментарные позотонические рефлексы не вызываются. Пробу на тракцию не выполняет. Голову не держит. Не переворачивается. Психомоторное развитие ребенка отстает от возраста. Чувствительные нарушения, координаторные пробы достоверно не оценить ввиду возраста, при ориентировочном исследовании без патологии.

В биохимических показателях на фоне терапии асфазой альфа отмечено повышение содержания щелочной фосфатазы в сыворотке крови до 25000 Ед/л, в возрасте 10 мес., по мере укрепления скелета – содержание щелочной фосфатазы снизилось до 12000-15000 Ед/л. В динамике наблюдается дальнейшее снижение до 6500 Ед/л.

Показатели кальций-фосфорного обмена в пределах нормальных значений (уровень ионизированного кальция на верхней, а фосфора - на нижней границе возрастной нормы). Уровень паратгормона нормализовался. Содержание витамина Д в пределах возрастной нормы 42,4 нг/мл (30-100). В 12 месяцев прорезался первый нижний резец, в дальнейшем прорезались все молочные зубы, но в возрасте 2-х лет выпали 3 премоляра.

В январе 2020 г девочка была выписана из стационара, находилась дома, полностью кислородонезависима, уверенно держит голову, сидит с поддержкой, пытается ходить по кровати с поддержкой, произносит несколько слов на родном языке, понимает просьбы, пока сохраняются явления остеопороза конечностей, в большей степени нижних, что не позволяет ребенку начать ходить.

В сентябре и ноябре 2020 г находилась на лечении в неврологическом отделении НЦЗД, продолжает фермент-заместительную терапию, которая увеличена с 2 мг/кг до 3 мг/кг 3 раза в неделю лекарственным препаратом асфотазы альфа.

В 2021г перенесла 3 ОРИ, без дыхательных расстройств, состояний, требовавших госпитализации не было, продолжает неврологическую и психологическую реабилитацию.

ВЫВОДЫ. Перинатальная форма ГФ при наличии системных осложнений приводит к развитию жизнеугрожающих состояний и имеет высокий риск летальности внутриутробно или в первые месяцы жизни.

Ранняя диагностика приобретает особое значение с появлением возможности проведения фермент-заместительной терапии, так как при наличии прогрессирующих клинических проявлений ГФФ время начала лечения имеет большое значение.

Своевременное назначение патогенетической фермент-заместительной терапии препаратом асфотазы альфа позволило правильно подобрать тактику ведения пациента, снизить риск развития осложнений, улучшить прогноз и качество жизни ребенка.