

Глобальный регистр гипофосфатазии



Глобальный регистр гипофосфатазии: итоги 10-летнего наблюдения

Гипофосфатазия (ГФФ) - редкое наследственное метаболическое заболевание, вызываемое вариантами в гене *ALPL*, который кодирует тканеспецифическую щелочную фосфатазу (ЩФ). Частота носительства вариантов *ALPL* оценивается как 1:187–1:274, с более высокой частотой в популяциях-основателях. Патогенные варианты *ALPL* наследуются по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу с варьирующей пенетрантностью и могут приводить к дефициту активности фермента ЩФ с поправкой на возраст и пол, последующему дефициту его продуктов и внеклеточному накоплению его субстратов. Эти субстраты включают неорганический пирофосфат (ингибитор минерализации кости), пиридоксаль-5'-фосфат (циркулирующая форма витамина B6) и фосфоэтаноламин. ЩФ также расщепляет несколько других соединений.

Существующая классификация UAA по возрасту манифестации не отражает весь спектр течения болезни. Для систематизации реальных клинических данных в 2015 году был создан Глобальный регистр пациентов с ГФФ.

Опубликована статья, резюмирующая работу глобального регистра за 10 лет его работа. Коротко рассмотрим основные положения статьи.

1. Диагностика

Диагностика УАА сложна из-за редкости болезни и специфичности симптомов, особенно у взрослых.

- **Задержка диагностики:** У взрослых, чьи первые симптомы появились в детстве, медиана задержки диагноза составляет 24,5 года. У детей (манифестация в 1-18 лет) - 8,4 месяца.
- **Возраст и пол:** Пики диагноза приходятся на младенчество (13%), раннее детство (18%) и средний возраст (26%). С позднего подросткового возраста среди пациентов резко преобладают женщины (до 75% во взрослой группе), причина чего не ясна, но, возможно, это связано с программами скрининга остеопороза среди женщин и более частым обращением женщин за медицинской помощью в целом.
- **Биохимические маркеры:** Измерение субстратов ЩФ - ключевой метод.
 - **Пиридоксаль-5'-фосфат:** Повышен у 89% нелеченых детей и 78% взрослых с ГФФ. Имеет слабую обратную корреляцию с активностью ЩФ, что особенно полезно при низкой ЩФ.
 - **Фосфоэтаноламин:** Повышен у 79% нелеченых детей и 71% взрослых
 - **Важно:** Для корректного измерения пиридоксаль-5'-фосфата необходим забор крови натощак, отмена добавок витамина В6, использование защищенных от света пробирок и заморозка при -80°C. Фосфоэтаноламин стабильнее, но требования к хранению и его референсные значения нуждаются в уточнении.

2. Генетика

Анализ данных 814 пациентов регистра показал:

- 75% пациентов имеют лишь один (гетерозиготный) патогенный вариант гена *ALPL*, что достаточно для развития клинически значимой ГФФ.
- Только у 42% из этих гетерозигот вариант обладает доминантно-негативным эффектом, что указывает на роль иных механизмов
- Два варианта гена преобладают (72%) лишь у пациентов с манифестацией до 6 месяцев, что связано с тяжелым фенотипом.

3. Клиническая картина

Данные регистра подтвердили, что ГФФ - мультисистемное заболевание.

- Очевидные скелетные проявления в анамнезе есть лишь у 44% детей и 43% взрослых.
- У детей часто встречаются мышечная слабость, задержка моторного развития, боль, ранняя потеря зубов. Манифестация до 6 месяцев связана с жизнеугрожающими состояниями: дыхательной недостаточностью и судорогами, чувствительными к витамину В6.
- Взрослые часто жалуются на хроническую боль (костная, мышечная), утомляемость, мышечную слабость, патологические/ложные переломы (62%).
- Бремя болезни высоко независимо от возраста начала, наличия скелетных проявлений или количества вариантов *ALPL*. Качество жизни у всех групп пациентов снижено.

4. Новая классификация

Авторы предлагают упрощенную классификацию, основанную на данных регистра и отражающую течение болезни:

- Раннее начало (<6 месяцев): тяжелый фенотип с риском жизнеугрожающих проявлений; у большинства два варианта *ALPL*.
- Позднее начало (>6 месяцев): объединяет детские и взрослые формы, так как бремя болезни и прогноз после этого возраста схожи. Включает одонтогипофосфатазию.

Также предложены термины:

- Субклиническая ГФФ: Нет симптомов, но есть биохимические признаки (низкая ЩФ + повышенные субстраты) и вариант *ALPL*. Требуется наблюдения.
- Бессимптомный носитель: Есть вариант *ALPL*, но нет биохимических и клинических признаков.

5. Эффективность терапии асфотазой альфа (ферментозаместительная терапия)

У детей с ранним началом терапия достоверно улучшает выживаемость, функцию дыхания и моторное развитие.

У взрослых и детей с поздним началом (данные регистра) 3-летнее лечение приводит к улучшению способности к ходьбе, снижению боли и повышению качества жизни.

Наиболее частые нежелательные явления — реакции в месте инъекции.

Резюме

Данные Глобального регистра ГФФ за 10 лет сформировали современное, основанное на доказательствах представление о болезни: это мультисистемное заболевание, часто

вызываемое одним вариантом гена *ALPL*, с высоким бременем даже при отсутствии явных костных поражений. Предложенная новая классификация и акцент на измерении субстратов ЩФ упрощают диагностический алгоритм. Результаты подтверждают эффективность ферментозаместительной терапии не только у детей с тяжелыми формами, но и у пациентов с поздним началом болезни.

подробней с результатами можно ознакомиться в полной версии статьи.

Источник:

Kishnani, P.S., Seefried, L., Ozono, K. *et al.* The Global Hypophosphatasia Registry: lessons learned from a decade of real-world data. *Orphanet J Rare Dis* 20, 626 (2025).
<https://doi.org/10.1186/s13023-025-04129-w>

URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-025-04129-w>