

Международные клинические рекомендации по практике лечения X-сцепленного гипофосфатемического рахита у взрослых пациентов

Аннотация

Цель: Международная рабочая группа (МРГ), состоящая из экспертов, занимающихся исследованием X-сцепленного гипофосфатемического рахита (X-ГФР), разработала обширные международные рекомендации по диагностике и лечению X-ГФР на основе принципов доказательной медицины.

Методы: В состав рабочей группы вошли 43 эксперта, а также ряд методологов и пациентов-участников клинических исследований. На основе деятельности МРГ были написаны 2 систематических обзора и несколько повествовательных обзоров, рассматривающих ключевые вопросы, связанные с диагностикой и лечением X-ГФР. Систематические обзоры включили анализ клинически значимых результатов терапии бурсумабом по сравнению с консервативным лечением (прием фосфатов и активного витамина D) и отсутствием терапии у взрослых пациентов. Для оценки достоверности доказательств использовался подход GRADE (Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций). В случае недостаточного количества доказательств рекомендации были составлены без учета системы GRADE, однако эти рекомендации были проверены и утверждены различными медицинскими и пациентскими организациями.

Результаты: Для диагностики X-ГФР используются клиническая оценка состояния пациента, результаты лабораторных исследований, подтверждающие повышенное выделение фосфатов с мочой (после исключения других причин) и лучевая диагностика костей скелета. По возможности для постановки диагноза также используется анализ ДНК и измерение концентрации фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Нахождение патогенных вариантов гена *PHEX* однозначно подтверждает диагноз, однако диагностика может проводиться и без проведения анализа ДНК. Для назначения терапии необходимо привлечение широкого круга опытных специалистов, занимающихся X-ГФР. Эффективная терапия бурсумабом может способствовать заживлению переломов и псевдопереломов.

Основные выводы: При наличии переломов и псевдопереломов взрослым пациентам с X-ГФР рекомендуется применение бурсумаба (сильная рекомендация по системе GRADE). В случае отсутствия (псевдо)переломов бурсумаб также рекомендуется вместо консервативных методов лечения (условная рекомендация по системе GRADE), однако стандартная терапия фосфатами и активным витамином D рекомендована пациентам, испытывающим симптомы X-ГФР, при отсутствии доступа к бурсумабу (рекомендация без учета системы GRADE).

Ключевые слова: X-сцепленный гипофосфатемический рахит (X-ГФР), практические клинические рекомендации, консенсус, X-ГФР у взрослых.

Аббревиатуры: 1,25(OH)₂D, 1,25-дигидроксивитамин D; МПКТ, минеральная плотность костной ткани; АД, аутосомно-доминантный; ЩФ, щелочная фосфатаза; AP, аутосомно-рецессивный; кЩФ, костноспецифическая щелочная фосфатаза; ХБП, хроническая болезнь почек; DEXA, рентгеновская денситометрия; pСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; FGF23, фактор роста фибробластов 23; GRADE, Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций; МРГ, международная рабочая группа; PHEX, фосфатрегулирующий ген с гомологией к эндопептидазам; ПТГ, паратиреоидный гормон; РКИ, рандомизированное клиническое исследование; СО, систематический обзор; мКРФ/СКФ, отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации; VUS, вариант неизвестного клинического значения; X-ГФР, X-сцепленный гипофосфатемический рахит.

ОБЗОР СИСТЕМЫ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Рекомендации по системе GRADE

- **Разработка:** Рекомендации разработаны на основе структурированного подхода.
 - Рекомендации по лечению основаны на результатах систематических обзоров.
 - Рекомендации по наблюдению за пациентами написаны на основе опроса клинической практики (доказательства низкого качества).
- **Уровень убедительности рекомендаций:**
 - Сильные рекомендации: «**Мы рекомендуем**».

Сильные: уровень присваивается в случае полной уверенности в том, что ожидаемая польза от применения вмешательства превосходит его нежелательные последствия.

- Слабые/условные рекомендации: «**Мы предлагаем**».

Слабые: уровень присваивается в случае ненадежности доказательств или примерно равном соотношении между ожидаемыми преимуществами и недостатками вмешательства.

Условные: Уровень присваивается в случае, когда есть сомнения в том, что преимущества вмешательства превосходят его недостатки.

Рекомендации, не использующие систему GRADE

- **Разработка:** На основе повествовательных обзоров (из-за отсутствия достаточного количества доказательств для составления систематических обзоров).

• **Формулировка:**

- «**Панель считает необходимым**»/«**Панель предлагает**».

Консенсус

Независимо от использования системы GRADE все рекомендации были разработаны на основе деятельности международной рабочей группы в результате достижения консенсуса среди экспертов.

Гипофосфатемический рахит (X-ГФР; OMIM 307800) — это редкое генетическое заболевание, вызванное инактивирующими мутациями в фосфатрегулирующем гене с гомологией к эндопептидазам (гене *PHEX*). Мутация гена приводит к повышенной секреции фактора роста фибробластов 23 (FGF-23). Нарушается процесс реабсорбции фосфора в проксимальных почечных канальцах, что ведет к развитию фосфатурии и гипофосфатемии. FGF23 также подавляет активность 1 α -гидроксилазы, препятствуя преобразованию 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)(2)D], и повышает катаболизм 1,25-дигидроксивитамина D путем повышения активности 24-гидроксилазы. Это приводит к снижению интестинальной абсорбции фосфатов. На данный момент мы не располагаем достоверными данными о естественном течении X-ГФР, долгосрочный прогноз остается неясным, однако оценка бремени болезни на основе данных взрослых пациентов показывает, что поздний диагноз и соответствующее начало лечения чаще приводят к неблагоприятным исходам (2, 3). У больных развивается остеомаляция, они страдают от хронической скелетно-мышечной боли, деформации нижних

конечностей, переломов и псевдопереломов, зубных поражений, проблем с мобильностью и функциональной активностью, утомляемости. Консервативное лечение включает прием фосфатов и активного витамина D; с недавних пор в качестве альтернативы применяется препарат бурсумаб (рекомбинантное человеческое моноклональное антитело класса IgG1, которое связывается с рецепторами FGF23). (4).

Опорное исследование бурсумаба (рандомизированное плацебо-контролируемое испытание (РКИ)) показало, что в отношении заживления (псевдо)переломов бурсумаб был эффективнее плацебо в 16,8 раз ($P < 0,001$); кроме того, он значительно облегчал симптом скованности суставов (4). Для больных с бессимптомно протекающей болезнью медикаментозная терапия (фосфатами и витамином D либо бурсумабом) подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента и риска сопутствующих заболеваний.

Методология

Рекомендации были написаны на основании 2 систематических обзоров, повествовательного обзора литературы, а также опроса клинической практики панели экспертов. Рекомендации были выверены в соответствии со строгими научными требованиями. Был проведен обширный обзор литературы; рекомендации прошли повторную редакцию на пригодность, риск системной ошибки и абстракцию данных. Качество доказательств включенных в обзоры литературы исследований было сверено по Системе классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (GRADE), систематические обзоры были зарегистрированы в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO).

Для написания рекомендаций по лечению на основе системы GRADE использовался структурированный подход, применялась модель формулирования клинических вопросов PICO (пациент, тип вмешательства, сравнение, результат) (6), создавались систематические обзоры, производилась оценка доказательств и сверка сводных таблиц с результатами. Рекомендации были разделены на «сильные» и «слабые» в зависимости от качества доказательств, при их составлении учитывались предпочтения пациентов. Рекомендации, не проверенные по критериям системы GRADE, были основаны на повествовательных обзорах литературы и закреплены через консенсус, к которому пришла панель экспертов. При описании таких рекомендаций мы используем формулировку «панель считает необходимым» или «панель предлагает».

Рекомендации по наблюдению за пациентом подтверждены доказательствами низкого качества, они написаны на основе обширного опроса клинической практики. Для включения той или иной практики ее должны были одобрить как минимум 80% специалистов. Методология более подробно рассматривается в сопроводительном документе, описывающем рекомендации по наблюдению за течением заболевания (в процессе публикации).

ДИАГНОСТИКА

Рекомендации по диагностике взрослых пациентов (по системе GRADE)

Панель предлагает:

1. Диагноз Х-ГФР должен ставиться в случае, если у пациента наблюдается хроническая гипофосфатемия при отсутствии других заболеваний, которые вызывают потерю фосфора из почек. Диагноз подтверждается при

обнаружении мутации с наследственностью по X-сцепленному типу (см. Рис. 1).

Рекомендации при первичной оценке состояния пациента (по системе GRADE) (Рис. 2)

Мы предлагаем (слабые рекомендации, доказательства низкого качества):*

1. Опрос пациента на наличие подтвержденного Х-ГФР, генетических заболеваний или мутаций у членов семьи; переломов и псевдопереломов; абсцессов зубов и/или заболеваний пародонта
2. Измерение роста в положении стоя, массы и ИМТ
3. Измерение кровяного давления
4. Осмотр костно-мышечной системы на предмет деформации костной ткани и ограниченной амплитуды движений в суставах
5. Анализы: уровень фосфора в сыворотке крови, уровень кальция, скорректированного по альбумину, ЩФ, 25-гидроксивитамин D, креатинин и рСКФ, мКРФ/СКФ, ПТГ, кальций-креатининовое соотношение в суточной либо разовой моче, соотношение фосфора и креатинина в суточной моче
6. Генетический анализ на мутации гена *PHEX*
7. Рентгеновская денситометрия (DEXA)**
8. Осмотр зубов: периапикальный рентген или ортопантомограмма с целью выявления пульпита, некроза пульпы и периапикальных деструктивных изменений костной ткани

*Рекомендации на основе опроса клинической практики, результаты которого показали, что 80% экспертов назначают данную клиническую практику 80% пациентам при первичном осмотре в 80% случаях.

**Несмотря на то, что метод DEXA не дает однозначных данных для диагностики Х-ГФР, периодическая оценка МПКТ рекомендуется для взрослых пациентов при гипогонадизме, постменопаузальной остеопорозе и других заболеваниях, характеризующихся снижением плотности костной ткани.

Аббревиатуры: ЩФ, щелочная фосфатаза; МПКТ, минеральная плотность костной ткани; ИМТ, индекс массы тела; DEXA, рентгеновская денситометрия; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ген *PHEX*, фосфатрегулирующий ген с гомологией к эндопептидазам; ПТГ, паратиреоидный гормон; мКРФ/СКФ, отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКЕ (без учета системы GRADE)

Панель предлагает:

1. В ходе первоначальной оценки состояния пациента при подозрении на Х-ГФР для обнаружения бессимптомных псевдопереломов рекомендуется провести рентгенографию костей. В случае неоднозначных результатов рекомендовано проведение остеосцинтиграфии.
2. Дифференциальная диагностика, анализ других возможных причин гипофосфатемии (см. Рис. 3).

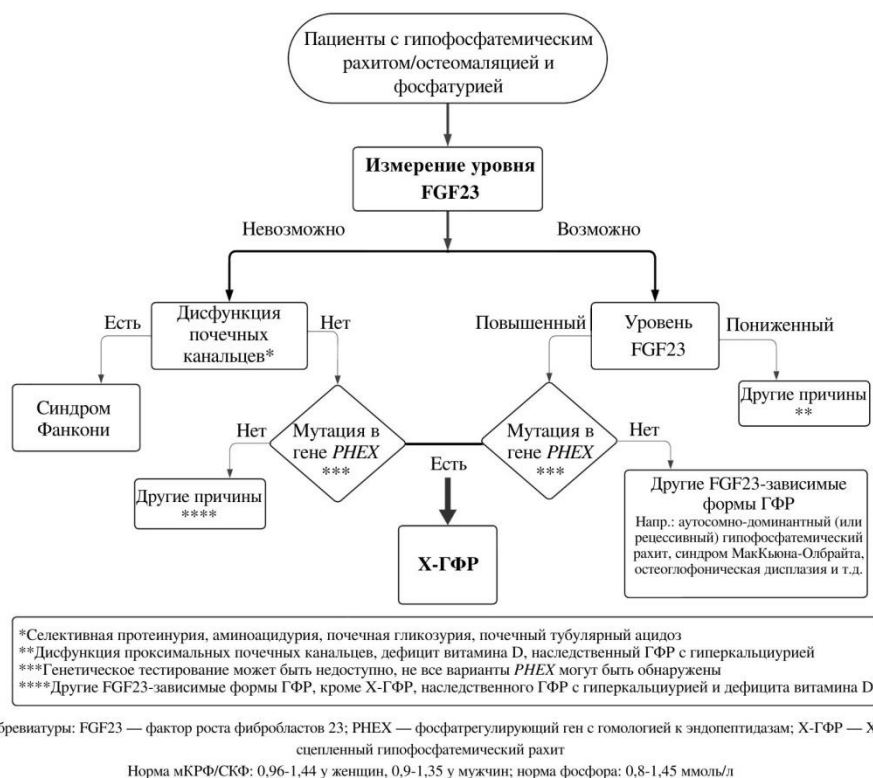


Рисунок 1. Алгоритм диагностики X-ГФР.

Клинические проявления, биохимические анализы и лучевая диагностика. Среди типичных симптомов X-ГФР у взрослых упоминаются боли в костях и суставах, переломы и псевдопереломы, вызванные остеомаляцией, поражение суставов, энтезопатия, мышечная слабость, деформация нижних конечностей, плохое состояние зубов и потеря слуха (Таблица 1) (3, 10). Некоторые симптомы, в том числе скованность суставов и хроническая боль, усиливаются с течением времени, они могут влиять на работоспособность, мобильность, физическое и психологическое здоровье больных (10).

Основной биохимический показатель X-ГФР — низкий уровень фосфора в сыворотке крови на протяжении длительного времени. Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) может быть повышен, но обычно уровни ПТГ и кальция находятся в норме. Прием высоких доз фосфатов приводит к повышению уровня ПТГ, на фоне которого может развиваться вторичный или третичный гиперпаратиреоз (11-13). Уровень 1,25(OH)2D может быть заниженным либо нормальным (при этом нормальное значение не будет соответствовать остальным изменениям). Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) может быть повышенным или находиться в пределах нормы; уровень FGF23 может быть повышенным либо нормальным (нормальное значение не будет соответствовать остальным изменениям). При остеомаляции уровень костно-специфической щелочной фосфатазы (кЩФ) может быть в норме или повышен в зависимости от тяжести заболевания. Отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации рассчитывается путем анализа мочи (сбор утренней второй порции мочи либо сбор мочи через 2 часа после опорожнения мочевого пузыря) на фосфор и креатинин, одновременно проводится биохимический анализ фосфора и креатинина в сыворотке крови. Устанавливается повышенная скорость потери фосфора через почечные канальцы (14). Для подтверждения диагноза

необходимо исключить другие заболевания, которые могут вызывать фосфатурию (Таб. 2) (15, 16).

К рентгенологическим проявлениям X-ГФР относятся переломы и псевдопереломы, вызванные остеомаляцией. Чаще всего они возникают в местах максимального функционального напряжения. Рентгенологическое исследование также может способствовать ранней диагностике дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и выявлению патологических изменений в тазобедренных и коленных суставах. Разрастание костной ткани происходит в местах соединения сухожилий с костью и приводит к развитию энтезопатии, кальцификации межпозвоночных дисков и суставов (2, 23), в тяжелых случаях — к стенозу позвоночного канала.

Генетическое тестирование. Если в семье пациента не имеется случаев X-ГФР, заболевание подтверждается при выявлении патогенной или вероятно патогенной мутации гена *PHEX* у самого пациента (24–26). Для генетического тестирования может применяться любая форма секвенирования (секвенирование одиночных клеток, NSG-панели, полное секвенирование экзона или генома). Примерно треть пациентов не имеют родственников с выявленной мутацией (27–30); отсутствие болезни в родословной может указывать на мутацию *de novo*. При секвенировании гена *PHEX* не выявляются патогенный мозаицизм, интронные мутации, хромосомные перестройки, а также другие формы гипофосфатемического рахита (обусловленные мутациями в генах *CYP27B1* (витамин D-зависимый рахит типа 1A, аутосомно-рецессивный [AP]), *CYP2R1* (витамин D-зависимый рахит типа 1B (дефицит 25-гидроксилазы), AP), *DMP1* и *ENPP1* (аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 1 и 2 типа), *FAM20C* (синдром Рейна, AP), *FGF23* (аутосомно-доминантный [AD] гипофосфатемический рахит), *SLC34A1* (гипофосфатемия с нефролитиазом и остеопорозом, AD;

Рекомендации при первичном осмотре и диагностике



Рисунок 2. Рекомендации по диагностике X-ГФР у взрослых пациентов (по системе GRADE).

ренотубулярный синдром Фанкони, AP), *SLC34A3* (наследственный рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией) и *VDR* (Витамин D-зависимый рахит типа 2A, AP)). В некоторых странах для диагностики различных форм наследственного рахита уже доступно секвенирование нового поколения с использованием NGS-панелей.

Результаты секвенирования могут быть ложноотрицательными или показывать вариант неизвестного клинического значения (VUS): в таких случаях диагноз ставится на основе выявленных симптомов и биохимических анализов. Существуют технологии, которые позволяют оценить генетический риск вариантов неизвестного значения, однако подобные технологии чаще всего находятся в закрытом доступе. Новые генетические варианты могут быть классифицированы как доброкачественные или патогенные по мере их изучения в будущем.

Еще один дифференциальный диагноз — опухоль-индуцированная остеомаляция, которая также приводит к регулируемой FGF23 потере фосфатов через почки. В этом случае фосфатурия вызвана мезенхимальной опухолью, которая продуцирует FGF23 (31). Синдром Фанкони исключается проведением анализов на аминокацидурию, почечную гликозурию, метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом и селективную протеинурию (выделение с мочой белков с низкой молекулярной массой) (10, 32, 33).

Гистоморфометрические исследования. При остеомаляции у больных может возникнуть повреждение или воспаление надкостницы с характерными увеличенными лакунами остеоцитов (из-за недостаточной минерализации) — в случае опухоль-индуцированной остеомаляции этот симптом будет отсутствовать (34). За динамикой лечения (буросуабом или консервативными препаратами) можно наблюдать с помощью повторного гистоморфометрического исследования ткани подвздошной кости (35).

Оценка минеральной плотности костной ткани. Рентгеновская денситометрия (DEXA) применяется для оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ), однако при наблюдении за пациентами с X-ГФР результаты DEXA необходимо тщательно анализировать из-за возможных неточностей (36), поскольку обычно наблюдается ложное

повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и ложное понижение в области бедер и дистального отдела лучевой кости (37). Ложное повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника может быть связано с оссификацией связок, энтезопатией или разрастанием костной ткани на дуге позвонков (23, 38, 39). Кроме того, особенности проведения денситометрии на крупной площади поверхности кости могут привести к искаженной (завышенной) оценке МПКТ как у детей, так и у взрослых (23, 38, 39).

Несмотря на это, денситометрия может применяться для оценки риска переломов и общего состояния костной ткани пациентов при остеопорозе, связанном с возрастными изменениями или с гипогонадизмом (в том числе у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50). (37, 39).

СИМПТОМЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Естественное течение болезни, осложнения в краткосрочной и отдаленной перспективе и эффекты терапии

71,8% взрослых, записанных в международный регистр X-ГФР (XLH International Registry) (NCT0319 3476) испытывают симптомы, связанные с остеомаляцией (к ним относят боль и переломы), а также зубную боль (у 75,9% наблюдаются абсцессы зубов) (40). Эти симптомы могут купироваться лечением (буросуабом (по доступности) или консервативными препаратами, если пациент переносит их без побочных эффектов). Медикаментозная терапия может использоваться для облегчения симптомов, в том числе перед хирургическим вмешательством. В зависимости от продолжительности терапии у взрослых наблюдается различная степень деформации скелета и серьезности стоматологических заболеваний, а также проблем, связанных с почками и парашитовидными железами.

Цель терапии — привести уровень ЩФ в норму, способствовать заживлению переломов, облегчить боль, а также улучшить функциональный статус пациента. Нормализация уровня фосфора в цели консервативного лечения не входит. Во взрослом возрасте начало терапии может способствовать заживлению абсцессов и переломов, но не предотвратит их дальнейшее развитие. Ни один из видов терапии не способствует предотвращению или регрессии развивающейся энтезопатии и остеоартрита. Сердечно-сосудистая система при консервативном лечении дополнительным рискам не подвергается (40, 41), однако, по

Диагностика: причины гипофосфатемии

- Недостаточный прием и нарушение всасывания:
 - Мальабсорбция (в тонком кишечнике) — болезнь Крона, целиакия
 - Дефицит витамина D
 - Фосфат-связывающие препараты
 - Высокая или нормальная мКРФ/СКФ
- Кратковременные изменения уровня сывороточного фосфора в связи с переходом жидкостей из внеклеточного во внутриклеточное пространство (под воздействием инсулина, глюкозы, катехоламинов, быстрого распада, роста и восстановления клеток):
 - Лечение диабетического кетоацидоза
 - Синдром возобновления питания
 - Синдром «голодных костей» после паратиреоидэктомии
 - Острый респираторный алкалоз
 - Лейкемия и лимфома
- Потеря фосфора с мочой — низкая мКРФ/СКФ

Аббревиатуры: *FGF23*, *рост фактора фибробластов 23*, мКРФ/СКФ, отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации

Рисунок 3. Диагностика при гипофосфатемии

некоторым данным, этот вид терапии может приводить к хронической болезни почек (ХБП) (часто при наличии третичного гипогонадизма) (42). Эффективность бурсумаба в купировании симптомов Х-ГФР изучена не полностью (43).

Поражение костно-мышечной системы

Остеомаляция сопровождается костно-мышечной болью, переломами и псевдопереломами; часто наблюдается раннее развитие остеоартрита (12, 44–47). Аналитическое исследование, включившее клиническое испытание и опрос пациентов ($n = 336$), показало, что 43–47% взрослых с Х-ГФР имеют переломы в анамнезе, а их количество возрастает с течением времени (48). Поражение суставов начинает развиваться рано, с тридцати лет. Проблемы с физической активностью возникают в связи с болью в костях и мышцах, мышечной скованностью. Кальцификация в местах прикрепления сухожилий и связок приводит к образованию остеофитов, развитию энтезопатии (49, 50). Энтезопатия зачастую развивается с обеих сторон тела, поражает суставы, принимающие на себя основную нагрузку, и позвоночник, сопровождается сильной болью. На данный момент медикаментозная терапия не считается эффективной в предотвращении и лечении энтезопатии (51). В некоторых исследованиях терапия бурсумабом способствовала лечению псевдопереломов, приводила к улучшению гистоморфометрических характеристик костной ткани (4, 52), а также значительно облегчала боль (4, 52, 53).

Влияние на почки

Х-ГФР ведет к развитию болезней почек: нефрокальциноза (54), мочекаменной болезни (54), ХБП (55) и связанной с ними артериальной гипертензии (55, 56). От 21% до 42% пациентов (47, 57), по другим данным — до 100% пациентов страдают от нефрокальциноза (58). Серьезные нарушения в работе почек могут привести к развитию хронической почечной недостаточности, в том числе в терминальной стадии (59). Гиперкальциемия и передозировка препаратами приводят к

Причины фосфатурии (низкая мКРФ/СКФ)

Высокий уровень <i>FGF23</i>	Низкий уровень <i>FGF23</i>
Потеря функции гена <i>PHEX</i>: X-сцепленный гипофосфатемический рахит (X-ГФР)	Наследственный ГФР с гиперкальциурией: потеря функции гена, кодирующего <i>NaPi-IIc</i> ; приводит к фосфатурии и гиперкальциурии
Варианты гена <i>FGF23</i> (АД ГФР): устойчивый к расщеплению <i>FGF23</i> из-за мутаций; низкий уровень железа ведет к повышению <i>FGF23</i>	Синдром Фанкони: почечная гликозурия, аминокацидурия, почечный тубулярный ацидоз, фосфатурия
Варианты генов <i>DMP1</i>, <i>ENPP1</i>, <i>FAM20C</i> (АР ГФР): повышение экспрессии <i>FGF23</i>	Пересадка почек: примерно в 50% случаев
Варианты гена <i>GNAS</i> (синдром МакКьюна-Олбрайта): возможен повышенный уровень <i>FGF23</i>	Лекарственные препараты: аминоклиозиды, цисплатин, тенофовир
Опухоль-индуцированная остеомалация: опухоль продуцирует <i>FGF23</i>	Отравление тяжелыми металлами: свинец
Внутривенное введение железа (в частности железа карбоксимальтозата)	Парапротеинемия: нарушение клубочковой фильтрации
	Гиперпаратиреоз: пониженная реабсорбция фосфатов

развитию гиперфосфатемии и кальций-фосфорному дисбалансу, что может способствовать развитию ХБП.

Более тяжелое протекание болезни (подтвержденное оценкой роста с помощью *Z-score*) повышает вероятность развития нефрокальциноза (54). Распространенность мочекаменной болезни при тяжело протекающем Х-ГФР изучена не до конца. Существует корреляция между более низкой расчетной скоростью клубочковой фильтрации и риском развития гипертензии, а также наличием ХБП и риском развития гипертензии (55). К развитию гипертензии также может привести поступление в организм избыточного количества солей (55, 59, 60). Помимо ХБП, к гипертензии приводят недостаточная физическая активность, ожирение и, по некоторым данным, повышение уровней гормона *FGF23* (56). Другие факторы, специфические для Х-ГФР, например связанный с геном *PHEX* процесс подавления зависимого от натрия котранспортера фосфата *NaPi-IIc* (61), нуждаются в дальнейшем изучении.

В связи с этим необходимо наблюдать за развитием у пациента нефрокальциноза и гиперкальциурии (16). Понижение дозировки активного витамина D, а также терапия гидрохлортиазидом (62) и цитратом калия (63) способствуют лечению гиперкальциурии. Расчет показателя *рСКФ* необходимо производить путем нахождения среднего значения (64) между результатами расчетов по модифицированной формуле Шварца (65) и формуле Филлера (66) для цистатина С (для пациентов возрастом от 1,5 до 25 лет (67–69)). Для взрослых старше 25 используется формула СКД-ЕРІ, в которую входят и цистатин С, и креатинин (70). Лечение ХБП должно назначаться в соответствии с медицинскими рекомендациями, принятыми в конкретной стране. Для лечения ХБП применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II (71, 72).

По результатам некоторых исследований, бурсумаб может способствовать понижению кровяного давления (56). Лечение гипертонии должно соответствовать принятым в стране медицинским рекомендациям (71–74), необходимо принимать во внимание различия между рекомендациями, утвержденными в Америке и в Европе (75).

Неврологические осложнения

К неврологическим осложнениям X-ГФР относятся головные боли, краниостеноз, мальформация Киари 1 типа, сирингомиелия, стеноз позвоночного канала, сдавление спинного мозга, тиннитус и тугоухость. Все взрослые пациенты, участвующие в международном проспективном продольном исследовании, посвященном оценке бремени болезни, течению и отдаленным результатам лечения X-ГФР (the X-linked Hypophosphatemia Disease Monitoring Program [XLH-DMP]), имели неврологические симптомы (76). У 33 из 364 (9%) пациентов найден краниостеноз, у 19 из 364 (5,2%) — мальформация Киари 1 типа, у 6 из 364 (1,6%) — сирингомиелия, 72 из 364 (19,8%) испытывают головные боли. Стеноз позвоночного канала выявлен у 67 из 364 участников исследования (18,4%), сдавление спинного мозга — у 37 из 364 (10,2%); эти болезни чаще развиваются у взрослых, чем у детей. Развитие этих заболеваний связано с оссификацией желтой связки, разрастанием костной ткани на дуге позвонков, гипертрофией суставных фасеток, кальцификацией межпозвоночных дисков. Исследование XLH-DMP показало, что к наиболее распространенным среди больных X-ГФР состояниям относятся тиннитус (126 из 364; 34,6%) и тугоухость (106 из 364; 29,1%). При наличии неврологических симптомов необходимо провести неврологическое и фундоскопическое обследование.

Слух

До 34% взрослых с X-ГФР страдают от тугоухости (чаще всего ассиметричной) (57). Может развиваться как сенсоневральная, так и кондуктивная тугоухость. К проблемам со слухом приводят эндолимфатический гидропс, остеосклероз и уплотнение костной ткани в области пирамиды височной кости (77). На данный момент эффективность терапии в предотвращении и лечении потери слуха изучена не до конца.

Качество жизни

Болезнь значительно влияет на качество жизни пациентов в любом возрасте. Как дети, так и взрослые пациенты подвержены болевому синдрому, скованности суставов, быстрой утомляемости, проблемам с функциональным статусом (47, 78–81), при этом симптомы усугубляются с течением времени (80). Качество жизни, связанное со

здоровьем, у больных X-ГФР ниже среднего показателя (2, 47, 81, 82). Физические критерии оценки качества жизни подвержены наиболее сильному негативному влиянию (47, 79, 81, 82), однако исследования также указывают на заниженные показатели психического здоровья (81–83). Неконтролируемое исследование на маленькой выборке взрослых пациентов показало, что консервативное лечение способствует облегчению костно-мышечной боли (84); по данным поперечного исследования, оно положительно влияет на показатели психического здоровья пациентов (2). Выявлено, что бурсумаб способствует облегчению боли и скованности, уменьшению утомляемости и увеличению дистанции безболевой ходьбы; в то же время, по данным базового РКИ, после 24 недель исследования найденный эффект сохранился только для показателя скованности (4). Такие же результаты были получены на 48-ой и 96-ой неделях (дополнительного открытого исследования в продолжение основного) (43, 52). Похожие эффекты бурсумаба (снижение утомляемости и боли, улучшение работы мышц) были выявлены в краткосрочном неконтролируемом исследовании на маленькой выборке (85). По данным еще одного исследования, бурсумаб облегчал скованность и улучшал функциональный статус

Таблица 2. Гипофосфатемия в других заболеваниях

Заболевание	ОМIM	Ген
FGF23-зависимые формы ГФР		
X-ГФР (X-сцепленный гипофосфатемический рахит)	307800	<i>PHEX</i>
АД ГФР (аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит)	193100	<i>FGF23</i> <i>SKG3</i> (значение неизвестно)
АР ГФР (аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит)	241520, 613312, 259775	<i>DMP1</i> , <i>ENPP1</i> , <i>FAM20C</i>
Гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреозом	612089	<i>KLOTHO</i>
Остеоглофоническая дисплазия	166250	<i>FGFR1</i>
Описмодисплазия (17)	258480	<i>INPPL1</i>
Кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией	163200	<i>RAS</i>
Синдром МакКьюна-Олбрайта	174800	<i>GNAS</i>
Опухоль-индуцированная остеомалиция	Н/Д	Различные гены/ Н/Д
Внутривенное введение железа (в частности железа карбоксимальтозата)	Нет	Нет
FGF23-независимые формы ГФР		
Наследственный рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (18)	241530	<i>SLC34A3</i>
Гипофосфатемия с нефрокальцинозом (19)	182309	<i>SLC34A1</i>
Синдром Дента (20)	300009	<i>CLCN5</i>
Нефропатический цистиноз (21)	219800	<i>CTNS</i>
Нефролитиаз, остеопороз, гипофосфатемия (22)	604990	<i>NHERF1</i>

Таблица 1. Клинические симптомы X-ГФР у взрослых

Деформация нижних конечностей
Переломы и псевдопереломы
Мышечная слабость и утомляемость
Костно-мышечная боль
Зубные инфекции и заболевания пародонта
Поражение суставов
Развитие энтезопатии
Стеноз позвоночного канала
Тиннитус и потеря слуха
Образование остеофитов

пациентов; так, терапия бурсумабом приводила к повышению показателя качества жизни, связанного со здоровьем (86).

На данный момент недостаточно данных для оценки эффекта консервативных препаратов на качество жизни.

Метаболическая дисфункция

У ряда пациентов с Х-ГФР наблюдаются ожирение и метаболическая дисфункция. В исследовании XLH21 (исследовании влияния FGF21 на метаболизм у пациентов с Х-ГФР) из всех участников 21 (53%) показали инсулинорезистентность (НОМА > 2,4, N = 10 консервативная терапия, N = 11 бурсумаб) (56). Другое когортное исследование с 113 участниками выявило, что 56% больных с Х-ГФР имеют лишний вес либо ожирение (87).

Рекомендации по наблюдению за пациентами: продолжение (по системе GRADE) (Рис. 4)

Рекомендуется проведение следующих обследований (минимум раз в год, другой период времени указан отдельно):

Мы предлагаем (слабые рекомендации, доказательства низкого качества):*

1. Оценку боли
2. Сбор данных о (псевдо)переломах в анамнезе, физический осмотр на предмет болезненности отдельных участков
3. Измерение роста в положении стоя, массы и ИМТ
4. Измерение кровяного давления
5. Сбор данных о зубных инфекциях (абсцессах, заболеваниях пародонта)
6. Биохимический анализ на фосфор в сыворотке крови (утром, натощак), альбумин-скорректированный кальций или ионизированный кальций, ЩФ, креатинин и рСКФ, ПТГ, 25-гидроксивитамин D, кальций-креатининовое соотношение в разовой моче, соотношение фосфора и креатинина в разовой моче

Каждые 6-12 месяцев:

7. Диагностику зубов
8. Осмотр костно-мышечной системы на предмет деформации костной ткани, ограниченной амплитуды движений в суставах, остеоартрита

В случае неврологической недостаточности:

9. Обширное неврологическое обследование

Раз в год и реже:

10. Оценку состояния почек с помощью лучевой диагностики и УЗИ

Ежегодно (при костно-мышечной боли):

11. Рентгенографию скелета и (псевдо)переломов

Практики, которые необязательно проводить в стандартном порядке (на усмотрение специалиста):

12. Измерение роста в положении сидя
13. Оценка качества жизни

*Рекомендации на основе опроса клинической практики, результаты которого показали, что 80% экспертов назначают данную клиническую практику 80% пациентам при первичном осмотре в 80% случаях.

Аббревиатуры: ЩФ, щелочная фосфатаза; ИМТ, индекс массы тела; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ПТГ, паратиреоидный гормон.

ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации по лечению* (по системе GRADE) (Рис. 5)

1. Взрослым с (псевдо)переломами **мы рекомендуем** назначать терапию бурсумабом (приоритет над отсутствием терапии) (*сильная рекомендация, доказательства среднего качества*).
2. Взрослым без (псевдо)переломов **мы предлагаем** назначать терапию бурсумабом (приоритет над отсутствием терапии) (*условная рекомендация, доказательства низкого качества*).
3. Для взрослых с (псевдо)переломами **мы предлагаем** отдавать приоритет терапии бурсумабом над консервативным лечением (активным витамином D и фосфатами) (*условная рекомендация, доказательства низкого качества*).

*Мы понимаем, что доступ к препаратам для медикаментозной терапии может различаться в зависимости от страны

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ (без учета системы GRADE)

Панель считает необходимым:

1. Привлечение ряда опытных специалистов, занимающихся Х-ГФР и метаболическими заболеваниями костей, а также групп поддержки для сопровождения пациента по мере взросления и при развитии сопутствующих болезней.
2. Медикаментозную терапию (бурсумабом либо активным витамином D и фосфатами) в течение нескольких лет после замыкания зон роста с целью достижения максимальной плотности костной ткани (при бессимптомном протекании болезни происходит в 20–25 лет).
3. Медикаментозную терапию (бурсумабом либо активным витамином D и фосфатами) при жалобах на симптомы (костно-мышечную боль, утомляемость, переломы) или при выявлении остеомаляции по результатам исследований (повышенный уровень ЩФ, данные биопсии костной ткани).
4. До проведения ортопедических операций и зубной имплантации необходимо провести курс наиболее оптимальной фармакотерапии.
5. При проведении фармакотерапии необходимо наблюдать за состоянием пациента и учитывать преимущества и недостатки приема различных лекарственных препаратов.
6. При назначении терапии бурсумабом необходимо придерживаться рекомендованной начальной дозы, далее изменять дозу таким образом, чтобы достичь нормального или слегка заниженного уровня фосфора в сыворотке (всегда придерживаясь средних или средне-низких значений); важно следить за тем, чтобы у пациента не развилась гиперфосфатемия.
7. При отсутствии доступа к бурсумабу назначается консервативное лечение (активный витамин D совместно с фосфатами или в качестве монотерапии).

8. Не следует назначать монотерапию фосфатами.
9. В процессе консервативного лечения нельзя ориентироваться на норму фосфора, поскольку достижение нормального значения не способствует лечению Х-ГФР, а прием пациентом высоких доз фосфатов может привести к развитию серьезного гиперпаратиреоза.
10. Лечение активным витамином D и фосфатами необходимо корректировать в соответствии с анализами пациента, чтобы предупредить развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии.
11. Буросуаб противопоказан при ХБП (СКФ менее 30 мл/мин), а также при остром повреждении почек. При рСКФ между 30 и 60 мл/мин буросуаб необходимо принимать с осторожностью, под наблюдением врача.
12. Гипертонию необходимо лечить в соответствии с принятыми в стране медицинскими рекомендациями.
13. При третичном гиперпаратиреозе, вызванном несколькими гиперактивными железами, на фоне гиперкальциемии с целью понижения уровней ПТГ кальцимитетики (например, цинакальцет) назначаются не по утвержденным показаниям. Для предотвращения гипокальциемии необходимо отслеживать уровень кальция в сыворотке крови. При гиперпаратиреозе на поздних стадиях с гиперкальциемией может понадобиться проведение субтотальной паратиреоидэктомии.
14. В случае развития гиперкальциурии необходимо уменьшить дозу активного витамина D. Если состояние ухудшается, возможно применение гидрохлортиазида и цитрата калия. Предлагается также ограничить потребление натрия (<1500 мг/день) и увеличить потребление воды (до 3 л/сут).
15. При выявлении сколиоза позвоночника необходимо как можно раньше направить пациента к ортопеду, назначить лечебную физкультуру и физиотерапию.
16. Если при сколиозе угол Кобба превышает 30 градусов, может возникнуть необходимость хирургического вмешательства (необходимо ориентироваться на скорость развития сколиоза и участок искривления).

Консервативное лечение

Обычно взрослым с выраженными симптомами Х-ГФР, в частности с остеопорозом и переломами, назначают терапию фосфатами (750–2000 мг в день, разделенные на 3–4 дозы), а также активным витамином D (кальцитриол [от 0,5 до 1 мкг в день] или альфакальцидол [0,75–1,5 мкг в день]). Во время поддерживающей фазы доза может быть снижена с целью минимизации долгосрочных осложнений (11, 24, 49). Схема применения кальцитриола (необходимого для подавления секреции ПТГ) и фосфатов должна быть сбалансированной, чтобы не допустить чрезмерной стимуляции секреции ПТГ, которая может привести к повышенному выделению фосфора с мочой. Монотерапия фосфатами недопустима, фосфаты необходимо сочетать с активным витамином D. Обратная ситуация — терапия активным витамином D без фосфатов —

может быть допустима для взрослых пациентов со слабо выраженными симптомами.

Необходимо включить в рацион пациента пищу, богатую кальцием, поскольку он способствует минерализации костной ткани и лечению остеопороза и рахита, особенно в первые несколько месяцев лечения. При этом следует помнить, что активный витамин D усиливает всасывание кальция и фосфора, поэтому комбинация препаратов повышает риск гиперкальциурии. Кальций может понижать действенность фосфатов путем снижения их биодоступности, поэтому прием фосфора и кальция должен быть отдельным, следует выдерживать между ними как минимум один час. При выявлении повышенного уровня ПТГ, сопровождаемого низким кальций-креатининовым соотношением в моче, необходимо повысить дозу кальция.

Проблемы с желудочно-кишечной переносимостью, диспепсия и слабительный эффект фосфат-содержащих препаратов могут стать основанием для понижения дозы. В связи с побочными эффектами некоторые пациенты отказываются от терапии. Как уже было сказано, к осложнениям, связанным с консервативным лечением, относятся вторичный и третичный гиперпаратиреоз с гиперкальциемией, нефрокальциноз и ХБП. Третичный гиперпаратиреоз возникает у 25–30% взрослых с Х-ГФР (88), иногда через несколько лет после окончания консервативного лечения. Лечение третичного гиперпаратиреоза обычно требует паратиреоидэктомии нескольких желез, однако риск развития гиперкальциемии будет сохраняться независимо от проведения хирургического вмешательства. При развитии гиперкальциемии необходимо ограничить дозу активного витамина D. По некоторым данным, дополнительная терапия цинакальцетом показывает эффективность в лечении гиперпаратиреоза (89–91).

Буросуаб

Начальный режим дозирования буросуаба для взрослых — 1 мг/кг массы каждые 4 недели (максимум 90 мг каждые 4 недели) (основано на дозировке, используемой в плацебо-контролируемом клиническом испытании) (4). Исследование показало, что буросуаб приводит к нормализации уровня фосфора в сыворотке, а также способствует заживлению переломов, вызванных остеопорозом (52). В РКИ, сравнивающем эффекты буросуаба и плацебо, применение буросуаба оказало положительное влияние на различные показатели качества жизни (4, 52, 92–94), однако при оценке этих результатов с использованием системы GRADE было выявлено, что влияние препарата на утомляемость и физическую активность оказалось незначительным. Кроме того, согласно прямым измерениям, буросуаб почти не способствовал облегчению боли и нормализации функционального статуса. По истечении 24 недель клинического испытания у пациентов, проходящих терапию буросуабом, наблюдалось больше абсцессов по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (на 5%; 95% ДИ от –5 до 16) (95).

Рекомендации по наблюдению за пациентами с Х-ГФР



Рисунок 4. Рекомендации по наблюдению за взрослыми пациентами с Х-ГФР (по системе GRADE).

Рекомендации по лечению взрослых с Х-ГФР

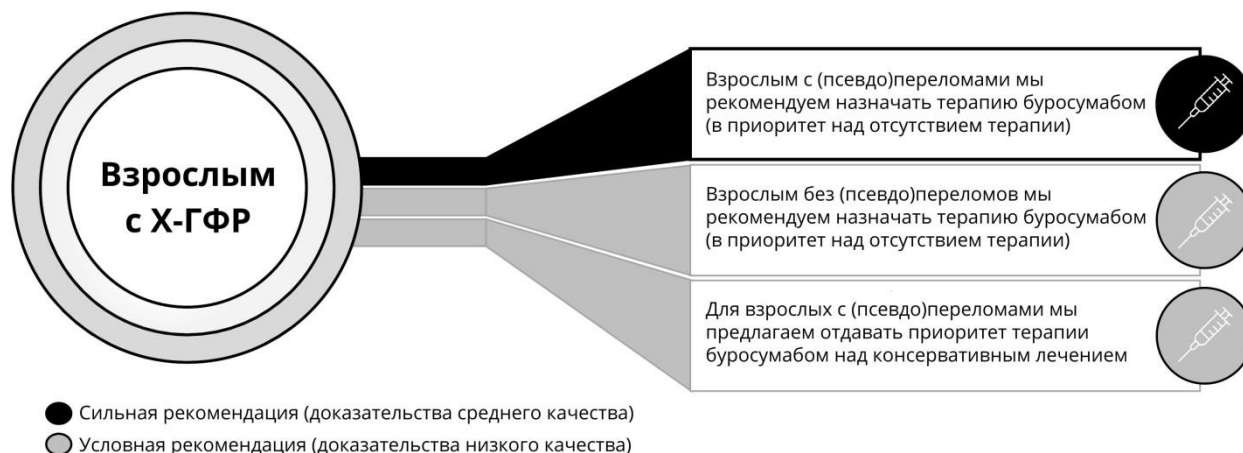


Рисунок 5. Рекомендации по лечению взрослых пациентов с Х-ГФР (по системе GRADE).

Повреждения суставов и энтезопатия относятся к наиболее серьезным симптомам Х-ГФР, которые у взрослых пациентов проявляются уже с 30 лет. На данный момент не существует доказательств эффективности ни консервативных препаратов, ни буросумаба в лечении этих симптомов.

Независимо от вида терапии, для отслеживания эффективности лечения и возникновения побочных эффектов необходимо проводить регулярные биохимические анализы. Буросумаб отличается от консервативных препаратов тем, что цель его применения — привести уровень фосфора сыворотки крови к нормальному за цикл приема и не допустить развития гиперфосфатемии. При расшифровке результатов биохимических анализов необходимо принимать в расчет время введения последней дозы буросумаба. Клинические испытания показали, что наивысшее значение фосфора сыворотки крови наблюдается на седьмой день после введения дозы препарата (53), а мКРФ/СКФ — на 7–14 день после введения дозы. Пик 1,25(ОН)2D в сыворотке приходится на 3–7 день после введения дозы, причем в среднем наблюдается подъем до супрафизиологических уровней 1,25(ОН)2D. Теоретически в начале цикла приема препарата или сразу

после наступления пика уровня 1,25(ОН)2D у пациента может развиваться гиперкальциурия или гиперкальциемия. Этому особенно подвержены больные с автономно функционирующей аденомой паращитовидной железы; избыточное потребление кальция также может привести к развитию вышеупомянутых состояний.

Дозы 90 и менее мг за четыре недели может быть недостаточно для приведения уровня сывороточного фосфора в норму. Некоторым пациентам для поддержания уровня фосфора в норме необходимо назначить инъекцию буросумаба каждые 2 недели. Так, пациент будет принимать более 90 мг препарата в месяц; на данный момент такой режим дозирования не соответствует утвержденным показаниям. Другим пациентам для поддержания нормального уровня фосфора, напротив, потребуется пониженная доза буросумаба. При назначении режима применения препарата необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента.

Существуют сведения, что осложнения, связанные с гиперпаратиреозом, менее распространены среди пациентов, принимающих буросумаб. Недавнее клиническое исследование показало, что буросумаб способствовал

понижению уровней ПТГ (52). Локальные осложнения в месте инъекций обычно кратковременны, они более распространены среди детей, чем среди взрослых; в большинстве случаев приостанавливать или прекращать лечение нет необходимости. В начале терапии некоторые пациенты испытывают непостоянную генерализованную костно-мышечную боль. При отсутствии терапии бурсумабом примерно 8% больных Х-ГФР страдают от синдрома беспокойных ног, однако среди пациентов, принимающих бурсумаб, процент повышается (4).

Ортопедические хирургические вмешательства

Хирургическое вмешательство при Х-ГФР необходимо для лечения переломов и устранения деформаций конечностей. Прогрессирующая остеомаляция и повышенная нагрузка на нижние конечности с хрупкими и деформированными костями служат основными причинами ортопедических заболеваний. На данный момент вопрос о хирургическом устранении деформаций у взрослых пациентов исследовался только на маленькой выборке, без контрольных групп. Существующие статьи рекомендуют использование в остеотомии интрамедуллярного остеосинтеза (штифтов), который обеспечивает стабильную фиксацию по всей длине кости; в этом случае кость не будет повторно деформироваться в долгосрочной перспективе. Любое хирургическое вмешательство должно обсуждаться со специалистами по метаболическим заболеваниям костей. Заживление костей после хирургических вмешательств происходит быстрее, если пациент ранее прошел курс фармакотерапии (бурсумабом или консервативными препаратами). Это было доказано в РКИ, которое изучало действие бурсумаба при переломах (до участия в котором многие больные прошли курс консервативного лечения) (4).

Псевдопереломы

На рентгеновском снимке псевдоперелом проявляется в виде светлой мягкотканной полосы, расположенной поперечно к длиннику кости. Ширина псевдопереломов может варьироваться от миллиметра (и менее) до сантиметра (и более) (96). Зачастую они служат симптомом заболеваний костно-мышечной системы, в том числе заболеваний метаболического характера (например, остеомаляции). Псевдопереломы также называют зонами Лоозера (97), стрессовыми переломами (98) или переломами, вызванными остеомаляцией. Терапия нацелена на лечение псевдопереломов и предотвращение развития осложнений. Существуют веские доказательства в поддержку того, что бурсумаб способствует заживлению переломов и псевдопереломов (4), поэтому рекомендуется начать терапию бурсумабом, если есть вероятность, что псевдоперелом перерастет в полноценный перелом или может вызвать серьезную деформацию. В случае отсутствия доступа к бурсумабу возможно использование консервативных препаратов, однако их эффективность в лечении псевдопереломов не доказана. Если пораженный участок значительно деформирован или пациент испытывает сильную боль, которую невозможно купировать препаратами, хирургическое вмешательство может быть необходимо. Лечение как обычных переломов, так и псевдопереломов может занять долгое время, независимо от проведения фармакотерапии: как показало РКИ, только 63% переломов полностью зажили к 48-ой неделе лечения (52).

Патологические переломы

Лечение направлено на заживление переломов, укрепление костей и восстановление их функций. Из-за нарушения минерализации костная ткань может быть мягкой и хрупкой, поэтому при переломе фиксация кости гвоздями предпочтительнее фиксации пластинами. В случае выявления серьезного многоплоскостного повреждения необходима консультация группы специалистов-ортопедов. По данным РКИ, заживление видимых на рентгенографических снимках переломов и псевдопереломов происходило быстрее, когда больным вводился бурсумаб (4). Наш сопроводительный систематический обзор также показал, что бурсумаб на 35% эффективнее (95% ДИ от 22 до 49) плацебо в лечении (псевдо)переломов (95).

Другие ортопедические операции

При костно-мышечной боли необходимо в первую очередь установить причину. В случае серьезного поражения суставов может понадобиться артропластика. Недавнее исследование показало, что у взрослых пациентов Х-ГФР часто сопровождается заболеваниями опорно-двигательного аппарата, причем их дебют происходит в раннем возрасте; артропластика коленного и тазобедренного сустава при остеоартрите у больных Х-ГФР может быть необходима уже в 30 лет.

Сколиоз и стеноз позвоночного канала

Пациенты со сколиозом должны регулярно проходить обследования. Усиление боли и развитие сколиотической деформации указывает на прогрессирование болезни.

Х-ГФР часто сопровождается стенозом позвоночного канала; для его лечения может потребоваться хирургическое вмешательство (48). Необходимо следить за возможными симптомами неврологической дисфункции и проводить лучевую диагностику позвоночника, чтобы вовремя обнаружить сдавление спинного мозга и нервных корешков. При необходимости хирургической декомпрессии проводится ламинэктомия или артродез позвонков.

Группы поддержки для больных Х-ГФР

Группы поддержки (например, ресурсы XLH-Network (<https://xlhnetwork.org/>), Canadian XLH-Network (<https://canadianxlhnetwork.org/>) и другие) сопровождают пациентов с Х-ГФР: консультируют их по вопросам, связанным с получением медицинской помощи, предоставляют информацию, касающуюся лечения Х-ГФР у педиатров и терапевтов, а также предлагают стратегии самопомощи. Стоит подчеркнуть важность услуг психологической поддержки (99, 100). На подобных платформах пациенты могут обмениваться опытом и ресурсами, получать сопровождение при взаимодействии с системой здравоохранения, а также принимать активное участие в собственном лечении.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Беременность и предзачаточный период (рекомендации по системе GRADE)

В предзачаточный период и во время беременности рекомендуется проведение следующих обследований:

Мы предлагаем (слабые рекомендации, низкое качество доказательств)*

1. Предоставлять генетическое консультирование и информацию о наследовании Х-ГФР всем женщинам репродуктивного возраста, включая подростков
2. Доносить до сведения женщин репродуктивного возраста, направленных на консервативное лечение или терапию бурсумабом, что недостатки и преимущества применяемых препаратов еще не до конца изучены

В случае неврологической недостаточности:

3. Необходимо провести обширное неврологическое обследование

Биохимические анализы:

4. Анализ на альбумин-скорректированный кальций или ионизированный кальций один раз в триместр; на сывороточный креатинин и рСКФ один раз в месяц для женщин, находящихся на фармакотерапии; на фосфор в сыворотке крови как минимум один раз на протяжении беременности для всех женщин

Практики, которые необязательно проводить в стандартном порядке (на усмотрение специалиста):

5. Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ)
6. Оценка качества жизни
7. УЗИ почек на выявление нефрокальциноза

*Рекомендации на основе опроса клинической практики, результаты которого показали, что 80% специалистов назначают данную клиническую практику 80% пациентам при первичном осмотре в 80% случаях. Аббревиатуры: ТШХ, тест шестиминутной ходьбы; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ (без учета системы GRADE)

Панель предлагает:

1. Уровни кальция, скорректированного по альбумину, и витамина D должны быть в норме в предзачаточный период, во время беременности и при грудном вскармливании. В случае выявления у пациентки третичного гиперпаратиреоза может понадобиться хирургическое вмешательство (до беременности) (на данный момент целевой уровень сывороточного фосфора для беременных женщин неизвестен).
2. До беременности необходимо провести пересмотр всех медицинских препаратов:
 - (a) Необходимо прекратить прием тиазидных диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II.
 - (b) Не рекомендуется принимать цинакальцинет (препарат относится к категории С согласно Управлению по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA)). Препарат эффективен при Х-ГФР и гиперпаратиреозе, однако его побочные эффекты во время беременности изучены не до конца.
 - (c) Безопасность введения бурсумаба во время беременности и грудного вскармливания не установлена, поэтому на данный момент дать рекомендации невозможно. Необходимо

проконсультировать пациентку по поводу возможных рисков терапии.

3. Фосфаты необходимо принимать в форме 4–5 доз ежедневно, совместно с активным витамином D, (кальцитриол принимается дважды в день в связи с коротким периодом полувыведения, альфакальцидол — раз в день).
4. В связи с увеличением эндогенной секреции 1,25(OH)2D во время беременности дозы фосфатов и витамина D могут быть снижены. Необходимо наблюдать за состоянием пациентки и корректировать дозу по необходимости.
5. Мониторинг кровяного давления и лечение гипертонии должно проходить после консультации гинеколога (до и во время беременности). Лечение гипертонии должно соответствовать принятым в стране медицинским рекомендациям.
6. При вторичном или третичном гиперпаратиреозе необходимо наблюдать за уровнем скорректированного по альбумину кальция и соответствующим образом корректировать дозу активного витамина D для кормящих матерей, поскольку повышение паратиреоидного гормон-родственного протеина (ПТГрП) может привести к прогрессированию гиперкальциемии.
7. Необходимо привести уровень костноспецифической щелочной фосфатазы (кЩФ) в норму. Пациенткам во время беременности рекомендуется включать достаточное количество богатой кальцием пищи в рацион, принимать добавки с витамином D.
8. Необходимо следить за уровнем фосфора в сыворотке младенцев, родившихся у матерей с Х-ГФР.

Прегравидарная подготовка. Женщинам репродуктивного возраста необходимо предоставить сведения по поводу наследования Х-ГФР, а также возможных осложнений беременности или осложнений терапии во время беременности. Возможно генетическое консультирование и пренатальный скрининг на наличие Х-ГФР (101). По доступности при ЭКО может использоваться отбор эмбрионов.

Беременность и грудное вскармливание

Физиологические изменения. Во время беременности концентрация фосфора и кальция в организме изменяется. Эти изменения связаны с развитием скелета плода и его ростом. Исследования показали, что при нормально протекающей беременности происходит повышение уровней паратиреоидного гормон-родственного протеина (ПТГрП) и 1,25(OH)2D (102). По некоторым исследованиям, уровень мКРФ/СКФ во время беременности не изменяется (103), однако другие исследования указывают на повышение мКРФ/СКФ в первом триместре (104). У здоровых женщин уровень FGF23 во время беременности не изменяется, однако этот показатель не изучался у женщин с Х-ГФР (105). У пациенток с Х-ГФР вышеупомянутые физиологические изменения могут повлиять на уровень фосфора в сыворотке и, возможно, привести к осложнениям во время беременности.

Лечение женщин с Х-ГФР во время беременности и грудного вскармливания. Не существует однозначных данных, касающихся лечения Х-ГФР в период беременности и грудного вскармливания. Большая часть данных взята из описаний отдельных клинических случаев или серий

клинических случаев. Во время беременности одновременно происходит повышение уровня кальция в крови и повышенное выделение кальция с мочой, поэтому необходимо постоянно наблюдать за пациентками (106).

Лабораторные исследования во время беременности необходимо проводить каждые 1–2 месяца. Безопасность применения буросуаба во время беременности и грудного вскармливания не установлена, поэтому на данный момент дать рекомендации невозможно. Необходимо проконсультировать пациентку по поводу возможных рисков терапии.

Данные, касающиеся способов родоразрешения, неоднозначны. В отчете о ведении беременности и родов у 12 пациенток с Х-ГФР (всего описано 22 родов) указано 7 вагинальных родов (32%), в остальных случаях было необходимо кесарево сечение (68%) (46). Британское когортное исследование на выборке из 18 женщин с Х-ГФР показало похожие результаты: вагинальное родоразрешение проводилось в 8 из 34 родов (23,5%) (57). В то же время датское исследование на материале периода 1946–2006 гг. показало, что только 3 из 25 женщин с Х-ГФР (5 из 36 родов; 14%) прошли через кесарево сечение, то есть разница со среднестатистическими женщинами незначительна (23).

Лечение Х-ГФР матери и последствия для плода. На данный момент неизвестно, как лечение Х-ГФР матери влияет на развитие болезни у плода. В ходе исследований на НУР-мышьях (модель Х-ГФР) было выявлено, что плоды особей с Х-ГФР имели нормальный уровень фосфора в крови, несмотря на наличие у материнской особи гипофосфатемии (107). По-видимому, гормон FGF23 не играет роли в регуляции фосфорно-кальциевого обмена у плода: влияние начинается после рождения (108). Подтверждено, что буросуаб проходит через плаценту, однако влияние препарата на развивающийся плод не вполне изучено. Поскольку известно, что во время беременности происходит изменение минерального обмена, при назначении консервативного лечения необходимо следить за биохимическими показателями и общим клиническим состоянием беременной женщины. Некоторые врачи уменьшают дозу препаратов для беременных пациенток (109).

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

ПРОФИЛАКТИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (без учета системы GRADE)

Панель предлагает

1. Ежегодный осмотр у стоматолога для диагностики возможных инфекций; проведение процедур для профилактики заболеваний пародонта (частотность зависит от конкретного случая).
2. Для снижения риска развития инфекций и осложнений рекомендуется терапия активным витамином D и фосфатами или буросуабом.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

Панель считает необходимым:

1. Тщательное клиническое и рентгенографическое обследование на пульпит (на него указывает наличие фистул, абсцессов, болевых ощущений, отеков и воспалений, периапикального поражения, а также изменение цвета зубов) и заболевания пародонта.

2. Ортопантомографию (снимок верхней и нижней челюсти и зубов) и/или конусно-лучевую компьютерную томографию, по необходимости — их повтор.
3. Прохождение трехмесячного или шестимесячного курса терапии (буросуабом или фосфатами с активным витамином D) перед имплантацией зубов и продолжение терапии в течение как минимум 6 месяцев после имплантации.

Осложнения, связанные с состоянием зубов, распространены среди пациентов с Х-ГФР (3, 49, 110). Стоматологические проблемы значительно влияют на качество жизни больных (111–113). Недостаточная минерализация дентина приводит к частому возникновению инфекций пульпы зубов (114, 115). Негативное влияние на пародонт (3, 116, 117) приводит к развитию сложных заболеваний пародонта среди пациентов разного возраста (3, 118), а также раннему разрушению зубов (3, 110) и осложнениям после зубной имплантации (47).

Предотвращение и лечение стоматологических заболеваний у пациентов с Х-ГФР. Пациенты с Х-ГФР должны регулярно наблюдаться у стоматолога (12, 24, 25); рекомендуется дважды в год проводить профилактику стоматологических заболеваний, в том числе заболеваний пародонта (24). Эксперты рекомендуют пациентам проходить трехмесячный или шестимесячный курс терапии перед имплантацией зубов и продолжать терапию в течение как минимум 6 месяцев после имплантации (24, 119, 120). По необходимости может потребоваться периапикальная, прикусная, панорамная рентгенография и/или конусно-лучевая компьютерная томография (24, 121–123); возможны аномалии прикуса (124). Фармакотерапия должна проходить заранее, до начала ортодонтического лечения.

Сравнение эффекта двух видов терапии на развитие стоматологических заболеваний при Х-ГФР. Следование рекомендациям врача и раннее начало консервативного лечения способствует улучшению состояния дентина, а также, по некоторым данным, минерализации цемента (3, 114), уменьшению частотности зубных инфекций и менее тяжелому протеканию заболеваний пародонта (3, 49, 114, 125). Сравнению эффектов консервативного лечения и терапии буросуабом на развитие стоматологических заболеваний у пациентов с Х-ГФР посвящено недостаточное количество исследований. Недавнее РКИ на выборке взрослых пациентов пришло к выводу о том, что терапия буросуабом не влияет на частотность возникновения абсцессов. Однако стоит учитывать, что оценка эффекта буросуаба на стоматологический статус пациента не была включена в исследование в качестве клинической конечной точки, поэтому результаты исследования неоднозначны (4). В течение 24 недель исследования среди 68 пациентов, получавших буросуаб, абсцесс образовался у 9 (13,2%); в группе плацебо абсцесс образовался у 5 из 66 (7,6%). Ведется работа над получением данных в более долгосрочном периоде.

ПЕСРПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Существует множество вопросов, связанных с изучением симптоматики Х-ГФР и разработкой эффективной терапии, которые необходимо затронуть в будущих исследованиях. На данный момент неясно, какие симптомы Х-ГФР возникают из-за гипофосфатемии и какие существуют независимо от нее.

Необходимо тщательнее исследовать последствия мутации потери функции гена *PHEX* и повышенной секреции фактора роста фибробластов 23. Активно изучаются вопросы о молекулярных механизмах взаимодействия *PHEX*, его субстрата и FGF23, глубине физиологических последствий этих процессов. Важно установить, может ли длительное ингибирование избыточной активности FGF23 привести к нормализации гистоморфометрических параметров костной ткани, поскольку по данным исследований на пациентах, которым в течение года вводились инъекции бурсумаба, состояние костной ткани улучшается, но не нормализуется полностью (35). Незученными остаются вопросы этиологии артрита и энтезопатии, возможного их лечения и предотвращения путем ингибирования FGF23. Не до конца ясны перспективы лечения стоматологических заболеваний, потери слуха, краниостеноза и связанных с ним поражений центральной нервной системы. Данные о бремени заболевания, вероятно, не полностью отражают реальные последствия для пациента — необходимо получить более точные расчеты показателей качества жизни, оценить экономические последствия для больных, не прошедших терапию. Поскольку было выявлено, что обычно симптомы усугубляются к концу 28-дневного курса лечения бурсумабом, актуальным остается вопрос подбора оптимальной схемы лечения и расчета интервалов между введением препарата. Таким образом, методики лечения Х-ГФР у взрослых пациентов необходимо совершенствовать и далее.

Выводы

Данные рекомендации были разработаны на основе систематических обзоров литературы, доказательств, прошедших оценку по системе GRADE, и консенсуса среди ведущих международных экспертов, занимающихся Х-ГФР. Рекомендации относятся к диагностике и лечению Х-ГФР у взрослых пациентов. Х-ГФР вызывает осложнения в различных системах органов, включая костно-мышечную и нервную системы; оказывает влияние на зубы, почки, паратиреоидную железу и зрение больного. Для постановки

диагноза и оценки тяжести симптомов требуется тщательное клиническое обследование. Перед принятием решений о различных фармакологических и хирургических вмешательствах требуется консультация и совместная работа специалистов в различных областях медицины. Консервативное лечение фосфатами и витамином D способствует минерализации костной ткани; есть основания полагать, что оно также способствует заживлению переломов, предотвращению и лечению стоматологических осложнений. К осложнениям, связанным с приемом консервативных препаратов, относятся вторичный и третичный гиперпаратиреоз, нефрокальциноз и проблемы с работой почек. По некоторым данным, риск развития гиперпаратиреоза уменьшается в случае применения бурсумаба. При обнаружении серьезного сколиоза, стеноза позвоночного канала или прогрессирующего заболевания суставов может потребоваться хирургическое вмешательство. Для более эффективного результата лечения перед любым хирургическим вмешательством рекомендуется пройти курс фармакотерапии (бурсумабом или фосфатами с витамином D).

Во время беременности и грудного вскармливания рекомендуется наблюдать за состоянием пациентки и при необходимости корректировать дозу препаратов. Консервативное лечение, по-видимому, не имеет серьезных побочных эффектов, однако некоторые врачи уменьшают дозу препаратов для беременных пациенток.

Исследования показали, что бурсумаб способствует заживлению (псевдо)переломов, поэтому пациентам с соответствующими симптомами мы рекомендуем применение бурсумаба вместо отсутствия лечения (сильная рекомендация) и вместо применения консервативных препаратов (условная рекомендация на основе систематических обзоров). Данные рекомендации могут быть скорректированы и исправлены в будущем, по мере изучения Х-ГФР и накопления опыта клинической практики диагностики и лечения данного заболевания.