

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, 2021
УДК 577.152.313-008.64-02 : 575.224.23

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-16-26

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова*

КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП, ДИАГНОСТИКА, СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ГИПОФОСФАТАЗИИ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИЙ ГЕНА *ALPL* У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ И ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Гипофосфатазия (ГФФ) / Hypophosphatasia (HPP) ORPHA 436 – редкая болезнь с аутосомно-рецессивным / аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленного мутациями в гене *ALPL*, картированном на хромосоме 1p36.12, кодирующими неспецифический тканевый изофермент щелочной фосфатазы – тканеспецифическую щелочную фосфатазу (ТнЩФ/TNSALP). В настоящее время известны более 400 мутаций в гене *ALPL*. ГФФ характеризуется вариабельностью проявлений от легкого течения с незначительным поражением костей и зубов до тяжелых форм с поражением нервной системы, легких, почек. В разных странах данные о распространенности ГФФ различаются, средняя распространенность тяжелых форм ~3,3 случая на 1 млн новорожденных. В Европе распространенность тяжелых форм составляет 1:300 000, а умеренно тяжелых – 1:63 701. Предполагается, что распространенность легких форм ГФФ намного выше. Ожидаемая распространенность тяжелых форм в Российской Федерации – 1:100 000. ГФФ диагностируют у пациентов любого возраста (с манифестацией внутриутробно, в детском или во взрослом возрасте). ГФФ – орфанный синдром, протекающий у пациентов с поражением многих органов и систем: костной (остеопороз, рахитические деформации, переломы, задержка роста), легких (гипоплазия легких, дыхательная недостаточность), центральной нервной системы (витамин В-зависимые судороги), почек (кальциурия, нефрокальциноз, хроническая болезнь почек). При отсутствии своевременной ферментозаместительной терапии тяжелых форм ГФФ, характеризующихся прогрессирующим течением, прогноз для жизни неблагоприятный. Единственным эффективным методом лечения пациентов является ферментозаместительная терапия в сочетании с симптоматической. В статье представлены особенности фенотипа и генотипа, клинических форм ГФФ (перинатальная тяжелая, летальная, перинатальная доброкачественная, младенческая, детская, взрослая и одонтогипофосфатазия), методы ранней диагностики, стратегия патогенетической ферментозаместительной терапии тяжелых и среднетяжелых форм у педиатрических и взрослых пациентов. При отсутствии своевременной диагностики, патогенетического лечения ГФФ существует высокий риск прогрессирования с инвалидизацией и летальным исходом.

Ключевые слова: гипофосфатазия, диагностика, рахит, остеопороз, нефрокальциноз, судороги, лечение, дети, взрослые

Zh.G. Leviashvili, N.D. Savenkova*

CLINICAL PHENOTYPE, DIAGNOSTICS, STRATEGY OF HYPOPHOSPHATASIA THERAPY DUE TO *ALPL* GENE MUTATIONS IN PEDIATRIC AND ADULT PATIENTS

Department of Faculty Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hypophosphatasia (HPP) ORPHA 436 is a rare disease with an autosomal recessive/autosomal dominant mode of inheritance due to mutations in the *ALPL* gene mapped on chromosome 1p36.12, encoding a nonspecific tissue isoenzyme alkaline phosphatase (TNSALP). Currently, there are more than 400 known mutations in the *ALPL* gene. HPP is characterized by variability of manifestations from a mild course with minor damage to bones and teeth to severe forms with damage to the nervous system, lungs, and kidneys. In different countries, data on the prevalence of HPP differ, the average prevalence of severe forms is ~ 3.3 cases per 1 million newborns. In Europe, the prevalence of severe forms is 1: 300000 and moderately severe 1: 63701. The prevalence of mild HPP is thought to be much higher. The expected prevalence of severe forms in the Russian Federation is 1: 100000. HPP is diagnosed in patients of any age (with manifestation in utero, in childhood, or in adulthood).

Контактная информация:

*Левиашвили Ж.Г. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-66; E-mail Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Corresponding author:

*Leviashvili Zh.G. 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya d. 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812) 4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

HPP is an orphan disease, occurring in patients with damage to many organs and systems: bone (osteoporosis, rickets, fractures, growth retardation), lungs (hypoplasia of the lungs, respiratory failure), central nervous system (vitamin B-dependent convulsions), kidney (calciuria, nephrocalcinosis, chronic kidney disease). In the absence of timely enzyme replacement therapy for severe forms of HPP, characterized by a progressive course, the prognosis for life is unfavorable. The only effective treatment for patients is enzyme replacement therapy in combination with symptomatic therapy. The article presents the features of the phenotype and genotype, clinical forms of HPP (perinatal severe, lethal, perinatal benign, infant, pediatric, adult, and odontohypophosphatasia), methods of early diagnosis, the strategy of pathogenetic enzyme replacement therapy of severe and moderate forms in pediatric and adult patients. In the absence of a timely diagnosis, pathogenetic treatment of GFF, there is a high risk of progression with disability and death.

Keywords: hypophosphatasia, diagnosis, rickets, osteoporosis, nephrocalcinosis, convulsions, treatment, children, adults

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Клинический фенотип, диагностика, стратегия терапии гипофосфатазии вследствие мутаций гена *ALPL* у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология* 2021;25(6):16-26. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-16-26

For citation: Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Clinical phenotype, diagnostics, strategy of hypophosphatasia therapy due to *ALPL* gene mutations in pediatric and adult patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):16-26. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-16-26

Гипофосфатазия (ГФФ) / Hypophosphatasia (HPP) ORPHA 436 является орфанным заболеванием с аутосомно-рецессивным / аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлена мутациями в гене *ALPL*, кодирующем тканеспецифическую щелочную фосфатазу (ТнЩФ / TNSALP). Мутации в гене *ALPL* приводят к снижению активности щелочной фосфатазы в сыворотке и увеличению внеклеточного накопления субстратов ТнЩФ: неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата (циркулирующая форма витамина B₆) или фосфоэтаноламина [1–4]. Впервые гипофосфатазия, как новая аномалия развития, описана Дж.К. Ратбуном / J.C. Rathbun в 1948 г. [3].

Клинические симптомы имеют возрастные особенности. ГФФ классифицируют на 6 клинических форм [перинатальная тяжелая (летальная), перинатальная доброкачественная, младенческая, детская, взрослая и одонтогипофосфатазия] [5–7].

В каталоге Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) представлена информация о мутациях гена *ALPL*, фенотипических особенностях ГФФ, в портале редких заболеваний и орфанных препаратов – гипофосфатазия ORPHA представлена следующими формами (табл. 1) [1, 2].

Данные о распространенности ГФФ имеют отличия, средняя распространенность тяжелых форм составляет 3 случая на 1 млн новорожденных [6]. Предполагается, что распространенность легких форм ГФФ намного выше [6]. В Европе частота тяжелых форм составляет 1:300 000, а средне-тяжелых – 1:6370 [6]. В Японии распространенность ГФФ оценивается 1/150 000 – 400 000, тяжелых форм – 1 на 150 000 человек [6, 8]. В Канаде и Европе перинатальные формы ГФФ

встречаются 1 на 100 000 и 300 000 рождений соответственно [6]. Ожидаемая распространенность тяжелых форм в Российской Федерации – 1:100 000 [7]. В России наблюдаются 83 пациента детского возраста с подтвержденным диагнозом ГФФ, из них 25 пациентам показана ферментозаместительная терапия, 15 пациентов получают лечение (у 1 – перинатальная форма, 4 пациента – с инфантильной формой, у 10 пациентов – детская). Решение по каждому пациенту принимается индивидуально врачебной комиссией и/или консилиумом врачей [7].

Патофизиология гипофосфатазии

Щелочная фосфатаза у человека представлена семейством из 4 изоферментов, кодируемых генами *ALPI*, *ALPP*, *ALPPL2* трех специфических тканевых изоферментов (*ALPI* интестинальная, *ALPP* плацентарная и *ALPPL2* половых клеток) и геном одного изофермента *ALPL*, который экспрессируется во всех тканях, но представлен, преимущественно, в костной ткани, печени и почках (*ALPL* ТнЩФ – кости, печень, почки) [9]. Тканеспецифическая щелочная фосфатаза участвует в гидролизе субстратов – неорганического пирофосфата

Таблица 1 / Table 1

Формы гипофосфатазии по каталогу Online Mendelian Inheritance in Man OMIM и портал редких заболеваний и орфанных препаратов – ORPHA [1, 2]

Hypophosphatasia forms in the Online Mendelian Inheritance in Man OMIM catalog and portal of rare diseases and orphan drugs – ORPHA [1, 2]

ORPHA	OMIM	Формы ГФФ
247638	171760	Перинатальная доброкачественная гипофосфатазия
247623	171750	Перинатальная летальная гипофосфатазия
247651	241500	Инфантильная гипофосфатазия
247667	241510	Гипофосфатазия с детским началом
247676	146300	Гипофосфатазия взрослых
247685	146300	Odontohypophosphatasia

(НПФ), пиридоксаль-5-фосфата (ПЛФ), фосфотанолamina (ФЭА) и других, которые отвечают за образование кристаллов гидроксиапатита, минерализацию скелета, образование нейротрансмиттеров [8–10].

Пирофосфат является ингибитором образования и роста кристаллов гидроксиапатита и, следовательно, действует как мощный ингибитор кальцификации [5, 9–11], поддерживает отложение пирофосфата и кальция вне остеобластов в кристаллизованной форме, вызывает воспалительные процессы (артрит или хроническое абактериальное воспаление) [10, 11].

Пиридоксаль-5'-фосфат является кофактором многих биохимических процессов – синтез нейромедиаторов, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), серотонина или дофамина и должен быть дефосфорилирован до пиридоксаля, чтобы иметь возможность проходить через гематоэнцефалический барьер и клеточные мембраны. Этот процесс катализируется ТнЩФ [11–13].

Наиболее активно ТнЩФ экспрессируется в печени, костях и почках, что приводит к системным проявлениям ГФФ: нарушению минерализации костей, деформации скелета, укорочению конечностей; деформации грудной клетки, гипоплазии легких, дыхательным нарушениям; дефициту витамина В₆ в ЦНС (витамин В₆-зависимые судороги); отложению солей кальция в паренхиме почек, суставах (нефрокальциноз, артриты); нарушению цементирования зубов (раннее выпадение) [5, 11–13].

ТнЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, при снижении активности всего гомодимера некоторые гетерозиготные мутации могут приводить к ГФФ. Наличие мутации даже в одном аллеле может провоцировать развитие заболевания. Носители одинаковой мутации в семье могут демонстрировать различные степени проявления заболевания. В некоторых случаях ГФФ не удается обнаружить мутаций в гене *ALPL*, поэтому для постановки диагноза ведущими критериями являются наличие клинических признаков заболевания и снижение активности ТнЩФ (ниже нижней границы нормы для данного возраста и пола) [14–17]. Мутации в гене *ALPL*, локализуемся на коротком плече хромосомы 1p36.12, приводят дефициту ТнЩФ [14–17].

Особенности изменений костной ткани при гипофосфатазии

Как известно, основная функция ТнЩФ заключается в формировании костной ткани, регулировании баланса ингибитора минерализации

неорганического пирофосфата. ТнЩФ катализирует отщепление фосфата от ряда субстратов, наиболее важными из которых являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат. При отщеплении фосфатной группы от неорганического пирофосфата при участии ТнЩФ высвобождающийся фосфат связывается с кальцием с формированием кристаллов гидроксиапатита, необходимых для увеличения массы костной ткани. В норме щелочная фосфатаза расщепляет неорганический пирофосфат до неорганического фосфата, который при соединении с Ca^{2+} формирует кристаллы гидроксиапатита [6, 10].

При ГФФ нарушается синтез гидроксиапатита и происходит накопление неорганического пирофосфата – сильного ингибитора процесса минерализации [10, 20].

При ГФФ неорганический пирофосфат не расщепляется, поэтому его концентрация во внеклеточной жидкости значительно увеличивается, а кристаллы гидроксиапатита не образуются, что приводит к неправильному формированию костной ткани и скелетным деформациям. Нарушение формирования костей грудной клетки приводит к интранатальной гипоплазии легких, что может приводить к дыхательной недостаточности, развитие которой определяет неблагоприятный прогноз у новорожденных и детей грудного возраста [6, 10].

Накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат соединяется с аморфным фосфатом кальция с образованием кристаллов пирофосфата кальция, который может откладываться в суставах, клинически проявляться кристаллическим артритом и псевдоподагрой [10].

Особенности изменений нервной системы при гипофосфатазии

ТнЩФ регулирует поступления витамина В₆ в ткани головного мозга, отщепляя фосфат от пиридоксаль-5-фосфата. ТнЩФ гидролизует пиридоксаль-5'-фосфат (основная циркулирующая форма витамина В₆) с высвобождением пиридоксаля и неорганического фосфата в системный кровоток. Несоединенный с неорганическим фосфатом пиридоксаль проникает через клеточные мембраны в центральную нервную систему (через гематоэнцефалический барьер в головной мозг), где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу с образованием пиридоксаль-5-фосфата. После поступления в головной мозг внутри клетки пиридоксаль вновь восстанавливается до пиридоксаль-5'-фосфата. Пиридоксаль-5-фосфат является кофактором многих нейро-

трансммиттеров, например, серотонина, допамина, гамма-аминомасляной кислоты и др. Синтез нейротрансммиттеров происходит по мере необходимости [10]. При ГФФ дефектная ТнШФ не может расщепить пиридоксаль-5'-фосфат, вследствие чего повышается уровень пиридоксаль-5-фосфата снаружи клетки. Соединенный с неорганическим фосфатом пиридоксаль не способен проникать через гематоэнцефалический барьер, возникает дефицит пиридоксаль-5'-фосфата в головном мозге. Таким образом, без пиридоксаль-5'-фосфата клетка мозга не может выработать достаточное количество нейротрансммиттера (гамма-аминомасляной кислоты) для нормального функционирования. В конечном итоге у детей с ГФФ дефицит гамма-аминомасляной кислоты приводит к развитию судорог, которые купируются введением витамина В₆ [10, 18]. Наличие судорог у пациентов с гипофосфатазией является прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода [18].

Особенности патологии почек при гипофосфатазии

Накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат соединяется с аморфным фосфатом кальция с образованием кристаллов пи-

рофосфата кальция и отложением в ткани почек, с формированием двустороннего нефрокальциноза (медуллярный или кортикомедуллярный). У пациентов ГФФ клинически проявляется кальциурией, гиперкальциемией и гиперфосфатемией [19]. Нефрокальциноз чаще отмечается у пациентов с ГФФ в инфантильной, детской и взрослой формах.

При тяжелых перинатальной или инфантильной формах частота нефрокальциноза составляет 30–52 % [19].

Клиническая классификация гипофосфатазии

По времени манифестации ГФФ выделяют клинические формы: перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении); младенческую, или инфантильную (до 6-месячного возраста); детскую (6 мес – 18 лет); взрослую (старше 18 лет), одонтогипофосфатазию [1, 2, 4–7, 12–15, 19–22]. Клинические формы ГФФ, возраст манифестации, клинические проявления и прогноз представлены в табл. 2, составлена по данным литературы [1, 2, 4, 6, 12–15, 19–22].

Прогноз клинических форм различен. Пациенты с перинатальной летальной формой имеют неблагоприятный прогноз для жизни. У половины пациентов с инфантильной формой без лечения плохой прогноз для жизни. Прогноз для жизни

Таблица 2 / Table 2

Формы ГФФ, возраст к началу заболевания, клинические проявления и прогноз Forms of HPP, age at onset of the disease, clinical manifestations and prognosis

Формы ГФФ	ORPHA	Начало заболевания	Клинические проявления и прогноз
Перинатальная, тяжелая/ летальная	247638	Внутриутробно-неонатальный	Тяжелая костная гипоминерализация, мембраноподобный /мембрановидный череп, респираторные нарушения, витамин В ₆ -зависимые судороги, ранняя смерть без терапии
Пренатальная доброкачественная	247623	Внутриутробно-неонатальный	Деформация длинных костей, прогноз для жизни благоприятный
Инфантильная гипофосфатазия	247651	До 6 мес возраста	Задержка психомоторного развития, рахитоподобные изменения костей, преждевременный краниосиноз, гиперкальциемия/гиперкальциурия, нефрокальциноз, около 50 % умирают от респираторных осложнений без лечения
ГФФ с манифестацией в детском возрасте	247667	От 6 мес – до 18 лет	Преждевременная потеря молочных зубов, рахитоподобные изменения костей, нарушение походки, прогноз для жизни благоприятный
ГФФ взрослых	247676	От 18 лет	Перелом/псевдопереломы, остеомалация, низкая костная плотность, низкая мышечная сила, миалгия, артралгия, головная боль, стоматологические симптомы, псевдоподагра, прогноз для жизни благоприятный
Одонто гипофосфатазия Odonto hypophosphatasia	247685		Преждевременная потеря молочных зубов, парадонтоз, только стоматологические симптомы

при других формах более благоприятен, однако осложнения, которые могут повлиять на физические функции и качество жизни, наблюдаются при всех формах заболевания [23–26].

По данным М.Р. Whyte (2016), 1-летняя выживаемость составила 42%, а 5-летняя выживаемость – 27% для 48 пациентов с перинатальной тяжелой (летальной) или младенческой формами ГФФ без лечения [13].

Клинические симптомы ГФФ с поражением костно-суставной, мышечной, дыхательной, нервной, почечной систем представлены в табл. 3, составлено по данным литературы [12–15, 19–22, 24].

Перинатальная форма (летальная) ГФФ протекает с выраженной мышечной гипотонией, остеомалацией с деформациями и укорочением костей, мембранозным черепом, нарушением минерализации всего скелета, переломами (внутриутробные), дыхательной недостаточностью новорожденных (респираторный дистресс-синдром), витамин В₆-зависимыми судорогами,

Таблица 3 / Table 3

Клинические симптомы ГФФ с поражением костно-суставной, мышечной, дыхательной, нервной, почечной систем [12–15, 19–22, 24]
Clinical symptoms of GFF with damage to the osteo-articular, muscular, respiratory, nervous, renal systems [12–15, 19–22, 24]

Системы	Клинические симптомы
Костная	Рахитоподобные изменения скелета, деформации костей скелета, остеомалация, остеопения/остеопороз, боли в костях, «языки пламени» в метафизах, частые, незарастающие переломы
Мышц и суставов	Гипотония / мышечная слабость, хондрокальциноз / псевдоподагра, боли в мышцах и суставах, нарушение походки
Дыхательная	Гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, потребность в дыхательной поддержке, включая ИВЛ
Нервная	Витамин В ₆ -зависимые судороги, краниосиноз, повышение внутричерепного давления
Почечная мочевыделительная	Гиперкальциурия, нефрокальциноз, прогрессирующее повреждение почек
Зубочелюстные нарушения	Преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов, нарушение формирования зубов, заболевания пародонта, гипоплазия эмали, гингивит
Задержка психомоторного развития	Низкий рост и масса тела, задержка формирования ключевых навыков

поражением зрительного нерва, гиперкальциемией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом, задержкой роста и развития [1, 2, 12–15, 19–22, 24].

Пренатальная «доброкачественная» регрессивная форма ГФФ проявляется изменениями скелета с деформацией костей, выявленными во время беременности, с положительной динамикой к концу беременности и / или во время первого года. Может отмечаться деформация длинных костей, прогноз для жизни относительно благоприятный [1, 2, 12–15, 19–22, 24].

Инфантильная форма ГФФ отличается тяжелым течением, задержкой развития, мышечной гипотонией, деформациями костей (genu valgum, патология грудной клетки, кифосколиоз, краниосиноз, приводящий к повышению внутричерепного давления, требующий нейрохирургического вмешательства – ремоделирование черепа). Рекомендуют у детей ГФФ и краниосиноз, неврологическими проявлениями проведение электроэнцефалографии, нейросонографии и/или компьютерной томографии, и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга [1, 2, 12–15, 19–22, 24]. У детей инфантильная форма ГФФ характеризуется гипоплазией легких с дыхательной недостаточностью и кислородной поддержкой, бронхолегочными инфекциями, витамин В₆-зависимыми судорогами, гиперкальциемией/ гиперкальциурией, нефрокальцинозом [1, 2, 12–15, 19–22, 24].

Детская форма ГФФ имеет относительно благоприятное течение с преждевременной потерей молочных зубов и постоянных зубов и интактными корнями, гипотрофией и / или дефицитом роста, снижение минеральной плотности костей, гипотонией мышц, рахитоподобными деформациями скелета, преимущественно нижних конечностей, «утиной» походкой, краниосиноз, при рентгенографическом исследовании – нетравматические метафизо-диафизарные переломы с задержкой сращения, аномалии метафизов и / или мультифокальные воспалительные поражения (которые могут имитировать мультифокальный остеомиелит), гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз отмечают реже, чем при инфантильной форме [1, 2, 12–15, 19–22, 24].

Взрослая форма ГФФ имеет клинические особенности, проявляется двумя диагностически значимыми симптомами: переломами костей из-за остеомалации и микрокристаллической патологией суставов (хондрокальциноз, псевдоподагра, артропатии). Выявляют поражение нижних конечностей: укорочение, искривление длинных

трубчатых костей, нарушение походки. Переломы плюсневых костей повторяются с отсроченным сращением и псевдоартрозом, переломом диафиза бедренной кости. Многократные, плохо заживающие переломы костей требуют хирургического вмешательства. К другим осложнениям со стороны опорно-двигательного аппарата относятся боль, приводящая к нарушению трудоспособности, диффузные околосуставные обызвествления и слабость проксимальных мышц, укорочение и искривление длинных трубчатых костей, нарушение походки, низкорослость. У взрослых пациентов также появляются нарушения эмали и дентина, расшатывание зубов и преждевременная потеря постоянных зубов [1, 2, 7, 12–15, 19–22, 24].

Одонтогипофосфатазия (только зубная форма без костных нарушений) проявляется преждевременной потерей молочных и постоянных зубов с интактными, неповрежденными корнями, нарушением эмали, дентина (изменение цвета), дефектами пародонта (гингивит, подвижность зубов), нарушением формирования зубов, патологическим прикусом [1, 2, 12–15, 19–22, 24].

Диагностика ГФФ у педиатрических и взрослых пациентов:

1. Гипофосфатазия должна быть заподозрена у пациента со сниженной активностью щелочной фосфатазы, особенно в сочетании со скелетными, мышечными, неврологическими, почечными или стоматологическими проявлениями.

2. Необходимо обращать внимание на нижнюю границу нормы щелочной фосфатазы. При уровне активности щелочной фосфатазы ниже 100 ЕД/л имеется высокая вероятность ГФФ. Основным критерий в диагностике ГФФ – низкая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови (ниже нижней границы нормы, оцененной с учетом возраста и пола пациентов, измеренная трижды) (табл. 4) [27, 28].

Таблица 4 / Table 4

Нормальные значения щелочной фосфатазы в зависимости от возраста и пола [41]

Normal alkaline phosphatase levels depending on age and gender [41]

Нижняя граница нормы щелочной фосфатазы (ЕД/л)		
Возраст	Мальчики	Девочки
До 1 мес	60	60
1–11 мес	70	70
1 год – 3 года	125	125
4 года – 11 лет	150	150
12–13 лет	160	110
14–15 лет	130	55
16–19 лет	60	40

3. Выделение клинических симптомов поражения костно-суставной, мышечной, дыхательной, нервной и почечной систем, стоматологических нарушений.

4. Результаты биохимических тестов: специфические исследования (определяются в специализированных лабораториях):

- повышение уровня пиридоксаль-5-фосфат в сыворотке крови;
- повышение уровня неорганического пирофосфата в сыворотке крови;
- повышение уровня фосфоэтаноламина в сыворотке крови;
- повышение экскреции фосфоэтаноламина с мочой;
- повышение экскреции кальция с мочой;
- повышение кальция в сыворотке крови;
- снижение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови;
- уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови снижен или нормальный;
- $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови без отклонений от нормы.

5. Результаты визуализирующих методов исследования – рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии; денситометрии, ультразвукового исследования.

6. Результаты молекулярно-генетического исследования, подтверждающие мутации в гене *ALPL* (у 5–8% пациентов с ГФФ мутации не обнаруживаются) [1–6, 12–15].

В настоящее время известны более 400 мутаций в гене *ALPL* [14–17].

У пациентов с ГФФ в зависимости от возраста и степени тяжести результаты исследования костей представлены нарушением минерализации, рахитоподобными изменениями скелета, деформацией костей, остеомалацией, остеопенией/остеопорозом, переломами, псевдотрещинами/псевдопереломами, метафизарными «языками пламени» [1–6, 12–15, 27, 28].

У новорожденных и грудных детей при исследовании выявляют краниосиностоз с неврологическими осложнениями (повышение внутричерепного давления и/или поражение зрительного нерва) [12, 19, 29–31]; мембранозный череп [12, 33]; рахитическую грудную клетку, маленький реберный каркас с тонкими укороченными ребрами [19, 34], вследствие уменьшения объема грудной клетки гипоплазию легких [19, 35, 36, 37]; деформацию скелета с искривлением, укорочением и утончением длинных костей, вдавливание метафизов и остеохондральные шпоры [19, 32–35, 38],

остеопороз костей и переломы вследствие тяжелой гипоминерализации [19, 49]. Нефрокальциноз приводит к нарушению почечных функций, прогрессированию в терминальную почечную недостаточность [19, 40].

Ранняя диагностика НРР с помощью УЗИ плода позволяет выявить характерные для ГФФ признаки гипофосфатазии: участки пониженной плотности в районе метафизов (Y-образная форма проксимальных метафизов, шпора), мембранозный череп, начать лечение ребенку сразу после рождения, предотвратить осложнения и летальный исход [19, 34, 35, 39, 40]. Прогностически неблагоприятным, с летальным исходом, считают витамин В-зависимые судороги у грудных детей [19, 28, 29, 35]. У детей раннего возраста с ГФФ летальный исход чаще обусловлен дыхательной недостаточностью [19, 28, 35].

Дифференциальная диагностика ГФФ проводится с заболеваниями, сопровождающимися низким уровнем активности щелочной фосфатазы: несовершенный остеогенез, терапия бисфосфонатами, интоксикация витамином D, дефицит цинка и / или магния, голодание, гипотиреоз, тяжелая анемия, длительный прием стероидов, дефицит витамина С, тяжелая анемия, болезнь Педжета, гипофосфатемический рахит, синдром умственной отсталости / судорог / гипофосфатазии / офтальмологических и скелетных аномалий ORPHA 369837 [2 – 7, 39, 42, 43].

Современная стратегия терапии ГФФ

Лечение ГФФ ранее было симптоматическим: диета с ограничением потребления кальция, использованием молока с низким содержанием кальция, без ограничения в жидкости, в/в инфузии жидкости и петлевых диуретиков, введением кальцитонина в качестве временного симптоматического лечения [44–51]. Рекомендуются наблюдение и лечение пациентов с ГФФ стоматологом [44–51].

Пациентам противопоказаны бисфосфонаты (они увеличивают частоту атипичных переломов бедренной кости при ГФФ, не улучшают костные симптомы). Препараты витамина D должны назначаться при подтверждении дефицита витамина D, с мониторингом 25(OH)D₃ в крови и соотношения кальций/креатинин в моче, по причине риска развития гиперкальциурии и гиперкальциемии [44–51].

Терапия пациентов с ГФФ – ферментозаместительная препаратом «Асфотазой альфа» / Asfotase alfa, человеческий рекомбинантный тканеспецифический химерный Fc-дека-

аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. Асфотаза альфа снижает уровень накопления субстратов и восстанавливает минерализацию костей, должна быть пожизненной. Асфотаза альфа представляет собой рекомбинантный белок ТнЩФ человека с тропностью к костной ткани, предназначенный для замещения ферментативной активности при ее дефиците [44–51]. Асфотаза альфа включает каталитический домен щелочной фосфатазы, участок иммуноглобулина G человека и минералосвязывающий мотив дека-аспартат, направляющий фермент в костную ткань [44–51].

«Асфотаза альфа» – единственный патогенетический препарат для лечения ГФФ, одобрен для применения в 38 странах, в России – с 19.07.2019 г. Присвоен статус орфанного препарата в России – 20.07.2016 г.

При назначении препарата возраст пациента не учитывается – дозы одинаковы как для детей, так и для взрослых. Препарат доступен в одноразовых флаконах в следующих дозировках: 40 мг в 1 мл, 100 мг/в 1 мл вводится 6 раз в неделю 1 мг/кг или 2 мг/кг 3 раза в неделю. Препарат можно вводить в плечо, бедро или живот; объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл. Для предотвращения нежелательных явлений важно чередовать места введения и соблюдать технику подкожных инъекций. Температурный режим хранения препарата – +2...+8 °C. В результате лечения у пациентов достигается положительная динамика: уровни биохимических субстратов улучшаются (неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5'-фосфата), структура костей, рост, мышечная сила, физическая функция, способность передвигаться [45, 46].

При ГФФ у детей и взрослых дефицит щелочной фосфатазы приводит к разрушению костной ткани, повреждению других органов и летальному исходу [19, 37]. Ферментозаместительная терапия улучшает прогноз и исход ГФФ у казалось бы обреченных пациентов. Анализ выживаемости пациентов, рассчитанный по методу Kaplan–Meier, при перинатальной и инфантильной форме ГФФ на лечении «Асфотазой альфа» показал, что лучшая выживаемость по сравнению с группой исторического контроля: 95 против 42 % в возрасте одного года, 84 против 27 % в возрасте 5 лет соответственно ($p < 0,0001$). По сравнению с группой исторического контроля, в которой выжил только 1 пациент из 20 (5%), нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в группе, получающих терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких, выжили 76 % (16/21) [28].

Показания к заместительной ферментной терапии

1. Пациентам с установленным клинико-генетическим диагнозом тяжелых форм ГФФ.

2. Для клинических форм с относительно благоприятным прогнозом показаниями для заместительной ферментной терапии являются наличие низкого уровня активности щелочной фосфатазы, костных рахитических проявлений, мышечной слабости [44–51].

3. Перинатальная тяжелая (летальная), инфантильная формы требуют терапии в 100% случаев поскольку ожидается, что она значительно улучшит прогноз жизни. При УЗИ плода выявляют внутриутробные переломы; мембранозный череп; рахитические изменения скелета плода [44–51]. Для улучшения дыхательной функции необходимо время и в этот период может потребоваться интенсивная терапия, рекомендуются как можно раньше начать заместительную ферментную терапию. Для улучшения прогноза пациентов с ГФФ рекомендуют заместительную ферментную терапию «Асфотазой альфа» [44–51].

4. При детской форме ГФФ заместительная ферментная терапия показана при выявлении: мышечной слабости, рахитоподобных деформаций скелета, переломов трубчатых костей, остеопороза, участков гипоминерализации, остеосклероза, расширения, неравномерность, изъеденность зон роста; в метафизах «языки пламени», краниосиностоз (при рентгенологическом исследовании); болей в костях и мышцах, задержки роста, V_6 -зависимых судорог; гипоплазии легких, дыхательной недостаточности, частых пневмоний; гипер-

кальциурии, нефрокальциноза; преждевременной потери молочных или постоянных зубов (не менее 3–4 признаков) [44–51]. Ферментозаместительная терапия улучшает минерализацию скелета, моторику, функции опорно-двигательного аппарата, дыхательную функцию, выживаемость пациентов с ГФФ [28, 44–51].

Заместительная ферментная терапия является радикальным методом лечения гиперкальциемии при ГФФ [44–51].

Побочные эффекты ферментозаместительной терапии

Гиперчувствительность: наиболее частые нежелательные реакции – местные кожные реакции в месте инъекции (у 73% пациентов в клинических исследованиях), в целом легкие, самоограничивающиеся и нетяжелые реакции проходили в течение 1 нед.

Краниосиностоз: в клинических исследованиях «Асфотазы альфа» нежелательные явления краниосиностоза (связанного с повышенным внутричерепным давлением), включая ухудшение уже имеющегося краниосиностоза, был выявлен у пациентов с гипофосфатазией в возрасте менее < 5 лет [44–51].

Во время заместительной ферментной терапии для ГФФ необходимо контролировать эффективность и безопасность, выполнять биохимические тесты, рентгеновское сканирование костей, тесты дыхательной функции, оценку роста, болевого синдрома и двигательной функции, оценку качества жизни (QOL), стоматологические осмотры и оценку наличия эктопической кальцификации в соответствии с возрастом (табл. 5) [44–51].

Исход и прогноз гипофосфатазии

Перинатальная форма ГФФ у детей без своевременно оказанной помощи имеет высокий риск летального исхода.

При инфантильной и детской формах ГФФ прогноз для жизни определяется степенью поражения костей, наличием судорог и гипоплазии легких, необходимостью кислородной поддержки. Без проведения патогенетической терапии смертность среди больных с инфантильной формой гипофосфатазии составляет 50% в первые 9 мес жизни (обусловлена дыхательной недостаточностью). В отсутствии терапии при инфантильной и детской формах прогноз в отношении инвалидизации и качества жизни неблагоприятный.

При взрослой форме прогноз для жизни благоприятный, возможна тяжелая костная инвалидизация пациента (псевдоподагра, хондрокальциноз, артропатии и нарушение трудоспособности).

Таблица 5 / Table 5

Динамический контроль пациентов с ГФФ, получающих терапию

Dynamic monitoring of patients with HPP receiving therapy

Динамический контроль
1. Биохимических показателей (ЩФ, фосфор, кальций, вит D, паратгормон)
2. Антропометрических данных (длина, масса тела, ИМТ, окружность головы, грудной клетки)
3. Опорно-двигательного аппарата (скелета, объема движений в суставах, рентгенография длинных трубчатых костей, черепа, грудной клетки)
4. Функции и характера повреждения почек (СКФ, креатинин, признаки нефрокальциноза, повреждения почек УЗИ, рентгенография)
5. Дыхательной системы (дыхательная недостаточность, потребность в ИВЛ)
6. Нервной системы (моторное развитие, гипотония, краниосиностоз, повышение внутричерепного давления)
7. Зубочелюстной системы (развитие и смена зубов)
8. Качества жизни (боль, способность к передвижению, социальная адаптация)

При одонтогипофосфатазии прогноз для жизни благоприятный.

При гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальцинозе возможно прогрессирование в хроническую болезнь почек у пациентов с инфантильной, детской и взрослой формой.

При ранней диагностике ГФФ у пациентов поддается коррекции ферментной заместительной терапией препаратом «Асфотазы альфа» (по жизненным показаниям).

Прерывание ферментозаместительной терапии приводит к регрессу заболевания, прогрессированию нарушений двигательных функций и ухудшению состояния больного («утинная» походка, болезненность при ходьбе и беге, ухудшение минерализации костей, прогрессирование нефрокальциноза).

В отечественной литературе описаны клинические наблюдения пациентов с гипофосфатазией, характеризующиеся вариабельностью проявлений от легкого течения с незначительным поражением костей и зубов до тяжелых форм с поражением нервной, легочной, почечной систем, показана эффективность ферментозаместительной терапии у педиатрических и взрослых пациентов [7, 52–59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Орфанная болезнь ORPHA:436 с аутосомно-рецессивным / аутосомно-доминантным типом наследования, гипофосфатазия (ГФФ) обусловлена мутациями в гене *ALPL*, картированном на хромосоме 1p36.12, кодирующим неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы тканеспецифическую щелочную фосфатазу (ТнЩФ/ТНСАЛР). Гипофосфатазию классифицируют как: перинатальную (летальная/доброкачественная), инфантильную, детскую, взрослую, одонтогипофосфатазию.

Диагностика ГФФ основана на низкой активности щелочной фосфатазы, проявлениях клинического фенотипа поражения костно-суставной, мышечной, дыхательной, нервной и почечной систем и других, обнаружении мутаций гена *ALPL* при молекулярно-генетическом исследовании. ГФФ является жизнеугрожающим орфанным заболеванием с прогрессирующим течением и инвалидизацией пациентов, требующим ферментозаместительной терапии тяжелых и среднетяжелых форм препаратом «Асфотазой альфа». При непрерывной ферментозаместительной терапии препаратом «Асфотазой альфа» у пациентов ГФФ тяжелой и среднетяжелой форм отмечаются нор-

мализация нарушенных вследствие болезни жизненно важных функций, отсутствие прогрессирования заболевания, восстановления двигательной активности.

Современное ведение педиатрических и взрослых пациентов с ГФФ с новыми возможностями молекулярно-генетической диагностики и патогенетического лечения, обеспечивающего персонализированный подход к выбору лечебных воздействий с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, улучшает прогноз и исход.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Hypophosphatasie ©Orphanet 2020 Orphanet Urgences ORPHA http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Hypophosphatasie_FR_fr_EMG_ORPHA436.pdf 2/22
2. OMIM https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=HYPOPHOSPHATASIA
3. Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* 1948;75(6):822–831
4. 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
5. Simmons J. Best Practices in Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia. *Clin End News* 2013;1-8 Suppl. www.clinicalendocrinologynews.com/resources/best-practices.html
6. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism* 2018; 82:142–155. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.013
7. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Савостьянов КВ, Маргиева ТВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология* 2016;13(6):539–543. doi.org/10.15690/pf.v13i6.1665
8. Michigami T, Uchihashi T, Suzuki A et al. Common mutations F310L and T1559del in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene are related to distinct phenotypes in Japanese patients with hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2005;164:277–282. doi: 10.1007/s00431-004-1612-9
9. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci* 2010 M;1192:190–200. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05387.x
10. Millan JL. Alkaline Phosphatases: Structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes. *Purinergic Signal* 2006;2(2):335–341. doi.org/10.1007/s11302-005-5435-6
11. Whyte MP, Mahuren JD, Vrabel LA, Coburn SP. Markedly increased circulating pyridoxal-5'-phosphate levels in hypophosphatasia. Alkaline phosphatase acts in vitamin B6 metabolism. *J Clin Invest* 1985;76(2):752–756. doi: 10.1172/JCI112031
12. Vogt M, Girschick H, Schweitzer T et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:212. doi.org/10.1186/s13023-020-01500-x
13. Whyte MP. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12: 233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14
14. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone*. 2017;102:15–25. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.011
15. Whyte MP, Wenkert D, Zhang F. Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center. *Bone* 2016;93:125–138. doi:10.1016/j.bone.2016.08.019
16. Tilden DR, Sheehan JH, Newman JH et al. Phenotypic Profiling in Subjects Heterozygous for 1 of 2 Rare Variants in the Hypophosphatasia Gene (*ALPL*). *J Endocr Soc* 2020 Jun 28;4(8):bvaa084. doi: 10.1210/jendso/bvaa084

17. Mao X, Liu S, Lin Y, et al. Two novel mutations in the *ALPL* gene of unrelated Chinese children with Hypophosphatasia: case reports and literature review. *BMC Pediatr* 2019 25;19(1):456. doi: 10.1186/s12887-019-1800-4
18. Collmann H, Mornet E, Gattenlohner S et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst* 2009;25(2):217–223. doi: 10.1007/s00381-008-0708-3
19. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;10 Suppl 2:380–388
20. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:40. doi: 10.1186/1750-1172-2-40
21. Левиашвили ЖГ. Клинический фенотип и генотип редких наследственных синдромов. В: НД Савенкова, ред. Наследственные болезни почек у детей. Левша. СПб., СПб., 2020; 318–435
- Leviashvili ZhG. Clinical phenotype and genotype of rare hereditary syndromes. In: ND Savenkova, ed. Hereditary kidney disease in children. Levsha. SPb (Saint-Petersburg), 2020; 318–435 (In Russ.)
22. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Левша, СПб., 2015, с. 104
- Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Spravochnik po nasledstvennym sindromam s patologiej pochek u detej. Levsha, SPb, 2015, s 104
23. Hofmann C, Girschick H, Mornet E, Schneider D, Jakob F, Mentrup B. Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet* 2014;22: 1160–1164. doi: 10.1038/ejhg.2014.10
24. Whyte MP. Hypophosphatasia. In *Pediatric Bone: Biology & Diseases*, 3rd edn. FH Glorieux, H Jueppner, J Pettifor (eds). Elsevier (Academic Press), San Diego, 2012:775
25. Pierpont EI, Simmons JH, Spurlock KJ, Shanley R, Sarafoglou KM. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. *Orphanet J Rare Dis* 2021 12;16(1):80. doi: 10.1186/s13023-021-01722-7
26. Huggins E, Ong R, Rockman-Greenberg C et al. Multi-generational case examples of hypophosphatasia: Challenges in genetic counseling and disease management. *Mol Genet Metab Rep* 2020 21;25:100661. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100661
27. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM et al. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone* 2018;110:96–106. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.022
28. Whyte MP, Leung E, Wilcox WR et al. Study 011-10 Investigators. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *J Pediatr* 2019;209:116–124.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049
29. Whyte MP, May JD, McAlister WH et al. Vitamin B6 deficiency with normal plasma levels of pyridoxal 5'-phosphate in perinatal hypophosphatasia. *Bone* 2021;150:116007. doi: 10.1016/j.bone.2021.116007
30. Wiebe S, Suchet I, Lemire EG. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T > C, p.M226T; c.1112C > T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. doi: 10.1016/j.bone.2007.01.020
31. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem* 2015;76:309–322. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_14
32. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D et al. Hyperphosphatemia with low FGF7 and normal FGF23 and sFRP4 levels in the circulation characterizes pediatric hypophosphatasia. *Bone* 2020; 134:115300. doi: 10.1016/j.bone.2020.115300
33. Zankl A, Mornet E, Wong S. Specific ultrasonographic features of perinatal lethal hypophosphatasia. *Am J Med Genet A* 2008 1;146A(9):1200–1204. doi: 10.1002/ajmg.a.32202
34. Beck C, Morbach H, Wirth C, Beer M, Girschick HJ. Whole-body MRI in the childhood form of hypophosphatasia. *Rheumatol Int* 2011;31(10):1315–1320. doi: 10.1007/s00296-010-1493-3
35. Wiebe S, Suchet I, Lemire EG. Radiographic and prenatal ultrasound features of perinatal lethal hypophosphatasia – differentiation from osteogenesis imperfecta type II. *South African Journal of Radiology* 2007;11, 2 a48. doi: https://doi.org/10.4102/sajr.v11i2.48
36. Silver MM, Vilos GA, Milne KJ. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia. *Pediatr pathology* 1988;8(5):483–493. doi: 10.3109/15513818809022304
37. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K et al. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. *J Inher Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S25–33. doi: 10.1007/s10545-009-9012-y
38. Whyte MP, Cheryl MD, R. Greenberg, MD et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366:904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1106173
39. Mohn A, De Leonibus C, de Giorgis T, Mornet E, Chiarelli F. Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment. *Acta Paediatr* 2011;100(7):e43–46. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02228.x
40. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2016 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021
41. Colantonio D.A, Kyriakopoulou L., Chan MK et al. Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children. *Clinical Chemistry* 2012;58(5):854–868. doi.org/10.1373/clinchem.2011.177741
42. Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1493–505. doi: 10.1359/jbmr.090308
43. Högl W, Langman C, Gomes da Silva H et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:80. doi.org/10.1186/s12891-019-2420-8
44. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res* 2017; 32(4):667–675. doi: 10.1002/jbmr.3075
45. Scott LJ. Asfoatase alfa: a review in paediatric-onset hypophosphatasia. *Adis Drug Evaluation*. *Drugs* 2016;76(2):255–262
46. STRENSIQ [package insert]. Boston, MA: Alexion Pharmaceuticals Inc. 2. Scott LJ. *Adis Drug Evaluation* 2016;76(2):255–262
47. Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J 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;104(7):2735–2747. doi.org/10.1210/jc.2018-02335
48. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101: 334–342. doi: 10.1210/jc.2015-3462
49. 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;7(2):93–105. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30307-3
50. Lin EL, Gottesman GS, McAlister WH et al. Healing of vitamin D deficiency rickets complicating hypophosphatasia suggests a role beyond circulating mineral sufficiency for vitamin D in musculoskeletal health. *Bone* 2020;136:115322. doi: 10.1016/j.bone.2020.115322
51. Akiyama T, Kubota T, Ozono K et al. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2018;125(1-2):174–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.07.006
52. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT et al. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* 2013;54:21–27. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.024
53. Калининко НЮ, Голоунина ОО, Гребенникова ТА и др.

Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии. *Остеопороз и остеопатии* 2019; 22(1):24–29. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>

Kalinenko NYu, Golounina OO, Grebennikova TA et al. Clinical application experience of asfotase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2019;22(1):24–29. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>

54. Бойков СА, Черняк ИЮ, Шатохина НС и др. Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни. *Росс журн здоровья женщины и ребенка* 2020; 3 (2):141

Boykov SA, Chernyak IYu, Shatokhina NS et al. Hypophosphatasia in children. Tree faces of one disease. *Russian journal of woman and child health* 2020; 3(2):141. (in Russ.). doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141

55. Витебская АВ, Чернова ЕВ. Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике. *Доктор.Ру* 2020; 19(10):57–60. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-57-60

Vitebskaya AV, Chernova EV. Pediatric hypophosphatasia in clinical practice. *Doctor.Ru* 2020; 19(10):57–60. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-57-60

56. Габруская ТВ, Панютина ЯВ, Ревнова МО и др. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай. *Вопр совр педиатр* 2019;18(6):452–457. doi:10.15690/vsp.v18i6.2065

Gabrusskaya TV, Panutina YaV, Revnova MO et al. Infantile hypophosphatasia: clinical case. *Current Pediatrics* 2019; 18(6):452–457. (in Russ.) doi: 10.15690/vsp.v18i6.2065

57. Родионова СС, Захарова ЕЮ, Буклемишев ЮВ и др. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы. *Остеопороз и остеопатии* 2015;18(2): 25–28. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015225-28>

Rodionova SS, Zakharova EYu, Buklemishev YuV et al. Hypophosphatasia in adults: clinical cases and literature review. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015; 18(2): 25–28. (in Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015225-28>

58. Храмова ЕБ, Левитина ЕВ, Романенко ЕС и др. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения. *Доктор.Ру* 2020;19(3):35–39. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39

Khramova EB, Levitina EV, Romanenko ES et al. Hypophosphatasia: how to suspect the disease in paediatric patients? Clinical observation. *Doctor.Ru* 2020;19(3):35–39. (in Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39

59. Гуркина ЕЮ, Воинова ВЮ, Кузенкова ЛМ и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. *РМЖ* 2021;2:42–48

Gurkina EYu, Voinova VYu, Kuzenkova LM et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. 2021;2:42–48. (in Russ.)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Prof. Leviashvili Zhanna Gavrilovna, Doctor of Medical Sciences 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Prof. Nadezhda Dmitrievna Savenkova, Doctor of Medical Sciences 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 20.09.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 20.09.2021

Accepted for publication: 03.11.2021