

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвили, В.Н. Барсукова, 2023
УДК 577.152.313-008.64-053.2-085 : 615.355

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-11-21

EDN: RCEIKU

КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ И ВАРИАНТЫ МУТАЦИЙ ГЕНА *ALPL* У ДЕТЕЙ С ГИПОФОСФАТАЗИЕЙ, ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ АСФОТАЗА АЛЬФА: ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Надежда Дмитриевна Савенкова¹✉, Жанна Гавриловна Левиашвили²,
Вера Николаевна Барсукова³

^{1,2} Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ нефрологическое отделение, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

² Jannalevi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5881-012>

³ barsukova-med@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-001-5412-1594>

РЕФЕРАТ

В статье представлены современные данные литературы о клинических фенотипах и вариантах мутаций гена *ALPL*, эффективности заместительной ферментной терапии асфотазой альфа у детей с гипофосфатазией (ГФФ). ГФФ – орфанная наследственная болезнь (ORPHA 436). В каталоге OMIM представлены следующие формы ГФФ: перинатальная (летальная), инфантильная; гипофосфатазия детского возраста; гипофосфатазия у взрослых; одонтогипофосфатазия. М.Е. Nunes (2023) рассматривает 7 форм ГФФ с учетом возраста и тяжести клинической манифестации. В результате международных молекулярно-генетических исследований получена фундаментальная информация о фенотипических особенностях манифестации и тяжести ГФФ у педиатрических пациентов в зависимости от вариантов мутаций гена *ALPL*. Молекулярно-генетическая диагностика и заместительная ферментная терапия асфотазой альфа в нашей стране гарантированы детям с ГФФ за счет средств Фонда «Круг Добра», учредитель фонда – Министерство здравоохранения Российской Федерации. В статье приведено клиническое наблюдение пробанда с гипофосфатазией, получающего асфотазу альфа.

Ключевые слова: гипофосфатазия, мутации гена *ALPL*, фенотипы, заместительная ферментная терапии, дети, взрослые

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Барсукова В.Н. Клинические фенотипы и варианты мутаций гена *ALPL* у детей с гипофосфатазией, заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаз альфа: данные литературы и клинического наблюдения. *Нефрология* 2023;27(4):11-21. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-11-21. EDN: RCEIKU

CLINICAL PHENOTYPES AND VARIANTS OF THE *ALPL* GENE MUTATIONS IN CHILDREN WITH HYPOPHOSPHATASIA, ENZYME REPLACEMENT THERAPY WITH ASFOTASE ALFA: LITERATURE AND CLINICAL CASE DATA

Nadezda D. Savenkova¹✉, Zhanna G. Leviashvili², Vera N. Barsukova³

^{1,2} Department of Faculty Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

³ Department of Nephrology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

¹ Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

² Jannalevi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5881-012>

³ barsukova-med@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-001-5412-1594>

ABSTRACT

The article presents current literature data on clinical phenotypes and variants of *ALPL* gene mutations, the effectiveness of enzyme replacement therapy with asfotase alfa in children with hypophosphatasia (HPP). HPP is inherited disease ORPHA (436). The OMIM catalog contains forms of HPP: perinatal (lethal), infantile; hypophosphatasia of childhood; hypophosphatasia in

adults; odontohypophosphatasia. M.E. Nunes (2023) considers 7 forms of HPP, taking into account the age and severity of the clinical manifestation. As a result of worldwide molecular genetic studies, fundamental information has been obtained on the phenotypic features of the manifestation and severity of HPP in pediatric patients, depending on the variants of the *ALPL* gene mutations. Molecular genetics diagnosis and enzyme replacement therapy with Asfotase alfa in our country are guaranteed for children with HPP at the expense of the «Krug Dobra Foundation», the founder of the foundation is the Ministry of Health of the Russian Federation. The article presents a clinical observation of a proband with hypophosphatasia receiving Asfotase alfa.

Keywords: hypophosphatasia, *ALPL* gene mutations, phenotypes, enzyme replacement therapy, children, adults

For citation: Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Barsukova V.N. Clinical phenotypes and variants of mutations of the *ALPL* gene in children with hypophosphatasia, enzyme replacement therapy with Asfotase alfa: literature and clinical case data. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):11-21. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-11-21. EDN: RCEIKU

ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) / Hypophosphatasia (HPP) вследствие мутаций гена *ALPL* (OMIM 171760), локализованного на хромосоме 1p36.12, кодирующего тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ЩФ), является орфанным синдромом (ORPHA436) с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется низкой активностью изофермента – тканенеспецифической ЩФ, нарушением минерализации костей и зубов [1–10].

Ген *ALPL* кодирует тканенеспецифическую ЩФ – изофермент, присутствующий преимущественно в костях, печени, почках, зубах. Тканенеспецифическая ЩФ функционирует как мембрано-связанная эктофосфатаза с натуральными субстратами: неорганическим пирофосфатом, пиридоксаль-5'-фосфатом и фосфоэтаноломином, играет ключевую роль в минерализации костей и зубов [4–10]. Тканенеспецифическая ЩФ участвует в гидролизе субстратов – неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата, фосфоэтаноломина и других, которые отвечают за синтез гидроксиапатита, минерализацию скелета, образование нейротрансмиттеров (нейромедиаторов) [3–11]. При ГФФ вследствие мутации гена *ALPL* низкая активность тканенеспецифической ЩФ приводит к накоплению трех основных метаболитов: неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата и фосфоэтаноломина [4–11]. В норме тканенеспецифическая ЩФ гидролизует пиридоксаль-5'-фосфат (основную циркулирующую форму витамина B_6) с высвобождением пиридоксали и неорганического фосфата в системный кровоток. Пиридоксаль проходит через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где вновь восстанавливается до пиридоксаль-5'-фосфата [4–11].

У пациентов с ГФФ, имеющих низкую активность ЩФ в крови, манифестирует клинический фенотип от тяжелой перинатальной (летальной) формы с мертворождением без минерализованных костей, со сниженной минерализацией грудной клетки, гипоплазией легких, дыхательной недо-

статочностью, витамин B_6 -зависимыми судорогами, рахитическими деформациями у новорожденных до легкой формы у взрослых с мышечно-скелетными болями, артропатиями, необъяснимыми травмами костными переломами, преждевременной потерей постоянных зубов [5, 10, 11].

Накопившийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат соединяется с аморфным фосфатом кальция с образованием кристаллов пирофосфата кальция, которые откладываются в суставах, формируя хондрокальциноз и псевдоподагру у взрослых [4–11].

В каталоге Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) представлены клинические фенотипы ГФФ вследствие мутации гена *ALPL* (таблица) [1].

В литературе принято рассматривать формы с учетом особенностей клинического фенотипа и возраста к манифестации ГФФ вследствие мутации гена *ALPL*: перинатальная тяжелая (летальная) и доброкачественная (от 22-й недели беременности или при рождении по 7-й день жизни); инфантильная (до 6 мес); детского возраста (от 6 мес до 18 лет); у взрослых (после 18 лет); одонтогипофосфатазия (дети и взрослые после 18 лет) [5–11].

М.Е. Nunes [5] выделяет 7 форм ГФФ с учетом возраста и тяжести клинической манифестации: перинатальная (тяжелая), перинатальная (доброкачественная); инфантильная; детского возраста (тяжелая), детского возраста (легкая/мягкая); у взрослых; одонтогипофосфатазия (табл. 1).

Таблица / Table

Клинические фенотипы гипофосфатазии по OMIM[1]

Clinical phenotypes hypophosphatasia by OMIM [1]

OMIM 241500: ГИПОФОСФАТАЗИЯ ИНФАНТИЛЬНАЯ/ГИПОФОСФАТАЗИЯ, ИНФАНТИЛЬНАЯ (ГИПОФОСФАТАЗИЯ, ПЕРИНАТАЛЬНАЯ, ЛЕТАЛЬНАЯ) LETHAL/ГИПОФОСФАТАЗИЯ, ПЕРИНАТАЛЬНАЯ, ЛЕТАЛЬНАЯ

OMIM 241510: ГИПОФОСФАТАЗИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА/ГИПОФОСФАТАЗИЯ, CHILDHOOD

OMIM 146300: ГИПОФОСФАТАЗИЯ У ВЗРОСЛЫХ/ГИПОФОСФАТАЗИЯ, ADULT

OMIM 146300: ОДОНТОГИПОФОСФАТАЗИЯ/ОДОНТОГИПОФОСФАТАЗИЯ

Перинатальная (летальная) гипофосфатазия наследуется по аутосомно-рецессивному типу [1,5–8]. Перинатальный период рассматривают от 22-й недели беременности по 7-й день после рождения ребенка. Перинатальную тяжелую (летальную) форму выявляют по УЗИ во внутриутробном периоде или у новорожденного. Беременность может закончиться мертворождением. В результате низкой активности ЩФ неорганический пирофосфат не расщепляется, поэтому его концентрация во внеклеточной жидкости значительно увеличивается, кристаллы гидроксиапатита не формируются, накопление неорганического пирофосфата ингибирует минерализацию костей. Новорожденные рождаются с выраженными гипоминерализацией скелета, позвоночника и грудной клетки, костными деформациями и укорочение конечностей, шпорами на большеберцовой кости, мембранозным черепом, краниосиностомом, переломами (внутриутробными), маленькой грудной клеткой, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, выраженной мышечной гипотонией, витамин B_6 -зависимыми судорогами, поражением зрительного нерва, гиперкальциемией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом. Гипоплазия легких с дыхательной недостаточностью (респираторный дистресс-синдром) у новорожденных требует интубации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1–9].

J. Vacchetta (2017) [9] у детей с ГФФ привел особенности развития почечного фенотипа, характеризующегося гиперкальциемией, кальциурией, нефрокальцинозом, почечной недостаточностью. Вследствие внеклеточного накопления неорганического пирофосфата и блокировки поступления минералов в скелет у детей с перинатальной (летальной) и инфантильной ГФФ возникают гиперкальциемия (при этом уровень паратиреоидного гормона снижается), кальциурия и нефрокальциноз с тубулоинтерстициальным компонентом. Мы считаем, что развитие острого повреждения почек у новорожденных с тяжелой перинатальной ГФФ обусловлено преренальными причинами: асфиксия, респираторный дистресс-синдром; ренальными – нефрокальциноз.

Витамин B_6 -зависимые судороги у детей с перинатальной и инфантильной ГФФ объясняют низкой активностью тканенеспецифической ЩФ, накоплением пиридоксаль-5'-фосфата, нарушением синтеза гидроксиапатита, дефицитом витамина B_6 , снижением синтеза гамма-аминомасляной кислоты [5–8]. M.P. Whyte et al. (2019) [6] по данным ретроспективного исследования заключают, что у детей с перинатальной или инфантильной ГФФ,

манифестирующей витамин B_6 -зависимыми судорогами, гипоминерализацией грудной клетки, респираторным дистресс-синдромом с дыхательной недостаточностью высокий риск летального исхода без применения ИВЛ и заместительной ферментной терапии.

Инфантильная гипофосфатазия наследуется по аутосомно-рецессивному типу [1, 5]. ГФФ манифестирует у детей до 6–12 мес деформациями нижних конечностей, сниженной минерализацией грудной клетки, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, мышечной гипотонией, кифосколиозом и краниосиностомом, обуславливающих повышение внутричерепного давления, задержку развития, и характеризуется тяжелым течением. У младенцев выявляют гиперкальциемию и гиперкальциурию, нефрокальциноз, реже гиперфосфатемию [5].

Как известно, пиридоксаль-5'-фосфат является циркулирующей формой витамина B_6 и повышается в плазме при ГФФ. M.P. Whyte et al. (2021) [8] сообщили о дефиците витамина B_6 с нормальным уровнем пиридоксаль-5'-фосфата в плазме у новорожденного мальчика с тяжелой перинатальной ГФФ, находящегося на грудном вскармливании, еще до начала терапии препаратом Асфотаза альфа. Дефицит B_6 был подтвержден низким уровнем 4-пиридоксовой кислоты. Его мать, предполагаемый носитель одной из двух его миссенс-мутаций гена *ALPL*, имела низкие активность ЩФ в сыворотке 50 ЕД/л (норма 140–130), уровни пиридоксаль-5'-фосфата в плазме – 9 мкг/л (норма 15–50) и 4-пиридоксовой кислоты – 3 мкг/л (норма 13–30). В грудном молоке у нее обнаружен дефицит витамина B_6 . С назначением витамина B_6 = у ребенка скорректирован уровень 4-пиридоксовой кислоты, а уровень пиридоксаль-5'-фосфата остался в нормальном диапазоне [8].

Перинатальная (доброкачественная) гипофосфатазия с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным наследованием характеризуется по УЗИ изменениями скелета с укорочением и деформацией нижних и верхних конечностей, нормальной минерализацией, с положительной динамикой к концу беременности. У новорожденных и грудных детей устанавливают рахитические деформации конечностей, грудной клетки, мышечную гипотонию, задержку роста. Перинатальная (доброкачественная) ГФФ имеет благоприятный прогноз для жизни [4–8].

Гипофосфатазия детского возраста Клинические признаки ГФФ детского возраста у новорожденных часто отсутствуют. Тяжелая форма ГФФ с аутосомно-рецессивным или аутосомно-

доминантным наследованием проявляется у детей от 12 мес до 18 лет рахитическими деформациями скелета и низким ростом, задержкой сроков к началу самостоятельной ходьбы, «утиной» походкой, болями в костях и суставах, преждевременной потерей молочных зубов, начинающейся с резцов. У детей с этой формой ГФФ повторяются метафизарные и диафизарные переломы костей, которые не обусловлены травмой [4–10]. Легкая/мягкая форма ГФФ у детей с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом манифестирует сниженной для возраста минеральной плотностью и необъяснимыми травмой переломами костей, низкорослостью, преждевременной потерей молочных зубов (резцов), отсутствием эмали и цемента корня зуба, отсутствием болей в суставах и костях. Прогноз для жизни при этой форме ГФФ относительно благоприятный [5].

Неврологические проявления при всех формах ГФФ у детей характеризуются витамин B_6 -зависимыми судорогами, энцефалопатией, краниосиностомозом, приводящим к внутричерепной гипертензии, умственной отсталостью, глухотой. Глухота при перинатальной форме ГФФ у детей бывает кондуктивной и невросенсорной [12]. E.I. Pierpont et al. (2021) [13] выявили значимые поведенческие проблемы здоровья в 67% у 30 детей с ГФФ, из них 15 детей – с более тяжелым фенотипом, получающих терапию препаратом Асфотаза альфа, и 15 детей – с менее тяжелым фенотипом без лечения. Поведенческие проявления включали нарушение сна, дефицит внимания и гиперактивность, тревогу, были связаны со снижением физического и психосоциального качества жизни у детей.

Гипофосфатазия у взрослых с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования у взрослых пациентов отличается фенотипом от других форм, манифестирует двумя диагностически значимыми симптомами: частыми переломами костей (из-за остеопении и остеопороза) и патологией суставов (хондрокальциноз, псевдоподагра, артропатии). У пациентов диагностируют низкий рост, укорочение, искривление длинных трубчатых костей, нарушение походки. Характерны повторяющиеся переломы костей стопы и голени с отсроченным сращением, переломы диафиза бедренной кости, псевдоартроз. Многократные, плохо заживающие переломы костей требуют хирургического вмешательства. К другим осложнениям со стороны опорно-двигательного аппарата относятся боль в бедре и тазобедренном суставе, приводящая к нарушению трудоспособности, диффузные околосуставные обызвествления и слабость мышц, укорочение и

искривление длинных трубчатых костей, нарушения походки, низкорослость.

Для взрослых пациентов характерны нарушения эмали и дентина, кариес, расшатывание зубов и преждевременная потеря постоянных зубов. Остеопения и остеопороз, переломы, хондрокальциноз, псевдоподагра, артропатии отличают гипофосфатазию от одонтогипофосфатазии у взрослых, снижают качество жизни [1, 5, 10].

Одонтогипофосфатазия с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом манифестирует у пациентов детского и взрослого возраста преждевременной потерей молочных зубов, начинающейся с резцов, и постоянных зубов с интактными, неповрежденными корнями, нарушением эмали, дентина (изменение цвета), дефектами пародонта (гингивит, подвижность зубов), нарушением формирования зубов, патологическим прикусом, но без костных деформаций и переломов [1, 5, 10].

Диагноз ГФФ устанавливают у пробанда на основании оцененный в 3 анализах низкой активности ЩФ в сыворотке крови (в сравнении с нормальной активностью по возрасту и полу); клинического фенотипа; идентификации мутации гена *ALPL* при молекулярно-генетическом исследовании [1, 3, 5, 14].

Результаты анализов показывают у детей повышение пиридоксаль-5'-фосфата в крови, фосфотаноламина и пролина в моче, гиперкальциурию, гиперкальциемию, низкий уровень витамина B_6 , нормальный паратиреоидного гормона и $25(OH)2D_3$, $1,25(OH)2D_3$ в крови [1, 3, 5]. Визуализирующие методы исследований (ультразвукового, рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, денситометрии), выявляют у детей и взрослых с ГФФ снижение минеральной плотности костей, остеомалицию, остеопороз, рахитические изменения скелета, деформацию нижних конечностей, «языки пламени» в метафизах, хондрокальциноз, костные переломы и псевдопереломы [1, 3, 5].

Молекулярно-генетическое исследование пробанда идентифицирует биаллельные варианты мутации гена *ALPL*, гомозиготные или сложные гетерозиготные варианты с доминантно-негативным эффектом [1, 2, 5, 14]. Патогенные варианты (миссенс, сплайс-соединения, нонсенс-варианты, микроделеции/дупликации и др.) мутаций гена *ALPL* распределены по 12 эксонам [5, 14].

Типы наследования ГФФ Аутосомно-рецессивным типом наследования ГФФ считают, если оба родителя гетерозиготные по патогенному варианту мутации гена *ALPL*, каждый sibс боль-

ного пробанда имеет 25 % шанс наследовать биаллельные патогенные варианты и быть пораженным, 50 % шанс быть гетерозиготным и 25 % шанс не наследовать ни один из семейных патогенных вариантов [5]. Аутосомно-доминантный тип наследования ГФФ устанавливается у пробандов, которые унаследовали гетерозиготный патогенный вариант мутации гена *ALPL* с доминантно-негативным эффектом от родителей, которые имеют или не имеют клинических проявлений. Потомство пробанда с аутосомно-доминантным типом наследования ГФФ имеет 50 % шанс унаследовать патогенный вариант [5].

Характеристики клинического фенотипа и вариантов мутаций гена *ALPL* у детей с ГФФ

Варианты мутации гена *ALPL* обуславливают особенности манифестации клинического фенотипа и диагностики ГФФ у детей [1, 5, 14–17].

W. Högler et al. (2019) [15] за период 2015–2017 годы из 11 стран зарегистрировали 269 пациентов с ГФФ, из них 121 (45,0 %) – детского возраста и 148 (55,0 %) – взрослого возраста. У детей с ГФФ средний (минимальный и максимальный) возраст при первом зарегистрированном проявлении составлял 7,2 мес (–2,3 мес, 16,0 лет), а возраст к моменту установления диагноза – 20,4 мес (–0,2 мес, 16,0 лет). У взрослых пациентов с ГФФ средний (минимальный и максимальный) возраст к моменту регистрации манифестации составлял 37,6 года (0,2 года, 75,2 года), а возраст к моменту установления диагноза – 47,5 лет (0,2 года, 75,2 года). Установлены преждевременная потеря молочных зубов в 48,2 %, деформация костей в 32,5 % и задержка развития в 26,7 % (чаще у детей), боли в костях в 74,5 % случаев. Авторы заключают, поздняя диагностика у педиатрических и взрослых пациентов отражает ограниченную осведомленность о ГФФ.

M. Vogt et al. (2020) [16] по результатам ретроспективного исследования 50 детей с ГФФ перинатальной (8 %), инфантильной (34 %) и детского возраста (58 %) показали медиану возраста манифестации, которая составила 3,5 мес (min 0–max 107), медиану возраста к моменту установления диагноза 13 мес (min 0–max 103). Из 50 детей у 48 идентифицирована мутация гена *ALPL*, у 2 с перинатальной формой констатирован летальный исход.

M. Liu et al. (2021) [17] описали 33 случая ГФФ, включающие 2 случая перинатальной формы с летальным исходом, 10 – инфантильной и 10 – детского возраста, 11 – одонтогипофосфатазии. Соотношение мальчиков и девочек составляло 24:9. Средний возраст детей на момент на-

чала заболевания составил 0,69 года (варьировал от 2 ч после рождения до 14 лет), в то время как средний возраст на момент постановки клинического диагноза составил 3,87 года (варьировал от 2 ч после рождения до 19 лет). Уровни ЩФ в сыворотке крови оказались достоверно снижены у детей с перинатальной (летальной), инфантильной формой в сравнении с легкими формами ГФФ детского возраста и одонтогипофосфатазией; уровни фосфата не отличались, уровни кальция повышены, наоборот, уровни циркулирующего паратиреоидного гормона снижены у пациентов с перинатальной (летальной) и инфантильной ГФФ в сравнении с легкими формами ГФФ детского возраста и одонтогипофосфатазией. Генетический анализ выявил 40 мутаций гена *ALPL* в 31 случае, включая 28 миссенс-мутаций, 9 со сдвигом рамки, 2 сплайс-соединения и 1 регуляторную мутацию. Авторами обнаружено 5 новых мутаций гена *ALPL* (стр.Arg138GlyfsTer27, стр. Leu511Profs*272); (p.Ala176Val, p.Phe268Leu); (c.297+5G>A). Сложные гетерозиготные мутации гена *ALPL* составили 80,6 % от всех вариантов с большинством мутаций в экзонах 3, 5, 7, 10.

O.S. Glotov et al. (2022) [18] представили характеристику фенотипа и генотипа ГФФ у педиатрических пациентов в российской популяции. Авторами у 225 детей выявлено гетерозиготное носительство причинных вариантов гена *ALPL*. Всего у 27 детей выявлено 2 варианта мутации. В этой группе у 27 детей идентифицировано 28 вариантов мутаций гена *ALPL*, из которых 75,0 % – миссенс, 17,9 % – сдвиг рамки считывания, 3,6 % – варианты сплайсинга и 3,6 % – дубликации. В 39,3 % (11/28) варианты мутации гена оценены патогенными, при этом 2/28 варианта, как вероятно, патогенные, 15/28 с неизвестным клиническим значением. Распространенными вариантами мутаций гена являлись c.571G>A (p.Glu191Lys) и c.1171del (Arg391Valfs*12) с частотой 48,2 (13/28) и 11 % (3/28) соответственно. Установлено, что частота нонсенс-вариантов мутации гена *ALPL* достоверно выше у больных с перинатальной формой по сравнению с инфантильной и детской формами ГФФ. Количество гомозигот у больных с перинатальной формой достоверно превышало частоту этих генотипов у детей с инфантильной и детской формами. При перинатальной ГФФ у детей остаточная активность ЩФ оказалась достоверно ниже по сравнению с инфантильной и детской формами. Авторы сделали заключение, у пациентов с гетерозиготным и компаунд-гетерозиготным генотипами, в основном миссенс-вариантами мутаций *ALPL*, выше остаточная активность тканенеспецифиче-

ской ЩФ по сравнению с гомозиготными пациентами-носителями нонсенс-вариантов (делеции и дупликации), сплайс-соединения. Авторами установлены различия остаточной активности ЩФ в зависимости от варианта мутации гена *ALPL* [18].

По данным N. Su et al. (2021) [19], у 5 детей – пробандов с ГФФ выявлены варианты мутаций гена *ALPL*: 1) с.346G>A (p.A116T); 2) с.346G>A (p.A116T)/ делеции от с.1097 до с.1099 CCT (p.T366_S367deli); 3) вставка G от с.1014 до с.1015 (p.H338fs)/с.1446C>A (p.H482Q); 4) с.920C>T (p.R307L); 5) с.883A>G (p.M295V). Обнаружено 3 новых из 6 вариантов мутаций гена *ALPL*.

D.R. Tilden et al. (2020) [20] идентифицировали из 37 пациентов с ГФФ 2 редких варианта мутаций гена *ALPL*: у 20 – p.D294A; у 17 – p.T273M.

S. Wiebe et al. (2021) [7] выявили у детей с инфантильной ГФФ ассоциацию витамин B₆-зависимых судорог с новыми миссенс-вариантами мутации гена *ALPL* (с.677T > C, p.M226T; с.1112C > T, p.T371I).

L. Martins et al. (2022) [21] установили у пробанда с ГФФ детского возраста с аутосомно-рецессивным типом наследования новую комбинацию гетерозиготных мутаций гена *ALPL* миссенс-вариантов p.Ala33Val и p.Asn47His с фенотипом рахита и одонтогипофосфатазии.

L. Martins et al. (2023) [22] обнаружили новую мутацию гена *ALPL* (NM_000478.6:с.768G>A; W[TGG]>*[TGA]) у 36-летней женщины с ГФФ взрослых с фенотипом болей в спине, спонтанных переломов позвоночника, низкой минеральной плотностью костей и потерей постоянных зубов.

J. Jiang et al. (2023) [23] описали у пробанда – мальчика 4 лет с преждевременной потерей молочных зубов фенотип одонтогипофосфатазии и новой комбинации 2 гетерозиготных вариантов мутации гена *ALPL*: с.346G>A (p.Ala116Thr) был унаследован от отца, а с.1563C>G (p.Ser521Arg) от матери. Сибс пробанда – девочка 8 лет, не имеющая никаких симптомов, оказалась гетерозиготным носителем варианта с.346G>A (p.Ala116Thr) *ALPL*. Авторы считают, что вариант мутации с.346G>A является патогенным у пробанда с одонто-фенотипом ГФФ.

X. Mao et al. (2019) [24] при исследовании 4 детей с ГФФ летальной (1), детского возраста (2) и одонтогипофосфатазии (1) идентифицировали 6 вариантов мутации *ALPL*, пять миссенс-мутаций и одну мутацию со сдвигом рамки (с.359G > C: p.G120A и с.1017dupG: p.H340AfsX3), из них 2 новые (с.359G > C в экзоне 5 и с.1017dupG в экзоне 10). У новорожденного с перинатальной формой, манифестирующей респираторным

дистресс-синдромом, низкими минерализацией скелета и активностью ЩФ, обнаружена патогенная гомозиготная (с.359G>C) мутация *ALPL*, ассоциированная с тяжелой формой.

Всемирные молекулярно-генетические исследования представили информацию о более 400 вариантах мутаций гена *ALPL*, обуславливающих широкую вариабельность фенотипической манифестации и тяжести ГФФ у новорожденных, детей и подростков [14–24]. Описание идентифицированных известных, новых и редких вариантов мутаций гена *ALPL* при фенотипических формах ГФФ у детей и взрослых, безусловно, обогатит мировую базу данных.

Заместительная ферментная терапия ГФФ препаратом Асфотазой альфа/Asfotase alfa (человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы) научно обоснована у педиатрических пациентов с ГФФ вследствие мутации гена *ALPL* [3, 5, 25–27]. Асфотаза альфа – рекомбинантный белок тканенеспецифической ЩФ человека с тропностью к костной ткани, предназначенный для замещения низкой ферментативной активности. Асфотаза альфа включает каталитический домен ЩФ, участок иммуноглобулина IgG человека и минералосвязывающий дека-аспартат, направляющий фермент в костную ткань [3, 5, 25–27].

Препарат Асфотаза альфа применяется с 2015 года для лечения ГФФ у педиатрических пациентов в 40 странах. С 2021 года за счет средств учрежденного Министерством здравоохранения Российской Федерации Фонда «Круг Добра», председатель правления фонда – протоиерей Александр Ткаченко, осуществляется лечение больных детей с ГФФ. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями препарат, выпускаемый в одноразовых флаконах в дозировках: 40 мг в 1 мл, 100 мг в 1 мл, вводится новорожденным и грудным детям, подросткам с ГФФ подкожно 6 раз в неделю из расчета 1 мг/кг или 2 мг/кг 3 раза в неделю. Препарат можно вводить подкожно в плечо, бедро или живот [3, 5, 25–27].

Исследования эффективности заместительной ферментной терапии

M.P. Whyte (2017) [26] отметил безопасность и эффективность заместительной энзимотерапии Асфотазой альфа у новорожденных, младенцев и детей с тяжелым течением ГФФ, указав на ряд проблем, связанных с диагностикой, прогнозированием течения и обеспечением лечения.

H. Rougier et al. (2018) [27] описали доношенного новорожденного мальчика (масса тела 2770,

длина 46,8 см), у которого диагностирована перинатальная тяжелая ГФФ с низкой минерализацией костей грудной клетки и тяжелой легочной гипоплазией, дыхательной недостаточностью, что потребовало трахеостомии и инвазивной вентиляции в течение 8 мес. Начатая у новорожденного с ГФФ терапия Асфотазой альфа дала эффект. Ребенка отключили от ИВЛ в возрасте 41 нед. В катамнезе 30 мес у ребенка в результате терапии отмечено улучшение респираторного статуса, однако, гиперкальциемия, краниосиностоз, нефрокальциноз, мышечная гипотония и белково-энергетическая недостаточность, связанные с тяжелой формой, сохранялись.

М.Р. Whyte et al. (2019) [28] у 9 детей в возрасте 3 лет и менее с тяжелой перинатальной и детской ГФФ представили результаты оценки эффективности лечения препаратом Асфотаз альфа (1 мг/кг три раза в неделю подкожно, при необходимости довели дозу до 3 мг/кг три раза в неделю). Из 11 пациентов 9 получали Асфотаз альфа длительностью не менее 6 лет и завершили исследование, а четверо получали лечение более 7 лет. Ни один пациент, завершивший исследование, не нуждался в респираторной поддержке после 4-го года лечения Асфотазой альфа. Нежелательные эффекты, связанные с терапией препаратом Асфотаз альфа, выявлены у пациентов в 27% (умеренные кожные реакции в месте инъекции, ухудшение уже имеющегося краниосиностоза). У пациентов с перинатальной и инфантильной ГФФ, получавших препарат Асфотаз альфа в течение 7 лет, наблюдалось раннее устойчивое улучшение минерализации скелета. В результате лечения препаратом Асфотаз альфа у детей отмечено повышение роста, улучшение дыхательной, когнитивной и двигательной функции.

С.Е. Hofmann (2019) [29] у 69 детей [средний возраст: 16,0 (от 0,02 до 72) мес] с тяжелой ГФФ проводили терапию Асфотазой альфа 2 мг/кг три раза в неделю или 1 мг/кг шесть раз в неделю подкожно. Оценка показателей эффективности: рентгенографическая картина изменений костей [от -3 (тяжелое ухудшение) до +3 (полное/почти полное заживление)], респираторный статус, рост и безопасность. Авторы констатировали в течение лечения 2,3 года (от 0,02 до 5,8 года) значительное улучшение рентгенологических показателей на 6-м месяце [+2,0 (-1,7, +3,0)]; на 1-м году [+2,0 (-2,3, +3,0)] и на последней оценке у всех [+2,3 (-2,7, +3,0); $p < 0,0001$]. Из 24 детей с ГФФ, находившихся на респираторной поддержке, 11 (46%) больше не требовалась, у всех отмечено увеличение показателей роста/массы тела. Летальный

исход констатирован у 9 (13%) детей. Нежелательный эффект терапии проявлялся лихорадкой. Лечение препаратом Асфотаз альфа оказалось эффективным у 50 (72%) из 69 пациентов, без эффекта – у 19 (28%) с тяжелой формой ГФФ.

Y. Sugiyama et al. (2022) [30] показали результаты лечения Асфотазой альфа из 10 у 9 пациентов с ГФФ, средний возраст – 11,0 лет (7,6–12,5 лет), из них 6 мальчиков. У 10 детей диагностированы перинатальная тяжелая с дыхательной недостаточностью (1) и доброкачественная (2), мягкая детская (7) формы ГФФ с низкой активностью ЩФ в сыворотке крови. У 10 у детей выявлены боли в костях (5), низкорослость, рахит (5), преждевременное выпадение молочных зубов (3), двусторонний нефрокальциноз (2). Генетический анализ обнаружил варианты мутаций гена *ALPL* у одного из 10 детей с.613G>A (p.Ala205Thr) и с.1559delT (p.Leu520fs); у одного с.984_986delCTT (p.Phe327del); у одного с.526G>A (p.Ala176Thr) и с.920C>T (p.Pro307Leu); у пяти с.1559delT (p.Leu520fs); у двоих с нефрокальцинозом: с.979T>C (p.Phe327Leu) и с.1559delT (p.Leu520fs); с.568_570delAAC (p.Asn190del) и с.979T>C (p.Phe327Leu), соответственно, у восьми – выявлена компаундная гетерозиготность. В результате лечения у 9 детей с ГФФ отмечено улучшение ростовых и рентгенологических показателей, результатов теста с 6-минутной ходьбой, у одного – исчезновение кальцификатов почек. Авторы обосновывают терапию Асфотазой Альфа как при тяжелых, так и легких формах ГФФ у детей.

T. Akiyama et al. (2018) [31] исследовали сывороточные уровни пиридоксаль-5'-фосфата, пиридоксаль, 4-пиридоксовой кислоты в качестве диагностического маркера и индикатора эффективности заместительной ферментной терапии у 20 пациентов с ГФФ. До лечения концентрация пиридоксаль-5'-фосфата, соотношение пиридоксаль-5'-фосфата и пиридоксаль были повышены. В результате терапии Асфотазой альфа отмечено снижение концентрации пиридоксаль-5'-фосфата и соотношения пиридоксаль-5'-фосфата и пиридоксаль в крови, а концентрация фосфоэтанолamina в моче не возвращалась к нормальному уровню у большинства пациентов.

S.A. Bowden, B.H. Adler (2018) [32] описали результат терапии Асфотазой альфа, начатой у 15-летнего мальчика с тяжелой детской ГФФ. Манифестация ГФФ – в возрасте 2 года с костных болей, переломов нижних конечностей и преждевременной потерей зубов. Выявлены низкая активность ЩФ, повышенный уровень пиридоксаль-5'-фосфата в сыворотке и фосфоэтанолamina в моче.

Ребенок перенес 16 ортопедических операций, ходил с тростью. Терапия Асфотазой альфа 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю дала эффект: уже через 3 мес самостоятельно стал ходить без трости, исчезли костные боли, через 12 мес скорость роста составила 9,5 см/год, улучшились рентгенологические данные и качество жизни.

R.J. Schroth et al. (2021) [33] привели особенности развития и потери молочных/постоянных зубов у 11 детей (7 девочек, 4 мальчика) в возрасте до 5 лет с инфантильной ГФФ, включенных в открытое клиническое исследование эффективности терапии Асфотазой альфа. 5 детей, получающих терапию с младенческого возраста (средний возраст – $3,0 \pm 2,3$ мес), потеряли значительно меньше зубов, чем 6 детей дошкольного возраста (средний возраст – $52,5 \pm 11,3$ мес), которые начали получать терапию Асфотазой альфа. Авторы считают, что потери молочных/постоянных зубов у детей с инфантильной формой ГФФ можно предотвратить при рано начатом лечении Асфотазой альфа.

Длительная терапия Асфотазой альфа детей с перинатальной, инфантильной и детской формами ГФФ улучшает легочную функцию, гомеостаз кальция и минерализацию скелета, уменьшает рахитические проявления, увеличивает показатели роста, двигательную активность, улучшает качество жизни [3, 5, 25–34].

В течение 5 лет наблюдения P.S. Kishnani et al. (2019) [34] показана эффективность и безопасность терапии Асфотазой альфа у подростков с педиатрическим дебютом и взрослых пациентов (13–66 лет) с ГФФ. Лечение Асфотазой альфа привело к нормализации уровней тканенеспецифической ЩФ, улучшению общей двигательной функции, мышечной силы, снижению функциональной нетрудоспособности.

Приведенные данные литературы свидетельствуют о эффективности лечения Асфотазой альфа легких и тяжелых всех форм ГФФ у новорожденных и детей, подростков и взрослых с манифестацией характерного фенотипа в детском возрасте [26–34]. Рекомендации по контролю лечения препаратом Асфотазой альфа у пациентов с ГФФ представлены в публикациях [3, 5, 25–34]. Дифференциальную диагностику ГФФ проводят с заболеваниями, сопровождающимися низким уровнем активности ЩФ [35, 36].

В отечественной литературе приведены особенности клинического фенотипа у детей с ГФФ вследствие мутации гена *ALPL*, получающих и не получающих заместительную ферментную терапию препаратом Асфотазой альфа [36–40].

Показания к заместительной ферментной терапии у детей с ГФФ

Анализ литературы показал, терапия препаратом Асфотазой альфа обоснована при всех формах и вариантах тяжести ГФФ у детей.

Терапия препаратом Асфотазой альфа назначается новорожденным и грудным детям с мутацией гена *ALPL* с фенотипом перинатальной (тяжелой) и инфантильной ГФФ ($V_{\text{д}}$ -зависимые судороги, гипоминерализация скелета, костей грудной клетки, гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, рахитические деформации) [3, 5, 25–34].

При тяжелой детской форме ГФФ терапия препаратом Асфотазой альфа обоснована педиатрическим пациентам с задержкой сроков к началу самостоятельной ходьбы, рахитическими деформациями скелета и низким ростом, нарушением походки, болями в костях и суставах, сниженной для возраста минерализацией скелета, не обусловленными травмой переломами костей, преждевременной потерей молочных (резцов) и постоянных зубов [5, 25–34]. Терапия препаратом Асфотазой альфа проводится при тяжелых и легких формах ГФФ у детей [30].

Пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебютом в перинатальный период, детском возрасте показано проведение ферментной заместительной терапии Асфотазой альфа [3]. Терапия Асфотазой альфа обоснована подросткам и взрослым пациентам с манифестацией ГФФ в детском возрасте [33, 34, 37].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пробанд – мальчик в 1 год 6 мес поступил в нефрологическое отделение клиники университета с диагнозом гипофосфатемический рахит. Жалобы матери при поступлении на О-образную деформацию нижних конечностей, «утиную походку» у ребенка. Из анамнеза установлено, что ребенок от 2-го брака (рис. 1), 3-й беременности, 2-х родов путем кесарева сечения, масса тела при рождении 3380, длина 52 см. Период новорожденности и грудного возраста протекал без особенностей. Грудное вскармливание – с рождения до 1 года 6 мес. Прорезывание временных молочных зубов с 7 мес. Вакцинация проведена согласно календарю прививок. Сибс пробанда – девочка от 1-го брака, в возрасте 11 лет рост 134 см, масса тела 27 кг, активность ЩФ в крови 208 ЕД/мл. Девочка занимается гимнастикой. У матери пробанда с раннего возраста выявлены рахитическая О-образная деформация правой нижней конечности, грудной клетки, низкорослость, установлен диагноз гипофосфатемический рахит, ей в возрасте от 8 до 13

лет проведены поэтапно 5 хирургических ортопедических операций. У матери пробанда установлены рост 125 см, масса тела 35 кг, Х-образная деформация нижних конечностей, низкая активность ЩФ 46–47 ЕД/л. Гипофосфатемии и гипокальциемии не выявлено. Фрагмент родословной семьи пробанда представлен на рисунке.

Анамнез заболевания: пробанд в 1 год начал самостоятельно ходить, через несколько месяцев родители отметили О-образную деформацию нижних конечностей. При обследовании в отделении по месту жительства установлена варусная деформация нижних конечностей. Проводилась терапия холекальциферолом по 3.000 МЕ/сут.

В 1 год 6 мес поступил в отделение нефрологии клиники с диагнозом направления гипофосфатемический рахит. У пробанда в возрасте 1 года 6 мес снижены – рост 75 см, масса тела 11 кг. У пробанда при клинко-рентгенологическом исследовании диагностированы рахитические изменения, двусторонняя варусно-торсионная деформация бедра и голени, двусторонняя соха vara, гипоплазия надколенника справа. Ортопедом предположена эпифизарная дисплазия. Ребенок самостоятельно сидел, ходил и бегал. Патологии молочных зубов не выявлено. У ребенка в 1 год 6 мес обнаружена низкая активность ЩФ трижды (46–49 ЕД/л) при отсутствии гипофосфатемии, фосфатурии, гипокальциемии, гиперкальциурии, нефрокальциноза. В сыворотке крови уровни кальция – 2,51–2,5 ммоль/л, фосфора – 1,72–1,86 ммоль/л, 25(OH)D₃ – 79 нг/мл, паратиреоидного гормона – 10,3 пг/мл. По особенностям фенотипа (рахитические изменения после 1 года, низкая активность ЩФ) у ребенка обоснован диагноз гипофосфатазия детского возраста (доброкачественная), а диагноз гипофосфатемический рахит, с которым ранее наблюдался ребенок, был снят и верифицирован в связи с обнаружением мутации гена *ALPL*. При проведении молекулярно-генетического исследования методом секвенирования по Сэнгеру, по горячей линии в Медико-генетическом центре (Москва), идентифицирован патогенный вариант гетерозиготной мутации в 8-м экзоне гена *ALPL* c.815G>T (chr1:21896820G>T; NM_000478.6;rs781272386), приводящий к аминокислотному варианту p.r 272I.

Пациенту в 1 год 8 мес установлен диагноз клинический, основной: гипофосфатазия детского возраста вследствие мутации гена *ALPL* c.815G>T (chr1:21896820 G>T; NM_000478.6;rs781272386). Ребенку обоснована заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа, которую он получает более

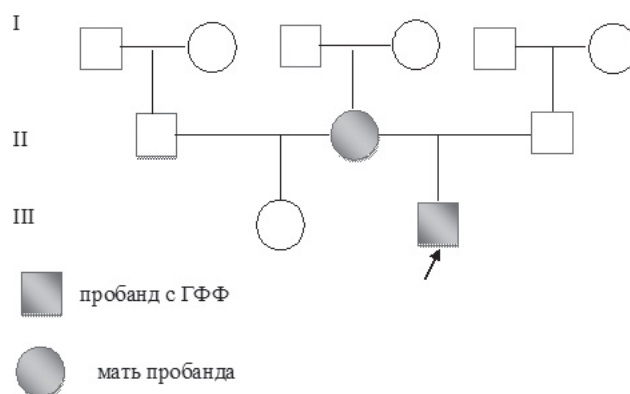


Рисунок. Родословная семьи пробанда с гипофосфатазией вследствие мутации гена *ALPL*.

Figure. Pedigree of the proband with hypophosphatasia due to mutation of the *ALPL* gene.

8 мес. В результате лечения отмечены повышение двигательной активности, прибавка роста 81 см (+6 см) и массы тела 13 кг (+2 кг).

В связи с тем, что у пробанда идентифицирован патогенный вариант мутации гена *ALPL*, а у матери пробанда, наблюдавшейся в детстве с диагнозом гипофосфатемический рахит и перенесшей 5 ортопедических операций, выявлены низкорослость и низкая активность ЩФ в сыворотке крови, поэтому с целью верификации диагноза матери и сибсу пробанда проводится молекулярно-генетическое исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали пробанда с ГФФ детского возраста вследствие гетерозиготной мутации гена *ALPL* с клинической манифестацией рахита после 1 года. Обнаружен ранее описанный патогенный вариант мутации.

По данным портала «HPP GENE VARIANT REGISTRATION PORTAL» [14], этот вариант мутации в 8-м экзоне гена *ALPL* является патогенным. О.С. Готовым и соавт. (2022) [18] представлены характеристика фенотипа и генотипа ГФФ у педиатрических пациентов в российской популяции, наиболее распространенные варианты мутации гена *ALPL* c.571G>A (p.Glu191Lys) и c.1171del (Arg391Valfs12). Внутрисемейная гетерогенность клинического фенотипа ГФФ обусловлена различными гомозиготными и гетерозиготными вариантами мутаций в 12 экзонах гена *ALPL* [5, 14–25].

Особенностью семейного случая является то, что у пробанда и матери были выявлены в раннем детском возрасте идентичные рахитические деформации нижних конечностей, но снижение активности ЩФ зарегистрировано у ребенка в возрасте 1 года 6 лет, а у матери только в 35 лет. Диагноз ГФФ вследствие мутации гена *ALPL* пробанду установлен в 1 год 8 мес по результатам

молекулярно-генетического исследования, проводится заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные литературы свидетельствуют, что в результате всемирных молекулярно-генетических исследований получены новые данные о фенотипических особенностях манифестации и тяжести течения орфанной болезни ГФФ в зависимости от вариантов мутаций гена *ALPL* у педиатрических пациентов. Доказана безопасность и эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей с перинатальной (летальной, доброкачественной), инфантильной детского возраста и одонтоформами ГФФ.

Препарат Асфотаза альфа нашел широкое применение для лечения ГФФ у педиатрических пациентов с 2015 года. В нашей стране молекулярно-генетическая диагностика и заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа осуществляются детям с ГФФ с 2021 года за счет средств Фонда «Круг Добра», учредитель фонда – Министерство здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. OMIM/[https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=hypophosphatasia+\(ссылка активна 01.08. 2023\)](https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=hypophosphatasia+(ссылка активна 01.08. 2023))
2. Hypophosphatasie ©Orphanet 2023 [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=162&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=436&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple \(ссылка активна 01.08. 2023\)](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=162&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=436&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple (ссылка активна 01.08. 2023))
3. Клинические рекомендации: Гипофосфатазия. 2023 (ссылка активна 01.08. 2023)
4. Clinical recommendations: Hypophosphatasia. 2023 [https://ск.minzdrav.gov.ru/recommend/770_1 \(link is active 01.08. 2023\)](https://ск.minzdrav.gov.ru/recommend/770_1 (link is active 01.08. 2023))
5. 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: 229–39. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.02.
6. Nunes ME. Hypophosphatasia. 2007. Nov 20 [Updated 2023. Mar30]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *Gene Reviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993–2023. PMID: 20301329 Available from: <https://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK1150/>
7. 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.
8. 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. *Bone* 2007;40(6): 1655–1661. doi: 10.1016/j.bone.2007.01.020
9. 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
10. Bacchetta J. Renal impairment in hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017;24:5S93-5S95. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30023-X
11. Reis FS, Lazaretti-Castro M. Hypophosphatasia: from birth to adulthood. *Arch Endocrinol Metab* 2023;25;67(5):e000626. doi: 10.20945/2359-3997000000626. PMID: 37249457
12. Fenn JS, Lorde N, Ward JM, Borovickova I. Hypophosphatasia. *J Clin Pathol* 2021;74(10):635–640. doi:10.1136/jclinpath-2021-207426. PMID:33931563
13. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem*. 2015;76:309–322. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_14. PMID: 26219717
14. 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
15. HPP GENE VARIANT REGISTRATION PORTAL: The aim of this study is to reclassify VUS into either pathogenic or benign *ALPL* variants, establish and maintain a publicly accessible HPP gene variant database. <https://alplmutationdatabase.JKU.at/ July 07, 2023>
16. 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/s12891-0192420
17. 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
18. Liu M, Liu M, Liang X, Wu D, Li W, Su C, Cao B, Chen J, Gong C. Clinical and genetic characteristics of hypophosphatasia in Chinese children. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):159. doi: 10.1186/s13023-021-01798-1
19. Glotov OS, Savostyanov KV, Nagornova TS, Chernov AN, Fedyakov MA, Raspopova AN, Krasnoukhov KN, Danilov LG, Moiseeva NV, Kalinin RS, Tsai VV, Eismont YA, Voinova VY, Vitebskaya AV, Gurkina EY, Kuzenkova LM, Sosnina IB, Pushkov AA, Zhanin IS, Zakharova EY. Clinical and Genetic Characteristics of Pediatric Patients with hypophosphatasia in the Russian Population. *Int J Mol Sci* 2022;23(21):12976. doi: 10.3390/ijms232112976
20. Su N, Zhu M, Cheng X, Xu K, Kocijan R, Zhang H. Six *ALPL* gene variants in five children with hypophosphatasia. *Ann Transl Med* 2021;9(10):888. doi: 10.21037/atm-21-2096
21. 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;4(8):bvaa 084. doi: 10.1210/jendso/bvaa084
22. Martins L, Lessa LGF, Ali TM, Lazar M, Kim CA, Kantovitz KR, Santamaria MP, Araújo CF, Ramos CJ, Foster BL, Franco JFS, Bertola D, Nociti FH Jr. Childhood Hypophosphatasia Associated with a Novel Biallelic *ALPL* Variant at the TNSALP Dimer Interface. *Int J Mol Sci* 2022; 24(1):282. doi: 10.3390/ijms24010282
23. Martins L, Dos Santos EL, de Almeida AB, Machado RA, Lyrio AM et al. A novel de novo heterozygous *ALPL* nonsense mutation associated with adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int* 2020;31(11):2251–2257. doi: 10.1007/s00198-020-05490-1
24. Jiang J, Li H, Kong H, Zeng X, Gou L, Xu J.J. Odontohypophosphatasia caused by a novel combination of two heterozygous variants: a case report. *Clin Pediatr Dent* 2023;47(4):111–115. doi: 10.22514/jocpd.2023.041. PMID: 37408354
25. 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
26. Bianchi ML, Vai S. Alkaline Phosphatase Replacement Therapy. *Adv Exp Med Biol* 2019;1148:201–232. doi:10.1007/978-981-13-7709-9_10. PMID: 3148250
27. 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
28. Rougier H., Desrumaux A, Bouchon N, Wroblewski I, Pin I, Nugues F, Mornet E, Baujat G. Enzyme-replacement therapy in perinatal hypophosphatasia: Case report and review of the literature. *Archives de Pédiatrie* 2018;25(7):442–447. doi.org/10.1016/j.arcped.2018.08.002

28. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, K P Fujita et al. 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

29. 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/je.2018-02335

30. Sugiyama Yu, Watanabe T, Tajika M, Matsuhashi T, Shimur et al. Japanese single-center experience in the study of the efficacy and safety of asfotase alfa in hypophosphatasia in children. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):78. doi: 10.1186/s13023-022-02230-y. PMID: 35197081

31. 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

32. Bowden SA, Adler BH. Asfotase alfa treatment for 1 year in a 16 year-old male with severe childhood hypophosphatasia. *Osteoporos Int* 2018;29(2):511–515. doi: 10.1007/s00198-017-4267-x. PMID: 29046930

33. Schroth RJ, Long C, Lee VHK, Alai-Towfigh H, Rockman-Greenberg C Dental outcomes for children receiving asfotase alfa for hypophosphatasia. *Bone* 2021; 152:116089. doi: 10.1016/j.bone.2021.116089. PMID: 34175501

34. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019;121:149–162. doi: 10.1016/j.bone.2018.12.011.

35. Савенкова НД, Левиашвили ЖГ, Андреева ЭА, Семенова ОА, Папаян КА. *Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей. В: Н.Д. Савенкова, ред. «Левша. Санкт-Петербург»* 2020; 440

Savenkova ND, Leviashvili ZhG, Andreeva EA, Semenova OA, Papayan KA. *Hereditary kidney disease in children. Guide for doctors. In: Savenkova N.D., eds. «Levsha. Saint Petersburg» Saint- Petersburg* 2020; 440 (in Russ)

36. Левиашвили ЖГ, Савенкова Н.Д. Клинический фенотип, диагностика, стратегия терапии гипофосфатазии вследствие мутаций гена *ALPL* у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология* 2021;25(6):16–26

Leviashvili ZG, Savenkova ND. 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.org/10.36485/1561-6274-2021-25-6-16-26

37. Калинин 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

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/os-10136

38. Бойков СА, Черняк ИЮ, Шатохина НС и др. Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни. *Росс журн. здоровья женщины и ребенка* 2020;3(2):136–141

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

39. Родионова СС, Захарова ЕЮ, Буклемишев ЮВ и др. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы. *Остеопороз и остеопатии* 2015; 18(2): 25–28

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.org/10.14341/osteo2015225-28

40. Храмова ЕБ, Левитина ЕВ, Романенко ЕС и др. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения. *Доктор.Ру* 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

Сведения об авторах:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 94100, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая. Тел.: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9415-4785

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, профессор. Тел.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com, ORCID ID 0000-0002-588

Барсукова Вера Николаевна 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, нефрологическое отделение клиники университета, врач-педиатр-нефролог педиатрического отделения №1. Тел.: (812)4165301; E-mail: barsukova-med@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-5412-1594

About the authors:

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9415-4785

Prof. Leviashvili Zhanna G., MD, PhD, DMedSci 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, prof. Phone:(812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com, ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Vera N. Barsukova, MD 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Nephrology of the University Clinic–pediatrician, nephrologists. Phone:(812)4165266; E-mail: barsukova-med@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-5412-1594

Вклад авторов: Савенкова Н.Д. – концепция, анализ литературы, написание обзора, клинического наблюдения, научное редактирование; Левиашвили Ж.Г. – концепция, анализ литературы, написание обзора и клинического наблюдения; Барсукова В.Н. – ведение пациента, написание клинического наблюдения.

Authors contribution: concept, literature analysis, reviews writing and a case report, data analysis, scientific editing – Nadezhda D. Savenkova; literature analysis, reviews writing and a case report – Zhanna G. Leviashvili; patient management and a case report – Vera N. Barsukova.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 05.07.2023;
одобрена после рецензирования 05.09.2023;
принята к публикации 20.10.2023.
The article was submitted 05.07.2023;
approved after reviewing 05.09.2023;
accepted for publication 20.10.2023.