

Клинические фенотипы гипофосфатазии вследствие мутаций гена *ALPL*, эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей

Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвили

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Clinical phenotypes of hypophosphatasia due to *ALPL* gene mutations and the effectiveness of enzyme replacement therapy with asphotase alpha in children

N.D. Savenkova, Zh.G. Leviashvili

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Представлены современные сведения о клинических формах гипофосфатазии. В каталоге OMIM приведено 5 форм гипофосфатазии: перинатальная (летальная), инфантильная, детского возраста, взрослых, одонтогипофосфатазия. На портале ORPHA представлены 6 подтипов расстройств: гипофосфатазия взрослых, гипофосфатазия детского возраста, инфантильная, перинатальная (летальная), пренатальная (доброкачественная). М.Е. Nunes (2023) выделяет 7 форм гипофосфатазии. По данным международных исследований установлены патогенез, вариабельность фенотипической манифестации и тяжести гипофосфатазии, глобальный консорциум содержит сведения о 446 вариантах мутаций гена *ALPL* и 797 генотипов у педиатрических и взрослых пациентов. Даны обновленные диагностические критерии гипофосфатазии у детей и взрослых с низким уровнем активности щелочной фосфатазы в крови. Опытом 10-летнего применения в 40 странах доказаны безопасность и эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей с гипофосфатазией перинатальной, инфантильной, детского возраста и одонтогипофосфатазией. В Российской Федерации детям с гипофосфатазией заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа с 2021 г. проводится за счет средств Фонда «Круг добра», учрежденного Министерством здравоохранения.

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

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г. Клинические фенотипы гипофосфатазии вследствие мутаций гена *ALPL*, эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 97–106. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-97-106

The article provides current information on the clinical forms of hypophosphatasia. The OMIM catalog lists 5 forms of hypophosphatasia: perinatal (lethal), infantile, childhood, adult, and odontoypophosphatasia. The ORPHA portal identifies 6 subtypes of the disorder, including adult, childhood, infantile, perinatal (lethal), and prenatal (benign) hypophosphatasia. M.E. Nunes (2023) identifies 7 forms of hypophosphatasia. International studies have established the pathogenesis, phenotypic variability, and severity of hypophosphatasia. A global consortium provides information on 446 mutation variants of the *ALPL* gene and 797 genotypes in pediatric and adult patients. The review presents updated diagnostic criteria for hypophosphatasia in children and adults with low alkaline phosphatase activity in the blood. Ten years of experience in 40 countries have proven the safety and efficacy of enzyme replacement therapy with Asphotase Alfa in children with perinatal, infantile, childhood hypophosphatasia, and odontoypophosphatasia. In the Russian Federation, enzyme replacement therapy with Asphotase Alfa for children with hypophosphatasia has been funded by the Circle of Kindness Foundation, established by the Ministry of Health, since 2021.

Key words: children, hypophosphatasia, *ALPL* gene mutations, phenotypes, enzyme replacement therapy, adults.

For citation: Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G. Clinical phenotypes of Hypophosphatasia due to mutations of the *ALPL* gene, the effectiveness of enzyme replacement therapy with Asphotase alpha in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(6): 97–106 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-97-106

Одну из актуальнейших проблем современной педиатрии составляет редкая генетическая болезнь — гипофосфатазия. Актуальность проблемы гипофосфатазии у детей обусловлена особенностями

развития, возрастной манифестации и тяжести, диагностики, высоким риском летального исхода у новорожденных и младенцев, необходимостью таргетной и поддерживающей терапии.

Гипофосфатазия — редкий (орфанный) синдром (ORPHA436) с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный мутациями гена *ALPL* (OMIM 171760), локализованного на хромосоме 1p36.12, кодирующего тканенеспецифическую щелочную фосфатазу и характеризующийся низкой активностью данного изофермента, нарушением минерализации костей и зубов, вариабельной тяжестью клинического фенотипа [1–8].

© Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., 2024

Адрес для корреспонденции: Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-9415-4785

Левиашвили Жанна Гавриловна — д.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5881-012
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Патогенез

Ген *ALPL* кодирует тканеспецифическую щелочную фосфатазу — изофермент, содержащийся преимущественно в костях, печени, почках, зубах. Тканеспецифическая щелочная фосфатаза функционирует как мембраносвязанная эктофосфатаза с натуральными субстратами (неорганическим пирофосфатом, пиридоксаль-5-фосфатом и фосфоэтаноломином), играет ключевую роль в минерализации костей и зубов, образовании нейротрансмиттеров [5–8]. Тканеспецифическая щелочная фосфатаза участвует в гидролизе неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5-фосфата, фосфоэтаноломина, которые отвечают за синтез гидроксиапатита, минерализацию скелета, образование нейротрансмиттеров (нейромедиаторов) [3–9]. Пирофосфат является ингибитором образования и роста кристаллов гидроксиапатита и действует как мощный ингибитор кальцификации, поддерживает отложение пирофосфата и кальция вне остеообластов в кристаллизованной форме, вызывает воспалительные процессы (артрит или хроническое абактериальное воспаление). В норме тканеспецифическая щелочная фосфатаза гидролизует пиридоксаль-5'-фосфат (основную циркулирующую форму витамина В₆) с высвобождением пиридоксаля и неорганического фосфата в системный кровоток. Пиридоксаль проходит через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где вновь восстанавливается до пиридоксаль-5'-фосфата [4–9].

Вследствие мутации гена *ALPL* и низкой активности тканеспецифической щелочной фосфатазы происходит накопление в крови неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата, а в моче — фосфоэтаноломина [4–9]. Дети с гипофосфатазией вследствие мутации гена *ALPL* имеют переменный клинический фенотип: от тяжелой перинатальной (летальной) формы с мертворождением без минерализованных костей грудной клетки, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, витамин В₆-зависимыми судорогами, рахитическими деформациями у новорожденных до более легкой формы детского возраста с низкой минеральной плотностью костной ткани

для данного возраста с повышенным риском переломов и преждевременной потерей молочных зубов с неповрежденными корнями [5, 8, 9].

Систематизация клинических фенотипов

В каталоге Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) представлены клинические фенотипы гипофосфатазии вследствие мутации гена *ALPL*. В настоящее время выделяют 4 клинических фенотипа [1]: гипофосфатазия инфантильная (OMIM 241500); гипофосфатазия детского возраста (OMIM 241510); одонтогипофосфатазия (OMIM 146300); гипофосфатазия у взрослых (OMIM 146300).

На международном портале редких (орфанных) заболеваний и лекарственных препаратов (ORPHA) рассматривают фенотипы гипофосфатазии вследствие мутации гена *ALPL* с выделением расстройства и подтипов расстройства (табл. 1).

М.Е. Nunes и соавт. (2023) [5] выделяют 7 клинических форм гипофосфатазии с учетом возраста и тяжести клинической манифестации:

- 1) перинатальная (тяжелая) — характеризуется легочной недостаточностью, гиперкальциемией;
- 2) перинатальная (доброкачественная) — пренатальные скелетные проявления постепенно разрешаются в одну из легких форм;
- 3) инфантильная — в возрасте от рождения и до 6 мес проявления рахита без повышения активности щелочной фосфатазы сыворотки;
- 4) детского возраста, ювенильная (тяжелая) — переменные начальные проявления, прогрессирующие до рахита;
- 5) детского возраста (легкая) — низкая для возраста минеральная плотность костей, повышенный риск переломов, преждевременная потеря молочных зубов с интактными корнями;
- 6) взрослых — характеризуется стрессовыми переломами и псевдопереломами нижних конечностей в среднем возрасте, иногда ассоциированы с ранней потерей зубов у взрослых;
- 7) одонтогипофосфатазия — характеризуется преждевременной потерей молочных зубов и/или тяжелым кариесом без скелетных проявлений.

Гипофосфатазию перинатальную (летальную) с аутосомно-рецессивным типом наследования

Таблица 1. Клинические фенотипы гипофосфатазии по ORPHA [2]

Table 1. Clinical phenotypes hypophosphatasia by ORPHA [2]

ORPHA 436	Расстройство	Гипофосфатазия
ORPHA 247676	Подтип расстройства	Гипофосфатазия взрослых
ORPHA 247667	Подтип расстройства	Гипофосфатазия, начинающаяся в детском возрасте
ORPHA 247651	Подтип расстройства	Инфантильная гипофосфатазия
ORPHA 247685	Подтип расстройства	Одонтогипофосфатазия
ORPHA 247623	Подтип расстройства	Перинатальная летальная гипофосфатазия
ORPHA 247638	Подтип расстройства	Пренатальная доброкачественная гипофосфатазия

диагностируют при ультразвуковом исследовании во внутриутробном периоде или у новорожденного. При этой форме беременность заканчивается мертворождением, высока угроза летальных исходов у новорожденных. У них устанавливают выраженную гипоминерализацию скелета, позвоночника и грудной клетки, костные деформации и укорочение конечностей, шпоры на большеберцовой кости, мембранозный череп, краниосиностоз, переломы (внутриутробные), маленькую грудную клетку, гипоплазию легких с дыхательной недостаточностью, мышечную гипотонию, витамин В₆-зависимые судороги, гиперкальциемию, гиперкальциурию, нефрокальциноз. У новорожденных отмечается гипоплазия легких с дыхательной недостаточностью (респираторный дистресс-синдром), что требует интубации и искусственной вентиляции легких [3–7].

Вследствие внеклеточного накопления неорганического пирофосфата и блокировки поступления минералов в скелет у детей с перинатальной (летальной) и инфантильной гипофосфатазией возникают гиперкальциемия, снижение уровня паратиреоидного гормона, кальциурия и нефрокальциноз с тубулоинтерстициальным компонентом [7]. Острое повреждение почек у новорожденных с тяжелой перинатальной гипофосфатазией возникает вследствие гипоксии, респираторного дистресс-синдрома, нефрокальциноза. Низкая активность тканеспецифической щелочной фосфатазы, накопление пиридоксаль-5-фосфата, нарушение синтеза гидроксипатита, дефицит витамина В₆, снижение синтеза гамма-аминомасляной кислоты приводят к витамин В₆-зависимым судорогам (реагирующим на введение В₆) у детей с перинатальной и инфантильной гипофосфатазией [5–6].

М.Р. Whyte и соавт. (2019) [6] указывают на высокий риск летального исхода без применения искусственной вентиляции легких и заместительной ферментной терапии у детей с перинатальной и инфантильной гипофосфатазией, витамин В₆-зависимыми судорогами, гипоминерализацией грудной клетки, респираторным дистресс-синдромом с дыхательной недостаточностью.

Гипофосфатазия инфантильная с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей в возрасте 6–12 мес характеризуется деформациями нижних конечностей, сниженной минерализацией грудной клетки, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, мышечной гипотонией, кифосколиозом и краниосиностозом, повышением внутричерепного давления, потерей слуха, гиперкальциемией и гиперкальциурией, нефрокальцинозом, реже гиперфосфатемией [5–8].

Гипофосфатазия перинатальная (доброкачественная) с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования у новорожденных и грудных детей проявляется рахитическими дефор-

мациями конечностей, грудной клетки, мышечной гипотонией, задержкой роста. Перинатальная (доброкачественная) гипофосфатазия имеет благоприятный прогноз [4–6]. Неврологические нарушения при всех формах гипофосфатазии у детей характеризуются витамин В₆-зависимыми судорогами, энцефалопатией, краниосиностозом, обуславливающим внутричерепную гипертензию, умственной отсталостью, глухотой, дефицитом внимания и гиперреактивностью [5, 9, 10].

Гипофосфатазия детского возраста с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования у новорожденных часто протекает без клинических признаков рахита. Тяжелая форма гипофосфатазии проявляется у детей в возрасте от 12 мес до 18 лет рахитическими деформациями скелета, низким ростом, отставанием в физическом развитии, «утиной» походкой, болями в костях и суставах. У детей с гипофосфатазией детского возраста повторяются метафизарные и диафизарные переломы костей, которые не обусловлены травмой [4–8]. Легкая форма гипофосфатазии у детей отличается сниженной для возраста минеральной плотностью костей 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 гипофосфатазии относительно благоприятный [5]. Рентгенологические особенности при гипофосфатазии у детей охарактеризованы как пренатальное искривление длинных костей с костно-хрящевыми шпорами; детский рахит (недостаточно минерализованные кости, швы расширены, брахицефалия, рахитические реберно-хрящевые изменения, расширенные метафизы, снижено окостенение эпифизов, деформации длинных костей, очаговые костные дефекты метафизов, напоминающие «языки пламени», недостаточная минерализация растущих костей, патологические метафизарные, эпифизарные, диафизарные переломы); преждевременная потеря молочных зубов, в первую очередь центральных резцов с интактными корнями [5].

Гипофосфатазия взрослых с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется остеопенией и остеопорозом, частыми переломами костей и патологией суставов (хондрокальциноз, псевдоподагра, артропатии). Взрослых пациентов с гипофосфатазией отличают низкий рост, укорочение, искривление длинных трубчатых костей, нарушение походки, повторяющиеся переломы костей стоп и голени, плохо заживающие переломы костей с отсроченным сращением, переломы диафиза бедренной кости, псевдоартроз, боли в бедре и тазобедренном суставе, диффузные околосуставные обызвествления и слабость мышц.

Характерны боли в стопе и медленно заживающие переломы. С возрастом у взрослых пациентов развиваются хондрокальциноз, остеоартропатия. Остеомаляция отличает гипофосфатазию взрослых от одонтогипофосфатазии [1, 5, 8].

Одонтогипофосфатазия с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования у пациентов детского и взрослого возраста манифестирует преждевременной потерей молочных зубов, резцов, постоянных зубов с интактными, неповрежденными корнями, нарушением эмали, дентина, тяжелым кариесом, дефектами пародонта (гингивит, расшатывание зубов), патологическим прикусом [1, 5, 8].

Диагностика

Диагностика гипофосфатазии у детей основана на выявлении в крови низкой активности щелочной фосфатазы (в 3 анализах в сравнении с нормальной активностью по возрасту и полу), высокого уровня неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата в крови и фосфоэтанолamina в моче, типичных клинических форм и рентгенологических изменений, идентификации патогенных мутаций гена *ALPL* по результатам молекулярно-генетического исследования [1–3, 5, 11–16].

Диагностические критерии гипофосфатазии у взрослых и детей с устойчиво низким уровнем активности щелочной фосфатазы в крови приведены в табл. 2 по А.А. Khan и соавт. [12].

Международной рабочей группой предложены новые критерии диагностики гипофосфатазии у детей

и подростков (при наличии 2 основных или 1 основного и 2 дополнительных критериев) [12–15]. Международная рабочая группа по гипофосфатазии, включая E. Rush и соавт. [13] и R. Montero-Lopez и соавт. [14], указывает, что диагностические критерии гипофосфатазии у детей и взрослых не имеют единообразия, что требует стандартизированного диагностического подхода. В соответствии с рекомендациями Международной рабочей группой по гипофосфатазии в литературе обсуждают диагностические критерии, представленные в табл. 3. Минимальным критерием является наличие биохимического признака, снижение щелочной фосфатазы, при этом оценка выше 2 указывает на более высокую вероятность наличия гипофосфатазии [14]. Система критериев Международной группы по диагностике гипофосфатазии у педиатрических и взрослых пациентов устанавливает низкий уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови как обязательный и требует наличия 2 основных критериев или 1 основного и 2 дополнительных [12–15].

Особенности вариантов мутаций гена *ALPL* и фенотипов гипофосфатазии, эффективность заместительной ферментной терапии у детей

Глобальный консорциум решает проблемы, связанные с вариантами гена *ALPL* известного и неизвестного значения. Это база данных с открытым доступом содержит данные о 446 вариантах мутации гена *ALPL* и 797 генотипах [11].

Молекулярно-генетические исследования представили информацию о вариантах мутаций гена

Таблица 2. Диагностические критерии гипофосфатазии у детей и взрослых с низким уровнем активности щелочной фосфатазы в крови [12]

Критерии гипофосфатазии	
У детей (2 основных или 1 основной и 2 дополнительных)	
Основные	Патогенный или вероятно патогенный вариант гена <i>ALPL</i> . Повышение уровня естественных субстратов (измерение уровня витамина V_6 в плазме требует прекращения приема пиридоксина за 1 нед до измерения). Ранняя нетравматическая потеря молочных зубов. Наличие рахита на рентгенограммах
Дополнительные	Низкий рост или нарушение линейного роста с течением времени. Задержка развития моторики. Краниосиностоз. Нефрокальциноз. Витамин V_6 -зависимые судороги
У взрослых (2 основных или 1 основной и 2 дополнительных)	
Основные	Патогенный или вероятно патогенный вариант гена <i>ALPL</i> . Повышение уровня естественных субстратов (измерение уровня витамина V_6 в плазме требует прекращения приема пиридоксина за 1 нед до измерения). Атипичные переломы бедренной кости (псевдопереломы). Повторные переломы плюсневых костей
Дополнительные	Плохо заживающие переломы. Хроническая мышечно-скелетная боль. Ранняя атравматическая потеря зубов. Хондрокальциноз. Нефрокальциноз

ALPL, обуславливающих широкую вариабельность фенотипической манифестации и тяжести гипофосфатазии у новорожденных, детей и подростков [11, 16–29]. У детей с гипофосфатазией идентифицируют биаллельные варианты мутации гена *ALPL*, гомозиготные или сложные гетерозиготные варианты с доминантно-негативным эффектом [1–3, 5, 16]. Патогенные варианты (миссенс, сплайс-соединения, нонсенс-варианты, микроделеции/дупликации и др.) мутаций гена *ALPL* распределены по 12 эксонам [5, 11, 16]. Патогенные варианты мутаций гена *ALPL* обуславливают особенности манифестации и тяжести клинического фенотипа гипофосфатазии у детей [1, 5, 11, 16–23].

R. Montero-Lopez и соавт. (2024) [14] указывают, что тяжелые формы гипофосфатазии часто возникают в результате гомозиготности/компаундной гетерозиготности, умеренные формы — из-за доминантных негативных эффектов миссенс-варианта, более легкие формы — из-за механизмов гаплонедостаточности. Однако значительная фенотипическая изменчивость

сохраняется даже среди пациентов с идентичными компаундными гетерозиготными генотипами.

В исследовании W. Höglер и соавт. [17] были включены 269 пациентов с гипофосфатазией, из них 121 (45,0%) детского возраста и 148 (55,0%) взрослого. У детей с гипофосфатазией средний (минимальный и максимальный) возраст при первом зарегистрированном проявлении составлял 7,2 мес (–2,3 мес — 16,0 года)*, а возраст к моменту установления диагноза — 20,4 мес (–0,2 мес — 16,0 года). У взрослых пациентов с гипофосфатазией 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 года (0,2 года — 75,2 года).

M. Vogt и соавт. [18] по результатам ретроспективного исследования с участием 50 детей с гипофосфатазией перинатальной (8%), инфантильной (34%) и детского возраста (58%) показали медиану возраста манифестации, которая составила 3,5 мес (0 мес — 107 мес), медиану возраста к моменту

* Здесь и далее: min — max.

Таблица 3. Предлагаемые диагностические критерии для гипофосфатазии [14]

Table 3. Proposed diagnostic criteria for hypophosphatasia [14]

Фенотипическая оценка консорциума вариантов генов <i>ALPL</i>	
Параметр	Оценка, баллы
Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке ниже нижней границы нормы (с поправкой на возраст и пол)	
ЩФ >50% ниже нижнего предела	1,5
ЩФ <50% ниже нижнего предела	1,0
Повышенный уровень витамина В ₆ в сыворотке или повышенный уровень фосфоэтанолламин в моче или многократно повышенный уровень фосфата в сыворотке	0,5
Рентгеновские снимки у детей (или/или, не суммируются)	
Типичное метафизарное просветление (очень специфично)	2,0
Рентгенологические изменения, напоминающие рахит (расширение, склероз, расширение)	1,0
Остеомалиция при биопсии кости	1,0
Ранняя потеря молочных зубов (до 4 лет)	0,5
... с неповрежденным корнем	1,0
Хроническая мышечно-скелетная боль (нога/колени/бедро)	0,5
Рентгенография/визуализация у взрослых	
Псевдопереломы (т.е. атипичные переломы бедренной кости или любой другой локализации)	1,0
Любые плохо заживающие переломы, переломы плюсневых костей	0,5
Массивная эктопическая кальцификация (после исключения других причин)	1,0
Псевдоподагра (отложение пирофосфата кальция), перикальцифицирующие тендинопатии, эктопическая или артериальная кальцификация, текущий нефрокальциноз	0,5
История хроно-миелоидного заболевания/диагноза	0,5
Сообщаемый возраст первых симптомов <12 мес (включая задержку развития, деформации конечностей, судороги, гиперкальциемию, нефрокальциноз)	0,5
Краниосиноз	0,5
Летальность (пренатальная — <1 года постнатальная) от клинически диагностированной тяжелой гипофосфатазии	3,0

установления диагноза 13 мес (0 мес — 103 мес). Из 50 детей у 48 идентифицирована мутация гена *ALPL*, у 2 с перинатальной формой констатирован летальный исход.

М. Liu и соавт. [19] описали особенности форм гипофосфатазии у 33 детей, из них перинатальной с летальным исходом — у 2, инфантильной — у 10, детского возраста — у 10, одонтогипофосфатазии — у 11. Средний возраст детей на момент начала заболевания составил 0,69 года (варьировал от 2 ч после рождения до 14 лет), средний возраст на момент постановки диагноза составил 3,87 года (варьировал от 2 ч после рождения до 19 лет). Уровни щелочной фосфатазы в сыворотке крови оказались достоверно снижены у детей с перинатальной (летальной), инфантильной формой по сравнению с уровнями у детей с легкими формами гипофосфатазии детского возраста и одонтогипофосфатазией; уровни фосфата не отличались, уровни кальция были повышены, наоборот, уровни циркулирующего паратиреоидного гормона снижены у пациентов с перинатальной (летальной) и инфантильной гипофосфатазией по сравнению с уровнями у пациентов с легкими формами гипофосфатазии детского возраста и одонтогипофосфатазией. Идентифицировано 40 мутаций гена *ALPL* в 31 случае, из них 28 миссенс-мутаций, 9 — со сдвигом рамки, 2 — сплайс-соединения и 1 регуляторную мутацию. Авторы показали 5 новых мутаций гена *ALPL*. Сложные гетерозиготные мутации гена *ALPL* составили 80,6% от всех вариантов с большинством мутаций в 3, 5, 7 и 10-м экзонах [19].

О.С. Glotov и соавт. [20] провели сопоставления фенотипа и генотипа, остаточной активности щелочной фосфатазы у педиатрических пациентов с гипофосфатазией российской популяции. У 225 детей выявлено гетерозиготное носительство причинных вариантов гена *ALPL*. Всего у 27 детей выявлены компаунд-гетерозиготные варианты. В этой группе из 27 детей идентифицировано 28 различных 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) случаев варианты мутации гена оценены патогенными, 2/28 варианта — как вероятно патогенные, 15/28 — с неизвестным клиническим значением. Распространенными вариантами гена были с.571G>A (p.Glu191Lys) и с.1171del (Arg391Valfs*12) с частотой выявления 48,2% (13/28) и 11% (3/28) соответственно. Установлено, что частота нонсенс-вариантов мутации гена *ALPL* у больных с перинатальной формой достоверно выше, чем у пациентов с инфантильной и детской формами гипофосфатазии. Количество гомозигот у больных с перинатальной формой достоверно превышало частоту этих генотипов у детей

с инфантильной и детской формами. Авторы установили, что у пациентов с гетерозиготным и компаунд-гетерозиготным генотипами, в основном миссенс-вариантами мутаций *ALPL* выше остаточная активность тканеспецифической щелочной фосфатазы по сравнению с гомозиготными пациентами — носителями нонсенс-вариантов (делеции и дубликации), сплайс-соединения. Авторами доказаны различия остаточной активности щелочной фосфатазы в зависимости от варианта мутации гена *ALPL* у детей с гипофосфатазией [20].

N. Su и соавт. [21] у 5 детей — пробандов с гипофосфатазией — выявили следующие мутации 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.P307L); 5) с.883A>G (p.M295V) [21]. Обнаружено 3 новых из 6 вариантов мутаций гена *ALPL*. D.R. Tilden и соавт. [22] идентифицировали 2 редких варианта мутаций гена *ALPL* в группе из 37 пациентов с гипофосфатазией: у 20 пациентов — p. D294A и у 17 — p.T273M. L. Martins и соавт. [23] обнаружили у пробанда с гипофосфатазией детского возраста новую комбинацию гетерозиготной мутации гена *ALPL* с фенотипом рахита и гипофосфатазии.

Н.Д. Савенкова и соавт. [24] описали пробанда с рахитом (двусторонняя варусно-торсионная деформация бедра и голени, *coxa vara*, гипоплазия надколенника, утиная походка), у которого в 1 год 6 мес обнаружена низкая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови (46–49 ед/л) в отсутствие гипофосфатемии и фосфатурии, гипокальциемии и гиперкальциурии [24]. Особенностью случая стало то, что пробанд и его мать, имеющая деформацию скелета и низкую активность щелочной фосфатазы в крови, наблюдались с диагнозом гипофосфатемический рахит. По результатам генетического исследования у пробанда идентифицирован патогенный вариант в гетерозиготном состоянии в 8-м экзоне гена *ALPL* с. 815G>T (chr1:21896820G>T; NM_000478.6; rs781272386), приводящий к аминокислотному варианту p. R272L. С учетом установленного диагноза гипофосфатазия детского возраста вследствие мутации гена *ALPL* пробанду в возрасте более 2 лет начата заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа [24].

Y. Sugiyama и соавт. [25] показали результаты лечения Асфотазой альфа из 10 у 9 пациентов с гипофосфатазией, средний возраст которых составил 11,0 года (7,6 года — 12,5 года), из них 6 мальчиков. У 10 детей диагностированы перинатальная тяжелая с дыхательной недостаточностью ($n=1$) и доброкачественная ($n=2$), мягкая детская ($n=7$) формы гипофосфатазии с низкой активностью щелочной фосфатазы в сыворотке крови. У детей были выявлены боли в костях ($n=5$), низ-

корослость, рахит ($n=5$), преждевременное выпадение молочных зубов ($n=3$), двусторонний нефрокальциноз ($n=2$). Генетический анализ обнаружил варианты мутаций гена *ALPL* из 10 детей: с.613G>A (p.Ala205Thr) и с.1559delT (p.Leu520fs) в одном случае; с.984_986delCTT (p.Phe327del) в одном случае; с.526G>A (p.Ala176Thr) и с.920C>T (p.Pro307Leu) в одном случае; у 5 детей — с.1559delT (p.Leu520fs); у 2 с нефрокальцинозом — с.979T>C (p.Phe327Leu) и с.1559delT (p.Leu520fs); с.568_570delAAC (p.Asn190del) и с.979T>C (p.Phe327Leu). Таким образом, у 8 больных выявлены компаунд-гетерозиготные варианты. У 9 детей с гипофосфатазией в результате терапии авторы отметили улучшение ростовых и рентгенологических показателей, результатов теста с 6-минутной ходьбой, у 1 — исчезновение кальцификатов почек. Терапия Асфотазой альфа 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю дала эффект в виде улучшения рентгенологических данных и качества жизни. Авторы обосновывают терапию препаратом Асфотаза альфа при всех формах гипофосфатазии у детей.

М.Р. Whyte и соавт. [26] у 9 детей в возрасте 3 лет и менее с тяжелой перинатальной и детской гипофосфатазией представили результаты оценки эффективности лечения препаратом Асфотаза альфа (1 мг/кг 3 раза в неделю подкожно, при необходимости довели дозу до 3 мг/кг 3 раза в неделю). Из 11 пациентов 9 получали Асфотазу альфа длительностью не менее 6 лет и завершили исследование, а 4 получали лечение более 7 лет. Ни один пациент, завершивший исследование, не нуждался в респираторной поддержке после 4-го года лечения Асфотазой альфа. Лечение Асфотазой альфа привело к нормализации уровней тканенеспецифической щелочной фосфатазы, улучшению общей двигательной функции, мышечной силы, к снижению функциональной нетрудоспособности.

Е.Ю. Гуркина и соавт. [27] представили обзор клинических случаев гипофосфатазии в России. Авторами проведен анализ клинических форм гипофосфатазии и описаны особенности у 16 детей, при этом у 3 больных с перинатальной формой идентифицированы мутации гена *ALPL* в 2 случаях, из 4 больных с инфантильной формой обнаружены мутации у 3, у всех 9 пациентов с детской формой выявлены мутации гена *ALPL*. В статье не приводятся особенности вариантов мутации гена *ALPL* у 13 детей. Заместительная ферментная терапия Асфотазой альфа проводилась 13 детям с гипофосфатазией: с перинатальной формой — у 2, с инфантильной формой — у 2, с детской — у 9. Авторы делают важное заключение, что в силу разных причин (полиморфность клинических симптомов, ошибки при определении и интерпретации результатов измерения щелочной фосфатазы, недостаточной осведомленности врачей) наблюдались сложности в своевременной постановке правильного диагноза гипофосфатазии [27].

S.A. Bowden и В.Н. Adler [28] показали эффективность терапии Асфотазой альфа у 15-летнего пробанда с гипофосфатазией, манифестировавшей тяжелым рахитом в 2 года. Мальчик перенес 16 ортопедических операций; у него были выявлены низкая активность щелочной фосфатазы, высокий уровень пиридоксаль-5-фосфата в крови и фосфоэтанолamina в моче. Терапия Асфотазой альфа дала эффект, за 12 мес терапии рост пациента увеличился на 9,5 см.

R.J. Schroth и соавт. [29] выявили особенности потери молочных/постоянных зубов у 11 детей (7 девочек, 4 мальчика) в возрасте до 5 лет с инфантильной гипофосфатазией, включенных в открытое клиническое исследование по оценке эффективности заместительной ферментной терапии. Пять детей, получавших 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 позже. Авторы считают, что потери молочных/постоянных зубов у детей с инфантильной формой гипофосфатазии можно предотвратить при рано начатом лечении Асфотазой альфа.

P.S. Kishnani и соавт. [30] доказали эффективность и безопасность терапии препаратом Асфотаза альфа у подростков с педиатрическим дебютом и взрослых пациентов (13–66 лет) по результатам динамики активности щелочной фосфатазы в крови, улучшению мышечной силы и движений, снижению болей в костях и суставах, улучшению качества жизни.

Нежелательные эффекты, связанные с терапией препаратом Асфотаза альфа, выявлены у пациентов в 27% случаях (умеренные кожные реакции в месте инъекции, липоатрофии, ухудшение имеющегося краниосиностаза). У пациентов с перинатальной и инфантильной формами гипофосфатазии, получавших препарат Асфотаза альфа в течение 7 лет, наблюдалось раннее устойчивое улучшение минерализации скелета. В результате лечения препаратом Асфотаза альфа у детей отмечено повышение роста, улучшение дыхательной, когнитивной и двигательной функции, качества жизни [3, 5, 12, 26–34].

Показания к терапии препаратом Асфотаза альфа у детей с гипофосфатазией

Заместительная ферментная терапия препаратом Асфотазой альфа /Asfotase-alfa (рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы человека) научно обоснована у педиатрических пациентов с гипофосфатазией вследствие мутации гена *ALPL* [3, 26–29]. Асфотаза альфа — рекомбинантный белок тканенеспецифической щелочной фосфатазы человека с тропностью к костной ткани, предназначенный для замещения низкой ферментативной активности. Асфотаза альфа включает каталитический домен

щелочной фосфатазы, участок иммуноглобулина IgG человека и минералосвязывающий дека-аспартат, направляющий фермент в костную ткань [3, 26–29]. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями препарат, выпускаемый в одноразовых флаконах в дозировках 40 мг в 1 мл и 100 мг в 1 мл, вводится новорожденным и грудным детям, подросткам с гипофосфатазией подкожно 6 раз в неделю из расчета 1 мг/кг или 2 мг/кг 3 раза в неделю. Препарат вводят подкожно в плечо, бедро или живот [3, 5, 26–29]. Считают, что решение о начале заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей с гипофосфатазией должно быть обоснованным [3, 13, 14, 26–34].

Лечение детей с тяжелыми перинатальной и инфантильной формами гипофосфатазии требует междисциплинарного подхода и включает реанимацию, респираторную поддержку, нейрохирургическое лечение краниосиностоза, острого повреждения почек под контролем нефролога, судорог под контролем невролога, при одонтогипофосфатазии стоматологическую помощь, при переломах — ортопедическую помощь.

По данным литературы заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа обоснована при всех формах и вариантах тяжести гипофосфатазии у детей. Препарат Асфотаза альфа назначается новорожденным и грудным детям с мутацией гена *ALPL* с перинатальной (тяжелой) и инфантильной формами заболевания (витамин В₆-зависимые судороги, гипоминерализация скелета, костей грудной клетки, гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, рахитические деформации), гипофосфатазией детского возраста (пациентам с задержкой начала 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) и одонтогипофосфатазией [3, 5, 26–35].

Терапию препаратом Асфотазой альфа обосновывают при тяжелых и легких формах гипофосфатазии у детей [3, 26–35]. Детям с подтвержденным диагнозом и идентифицированной мутацией гена *ALPL* при наличии скелетных проявлений и дебютом в перинатальный период в детском возрасте пока-

зана ферментная заместительная терапия Асфотазой альфа [3]. Терапия Асфотазой альфа обоснована подросткам и взрослым пациентам с манифестацией гипофосфатазии в детском возрасте [5, 26, 27, 29, 30–32]. Длительная терапия Асфотазой альфа у детей с перинатальной, инфантильной и детской формами гипофосфатазии улучшает легочную функцию, гомеостаз кальция и минерализацию скелета, уменьшает рахитические проявления, увеличивает показатели роста, двигательную активность, улучшает качество жизни [3, 5, 26–35].

Международные исследования доказали эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа при всех формах гипофосфатазии у новорожденных и детей, подростков и взрослых с манифестацией в детском возрасте [24–35]. Препарат Асфотаза альфа применяется с 2015 г. для лечения гипофосфатазии у педиатрических пациентов в 40 странах.

В России препарат Асфотаза альфа назначается детям с гипофосфатазией в соответствии с инструкцией по медикаментозному применению лекарственного препарата [36]. С 2021 г. за счет средств Фонда «Круг добра», успешно осуществляется лечение больных детей с гипофосфатазией.

Заключение

В результате международных молекулярно-генетических исследований установлены патогенез, вариабельность фенотипической манифестации и тяжести, разнообразие патогенных вариантов гена *ALPL* у педиатрических и взрослых пациентов с гипофосфатазией. Доказаны безопасность и эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей с тяжелыми и легкими формами гипофосфатазии: перинатальной (летальной и доброкачественной), инфантильной, детского возраста (тяжелой и легкой) и одонтогипофосфатазии.

С 2015 г. препарат Асфотаза альфа применяется для лечения гипофосфатазии у педиатрических пациентов во многих странах. В Российской Федерации детям с гипофосфатазией заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа с 2021 г. проводится за счет средств Фонда «Круг добра».

ЛИТЕРАТУРА (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 12.09.2024
2. Hypophosphatasie ©Orphanet 2023 [https://www.orphanet/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=Hypo-phosphatasia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orphanet/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=Hypo-phosphatasia&search=Disease_Search_Simple) / Ссылка активна на 12.09.2024.
3. Клинические рекомендации: Гипофосфатазия. 2023 https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/770_1 / Ссылка активна на 12.09.2024.
4. Whyte M.P., Zhang F., Wenkert D., McAlister W.H., Mack K.E., Benigno M.C. 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. Nunes M.E. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2023 Mar 30]. In: GeneReviews® [Internet]. Editors Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID:20301329
 6. Whyte M.P., Leung E., Wilcox W.R., Liese J., Argente J., Martos-Moreno G.A., 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
 7. Bacchetta J. Renal impairment in hypophosphatasia. *Arch Pediatr* 2017; 24: 5S93–5S95. DOI: 10.1016/S0929–693X(18)30023-X.
 8. Reis F.S., Lazaretti-Castro M. Hypophosphatasia: from birth to adulthood. *Arch Endocrinol Metab* 2023; 67(5): e000626. DOI: 10.20945/2359–3997000000626.
 9. Fenn J.S., Lorde N., Ward J.M., Borovickova I. Hypophosphatasia. *J Clin Pathol* 2021; 74(10): 635–640. DOI: 10.1136/jclinpath-2021–207426
 10. Pierpont E.I., Simmons J.H., Spurlock K.J., Shanley R., Sarafoglou K.M. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 80. DOI: 10.1186/s13023–021–01722–7
 11. HPP gene variant registration portal. <https://alplmutationdatabase.JKU.at/> / Ссылка активна 12.09.2024
 12. Khan A.A., Brandi M.L., Rush E.T., Ali D.S., Al-Alwani H., Almonaei K. et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Erratum in: *Osteoporos Int* 2024; 35(5): 933–934. DOI: 10.1007/s00198–024–07048-x
 13. Rush E., Brandi M.L., Khan A., Ali D.S., Al-Alwani H., Almonaei K. et al. Proposed diagnostic criteria for the diagnosis of hypophosphatasia in children and adolescents: results from the HPP International Working Group. *Osteoporos Int* 2024; 35(1): 1–10. DOI: 10.1007/s00198–023–06843–2
 14. Montero-Lopez R., Farman M.R., Höglér F., Saraff V., Höglér W. Challenges in Hypophosphatasia: Suspicion, Diagnosis, Genetics, Management, and Follow-Up. *Horm Res Paediatr* 2024; 5. DOI: 10.1159/000540692
 15. Whyte M.P., McAlister W.H., Mack K.E., Mumm S., Madison K.L. Pediatric hypophosphatasia: avoid diagnosis missteps. *J Bone Miner Res* 2024; 39(6): 655–660. DOI: 10.1093/jbmr098
 16. Farman M.R., Rehder C., Malli T., Rockman-Greenberg C., Dahir K., Martos-Moreno G.A. et al. The Global ALPL gene variant classification project: Dedicated to deciphering variants. *Bone* 2024; 178: 116947. DOI: 10.1016/j.bone.2023.116947
 17. Höglér W., Langman C., Gomes da Silva H., Fang S., Linglart A., Ozono K. 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: 10.1186/s12891–019242
 18. Vogt M., Girschick H., Schweitzer T., Benoit C., Holl-Wieden A., Seefried L. et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 212. DOI: 10.1186/s13023–020–01500-x
 19. Liu M., Liu M., Liang X., Wu D., Li W., Su C. et al. Clinical and genetic characteristics of hypophosphatasia in Chinese children. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 159. DOI: 10.1186/s13023–021–01798–1
 20. Glotov O.S., Savostyanov K.V., Nagomova T.S., Chernov A.N., Fedyakov M.A., Raspopova A.N. et al. 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
 21. 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
 22. Tilden D.R., Sheehan J.H., Newman J.H., Meiler J., Capra J.A., Ramirez A. et al. Phenotypic Profiling in Subjects Heterozygous for 1 of 2 Rare Variants in the Hypophosphatasia Gene (ALPL). *J Endocr Soc* 2020; 4(8): bvaa084. DOI: 10.1210/jendso/bvaa084
 23. Martins L., Lessa L.G.F., Ali T.M., Lazar M., Kim C.A., Kantovitz K. et al. 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
 24. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Барсукова В.Н. Клинические фенотипы и варианты мутаций гена ALPL у детей с гипофосфатазией, заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа: данные литературы и клинического наблюдения. *Нефрология* 2023; 27(4): 11–21. [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. *Nefrologiya (Saint-Petersburg)*. 2023; 27(4): 11–21. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561–6274–2023–27–4–11–21
 25. Sugiyama Yu., Watanabe T., Tajika M., Matsushashi T., Shimura M., Fushimi T. et al. Japanese single-center experience in the study of the efficacy and safety of asfotase alpha in hypophosphatasia in children. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 78. DOI: 10.1186/s13023–022–02230-y
 26. Whyte M.P., Simmons J.H., Moseley S., Fujita K.P., Bishop N., Salman N.J. 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 Diab Endocrinol* 2019; 7(2): 93–105. DOI: 10.1016/S2213–8587(18)30307–3
 27. Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М., Соснина И.Б., Витебская А.В., Костик М.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. *PMЖ* 2021; 2: 42–48. [Gurkina E.Yu., Voinova V.Yu., Kuzenkova L.M., Sosnina I.B., Vitebsk A.V., Kostik M.M. et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. *RMZh* 2021; 2: 42–48. (in Russ.)]
 28. Bowden S.A., Adler B.H. 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
 29. Schroth R.J., Long C., Lee V.H.K., 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
 30. Kishnani P.S., Rockman-Greenberg C., Rauch F., Bhatti M.T., Moseley S., Denker A.E. et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019; 131: 149–162. DOI: 10.1016/j.bone.2019.12.011
 31. 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. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Clinical phenotype, diagnostics, strategy of hypophosphatasia therapy due to ALPL gene mutations in pediatric and adult patients. *Nefrologiya (Saint-Petersburg)* 2021; 25(6): 16–26. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561–6274–2021–25–6–16–26
 32. Schindeler A., Ludwig K., Munns C.F. Enzyme replacement therapy for hypophosphatasia — The current paradigm. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024; 14. DOI: 10.1111/cen.15063

33. Shirinezhad A., Esmaili S., Azarboo A., Tavakoli Y., Hoveidaei A.H., Zareshahi N. et al. Efficacy and safety of asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: A systematic review. *Bone* 2024; 188: 117219. DOI: 10.1016/j.bone.2024.117219
34. Alsarraf F., Ali D.S., Almonaei K., Al-Alwani H., Khan A.A., Brandi M.L. Hypophosphatasia: presentation and response to asfotase alfa. *Osteoporos Int* 2024; 35(4): 717–725. DOI: 10.1007/s00198-023-06943-z
35. Dahir K.M., Ing S.W., Deal C., Messali A., Bates T., Rush E.T. Improvement in quality of life after asfotase alfa treatment in adults with pediatric-onset hypophosphatasia: data from 5 patient-reported outcome measures. *JBMR Plus* 2024; 8(8): ziae062. DOI: 10.1093/jbmrpl/ziae062
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «АстраЗенека» в России. [Instructions for medical use of the medicinal product «AstraZeneca» in Russia. (in Russ.)] <https://astrazeneca.ru/content/dam/az-ru/downloads/preparations/> Ссылка активна на 12.09.2024.

Поступила: 16.09.2024

Received on: 2024.09.16

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.