

М.М. Алимов<sup>1</sup>, А.А. Константинов<sup>2</sup>, Н.О. Гранкина<sup>3</sup>, А.В. Трофимов<sup>3</sup>, О.Л. Колобова<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68» Детское поликлиническое отделение № 69, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Современный взгляд на этиопатогенез, клинику и диагностику гипофосфатазии у детей: обзор литературы и описание клинического случая, представленного стресс-переломами

## Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 10.01.2026, принята к печати: 16.04.2026

Гипофосфатазия (ГФФ) — моногенное заболевание скелета, развивающееся из-за дефицита щелочной фосфатазы (ЩФ) вследствие вариантов в гене *ALPL*, который кодирует тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ТНЩФ). Ввиду многочисленных функций ЩФ заболевание является системным, и его проявления затрагивают костно-мышечную (демнерализация костной ткани с рахитоподобными изменениями, стрессовые переломы, артралгии, энтезопатии, раннее выпадение зубов), дыхательную (гипоплазия легких), нервную (пиридоксин-зависимые судороги, хронический болевой синдром) и мочевыделительную системы. Диагностика ГФФ заключается в многократном измерении активности ЩФ, выявлении ее метаболитов в крови и моче, оценке рентгенологических изменений, определении генетических вариантов в гене *ALPL*. Единственным эффективным методом лечения ГФФ является ферментозаместительная терапия асфотазой альфа. В данной статье приводятся описание механизмов заболевания, клинические проявления, методы диагностики и терапии. Также в работе приведено описание необычного клинического случая ГФФ с атипичными стресс-переломами.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, ген *ALPL*, тканенеспецифическая щелочная фосфатаза, рахитоподобные заболевания, асфотаза альфа, атипичные переломы, стресс-переломы

**Для цитирования:** Алимов М.М., Константинов А.А., Гранкина Н.О., Трофимов А.В., Колобова О.Л., Костик М.М. Современный взгляд на этиопатогенез, клинику и диагностику гипофосфатазии у детей: обзор литературы и описание клинического случая, представленного стресс-переломами. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(2):123–134. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3034>

Mirzonuriddin M. Alimov<sup>1</sup>, Alexandr A. Konstantinov<sup>2</sup>, Nataly O. Grankina<sup>3</sup>, Alexandr V. Trofimov<sup>3</sup>, Oksana L. Kolobova<sup>1</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Polyclinic No. 68” Children’s Outpatient Department No. 69, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Childrens’ Hospital No.2 named after Saint Mary Magdalene, St. Petersburg, Russian Federation

## Current View on Etiopathogenesis, Clinic, and Diagnosis of Hypophosphatasia in Children: Narrative Review and Case Study Description Represented by Stress Fractures

Hypophosphatasia (HPP) is a monogenic bone disease caused by alkaline phosphatase (ALP) deficiency due to variants in the *ALPL* gene encoding tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNALP). This disease is systemic due to numerous ALP functions, and it affects musculoskeletal (bone demineralization with rickets-like changes, stress fractures, arthralgias, enthesopathies, early tooth loss), respiratory (pulmonary hypoplasia), nervous (pyridoxine-dependent seizures, chronic pain syndrome), and urinary systems. HPP diagnosis is based on the repeat measurements of ALP activity and its blood and urine metabolites levels, evaluation of X-ray changes, and revealing *ALPL* gene variants. The only effective treatment for HPP is enzyme replacement therapy with asfotase alfa. This review covers disease mechanisms, its clinical signs, diagnosis and management methods. Unusual case study of HPP with atypical stress fractures is presented.

**Keywords:** hypophosphatasia, *ALPL* gene, tissue-nonspecific alkaline phosphatase, rickets-like diseases, asfotase alfa, atypical fractures, stress fractures

**For citation:** Alimov Mirzonuriddin M., Konstantinov Alexandr A., Grankina Nataly O., Trofimov Alexandr V., Kolobova Oksana L., Kostik Mikhail M. Current View on Etiopathogenesis, Clinic, and Diagnosis of Hypophosphatasia in Children: Narrative Review and Case Study Description Represented by Stress Fractures. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(2):123–134. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3034>

## ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — прогрессирующее метаболическое заболевание с преимущественным поражением костей, развивающееся из-за вариантов в гене *ALPL*, расположенном на 1-й хромосоме в локусе r36.12 [1, 2]. Впервые в литературе (1936 г.) данная патология упоминается В. Chown [3], описавшим пациентов, умерших от «почечного рахита». Термин «гипофосфатазия» был предложен американским ученым J.C. Rathbun в 1948 г. [4]. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный типы наследования. Ген *ALPL* кодирует фермент тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ТНЩФ); ввиду сниженной ее активности происходит накопление внеклеточных субстратов — неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5-фосфата и фосфоэтанол-амина. Многообразие клинических проявлений зависит от генетического варианта, возраста дебюта заболевания и возможного влияния эпигенетических факторов [5].

Согласно данным исследований, распространенность тяжелых форм ГФФ составляет 1 на 300 тыс. новорожденных в европейской популяции и 1 на 150 тыс. в Японии, тогда как частота встречаемости легких форм в Европе достигает 1 на 6300 детей [6]. В Канаде распространенность заболевания оценивается как 1 на 100 тыс. пациентов детского возраста, однако в изолированной популяции меннонитов Канады заболевание регистрируется примерно у 1 из 2500 новорожденных. Такая распространенность объясняется тем, что меннониты живут изолятами с высокой частотой близкородственных браков. В этой популяции заболевание связано с единственной гомоаллельной нуклеотидной заменой гуанозина на аденозин в положении 1177 в экзоне 10 гена *ALPL*, изменяющей полярный глицин на кислый аспарат ( $\text{Gly}^{317} \rightarrow \text{Asp}$ ) [7]. Эпидемиологические исследования распространенности ГФФ в большинстве стран мира никогда не проводились.

Клинические проявления ГФФ многообразны, вследствие чего пациент может наблюдаться специалистами различного профиля — ревматологами, нефрологами, стоматологами, неврологами, пульмонологами, ортопедами, травматологами и другими специалистами.

Генетическое тестирование с определением вариантов *ALPL* в настоящее время является одним из обязательных лабораторных методов для подтверждения диагноза ГФФ, однако для ГФФ характерна выраженная клиническая неоднородность, даже у пациентов с одним и тем же вариантом (вариантами) *ALPL* тяжесть клинических проявлений не может быть отнесена к какой-либо конкретной мутации. Пациенты с одним вариантом в гене *ALPL* (гетерозиготы) могут как быть бессимптомными носителями, так и испытывать значительное бремя заболевания, накапливающееся в течение жизни. Диагноз ГФФ должен быть установлен на основании совокупности клинических признаков, характерных биохимических изменений (снижение щелочной фосфатазы (ЩФ) и в некоторых случаях увеличение субстратов ЩФ), а также данных инструментальных методов исследования [8].

Безальтернативным методом терапии ГФФ в настоящее время является ферментозаместительная терапия рекомбинантной асфотазой альфа, которая улучшает минерализацию костной ткани, способствует регрессированию дыхательной, почечной и неврологической симптоматики [9].

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ГФФ

ГФФ развивается вследствие наличия у пациента патогенных вариантов в гене *ALPL*, приводящих к снижению активности ТНЩФ, основными функциями которой являются:

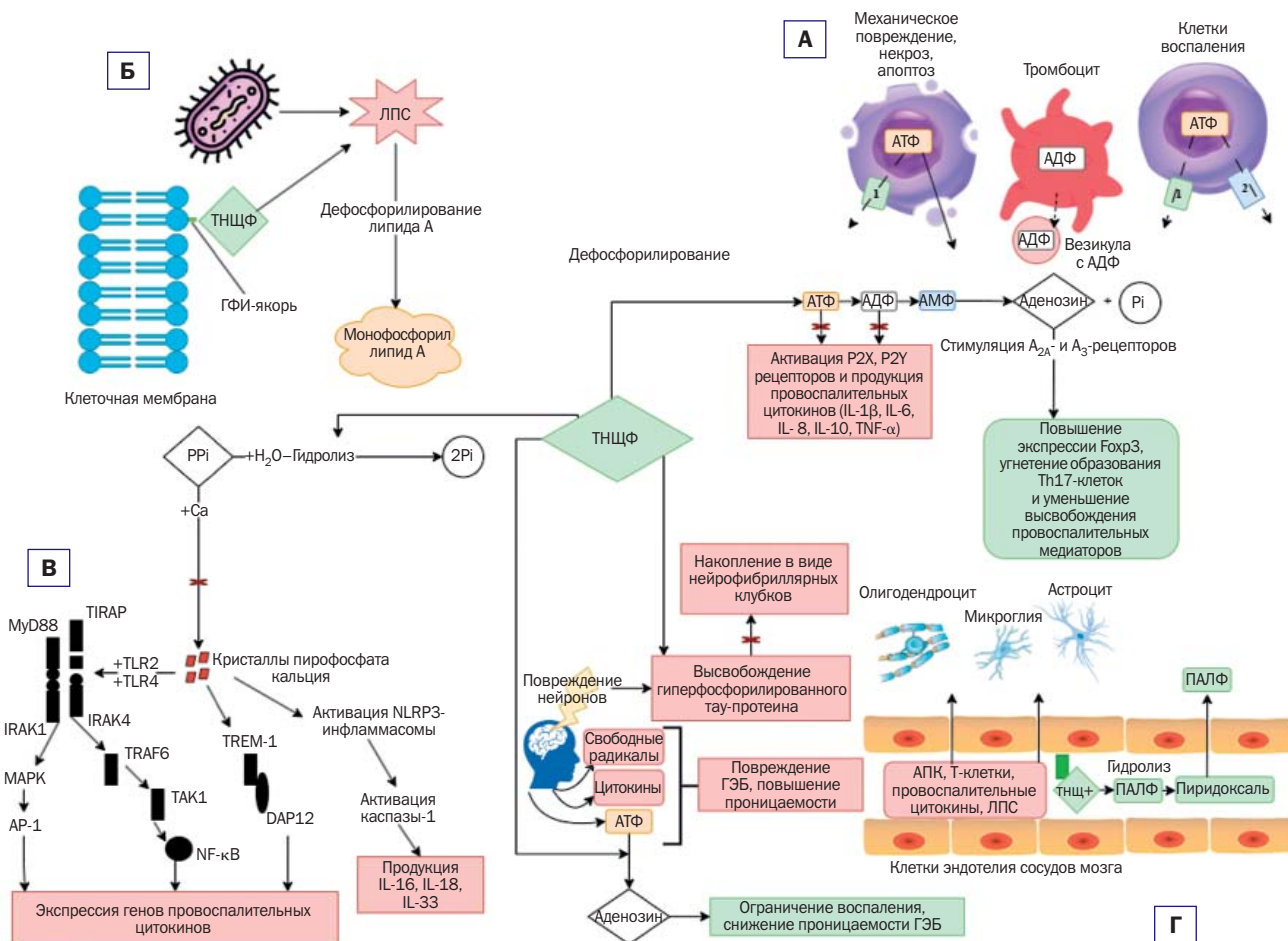
- участие в минерализации скелета — ТНЩФ способствует образованию неорганического фосфата, необходимого в процессе кристаллизации гидроксиапатита в матричных везикулах, за счет гидролиза неорганического пирофосфата, являющегося ингибитором минерализации; также ТНЩФ регулирует внеклеточную концентрацию неорганического пирофосфата;
- участие в воспалительном гомеостазе — ТНЩФ обладает противовоспалительной активностью, которая реализуется через ряд механизмов:
  - 1) уменьшение отложения кристаллов пирофосфата кальция, способных активировать сигнальные пути митоген-активируемых протеинкиназ, что приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и матричных металлопротеиназ;
  - 2) дефосфорилирование циркулирующих ассоциированных с повреждениями и патоген-ассоциированных молекулярных структур (damage-associated molecular patterns и pathogen-associated molecular patterns);
  - 3) дефосфорилирование липида А — липидного компонента эндотоксина грамотрицательных бактерий, что также обеспечивает регуляцию кишечной микробиоты и подавление бактериальной транслокации [10–11];
- обеспечение нейропротекции за счет снижения концентрации гиперфосфорилированного тау-протеина, который способен накапливаться и откладываться в виде нейрофибриллярных клубков. Помимо этого, ЩФ способствует транспорту пиридоксаль-5-фосфата в центральной нервной системе (ЦНС), что предотвращает развитие витамин-В<sub>6</sub>-зависимых судорог (рис. 1) [12–14].

Проявления ГФФ (рис. 2) обусловлены недостаточной активностью ТНЩФ — фермента, который присутствует во всех тканях организма, но чаще встречается в костях, почках и печени. Этот фермент дефосфорилирует многие молекулы в организме, но основными его субстратами являются неорганический пирофосфат, пиридоксаль-5-фосфат и фосфоэтанол-амин [15].

В костях ТНЩФ, находящаяся на поверхности остеобластов, гидролизует неорганический пирофосфат до неорганического фосфата, который, связываясь с кальцием, образует кристаллы гидроксиапатита, составляющие основу неорганического матрикса костной ткани. При ГФФ нарушается дефосфорилирование неорганического пирофосфата, а его накопление сопровождается ингибированием костной минерализации, приводящей к гипоминерализации костей. Клинически чаще всего это проявляется рахитоподобными изменениями костей. Гипоминерализация при раннем дебюте часто сопровождается гиперкальциемией и гиперкальциурией с развитием нефрокальциноза [16].

ТНЩФ дефосфорилирует пиридоксаль-5-фосфат (витамин В<sub>6</sub>) до пиридоксала, который, в свою очередь, проникая через гематоэнцефалический барьер, снова превращается в пиридоксаль-5-фосфат, являющийся важным кофактором для синтеза нейромедиаторов — гамма-аминомасляной кислоты, серотонина и дофамина. Неврологические симптомы у пациентов с ранними формами ГФФ связаны с истощением запасов витамина В<sub>6</sub>, что приводит к пиридоксин-зависимым судорогам у младенцев, которые в дальнейшем способствуют задержке психомоторного развития, и развитию пиридоксин-зависимой сенсомоторной нейропатии, проявляющейся миопатиями из-за повреждения периферических нервных волокон. ТНЩФ также влияет на пролиферацию

**Рис. 1.** Участие ТНЩФ в воспалительном гомеостазе и нейропротекции  
**Fig. 1.** TNALP role in inflammatory homeostasis and neuroprotection



**Примечание.** ТНЩФ — тканеспецифическая щелочная фосфатаза; ЛПС — липополисахарид, структурный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий; TLR — толл-подобный рецептор; ГФИ-якорь — гликозилфосфатидилинозитол (гликолипид, связывающий ТНЩФ с клеточной мембраной); Pi — неорганический фосфат; PPI — неорганический пирофосфат; MyD88 — белок-88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа (myeloid differentiation primary response protein 88); IRAK4 — IL-1-рецептор-ассоциированная киназа 4 (IL-1R-associated kinase 4); IRAK1 — IL-1-рецептор-ассоциированная киназа 1 (IL-1R-associated kinase 1); TIRAP — TIR-домен, содержащий адаптерный белок (toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein); TRAF6 — ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли фактор 6 (TNF-receptor-associated factor 6); MAPK — митоген-активируемые протеинкиназы (mitogen-activated protein kinases); AP-1 — активирующий протеин-1 (activator protein-1); TAK1 — трансформирующий фактор бета-активированная киназа 1 (transforming growth factor  $\beta$  activated kinase 1); NF- $\kappa$ B — ядерный фактор каппа-би (nuclear factor kappa-B); TREM-1 — триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (triggering receptor expressed on myeloid cells-1); DAP12 — ДНК-активирующий белок молекулярной массой 12 кДа (DNAX-activating protein of molecular mass 12 kilodaltons); NLRP3 — белок, содержащий домен NACHT, богатый лейцином участок и пирин-домен 3 (NACHT-leucine rich repeat and pyrin-domain containing 3 protein); ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; АПК — антигенпрезентирующие клетки; ПАЛФ — пиридоксаль-5-фосфат. 1 — паннексин; 2 — коннексин.

**А.** Механическое повреждение, некроз, апоптоз или активация клеток воспаления приводят к высвобождению нуклеотидов, которое реализуется посредством различных молекулярных путей, таких как: 1) выделение тромбоцитами везикул с АДФ; 2) высвобождение АТФ, опосредованное паннексином, во время апоптоза; 3) высвобождение АТФ, опосредованное коннексином или паннексином из воспалительных клеток. Внеклеточные нуклеотиды активируют сигнальные пути посредством взаимодействия с рецепторами P2X и P2Y (семейство P2 пуриnergических рецепторов, активируемых АТФ: P2X — быстрые ионотропные рецепторы, P2Y — медленные метаболитные рецепторы, ассоциированные с G-белками), что в конечном итоге приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов. Под действием ТНЩФ происходит дефосфорилирование АТФ и АДФ до аденозина и неорганического фосфата. В свою очередь, аденозин обладает противовоспалительным действием, которое реализуется через стимуляцию  $A_{2A}$ - и  $A_3$ -рецепторов.

**Б.** Под действием ТНЩФ происходит отщепление одного из фосфатных остатков липида А, входящего в состав эндотоксина, с образованием нетоксичного производного — монофосфорил липида А, вследствие чего ослабевает ЛПС-индуцированная продукция цитокинов.

**В.** Образование и накопление кристаллов пирофосфата кальция в суставах, костях и мягких тканях приводит к индукции воспаления посредством TLR. TLR2 и TLR4 распознают кристаллы и активируют нисходящий сигнальный путь, который включает различные адаптерные белки, такие как MyD88, IRAK1, IRAK4, TIRAP и TRAF6, что, в свою очередь, приводит к активации еще двух сигнальных путей. Помимо этого, кристаллы пирофосфата кальция способны инициировать экспрессию TREM-1 и активацию трансмембранного адаптерного белка DAP12, что в конечном итоге приводит к экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Также кристаллы могут вызывать продукцию цитокинов посредством NLRP3-инфламмосомы.

**Г.** В результате повреждения нейронов головного мозга, вызванного различными причинами, происходит активация воспалительных процессов, следствием которых является увеличение высвобождения АТФ в различных типах клеток, в частности в эндотелиальных клетках ГЭБ, образование провоспалительных медиаторов и свободных радикалов, что приводит к повреждению ГЭБ, увеличению его проницаемости и нейровоспалению. Аденозин, образующийся из АТФ под действием ТНЩФ, способен запускать нейропротекторные сигнальные каскады, которые ограничивают воспаление и снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера. Помимо этого, ТНЩФ препятствует накоплению гиперфосфорилированного тау-протеина, который высвобождается во внеклеточную среду при гибели нейронов и откладывается

в виде нейрофибриллярных клубков. Также ТНЩФ участвует в транспорте пиридоксаль-5-фосфата (активной формы витамина  $B_6$ ) в ЦНС посредством гидролиза до пиридоксала, способного проникать через ГЭБ, который затем обратно регенерируется до пиридоксаль-5-фосфата. Таким образом, недостаточный уровень ТНЩФ приводит к дефициту пиридоксаль-5-фосфата, являющегося коферментом для синтеза серотонина, дофамина и ГАМК, что, в свою очередь, может способствовать развитию  $B_6$ -зависимых судорог.  
Источник: Алимов М.М. и соавт., 2026.

Note. TNALP (ТНЩФ) — tissue-nonspecific alkaline phosphatase; LPS (ЛПС) — lipopolysaccharide, structural component of gram-negative bacteria cell wall; TLR — toll-like receptor; GPI anchor (ГФИ-якорь) — glycosylphosphatidylinositol (glycolipid binding TNALP to the cell membrane); Pi — inorganic phosphate; PPi — inorganic pyrophosphate; MyD88 — myeloid differentiation primary response protein 88; IRAK4 — IL-1R-associated kinase 4; IRAK1 — IL-1R-associated kinase 1; TIRAP — toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein; TRAF6 — TNF-receptor-associated factor 6; MAPK — mitogen-activated protein kinases; AP-1 — activator protein-1; TAK1 — transforming growth factor  $\beta$  activated kinase 1; NF- $\kappa$ B — nuclear factor kappa-B; TREM-1 — triggering receptor expressed on myeloid cells-1; DAP12 — DNAX-activating protein of molecular mass 12 kilodaltons; NLRP3 — NACHT-leucine rich repeat and pyrin-domain containing 3 protein; BBB (ГЭБ) — blood-brain barrier; APC (АПК) — antigen-presenting cells; P5P (ПАЛФ) — pyridoxal-5'-phosphate. 1 — pannexin; 2 — connexin.

**A.** Mechanical damage, necrosis, apoptosis, or activation of inflammatory cells leads to the release of nucleotides, which occurs through various molecular pathways, such as: 1) secretion of ADP-containing vesicles by platelets; 2) pannexin-mediated ATP release during apoptosis; 3) connexin- or pannexin-mediated ATP release from inflammatory cells. Extracellular nucleotides activate signaling pathways by interacting with P2X and P2Y receptors (P2 purinergic receptor family activated by ATP: P2X — fast ionotropic receptors, P2Y — slow metabotropic G protein-coupled receptors), ultimately leading to increased production of pro-inflammatory cytokines. Under the action of TNALP (tissue-nonspecific alkaline phosphatase), ATP and ADP are dephosphorylated to adenosine and inorganic phosphate. In turn, adenosine exerts anti-inflammatory effects through the stimulation of  $A_{2A}$  and  $A_3$  receptors.

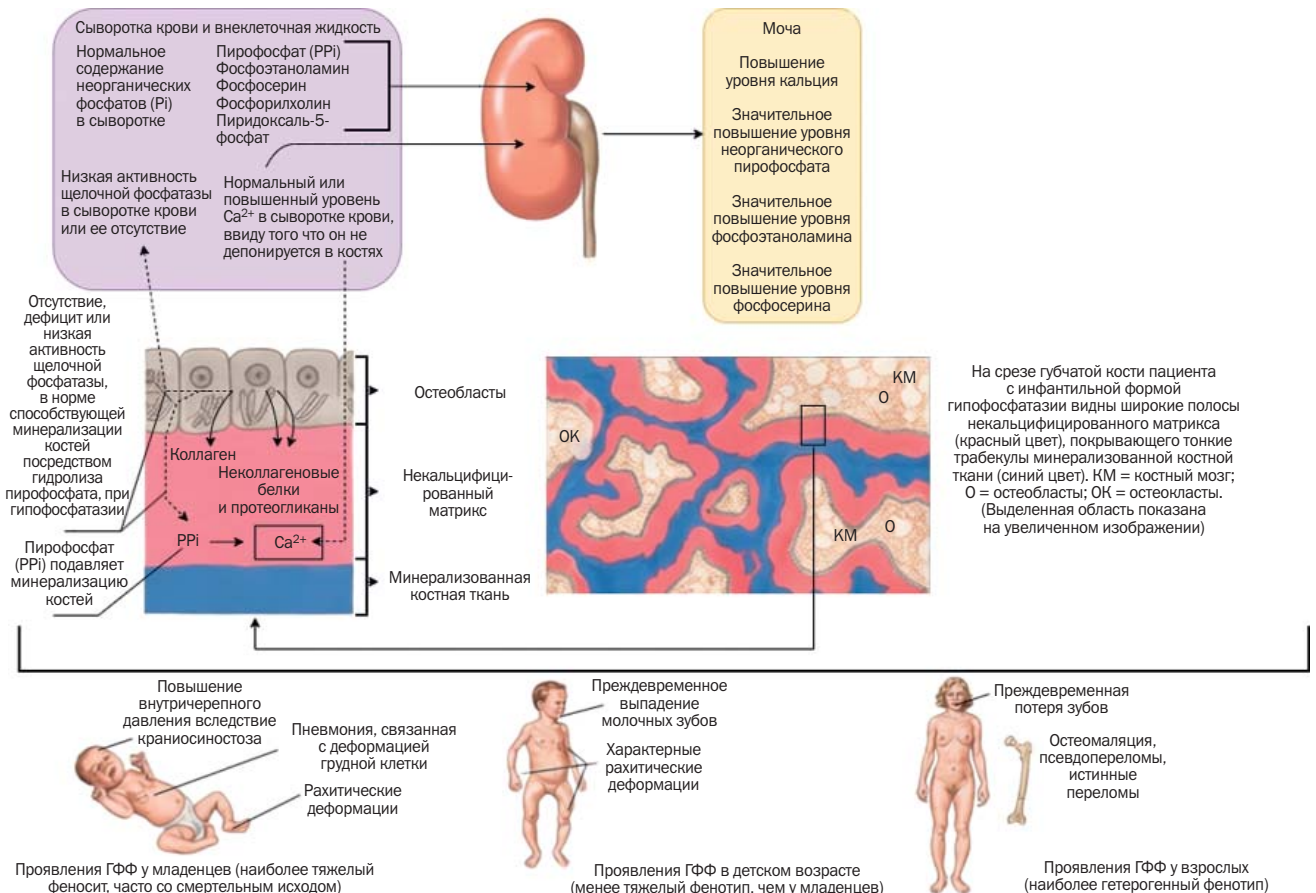
**B.** Under TNALP influence, one of the phosphate residues of lipid A, component of endotoxin, is cleaved off, forming non-toxic derivative — monophosphoryl lipid A — thereby attenuating LPS-induced cytokine production.

**B.** Development and accumulation of calcium pyrophosphate crystals in joints, bones, and soft tissues induce inflammation via TLRs. TLR2 and TLR4 recognize the crystals and activate downstream signaling pathway involving various adapter proteins, such as MyD88, IRAK1, IRAK4, TIRAP, and TRAF6, that in turn leads to activation of two additional signaling pathways. Moreover, calcium pyrophosphate crystals can initiate TREM-1 expression and activate transmembrane adapter protein DAP12, ultimately resulting in the expression of pro-inflammatory cytokine genes. Crystals can also induce cytokine production via the NLRP3 inflammasome.

**Г.** Damage to brain neurons resulting from various causes leads to activation of inflammatory processes, which in turn increases ATP release in different cell types, particularly in endothelial cells of BBB, and promotes development of pro-inflammatory mediators and free radicals. This results in BBB damage, increased permeability, and neuroinflammation. Adenosine, generated from ATP by TNALP, can trigger neuroprotective signaling cascades that limit inflammation and reduce BBB permeability. Additionally, TNALP prevents accumulation of hyperphosphorylated tau protein, which is released into the extracellular space upon neuronal death and forms neurofibrillary tangles. TNALP is also involved in the transport of pyridoxal-5'-phosphate (the active form of vitamin  $B_6$ ) into the central nervous system by hydrolyzing it to pyridoxal, which can cross the BBB and then be regenerated back to pyridoxal-5'-phosphate. Thus, insufficient TNALP levels lead to pyridoxal-5'-phosphate deficiency, coenzyme required for the synthesis of serotonin, dopamine, and GABA, which in turn may contribute to the development of  $B_6$ -dependent seizures.  
Source: Alimov M.M. et al., 2026.

Рис. 2. Патогенез ГФФ с клиническими проявлениями (адаптировано из [18])

Fig. 2. Pathogenesis of HPP with clinical manifestations (adapted from [18])



и дифференцировку нейрональных стволовых клеток, миелинизацию и рост аксонов, созревание и поддержание синапсов, вследствие чего у пациентов с ГФФ могут наблюдаться хронический болевой синдром, клинически проявляющийся миалгией и артралгиями, усталость, плохое качество сна [5, 6].

Роль фосфотаноламина при ГФФ до конца не изучена, но известно, что его концентрация в моче повышается при этом заболевании. Необходимо отметить, что S. Balasubramaniam и соавт. в своем исследовании обнаружили этот метаболит в спинномозговой жидкости и предположили, что эпилепсия может быть связана с его накоплением [17].

### КЛИНИКА ГФФ

Разнообразие клинических проявлений ГФФ находит отражение в стоматологических симптомах и со стороны костно-мышечной, неврологической, почечной, дыхательной систем [19–22].

#### Костно-мышечные проявления:

- кальцифицирующие периартриты;
- хондрокальциноз;
- фибромиалгия;
- псевдопереломы;
- повторяющиеся/частые переломы;
- задержка консолидации переломов;
- рахитоподобные изменения;
- остеомалация;
- энтезопатии;
- вальгусная/варусная деформация костей;
- низкий рост;
- гиперкальциемия и ее клинические проявления;
- миопатия;
- хроническая боль в мышцах/костях/суставах;
- нарушение походки.

#### Неврологические проявления:

- краниосиностозы;
- повышенное внутричерепное давление;
- задержка психомоторного развития;
- судороги;
- синдром дефицита внимания с гиперактивностью;
- бессонница / плохое качество сна;
- миопатия.

#### Почечные проявления:

- нефрокальциноз;
- гиперкальциурия;
- нефролитиаз;
- гиперфосфатемия.

#### Проявления со стороны дыхательной системы:

- гипоплазия легких;
- инвазивная вентиляция;
- деформация грудной клетки;
- частые респираторные инфекции;
- трахеомалация.

#### Стоматологические проявления:

- преждевременное атравматическое выпадение молочных зубов;
- нарушения со стороны зубов (аномальная форма и цвет зубов, истончение/гипоплазия зубной эмали, потеря альвеолярной кости, увеличение пульповых камер);
- преждевременная потеря постоянных зубов;
- рецидивирующий и тяжелый кариес и заболевания пародонта.

### ДИАГНОСТИКА ГФФ

Диагностика гипофосфатазии основывается на оценке клинических данных, результатах лабораторных иссле-

дований и молекулярно-генетическом анализе (выявление патогенных вариантов в гене *ALPL* в гомозиготном или гетерозиготном состоянии).

Клинические проявления заболевания были представлены выше.

### Лабораторная диагностика

Лабораторно можно обнаружить:

- неоднократное (минимум двукратное) снижение концентрации ЩФ в крови с учетом возрастных референсных значений;
- гиперкальциемию;
- гиперфосфатемию;
- гиперкальциурию;
- повышение неорганического пирофосфата в крови;
- высокий уровень пиридоксаль-5-фосфата в крови;
- повышенный уровень неорганического пирофосфата и фосфотаноламина в моче.

Также для исключения рахитоподобных заболеваний необходимо оценить уровень витамина D, паратиреоидного гормона в сыворотке крови. Уровень билирубина, печеночных трансаминаз и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови обычно остаются в пределах нормальных значений. Увеличение сывороточных уровней креатинина и мочевины может свидетельствовать о поражении почек [14, 23, 24].

### Рентгенологическая диагностика

Рентгенологически при ГФФ выявляются:

- рахитоподобные изменения (гипоминаерализация костей, брахицефалия, «рахитические четки» и др.);
- ротация и смещение зубов, целый корень зубов с незначительными признаками резорбции, гипоплазия альвеолярных отростков челюсти;
- неравномерность зон кальцификации и расширение метафизов с чередованием участков от костного разрежения до остеосклероза;
- расширение зон роста костей;
- патологические переломы трубчатых костей;
- искривление и укорочение трубчатых костей;
- остеомалация;
- псевдопереломы;
- хондрокальциноз;
- псевдоподагра;
- отсутствие части или целых позвонков из-за недостаточной минерализации.

Рентгенологические симптомы существенно зависят от возраста манифестации заболевания: у детей, особенно дошкольного возраста, чаще формируются рахитоподобные изменения, тогда как у пациентов более старшего возраста, включая взрослых, преобладают изменения, отличные от рахитоподобных.

### Молекулярная диагностика

Выявлено более 495 нуклеотидных и структурных перестроек в гене *ALPL*, приводящих к развитию заболевания. При подозрении на ГФФ необходимо провести секвенирование кодирующих областей *ALPL*, однако это исследование может не охватывать некоторые интроны и регуляторные области гена, которые вовлечены в развитие заболевания. В таких случаях целесообразно проведение полногеномного секвенирования, охватывающего как кодирующие, так и некодирующие участки ДНК, для исключения доминантно-негативного эффекта. Это особенно важно для белков, функционирующих в составе ди- или мультимерных комплексов, субъединицы которых могут кодироваться разными генами, вследствие чего нарушения функции одного гена достаточно и для

развития болезни (доминантный эффект), и для подавления реализации функции других генов (негативный эффект). Молекулярно-генетические методики позволяют подтвердить диагноз в 95% случаев, но у пациентов с бесспорной клинической симптоматикой можно диагностировать ГФФ даже при отрицательном результате генетического исследования [11–13, 25].

Для установления диагноза ГФФ используются наборы диагностических критериев, при этом национальные подходы несколько отличаются от международных систем оценки (табл. 1).

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГФФ

При подозрении на ГФФ важно проводить дифференциальную диагностику со снижением ЩФ, встречающимся при:

- голодании;
- дефиците фолатов, цинка, магния, витаминов С и В<sub>12</sub>;
- гипопункции щитовидной и паращитовидных желез;
- гипервитаминозе D;
- синдроме мальабсорбции;
- целиакии;
- гиперкортицизме;
- массивных гемотрансфузиях и инфузионной терапии;
- клейдокраниальной дисплазии;
- анемии;
- онкологических заболеваниях.

В табл. 2 представлены дифференциально-диагностические критерии ГФФ с другими заболеваниями.

В связи с разнообразием клинических проявлений необходим мультидисциплинарный подход к диагностике ГФФ у пациентов со сниженной ЩФ [15, 16].

### ЛЕЧЕНИЕ ГФФ

В 2009 г. были инициированы клинические испытания асфотазы альфа — человеческого рекомбинантного тканеспецифического химерного Fc-дека-аспартатного гликопротеина ЩФ с высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита. На данный момент это единственный эффективный патогенетический метод лечения ГФФ. Препарат обладает выраженной клинической эффективностью: на фоне лечения отмечаются улучшение минерализации костной ткани и структуры костей, ускорение роста, повышение мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам, снижение или отсутствие потребности в респираторной поддержке, а также оптимизация когнитивных функций [1, 9, 29].

В начале ферментозаместительной терапии возможно развитие гипокальциемии, в связи с чем необходим регулярный контроль уровня кальция с последующей коррекцией при необходимости. При выявлении гиперкальциемии или гиперкальциурии рекомендуется диета с низким содержанием кальция вплоть до использования специализированных смесей. При судорожном синдроме показано введение пиридоксина, а при его неэффективности следует рассмотреть возможность назначения противоэпилептических препаратов. Назначение витамина D не рекомендуется из-за риска усугубления гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальциноза, за исключением случаев лабораторно подтвержденного дефицита. Кроме того, при ГФФ не показано применение бисфосфонатов, поскольку они могут ухудшать прогноз заболевания. При тяжелых формах ГФФ, сопровождающихся дыхательной недостаточностью, требуется неинвазивная искусственная вентиляция легких. При выраженных скелетных деформациях показана консультация хирурга-ортопеда с последующим решением вопроса о хирургическом лечении [2, 5, 22].

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

### О пациенте

Мальчик, родился доношенным на 38-й нед гестации, роды самостоятельные. Рос и развивался в соответствии с возрастом, на диспансерном учете не состоял. Вакцинирован с 3 лет по догоняющему календарю. Детских инфекций не переносил, в раннем детстве отмечались редкие эпизоды острых респираторных заболеваний, однако в последнее время они участились. В 3 мес ребенок перенес пневмонию (заболел на фоне инфекции у старшего ребенка в семье), после чего был выявлен плевральный выпот, при пункции диагностирован хилоторакс, при этом по данным рентгенографии органов грудной клетки деструктивных изменений не описано. В 8 лет перенес внебольничную пневмонию. Аллергоanamнез не отягощен; со слов родителей, наследственность не отягощена.

Мальчик активно занимается спортом (футбол) в спортивной школе, переломов ранее не было. В октябре 2023 г. получил очередной удар мячом в область правой голени; в связи с длительным болевым синдромом обратился в травмпункт по месту жительства, где была оказана необходимая первичная помощь.

### Объективный осмотр

Из травмпункта ребенок был госпитализирован в стационар. При осмотре: состояние средней степени тяжести за счет болевого синдрома. Обращают на себя внимание небольшая деформация правой голени, искривление левой нижней конечности, легкая хромота при ходьбе и дисплазия эмали зубов; походка в целом не нарушена. Дыхание везикулярное, проводится равномерно, хрипов нет, частота дыхательных движений — 23/мин. Живот мягкий, безболезненный, доступен для глубокой пальпации. Стул оформленный, 1–2 раза в сутки, без патологических примесей. Диурез соответствует возрастным нормам.

### Динамика и исходы

По данным рентгенографии выявлен стресс-перелом костей правой голени неизвестного срока давности, при этом походка у ребенка не нарушена. При последующем рентгенологическом исследовании обнаружены патологические стресс-переломы левой малоберцовой кости, сопровождающиеся остеосклеротическими изменениями, и деструкция медиального мыщелка левого бедра.

По результатам компьютерной томографии (рис. 3) определялись деструктивные изменения обеих ключиц, ребер, позвонков, деструктивные изменения ребра справа.

При лабораторном исследовании крови обнаружены следующие изменения: уровень 25(OH) D — 33 нг/мл (нижняя граница нормы), повышенный уровень фосфора — до 1,9 ммоль/л (норма 1,45–1,78 ммоль/л) при низком уровне паратиреоидного гормона — 11,68 пг/мл (норма 15–165 пг/мл) и ЩФ — 135 Ед/л (норма 156–369 Ед/л).

При контрольной компьютерной томографии нижних конечностей сохраняется патологический стрессовый перелом в костях обеих голеней. При повторном биохимическом исследовании крови вновь зафиксирован низкий уровень ЩФ — 118 Ед/л (норма 156–369 Ед/л).

Выполнена остеоденситометрия: показатели минеральной плотности костей поясничного отдела позвоночника в пределах нормы с тенденцией к повышению — Z-score +0,8 SD (110%), при исследовании в режиме «все тело» Z-score составил +2,2 SD (116%).

**Таблица 1.** Международные и национальные диагностические критерии диагностики ГФФ, критерии фонда «Круг добра» для назначения патогенетической терапии асфотазой альфа  
**Table 1.** International and Russian diagnostic criteria for HPP diagnosis, Circle of Kindness Foundation criteria for administration of pathogenetic therapy with asfotase alfa

<p><b>Международные [26]</b> (для установления диагноза необходимо 2 больших или 1 большой и 2 малых критерия)</p>	<p><b>Отечественные [27]</b></p>	<p><b>Критерии фонда «Круг добра» для назначения терапии асфотазой альфа [28]</b></p>
<p><b>Большие</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Патогенный или вероятно-патогенный вариант гена ALPL</li> <li>• Повышение субстратов ЩФ (неорганический пирофосфат в сыворотке крови, пиридоксаль-5-фосфат в плазме, фосфозтаноламин в моче)</li> <li>• Раннее атравматичное выпадение молочных зубов</li> <li>• Рахитические изменения на рентгенограммах</li> </ul> <p><b>Малые</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкий рост или снижение линейного роста</li> <li>• Задержка психомоторного развития</li> <li>• Краниосиностоз</li> <li>• Нефрокальциноз</li> <li>• Пиридоксин-зависимые судороги</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Характерные клинические проявления в виде рахитоподобных изменений скелета, неврологических, дыхательных расстройств, повреждения почек, задержки роста и развития</li> <li>• Стойкое снижение активности ЩФ (с учетом возраста и пола пациента) в крови при отсутствии других возможных причин снижения активности</li> <li>• Характерная рентгенологическая картина нарушения формирования и роста костей — расширение метафизов, неравномерность ossификации, участки просветления, проецирующиеся от зон роста в диафизы, истончение и гипоминерализация костной ткани</li> </ul> <p>Для подтверждения диагноза дополнительно могут быть использованы измерение уровня субстратов и молекулярно-генетическая диагностика:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• повышение уровня субстратов ТНЩФ (пиридоксаль-5-фосфат в крови и фосфозтаноламин в моче);</li> <li>• обнаружение варианта в гене ALPL</li> </ul>	<p>1) активность ЩФ ниже нижней границы нормы согласно полу и возрасту, подтвержденная трижды;</p> <p>2) молекулярно-генетические и биохимические данные (один из критериев):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие патогенного или вероятно-патогенного варианта в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном состоянии в гене ALPL или варианта в гетерозиготном состоянии с доказанным доминантно-негативным эффектом;</li> <li>• наличие в гетерозиготном состоянии патогенного / вероятно-патогенного варианта или варианта с неизвестным клиническим значением в сочетании с повышенным уровнем натуральных субстратов ТНЩФ — витамина В<sub>6</sub> в крови и/или фосфозтаноламина в моче;</li> <li>• при отсутствии выявленного варианта гена ALPL — повышенный уровень натуральных субстратов ТНЩФ — витамина В<sub>6</sub> в крови и/или фосфозтаноламина в моче;</li> </ul> <p>3) наличие двух из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• раннее атравматичное выпадение зубов;</li> <li>• рахитоподобные изменения скелета;</li> <li>• рентгенологические признаки изменения структуры костной ткани, характерные для ГФФ: остеомалация, участки гипоминерализации в виде очагов разрыхления округлой или вытянутой формы;</li> <li>• расширение метафизов;</li> <li>• нефрокальциноз/нефролитиаз;</li> <li>• витамин-В<sub>6</sub>-зависимые судороги;</li> <li>• изменение костей черепа (краниосиностоз, позднее закрытие большого родничка, мембранозный череп);</li> <li>• суставной синдром: контрактуры, хондрокальциноз, кальцинаты периферической области, диффузный гиперостоз, артралгии и энтезопатии (у подростков и взрослых)</li> </ul>

Примечание. ТНЩФ — тканеспецифическая щелочная фосфатаза; ГФФ — гипофосфатазия; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note. TNALP (ТНЩФ) — tissue-nonspecific alkaline phosphatase; HPP (ГФФ) — hypophosphatasia; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

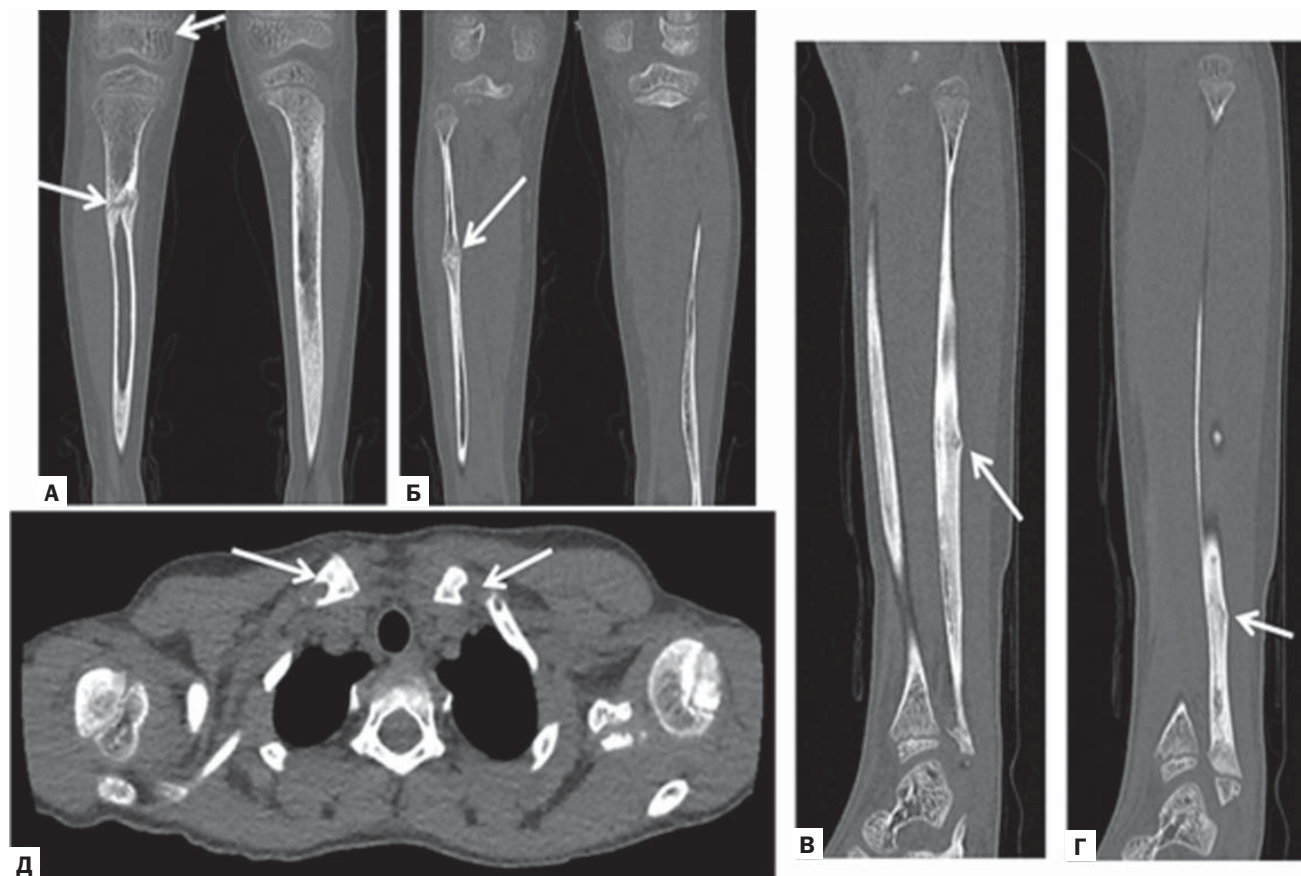
**Таблица 2.** Лабораторные критерии дифференциальной диагностики ГФФ с другими заболеваниями  
**Table 2.** Laboratory criteria for differential diagnosis of HPP and other diseases

Критерий	ГФФ	Витамин-D-дефицитный рахит	Гипофосфатемический рахит	Несовершенный остеогенез	Синдром Горхема – Стаута	Синдром Ди Джорджи	Вторичный гиперпаратиреоз
Мутация гена	Варианты гена <i>ALPL</i>	Некоторые формы рахита связаны с мутацией в генах	Инактивирующий вариант в гене <i>RHEX</i>	Генетические варианты, приводящие к дефекту строения / недостаточному синтезу коллагена	Не выявлена	<i>del22q11</i>	Отсутствует
Основной патогенетический механизм	Снижение активности ТНЩФ	Недостаточное потребление кальция/фосфора / синдром мальабсорбции	Нарушение реабсорбции фосфатов в почках	Дисфункция остеобластов	Патологический внутрикостный лимфангиогенез, приводящий к локальному остеолизису	Делеция длинного плеча одной копии 22-й хромосомы	Избыточная продукция паратиреоидного гормона
Щелочная фосфатаза	↓	↑	↑	норма	норма/умеренно ↑	↓/норма	↑
Пиридоксаль-5-фосфат и фосфотаноламин	↑	↓	↓	норма	норма	норма	норма
Кальций	↑/норма	↓	норма	норма	норма/умеренно ↑	↓	↓
Неорганический фосфат	↑/норма	↓	↓	норма	норма	↑	м.б. ↑/в норме/↓
Паратиреоидный гормон	↓/норма	↑	норма	норма	норма/↑	↓	↑
Витамин D	норма	↓	↓/норма	норма	норма	↓/норма	↓

Примечание. ТНЩФ — тканеспецифическая щелочная фосфатаза; ГФФ — гипофосфатазия; ЩФ — щелочная фосфатаза.  
 Note. TNALP (ТНЩФ) — tissue-nonspecific alkaline phosphatase; HPP (ГФФ) — hypophosphatasia; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

**Рис. 3.** КТ-исследование нижних конечностей и грудного отдела: патологические стресс-переломы левой большеберцовой кости, левой малоберцовой кости (А, Б) (бессимптомные) при полном отсутствии жалоб, зоны стресс-перелома сопровождаются развитием остеосклероза (В, Г), зоны деструкции медиального мыщелка левого бедра (А, верхняя стрелка), деструкции обеих ключиц, ребер, позвонков (Д)

**Fig. 3.** CT examination of lower limbs and thorax: pathological stress fractures of left tibia, left fibula (A, Б) (asymptomatic), osteosclerosis development in zones of stress fractures (B, Г), zones of destruction in medial condyle of left femur (A, upper arrow), destruction of both clavicles, ribs, vertebrae (Д)



Источник: Костик М.М., 2024.

Source: Kostik M.M., 2024.

В круг дифференциально-диагностического поиска были включены рахитоподобные заболевания, синдром Ди Джорджи, синдром Горхема – Стаута, тубулопатии, гиперпаратиреоз.

По результатам исследования кариотипа, микроделеций (делеций локусов D22S75, HIRA и TBX1x2) 22-й хромосомы не обнаружено, что позволило исключить мягкий вариант синдрома Ди Джорджи.

При остеосцинтиграфии отмечено накопление радиофармпрепарата в зоне перелома в верхней трети большеберцовой кости (+160%); признаков патологического накопления радиофармпрепарата в других отделах скелета не выявлено.

Ребенок был консультирован детским травматологом-ортопедом, по результатам обследования исключен синдром Горхема – Стаута.

Проведено секвенирование гена *ALPL*: обнаружены два варианта — *c.787T>C (p.Y263H)* и *c.876A>G (p.R292P)* — неизвестного клинического значения.

По совокупности клинико-лабораторных данных у ребенка выявлены локальные участки нарушения костной минерализации, неконсолидированные стрессовые переломы, двукратное снижение активности ЩФ и патогенные варианты гена *ALPL*, что позволило верифицировать детскую форму ГФФ. В связи с длительным отсутствием консолидации переломов (в течение более

9 мес) была показана заместительная терапия препаратом асфотаза альфа в возрастной дозировке 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю.

В период ожидания лекарственного обеспечения у пациента произошел низкоэнергетический перелом правого бедра, по поводу которого были выполнены иммобилизация и остеосинтез (рис. 4). Ребенок начал получать терапию асфотазой альфа с июня 2024 г. На фоне лечения в течение 1 года была достигнута консолидация имевшихся переломов, новых переломов не отмечалось, мальчик возобновил занятия футболом в любительском режиме (рис. 5).

Через 4 мес от начала заместительной терапии, по данным биохимического анализа крови, уровень ЩФ составил 5562 Ед/л (норма 156–369 Ед/л), паратгормона — 48,7 пг/мл (норма 25,78–34,55 пг/мл).

#### Временная шкала

Хронология развития болезни представлена на рис. 6.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью представленного нами клинического случая является детская форма ГФФ у ребенка, впервые манифестировавшая в возрасте 8 лет множественными стресс-переломами. Как правило, ГФФ, диагностируемая в педиатрической практике, дебютирует в более раннем

**Рис. 4.** Контрольные рентгенограммы после перелома правого бедра: иммобилизация и остеосинтез бедра без значимой травмы  
**Fig. 4.** Follow-up X-rays after the fracture of right femur: immobilization and femur osteosynthesis without significant injury



Июнь 2024 г.

Июль 2024 г.

Сентябрь 2024 г.

Источник: Костик М.М., 2024.

Source: Kostik M.M., 2024.

**Рис. 5.** На контрольной рентгенограмме в июне 2025 г. (через 1 год от начала лечения) — новых переломов нет, консолидация предшествующих патологических изменений

**Fig. 5.** Follow-up X-ray in June 2025 (one year after the treatment initiation): there are no new fractures, and consolidation of previous pathological changes is observed

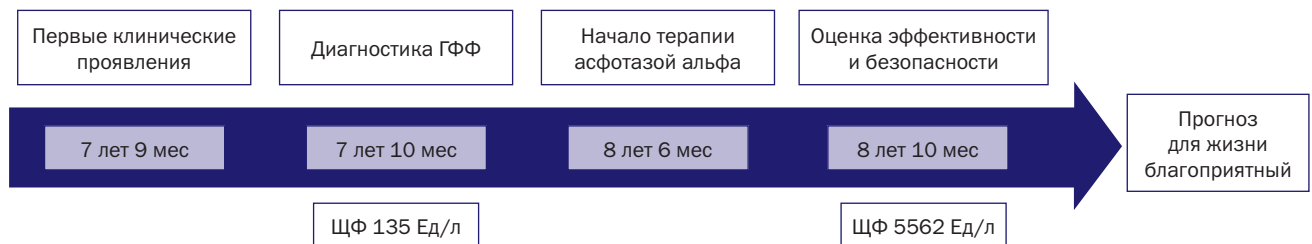


Источник: Костик М.М., 2024.

Source: Kostik M.M., 2024.

**Рис. 6.** Хронология развития болезни: ключевые события и прогноз

**Fig. 6.** Disease chronology: key events and prognosis



Примечание. ГФФ — гипофосфатазия; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note. HPP (ГФФ) — hypophosphatasia; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

возрасте и характеризуется более широким спектром клинических проявлений, включая боли в суставах, мышечную гипотонию, нарушение походки, задержку линейного роста, сниженную толерантность к физическим нагрузкам и рахитоподобные изменения на рентгенограммах [1]. У нашего пациента первыми проявлениями заболевания были множественные стресс-переломы при отсутствии других типичных для детской формы ГФФ проявлений, что в большей степени характерно для взрослых пациентов [29].

ГФФ в классическом представлении — это орфанное моногенное заболевание скелета, относящееся к группе рахитоподобных заболеваний. Ключевым отличием ГФФ от других состояний с рахитоподобным фенотипом является сниженная активность ЩФ, тогда как при остальных формах рахита активность данного фермента, напротив, повышена [9, 15].

Рахит — заболевание детей грудного и раннего возраста, возникающее вследствие нарушения кальциево-фосфорного обмена и сопровождающееся нарушением

минерализации костной ткани. Синдром рахита может наблюдаться при самых разных состояниях, включая алиментарный и моногенные формы рахита, обусловленные дефицитом, нарушением метаболизма или рецепции витамина D, состояния с повышенной экскрецией фосфора с мочой, различные тубулопатии, гиперпаратиреоз, остеодистрофию на терминальной стадии хронической болезни почек, интоксикацию солями тяжелых металлов, болезнь Педжета, а также развиваться на фоне приема ряда лекарственных препаратов. На практике при выявлении рахитоподобной симптоматики большинством врачей нередко выставляется диагноз алиментарного рахита и детям эмпирически назначается витамин D, причем часто без предварительного определения активности ЩФ. В результате ГФФ не включается в круг дифференциальной диагностики при костных изменениях, а уровень ЩФ не оценивается, что может приводить к диагностическим ошибкам и необоснованной терапии витамином D у пациентов с ГФФ [30, 31].

Ключевыми клиническими костно-мышечными проявлениями ГФФ, отличающими ее от рахитоподобных состояний, являются хроническая боль в мышцах, костях и суставах, задержка психомоторного развития и линейного роста, повторяющиеся или частые переломы, псевдопереломы, несращение переломов и фибромиалгии [5, 21].

В нашей работе мы подчеркнули широкий спектр клинических проявлений ГФФ, что определяет необходимость тщательной дифференциальной диагностики с рахитоподобными заболеваниями.

Диагностика ГФФ основывается на совокупности клинических признаков, лабораторных показателей, молекулярно-генетических данных и результатов инструментальных методов исследования. Однако при наличии характерной клинической картины в сочетании со снижением активности ЩФ возможно незамедлительное начало терапии асфотазой альфа, не дожидаясь генетического подтверждения. В ситуациях пограничных значений ЩФ требуется молекулярно-генетическая верификация диагноза перед инициацией ферментозаместительной терапии [11, 14, 26].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении описан необычный вариант установления диагноза ГФФ у ребенка с множественными бессимптомными стресс-переломами, которые длительное время оставались нераспознанными. На фоне своевременно начатой терапии асфотазой альфа была достигнута консолидация существующих переломов, отмечено улучшение общего состояния и качества жизни ребенка. Необходимо подчеркнуть, что при выявлении снижения активности ЩФ ниже современных возрастных референсов целесообразно ее повторное измерение и проведение дифференциальной диагностики с учетом возможной орфанной патологии, включая ГФФ. Такой подход позволяет избежать диагностических ошибок и задержки в назначении патогенетического лечения.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

В истории болезни пациента имеется письменное информированное добровольное согласие родителя ребенка на использование анонимизированных данных в учебных и научных целях, включая публикацию в медицинских журналах. Данные представлены в анонимном виде.

### INFORMED CONSENT

The patient's medical card includes written informed voluntary consent from the child's parent on usage of anonymized data for educational and scientific purposes, including publication in medical journals. All data is presented anonymously.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. и др. Современные подходы к ведению детей с гипофосфатазией // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 6. — С. 519–528. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2202> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kutsev SI, et al. Current Approaches in Management of Patients with Hypophosphatasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):519–528. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2202>]

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

### ВКЛАД АВТОРОВ

**М.М. Алимов** — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

**А.А. Константинов** — анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

**О.Л. Колобова** — работа с данными, анализ данных, валидация, пересмотр и редактирование рукописи.

**Н.О. Гранкина** — анализ данных о пациенте, пересмотр и редактирование рукописи.

**А.В. Трофимов** — анализ данных о пациенте, пересмотр и редактирование рукописи.

**М.М. Костик** — определение концепции, администрирование проекта, пересмотр и редактирование рукописи.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Mirzonuriddin M. Alimov** — data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

**Alexandr A. Konstantinov** — data analysis, visualization, manuscript draft writing, manuscript editing.

**Oksana L. Kolobova** — data processing, data analysis, validation, manuscript review and editing.

**Nataly O. Grankina** — patient data analysis, manuscript review and editing.

**Alexandr V. Trofimov** — patient data analysis, manuscript review and editing.

**Mikhail M. Kostik** — study concept, project administration, manuscript review and editing.

### ORCID

**М.М. Алимов**

<https://orcid.org/0009-0000-6186-4353>

**А.А. Константинов**

<https://orcid.org/0009-0000-6401-395X>

**О.Л. Колобова**

<https://orcid.org/0000-0002-6980-8046>

**М.М. Костик**

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

2. Белова Н.А., Бучинская Н.В., Захарова Е.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии // *Медицинская генетика*. — 2015. — Т. 14. — № 5. — С. 42–48. [Belova NA, Buchinskaya NV, Zakharova EJ, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hypophosphatasia. *Medical Genetics*. 2015;14(5):42–48. (In Russ).]

3. Chown B. Renal rickets and dwarfism: A pituitary disease. *Brit J Surg*. 1936;23(19):552–566.

4. Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child*. 1948;75(6):822–831. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1948.02030020840003>
5. Martos-Moreno GÁ, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Clinical Profiles of Children with Hypophosphatasia prior to Treatment with Enzyme Replacement Therapy: An Observational Analysis from the Global HPP Registry. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(3):233–242. doi: <https://doi.org/10.1159/000531865>
6. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018;82:142–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.013>
7. Greenberg CR, Taylor CL, Haworth JC, et al. A homoallelic Gly317->Asp mutation in ALPL causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian mennonites. *Genomics*. 1993;17(1):215–217. doi: <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1305>
8. Höglér W, Linglart A, Petryk A, et al. Growth and disease burden in children with hypophosphatasia. *Endocr Connect*. 2023;12(5):e220240. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0240>
9. Moss KE, Keen R, Fang S, et al. Mobility and Quality of Life in Adults with Paediatric-Onset Hypophosphatasia Treated with Asfotase Alfa: Results from UK Managed Access Agreement. *Adv Ther*. 2025;42(5):2429–2444. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03168-w>
10. Нароган М.В., Рюмина И.И., Зубков В.В. Перинатальная и инфантильная формы гипофосфатазии (этиопатогенез, диагностика, возможности лечения) // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 6. — № 1. — С. 38–46. — doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00006> [Narogan MV, Ryumina II, Zubkov VV. Perinatal and infantile forms of hypophosphatasia (etiopathogenesis, diagnosis, treatment options). *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):38–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00006>]
11. Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ // *РМЖ*. — 2021. — № 2. — С. 42–48. [Gurkina EYu, Voynova VYu, Kuzenkova LM, et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. *RMJ*. 2021;(2):42–48. (In Russ).]
12. Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233–246. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.14>
13. Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(4):398–416. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0079-1>
14. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С. Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. Лабораторная диагностика гипофосфатазии // *Лабораторная служба*. — 2015. — Т. 4. — № 1. — С. 35–41. — doi: <https://doi.org/10.17116/labs20154135-41> [Roitman AP, Mamedov IS, Syhorukov VS. Reference intervals for alkaline phosphatase activity in blood serum in children. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. *Laboratory Service*. 2015;4(1):35–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/labs20154135-41>]
15. Кисельникова О.В., Белова К.Ю., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В. Низкая щелочная фосфатаза, как маркер орфанного заболевания: фокус на гипофосфатазию // *Поликлиника*. — 2024. — № 2. — С. 15–21. [Kiselnikova OV, Belova KYu, Vashakmadze ND, Zhurkova NV. Low alkaline phosphatase as a marker of an orphan disease: focus on hypophosphatasia. *Poliklinika*. 2024;(2):15–21. (In Russ).]
16. Бокова Т.А., Бевз А.С., Бокова О.А. Гипофосфатаземия у детей: анализ результатов лабораторных исследований за 10 лет // *Вопросы практической педиатрии*. — 2025. — Т. 20. — № 3. — С. 74–78. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-3-74-78> [Bokova TA, Bevs AS, Bokova OA. Hypophosphatasemia in children: a 10-year analysis of laboratory results. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2025;20(3):74–78. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-3-74-78>]
17. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K, et al. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(Suppl 3):S25–S33. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-009-9012-y>
18. Young William F, Jr. *Collection of Medical Illustrations, Endocrine System*. Vol. 2. 2nd Edn. Elsevier Saunders; 2011. 243 p. Available online: <https://www.netterimages.com/hypophosphatasia-labeled-young-orthopaedics-frank-h-netter-58151.html>. Accessed on April 21, 2026
19. Rush E, Brandi ML, Khan A, 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: <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06843-2>
20. Dahir KM, Nunes ME. Hypophosphatasia. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150>. Accessed on April 21, 2026.
21. Dahir KM, Kishnani PS, Martos-Moreno GÁ, et al. Impact of muscular symptoms and/or pain on disease characteristics, disability, and quality of life in adult patients with hypophosphatasia: A cross-sectional analysis from the Global HPP Registry. *Front Endocrinol*. 2023;14:1138599. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1138599>
22. Kishnani PS, Seefried L, Dahir KM, et al. Disease burden by ALPL variant number in patients with non-life-threatening hypophosphatasia in the Global HPP Registry. *J Med Genet*. 2025;62(4):249–257. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg-2024-110383>
23. Genest F, Rak D, Petryk A, Seefried L. Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia. *JBMR Plus*. 2020;4(9):e10395. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10395>
24. Seefried L, Petryk A, Del Angel G, et al. Whole genome sequencing in adults with clinical hallmarks of hypophosphatasia negative for ALPL variants. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):984. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09906-7>
25. *Медицинская генетика: национальное руководство* / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева, С.И. Куцева. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — 896 с. — (Серия «Национальные руководства»). [Meditinskaya genetika: natsional'noe rukovodstvo. Ginter EK, Puzyrev VP, Kutsev SI, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 896 p. (Series "Natsional'nye rukovodstva"). (In Russ).]
26. Khan AA, Brandi ML, Rush ET, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int*. 2024;35(3):431–438. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06844-1>
27. *Нарушение обмена фосфора (Гипофосфатазия): клинические рекомендации*. — Минздрав России; 2023. — 47 с. [Naruszenie obmena fosfora (Gipofosfataziya): Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia; 2023. 47 p. (In Russ).]
28. Перечни категорий детей // Фонд «Круг добра»: официальный вебсайт. [Categories of children. In: *Circle of Kindness Foundation*: Official website. (In Russ).] Доступно по: <https://share.google/jl14FEZNOa6Ja9qtr>. Ссылка активна на 21 апреля 2026.
29. Баранов А.А., Батышева Т.Т., Быкова О.В. и др. Современные подходы к ведению детей с гипофосфатазией // *Педиатрическая фармакология*. — 2023. — Т. 20. — № 4. — С. 318–336. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2601> [Baranov AA, Batysheva TT, Bykova OV, et al. Modern Approaches to the Management of Children with Hypophosphatasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):318–336. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2601>]
30. Габруская Т.В., Панютина Я.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 6. — С. 452–457. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2065> [Gabrusskaya TV, Panutina YaV, Revnova MO, Kostik MM. Infantile Hypophosphatasia: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(6):452–457. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2065>]
31. Tonny RT, Roy RR, Jesmin T, et al. Management of rickets: the new horizons for the pediatrician. *J Health Popul Nutr*. 2025;44(1):310. doi: <https://doi.org/10.1186/s41043-025-00885-4>