

Т.В. Габруская¹, Я.В. Панютина¹, М.О. Ревнова¹, М.М. Костик^{1, 2}¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 18.11.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Обоснование. Гипофосфатазия — редкое наследственное заболевание, вызванное дефицитом изофермента тканенеспецифичной щелочной фосфатазы, проявляется нарушением минерализации костей и зубов, электролитными и дыхательными нарушениями, судорожным синдромом, задержкой физического развития, нефрокальцинозом. Редкость заболевания, полиморфизм клинических проявлений, неспецифичность жалоб являются причиной поздней диагностики гипофосфатазии. Для лечения тяжелых форм заболевания применяется ферментозаместительная терапия рекомбинантной щелочной фосфатазой — асфотазой альфа. **Описание клинического случая.** Девочка, возраст 1 год 4 мес, госпитализирована в плановом порядке с жалобами на задержку физического и психомоторного развития, деформацию нижних конечностей, грудной клетки, нарушение походки, выпадение зубов, с диагнозом «белково-калорийная недостаточность». Отмечены рахитоподобные изменения скелета, миопатический синдром, раннее выпадение неизмененных зубов, гепатомегалия. Выявлена сниженная активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови (33 Ед/л; норма 156–369 Ед/л). Диагностирована инфантильная форма гипофосфатазии. При молекулярно-генетическом исследовании в гене *ALPL* обнаружены патогенные варианты с.526G>A (p.Ala176Thr) и с.1375G>A (p.Val459Met) в компаунд-гетерозиготном состоянии, подтвердившие диагноз. В возрасте 1 года 10 мес была начата терапия асфотазой альфа в дозировке 2 мг/кг массы тела подкожно 3 раза в неделю. За 6 мес терапии наблюдали значительное увеличение активности щелочной фосфатазы (максимально 4400 Ед/л), массы тела (+2 кг), роста (+6 см), уменьшение выраженности костных деформаций, восстановление мышечного тонуса, нормализацию походки, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Введение препарата переносила удовлетворительно. Редко в месте инъекции отмечали появление гиперемии до 4 см в диаметре с умеренным уплотнением, которая самостоятельно разрешалась в течение 2–3 сут. **Заключение.** Пациентам с рахитоподобными заболеваниями с низкой активностью щелочной фосфатазы необходима генетическая диагностика для подтверждения гипофосфатазии. Своевременная диагностика и назначение ферментозаместительной терапии может существенно улучшить качество жизни детей с гипофосфатазией.

Ключевые слова: дети, гипофосфатазия, рахитоподобные заболевания, щелочная фосфатаза, асфотаза альфа, ген *ALPL*.

(Для цитирования): Габруская Т.В., Панютина Я.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (6): 452–457. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2065

ОБОСНОВАНИЕ

Гипофосфатазия — редкое наследственное рахитоподобное заболевание, связанное с мутациями в гене *ALPL*, кодирующем тканенеспецифичную щелочную фосфатазу (ТНЩФ) [1]. Мутации в гене *ALPL* приводят к снижению активности фермента, что способствует нарушению процессов костной минерализации. В зависимости от клинической картины и возраста манифестации первых клинических проявлений выделяют перинатальную, инфантильную, детскую, взрослую формы гипофосфатазии и одонтогипофосфатазию [2].

Основными клиническими симптомами заболевания являются рахитоподобные изменения, деформации конечностей, грудной клетки, судорожный синдром, краниосиностоз, миопатия, артралгии, задержка физического развития, гиперкальциемия [3]. Особенностью гипофосфатазии является обратная зависимость тяжести клинических проявлений от возраста. Так, наиболее тяжелой является перинатальная форма заболевания, протекающая с выраженными деформациями конечностей и грудной клетки, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, электролитными нарушениями, судорожным синдромом [3]. Инфантильная форма гипофосфатазии протекает легче, с появлением в первые 6 мес жизни признаков рахита, симптомов гиперкальциемии (рвота, срыгивания, обезвоживание, угнетение сознания), витамин В₆-зависимых судорог, краниосиностоза, нефрокальциноза, задержки физического развития [4, 5]. Детская форма гипофосфатазии дебютирует в возрасте от 6 мес до 18 лет и для нее характерны рахитоподобные изменения опорно-двигательного аппарата, включая деформации, нарушение походки, миопатические проявления, артралгии, задержку роста и физического развития [6, 7]. Взрослая форма гипофосфатазии является малосимптомным заболеванием, для которого в большей степени характерны патологические переломы, низкорослость, миалгии, артралгии, явления хондрокальциноза [8–10]. Одонтогипофосфатазия является формой, лимитированной полостью рта, для которой характерно раннее выпадение молочных зубов с интактными корнями при отсутствии скелетных проявлений [11]. Раннее выпадение неизмененных или малоизмененных молочных зубов является типичным и для других форм гипофосфатазии [12]. Основным биохимическим

рожным синдромом [3]. Инфантильная форма гипофосфатазии протекает легче, с появлением в первые 6 мес жизни признаков рахита, симптомов гиперкальциемии (рвота, срыгивания, обезвоживание, угнетение сознания), витамин В₆-зависимых судорог, краниосиностоза, нефрокальциноза, задержки физического развития [4, 5]. Детская форма гипофосфатазии дебютирует в возрасте от 6 мес до 18 лет и для нее характерны рахитоподобные изменения опорно-двигательного аппарата, включая деформации, нарушение походки, миопатические проявления, артралгии, задержку роста и физического развития [6, 7]. Взрослая форма гипофосфатазии является малосимптомным заболеванием, для которого в большей степени характерны патологические переломы, низкорослость, миалгии, артралгии, явления хондрокальциноза [8–10]. Одонтогипофосфатазия является формой, лимитированной полостью рта, для которой характерно раннее выпадение молочных зубов с интактными корнями при отсутствии скелетных проявлений [11]. Раннее выпадение неизмененных или малоизмененных молочных зубов является типичным и для других форм гипофосфатазии [12]. Основным биохимическим

маркером заболевания является снижение активности общей щелочной фосфатазы ниже референсных значений для соответствующего возраста [13]. Типичные рентгенологические проявления заболевания — признаки остеомаляции в сочетании с зонами радиопрозрачности метафизов, так называемые языки пламени, поскольку по форме напоминают пламя свечи [14, 15]. Для лечения гипофосфатазии используется рекомбинантная ТНЦФ — асфотаза альфа [16, 17].

Ниже приводится описание случая инфантильной формы гипофосфатазии. Показаны трудности диагностики заболевания, что является нередким для пациентов с гипофосфатазией [18].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

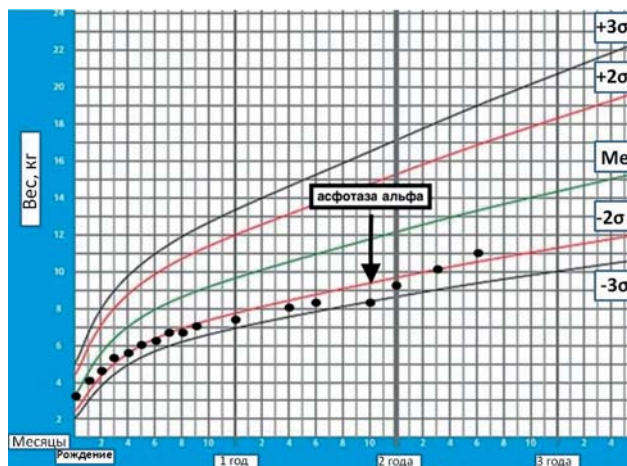
О пациенте

Девочка З., возраст 1 год 4 мес, госпитализирована в плановом порядке для обследования в гастроэнтерологическое отделение СПбГПМУ (Санкт-Петербург) с жалобами на задержку физического и психомоторного развития, деформацию нижних конечностей, грудной клетки, нарушение походки, выпадение зубов. Направительный диагноз: «Белково-калорийная недостаточность».

Из анамнеза: перинатальный период без особенностей, масса тела при рождении 3650 г, рост 53 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 2 мес, затем — искусственное вскармливание адаптированной смесью на основе коровьего молока. С 4-месячного возраста стали отмечать недостаточную прибавку массы тела (рис. 1). В возрасте 1 года осматривалась ортопедом по месту жительства: согласно записи в медицинской карте амбулаторного пациента, ортопедической патологии не выявлено. В возрасте 1 года 1 мес у ребенка выпало 2 неизмененных зуба. Указаний на наследственные или иные хронические заболевания у родственников не было.

Рис. 1. Динамика прибавки массы тела ребенка до постановки диагноза и на фоне начатой терапии асфотазой альфа

Fig. 1. Dynamics of weight gain in the child before diagnosis and during the administration of asfotase alfa



Физикальная диагностика

При поступлении: состояние средней степени тяжести, обусловленное задержкой физического развития. Рост 74 см (-1,6 сигмальных отклонений), масса тела 8 кг (-2% по росту), индекс массы тела 14,5 (норма 14,0–16,9) кг/м². Выраженные костные деформации: развернутая грудная клетка, выраженная гаррисонова борозда, вальгусная деформация нижних конечностей, образования по типу четок в районе лучезапястных суставов, выраженные теменные бугры. Походка нарушена, отмечаются явления миопатии. Дыхание пуэрильное, проводится равномерно, хрипов нет, частота дыхания 26/мин. Живот мягкий, при пальпации, безболезненный, печень +5 см. Стул

Tatyana V. Gabrusskaya¹, Yana V. Panutina¹, Maria O. Revnova¹, Mikhail M. Kostik^{1, 2}

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Infantile Hypophosphatasia: Clinical Case

Background. Hypophosphatasia is rare hereditary disease caused by deficiency of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase isozyme. It manifests with bone and teeth mineralisation defects, electrolyte imbalance, respiratory disorders, convulsive syndrome, physical developmental delay, nephrocalcinosis. The rarity of this disease, clinical polymorphism, non-specificity of complains and signs are the major reasons of hypophosphatasia late diagnosis. The enzyme replacement therapy with recombinant alkaline phosphatase (asfotase alfa) can be used for treatment of severe forms of disease. **Clinical Case Description.** The girl (1 y 4 m) was routinely admitted with complains of physical developmental delay and psychomotor retardation, deformation of lower limbs, chest, gait abnormality, teeth loss and with diagnosis «protein-calorie malnutrition». Rickets-like changes in skeleton, myopathic syndrome, early normal teeth loss, hepatomegaly were revealed. Reduced activity of alkaline phosphatase in blood serum (33 u/l; reference range 156–369 u/l) was revealed. The infantile hypophosphatasia has been diagnosed. Due to molecular genetic testing of ALPL gene we revealed pathogenic variants c.526G>A (p.Ala176Thr) and c.1375G>A (p.Val459Met) in compound heterozygous state. The asfotase alpha therapy was initiated at the age of 1 y 10 m, the dose was 2 mg/kg subcutaneously 3 times a week. The results of 6 months of the therapy are the following: significant increase in the activity of alkaline phosphatase (maximum 4400 u/l), body weight (+ 2 kg), growth (+ 6 cm), reduction of bone deformation, normalisation of muscle tone and gait, exercise tolerance. The patient tolerated the drug administration well. Rarely there were hyperemia zones up to 4 cm in diameter with moderate induration at the injection site but they spontaneous disappeared in 2–3 days though. **Conclusion.** Patients with rickets-like diseases and low alkaline phosphatase activity requires performing of molecular genetic testing to confirm hypophosphatasia. Timely diagnosis and early initiation of enzyme replacement therapy can significantly improve the quality of life of children with hypophosphatasia.

Key words: children, hypophosphatasia, rickets-like diseases, alkaline phosphatase, asfotase alfa, ALPL gene.

(For citation: Gabrusskaya Tatyana V., Panutina Yana V., Revnova Maria O., Kostik Mikhail M. Infantile Hypophosphatasia: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (6): 452–457. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2065)

Рис. 2. Девочка З., 1 год 4 мес: внешний вид пациентки с инфантильной формой гипофосфатазии при поступлении в гастроэнтерологическое отделение СПбГПМУ

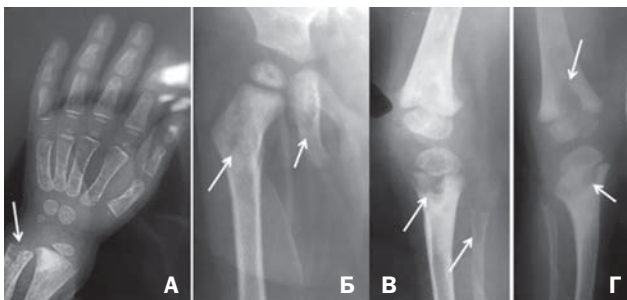
Fig. 2. Girl Z., 1 y 4 m: general appearance with infantile hypophosphatasia at the hospitalization in gastroenterological department of St. Petersburg State Pediatric Medical University



Примечание. Отмечена деформация ребер, грудной клетки (гаррисонова борозда), вальгусная деформация нижних конечностей, дистальных эпифизов костей предплечья по типу «браслеток». Источник: Габрусская Т.В. и соавт., 2019.
Note. Ribs and chest deformity (Harrison's groove), lower limbs valgus deformity, distal forearm bones epiphyses deformity can be noted. Source: Gabrusskaya T.V. et al., 2019.

Рис. 3. Девочка З., 1 год 4 мес, инфантильная форма гипофосфатазии: рентгенологические изменения по типу «языков пламени»

Fig. 3. Girl Z., 1 y 4 m, infantile hypophosphatasia: radiologic abnormalities (lame signs)



Примечание. А — рентгенограмма левого лучезапястного сустава и левой кисти, Б — правого тазобедренного сустава, В и Г — коленных суставов. Зоны гипоминерализации отмечены стрелкой. Источник: Габрусская Т.В. и соавт., 2019.
Note. А — X-ray of left radiocarpal joint and wrist, В — right hip joint, С and D — knee joints. The zones of hypomineralisation are shown with arrows. Source: Gabrusskaya T.V. et al., 2019.

кашицеобразный 1–3 раза/сут. Патологических примесей в стуле нет. Диурез соответствует параметрам развития. Внешний вид ребенка представлен на рис. 2.

Предварительный диагноз

Белково-калорийная недостаточность 2-й степени. В круг дифференциального диагноза включены рахит на фоне синдрома мальабсорбции (целиакия, аллергическая энтеропатия), рахитоподобные заболевания, тубулопатии, фиброзная остеодисплазия Олбрайта, гиперпаратиреоз.

Динамика и исходы

Результаты лабораторных исследований (выполнены при поступлении)

По данным клинического анализа крови: умеренный лейкоцитоз ($12,8 \times 10^9/\text{л}$; норма $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови: аланинаминотрансфераза 15 (норма < 55) Ед/л, аспаратаминотрансфераза **43** (норма 5–34) Ед/л, общий белок 62 (норма 56–75) г/л, билирубин общий 4,4 (норма 3,4–20,5) мкмоль/л, гамма-глутамилтрансфераза 12 (норма 9–36) Ед/л, глюкоза 3,65 (норма 3,33–5,55) ммоль/л, кальций сыворотки 2,52 (норма 2,25–2,75) ммоль/л, креатинин 0,034 (норма 0,027–0,062) ммоль/л, фосфор 2,12 (норма 1,30–2,30) ммоль/л, щелочная фосфатаза **33** (норма 156–369) Ед/л, С-реактивный белок 0,90 (норма $< 5,8$) мг/л, альфа-амилаза 45 (норма 25–125) Ед/л, калий 4,8 (норма 3,5–5,3) ммоль/л, натрий 135 (норма 136–146) ммоль/л, кальций ионизированный 1,20 (норма 1,13–1,30) ммоль/л, 25-гидроксивитамин D **22** (норма 25–80) нг/мл. Паратиреоидный гормон 17,7 (норма 12–95) пг/мл. Серологические маркеры целиакии: иммуноглобулин (immunoglobulin, Ig) А к тканевой трансглутаминазе — отрицательный, IgG к тканевой трансглутаминазе — отрицательный, IgА к глиадину — отрицательный, IgG к глиадину — отрицательный. Общий анализ мочи без отклонений. Экскреция кальция и фосфора с мочой без отклонений. Копрограмма: косвенные признаки умеренных нарушений переваривания пищи.

Результаты инструментальных исследований

(выполнены в первую неделю от момента госпитализации)

Ультразвуковое исследование внутренних органов, сердца — без экоструктурной патологии. По данным нейросонографии — тривентрикулодилатация. На электрокардиограмме синусовая аритмия, умеренные нарушения процессов реполяризации в миокарде желудочков.

Рентгенологические исследования (рис. 3):

- **грудная клетка:** в прямой и левой боковой проекциях определяется утолщение и расширение дистальных концов всех ребер. Костная ткань всех костей порозна, с участками разряжения. Контуры замыкательных пластинок по нижнему краю лопатки с обеих сторон отчетливо не прослеживаются. В области угла лопатки с обеих сторон отмечаются очаги разряжения с участками умеренного уплотнения костной ткани. В остальном — без особенностей;
- **тазобедренные суставы:** рентгеновские суставные щели симметричные, не сужены. Суставные поверхности не изменены. Соотношения в суставах не нарушены. Высота головок бедренных костей снижена, симметрична, костный рисунок с обеих сторон разряжен по типу крупноячеечных порозных изменений. В области дистальной трети диафиза бедренной кости слева определяется участок разряжения костной ткани $6,5 \times 8$ мм. Разряжение костного рисунка в области наружного вертела с обеих сторон.
- **коленные суставы:** признаки вальгусной деформации оси коленных суставов, преимущественно за счет большеберцовых костей, с признаками разряжения костной ткани в проксимальных метадиафизах малой и большеберцовой костей с обеих сторон. Прослеживаются линии частичной фрагментации надкостницы в области передней поверхности большеберцовой кости с обеих сторон над бугристостью без свободных костных фрагментов.

Консультации специалистов

Осмотрена офтальмологом: без патологии. Осмотр невролога: синдром двигательных нарушений по типу мышечной гипотонии. Осмотр нефролога: нарушений транспорта фосфатов в проксимальных канальцах не выявлено, убедительных данных за тубулопатию с ведущим синдромом рахита не получено. Консультация эндокринолога: исключен гиперпаратиреоз, синдром Маккьюна–Олбрайта. Консультация ревматолога: на основании рахитоподобных изменений, сниженной активности щелочной фосфатазы и типичных рентгенологических изменений диагностирована гипофосфатазия. В соответствии с рекомендацией ревматолога выполнено молекулярно-генетическое исследование (секвенирование гена *ALPL*): выявлены патогенные варианты с.526G>A (p.Ala 176Thr) и с.1375G>A (p/Val459Met) в компаунд-гетерозиготном состоянии, на основании чего диагноз был подтвержден окончательно. Обнаруженные патогенные варианты были описаны ранее.

Терапия

В возрасте 1 года была начата терапия асфотазой альфа в дозировке 2 мг/кг массы тела подкожно 3 раза/нед. Задержка в терапии была связана с получением разрешения на ввоз незарегистрированного на тот момент лекарственного препарата в РФ и доставку препарата в лечебно-профилактическое учреждение. За 6 мес терапии отмечены значительное увеличение активности щелочной фосфатазы сыворотки крови (максимально 4400 Ед/л), массы тела (+2 кг), роста (+6 см); уменьшение степени выраженности костных деформаций, восстановление мышечного тонуса, нормализация походки, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Введения препарата пациентка переносила удовлетворительно. Несколько раз в месте инъекции препарата отмечалась гиперемия до 4 см в диаметре с умеренным уплотнением, которая самостоятельно разрешилась в течение 2–3 сут. Динамика внешнего вида пациентки до и на фоне терапии асфотазой альфа представлена на рис. 4. Отмечены также и положительные изменения походки ребенка (видео «до» и «после» см. [здесь](#)).

Прогноз

Прогноз для здоровья пациента, по мнению авторов, достаточно благоприятный при обеспечении непрерывной (пожизненной) ферментозаместительной терапии асфотазой альфа.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рис. 5.

Мнение родителей о результатах терапии

Родители ребенка удовлетворены результатами лечения.

Рис. 4. Девочка З., 2 года 4 мес: внешний вид пациентки с инфантильной формой гипофосфатазии через 6 мес от начала терапии

Fig. 4. Girl Z., 2 y 4 m: general appearance with infantile hypophosphatasia 6 months after initiation of the therapy



Примечание. Видно уменьшение степени деформации грудной клетки и нижних конечностей. Источник: Габрусская Т.В. и соавт., 2019.

Note. Less deformity of the chest and lower limbs can be noted. Source: Gabrusskaya T.V. et al., 2019.

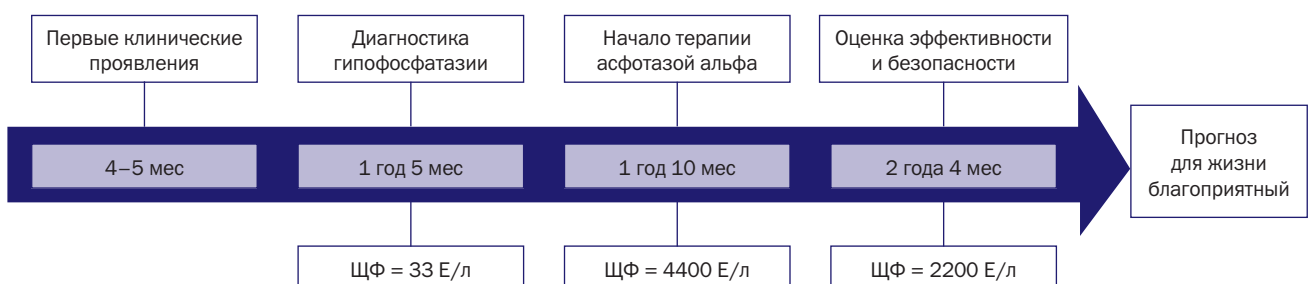
ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностями представленного клинического случая является задержка диагностики заболевания при определенно типичной клинической картине. Однако, необходимо заметить, что задержка диагностики гипофосфатазии часто происходит с опозданием [18]. Гипофосфатазия является типичным примером рахитоподобного заболевания, отличительной чертой которого является сниженная активность щелочной фосфатазы крови, тогда как при всех остальных формах рахита и рахитоподобных заболеваний активность ТНЩФ является повышенной [2].

Рахит — это заболевание, о котором хорошо осведомлены практикующие педиатры. В реальной клинической практике здоровые дети грудного возраста должны получать дотацию витамина D, тогда как дети с рахитом должны получать терапевтические дозы витамина D [19, 20]. Обычно у детей с рахитом не принято проводить стартовые биохимические исследования. Как правило, детям назначается эмпирическая терапия препаратами витамина D, и только в случае неуспеха такой терапии ребенок направляется на консультацию либо к нефрологу, либо к эндокринологу. Важным моментом, затрудняю-

Рис. 5. Хронология развития болезни у пациентки З.: ключевые события и прогноз

Fig. 5. Disease course in patient Z.: key events and prognosis



щим диагностику гипофосфатазии, является недооценка значимости низких значений активности ТНЩФ [21, 22]. До сих пор во многих лабораториях либо отсутствуют возрастные нормы активности ТНЩФ, либо в качестве нижней границы нормы приводится нулевое значение [23]. Ввиду того что практически все рахитоподобные состояния сопровождаются повышением активности ТНЩФ, практикующие врачи, как правило, не акцентируют свое внимание на всех «неповышенных» значениях активности ТНЩФ, что приводит к невключению гипофосфатазии в круг дифференциальной диагностики рахитоподобных состояний [21–23]. При сниженной активности ТНЩФ необходимо проведение комплекса дифференциальной диагностики, поскольку существуют другие причины снижения активности щелочной фосфатазы [23]. К ним относятся состояния, связанные с применением глюкокортикостероидов, больших доз витамина D, голодание, острые и обострения хронических соматических заболеваний [24].

В описанном нами случае продемонстрирована высокая эффективность патогенетической терапии. Пациентке была назначена ферментозаместительная терапия рекомбинатным препаратом — асфотазой альфа, на фоне которой отмечено восстановление темпов линейного роста, устранение деформаций конечностей, грудной клетки, устранение вторичной миопатии, расширение двигательной активности ребенка. В настоящее время препарат для терапии перинатальной, инфантильной и детской форм гипофосфатазии зарегистрирован на территории РФ, однако опыт его применения в мире ограничен сравнительно небольшим числом пациентов и небольшим числом лет наблюдения* [25]. Препарат хорошо зарекомендовал себя с точки зрения эффективности и безопасности, однако период наблюдения за такими пациентами в мире составляет менее 10 лет, что затрудняет определение долгосрочного прогноза для таких пациентов. В исследовании II фазы по применению асфотазы альфа продемонстрировано улучшение рентгенологического индекса, уменьшение на 46% доли детей, нуждавшихся в кислородной поддержке, увеличение роста и массы тела [25]. Как минимум одно нежелательное явление зафиксировано у каждого пациента: наиболее часто отмечали появление лихорадки. Пациенты, не ответившие на терапию (28%; индекс RGI-C, Radiographic Global Impression of Change — шкала общих радиологических изменений < +2), по сравнению с пациентами с оптимальным ответом (индекс RGI-C \geq +2) имели более тяжелое течение гипофосфатазии до начала терапии и более высокую частоту нейтрализующих антител к асфотазе альфа [25].

В исследовании по оценке эффективности и безопасности асфотазы альфа у 19 пациентов с гипофосфатазией в возрасте 13–66 лет отмечена хорошая переносимость препарата, основными нежелательными явлениями были реакции в местах инъекций легкой и средней степени тяжести (покраснение, отек, болезненность). В исследовании показаны значимое снижение уровня пиридоксальфосфата — маркера восстановления активности ТНЩФ, повышение минеральной плотности костной ткани и положительные изменения костной микроархитектоники по данным биопсии кости, удлинение пройденной дистанции во время теста с 6-минутной

ходьбой, что свидетельствует об улучшении функционального статуса пациента [17].

Ведение международных регистров позволяет накопить информацию как о естественном течении гипофосфатазии, так и особенностях течения гипофосфатазии у пациентов, получающих ферментозаместительную терапию асфотазой альфа [18, 26]. Исходя из личного опыта авторов и данных клинического случая, целесообразно повышать информированность врачей первичного звена о гипофосфатазии. Всегда включать гипофосфатазию в круг дифференциальной диагностики рахита и рахитоподобных заболеваний. Врачи должны учитывать возрастные нормы активности ТНЩФ, определять ее активность во всех случаях метаболических заболеваний скелета, а также в случаях, характеризующихся низкорослостью, ранним выпадением неизмененных зубов. У детей со скелетными деформациями целесообразно проведение рентгенологического исследования пораженного сегмента конечности, и при наличии типичных зон радиопрозрачности в сочетании со сниженной активностью ТНЩФ представляется возможным диагностировать гипофосфатазию.

Диагностика гипофосфатазии основывается на данных клинической картины и лабораторного подтверждения сниженной активности ТНЩФ. В случаях манифестной клинической картины и выраженного снижения активности ТНЩФ по отношению к возрастной норме диагноз может быть поставлен клинически, и терапия может быть инициирована безотлагательно. Это имеет принципиальное значение в отношении пациентов с перинатальной и инфантильной формой, где своевременность начатой терапии может существенно изменить прогноз [1]. В случаях, вызывающих сомнение, а также в случаях, когда врач не способен исключить вторичный характер снижения активности ТНЩФ, генетическое исследование является необходимым для уменьшения вероятности ошибки диагноза [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический пример описывает сложности установления диагноза гипофосфатазии. Многочисленные специалисты осматривали ребенка, но не диагностировали данное состояние, что указывает на низкую осведомленность врачей о гипофосфатазии при наличии простого биохимического теста — определения активности общей щелочной фосфатазы, доступного в лечебно-практических учреждениях любого уровня. Своевременно назначенное лечение позволило существенно улучшить как состояние ребенка, так и качество его жизни. Необходимы дополнительные усилия для профессионального образования врачей в сфере заболеваний, вызванных нарушениями костного метаболизма.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, фотографических и видеозаписей пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 20.11.2019 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Свик Биофарма». Вместе с тем авторы заявляют, что иссле-

* Государственный реестр лекарственных средств. Асфотаза альфа. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7de7a67-fbd0-44ef-89e6-45e58a9ba7fe&t=. Ссылка активна на 18.11.2019.

дование клинического случая проводилось независимо от компании-производителя асфотазы альфа.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Swixx BioPharma. However, the authors state that the study of this clinical case was carried out independently from the company producing the asphotase alpha.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Эббви», «Новартис», «Санофи».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Т. В. Габруская

<https://orcid.org/0000-0002-7931-2263>

Я. В. Панютина

<https://orcid.org/0000-0002-0570-1266>

М. О. Ревнова

<https://orcid.org/0000-0002-3537-7372>

М. М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.
- Whyte MP. *Hypophosphatasia*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Vol. 4. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. Pp. 5313–5329.
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015; 75:229–239. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.022.
- Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS. Perinatal lethal hypophosphatasia; clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatr Radiol*. 1991;21(6):421–427. doi: 10.1007/bf02026677.
- Silver MM, Vilos GA, Milne KJ. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia. *Pediatr Pathol*. 1988;8(5):483–493. doi: 10.3109/15513818809022304.
- Fallon MD, Fallon MD, Teitelbaum SL, et al. Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63(1):12–24.
- Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child*. 1990;65(1):130–131. doi: 10.1136/adc.65.1.130.
- Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, et al. Adult hypophosphatasia: clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1979;58(5):329–347.
- Khandwala HM, Mumm S, Whyte MP. Low serum alkaline phosphatase activity and pathologic fracture: case report and brief review of hypophosphatasia diagnosed in adulthood. *Endocr Pract*. 2006;12(6):676–681. doi: 10.4158/EP.12.6.676.
- Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(7):981–990.
- Sobel EH., Clark LC, Fox RP, Robinow M. Rickets, deficiency of alkaline phosphatase activity and premature loss of teeth in childhood. *Pediatrics*. 1953;11(4):309–322.
- Lundgren T, Westphal O, Bolme P, et al. Retrospective study of children with hypophosphatasia with reference to dental changes. *Scand J Dent Res*. 1991;99(5):357–364. doi: 10.1111/j.1600-0722.1991.tb01041.x.
- Henthorn PS, Whyte MP. Missense mutations of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in hypophosphatasia. *Clin Chem*. 1992;38(12):2501–2505.
- Whyte MP. *Hypophosphatasia*. In: JP Bilezikian, LG Raisz, TJ Martin, 3rd ed. Principles of Bone Biology. Cambridge, MA, USA: Academic Press; 2008. Pp. 1573–1598.
- Kozlowski K, Sutcliffe J, Barylak A, et al. Hypophosphatasia. Review of 24 cases. *Pediatr Radiol*. 1976;5(2):103–317. doi: 10.1007/bf00975316.
- Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):334–342. doi: 10.1210/jc.2015-3462.
- Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone*. 2019;121:149–162. doi: 10.1016/j.bone.2018.12.011.
- Hogler W, Langman C, Gomes da Silva H, et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):80. doi: 10.1186/s12891-019-2420-8.
- Lee JY, So TY, Thackray J. A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013; 18(4):277–291. doi: 10.5863/1551-6776-18.4.277.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(2):83–106. doi: 10.1159/000443136.
- Maman E, Borderie D, Roux C, Briot K. Absence of recognition of low alkaline phosphatase level in a tertiary care hospital. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):1251–1254. doi: 10.1007/s00198-015-3346-0.
- Deeb A, Elfatih A. Could alerting physicians for low alkaline phosphatase levels be helpful in early diagnosis of hypophosphatasia? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):19–24. doi: 10.4274/jcrpe.4426.
- Gennero I, Conte-Auriol F, Salles JP. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017;24(5S2):5S57–5S60. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30015-0.
- Scriver CR, Cameron D. Pseudohypophosphatasia. *N Engl J Med*. 1969;281(11):604–606. doi: 10.1056/NEJM196909112811107.
- Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J, et al.; ENB-010-10 Study Group. Efficacy and safety of asfotase alfa in infants and young children with hypophosphatasia: a phase 2 open-label study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2735–2747. doi: 10.1210/jc.2018-02335.
- Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, et al. Hypophosphatasia in Japan: ALPL mutation analysis in 98 unrelated patients. *Calcif Tissue Int*. 2019. doi: 10.1007/s00223-019-00626-w.