

DOI: 10.15690/pf.v13i6.1665

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, К.В. Савостьянов¹, Т.В. Маргиева^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, Г.Т. Яхяева¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей

Контактная информация:

Маргиева Теа Валиковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефро-урологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, дом 2, тел.: +7 (499) 132-28-80

Статья поступила: 19.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Гипофосфатазия — редкое генетическое заболевание, обусловленное дефицитом тканеспецифической щелочной фосфатазы в результате мутации в гене ALPL. В зависимости от формы и тяжести болезнь может дебютировать внутриутробно, в детском возрасте или у взрослых. С учетом функций щелочной фосфатазы у пациентов наблюдаются мультисистемные нарушения, в первую очередь костные изменения (остеопороз, рахитические деформации, переломы), поражение легких (гипоплазия с дыхательной недостаточностью) и центральной нервной системы (судороги), гиперкальциемия с развитием нефрокальциноза. При отсутствии своевременного лечения прогноз болезни в большинстве случаев неблагоприятный для жизни. Пациенты нуждаются в наблюдении мультидисциплинарной командой врачей. Единственным эффективным методом лечения является ферментозаместительная терапия асфотазой альфа; необходимо также проводить симптоматическую терапию, а при реабилитации пациентов использовать физиотерапевтические процедуры и лечебные физкультурные комплексы упражнений.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, судороги, гипоплазия легких, рахит, остеопороз, нефрокальциноз, лечение, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Маргиева Т.В., Вишнёва Е.А., Яхяева Г.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 539–543. doi: 10.15690/pf.v13i6.1665)

539

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Kirill V. Savostianov¹, Tea V. Margieva^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Guzal T. Yakhyayeva¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National research Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical Recommendation to the Diagnostics and Treatment of Hypophosphatasia in Children

Hypophosphatasia is a rare genetic disorder caused by deficiency of tissue-specific alkaline phosphatase as a result of mutations in the ALPL gene. Depending on the form and severity of the disease, pathology may spawn in utero, in childhood or in adult age. Given functions of alkaline phosphatase, patients experience multisystem disorders: primarily changes in bone (osteoporosis, rachitic deformations, fractures), lung disease (hypoplasia with respiratory failure) and central nervous system (seizures), hypercalcemia with development of nephrocalcinosis. Without timely treatment, the disease may be harmful to life in most cases. Patients required observation of a multidisciplinary team of physicians. The only effective treatment is enzyme replacement therapy with asfotase alpha. It is also necessary to carry out symptomatic treatment and rehabilitation of patients with the use of physiotherapy and therapeutic physical training complexes of exercises.

Key words: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, cramps, lung hypoplasia, rachitis, osteoporosis, nephrocalcinosis, treatment, children.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Savostianov Kirill V., Margieva Tea V., Vishneva Elena A., Yakhyayeva Guzal T. Clinical Recommendation to the Diagnostics and Treatment of Hypophosphatasia in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 539–543. doi: 10.15690/pf.v13i6.1665)

МЕТОДОЛОГИЯ

При разработке клинических рекомендаций соблюдали принципы доказательной медицины, для оценки качества и силы доказательств ориентировались на консенсус экспертов, а также оценку значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипофосфатазия — прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*. В зависимости от формы и степени тяжести болезнь может проявиться внутриутробно, в детстве или во взрослом возрасте. Болезнь характеризуется широкой вариабельностью тяжести проявлений и прогноза для пациента от легкого течения с незначительным поражением костей или исключительно зубочелюстной области до тяжелых форм с поражением нервной системы, легких, почек, инвалидизирующих ребенка, а также приводящих к смерти, в том числе внутриутробной.

Код по МКБ-10: E83.39.

OMIM: 146300, 241510, 241500, 146300.

ЭТИОЛОГИЯ

Гипофосфатазия развивается в результате мутации в гене *ALPL*, кодирующем фермент ЩФ. Ген *ALPL* располагается на 1-й хромосоме (1p36.12); болезнь наследуется как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу.

Тяжелые формы гипофосфатазии возникают, как правило, при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *ALPL* (OMIM 171760). ЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, поэтому при снижении активности всего гомодимера некоторые гетерозиготные мутации могут приводить к доминантно-негативному эффекту. Вследствие этого наличие мутации даже в одном аллеле может провоцировать развитие заболевания. Носители одинаковой мутации в семье могут демонстрировать различные степени проявления заболевания, что в свою очередь указывает на наличие

модулирующих факторов. В некоторых случаях гипофосфатазии не удается обнаружить мутаций в гене *ALPL*, поэтому для постановки диагноза ведущими критериями являются наличие клинических признаков заболевания и снижение активности ЩФ (ниже нижней границы нормы для данного возраста и пола).

ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на то, что ЩФ присутствует во многих тканях и органах, основная ее функция заключается в формировании костной ткани — участие в регулировании баланса ингибитора минерализации неорганического пирофосфата.

ЩФ катализирует отщепление фосфата от ряда субстратов, наиболее важными из которых являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат, а также других субстратов, роль которых в патогенезе менее изучена. При отщеплении фосфатной группы от неорганического пирофосфата при участии ЩФ высвобождающийся фосфат связывается с кальцием с формированием кристаллов гидроксиапатита, необходимых для увеличения массы костной ткани. При гипофосфатазии неорганический пирофосфат не расщепляется, поэтому его концентрация во внеклеточной жидкости значительно увеличивается, а кристаллы гидроксиапатита образуются. Это, в свою очередь, приводит к неправильному формированию костной ткани и скелетным деформациям. Накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат соединяется с аморфным фосфатом кальция с образованием кристаллов пирофосфата кальция, который может откладываться в почечной ткани (вызывая нефрокальциноз) или суставах (являясь причиной кристаллического артрита и псевдоподагры).

Кроме того, неправильное формирование костей грудной клетки приводит к интранатальному нарушению развития легких (гипоплазии), что может приводить к дыхательной недостаточности, определяя прогноз у новорожденных и детей грудного возраста.

Другой важной функцией ЩФ является регулирование поступления витамина В₆ в ткани головного мозга, за счет

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации*

Степень рекомендации	Качество доказательства
1А Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска
1В Сильная рекомендация. Доказательство умеренное	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку
1С Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной
2А Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска
2В Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные) или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку
2С Слабая рекомендация. Доказательство низкого качества	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной

Примечание. * — в таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное — уровню доказательности.

отщепления фосфата от пиридоксаль-5-фосфата. Это способствует проникновению пиридоксаля через клеточные мембраны в центральную нервную систему, где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалью с образованием пиридоксаль-5-фосфата. Последний является кофактором многих нейротрансмиттеров, например серотонина, допамина, гамма-аминомасляной кислоты и др., его дефицит в центральной нервной системе приводит к развитию судорог, которые купируются введением витамина В₆. Наличие судорог при гипофосфатазии является прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о распространенности заболевания различаются в разных странах, предполагаемая средняя распространенность тяжелых форм гипофосфатазии — ~3,3 случая на 1 млн новорожденных. Рассчитанный уровень заболеваемости средних форм соответствует ~1 к 6000. В России ожидаемая распространенность — 1:100 000 населения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от времени дебюта гипофосфатазии выделяют следующие формы:

- перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- младенческую, или инфантильную (до 6-месячного возраста);
- детскую (6 мес – 18 лет);
- взрослую (старше 18 лет).

Как правило, форма болезни определяет и тяжесть течения — от самого тяжелого при перинатальной форме до относительно легкого при взрослой.

Отдельной формой является одонтогипофосфатазия, при которой наблюдается только поражение зубов.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. Гипофосфатазия, инфантильная форма. Выраженная задержка физического и моторного развития. Мышечная гипотония. Рахитические деформации костей. Витамин В₆-зависимые судороги, гипоплазия легких, дыхательная недостаточность (степень). Нефрокальциноз.
2. Гипофосфатазия, детская форма. Задержка физического и моторного развития. Деформации нижних конечностей. Нефрокальциноз.
3. Гипофосфатазия, детская форма. Низкорослость. Х-образная деформация нижних конечностей, плосковальгусные стопы. Множественная вторичная адентия молочных зубов.
4. Одонтогипофосфатазия.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Перинатальная форма (иногда называемая перинатальной летальной), характеризуется самым тяжелым течением, высокой летальностью, может диагностироваться пренатально при ультразвуковом исследовании или сразу после рождения. У рожденных живыми пациентов отмечаются:

- респираторный дистресс-синдром, необходимость кислородной поддержки;
- выраженная мышечная гипотония, вялое сосание;
- рвота, дегидратация, лихорадка, анорексия, запоры;
- остеомалиция с тяжелыми деформациями костей и укорочением конечностей, пальцев, ребер, позвоночника;
- мембранозный череп;
- внутричерепное кровоизлияние, судороги;
- миелофтизная анемия (вероятно, вследствие уменьшения объема функционирующего костного мозга);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;

- развитие нефрокальциноза;
 - переломы, возникшие внутриутробно.
- При инфантильной форме также отмечается тяжелое течение, для нее характерны:
- дыхательная недостаточность, требующая кислородной поддержки;
 - повышенная нервная возбудимость, витамин В₆-зависимые судороги;
 - мышечная гипотония;
 - выраженные скелетные деформации, схожие с таковыми при перинатальной форме;
 - гиперкальциемия и нефрокальциноз;
 - отставание в физическом и моторном развитии (в основном за счет роста);
 - сохранный интеллект.

У детей с перинатальной и инфантильной формами болезни неправильное формирование костей черепа приводит к краниосиностозу и повышению внутричерепного давления, что может потребовать нейрохирургического лечения.

В раннем возрасте, когда заболевание проявилось до 6 мес жизни, летальный исход обычно наступает в результате тяжелой гипоминерализации костей скелета, обуславливающей пороки развития грудной клетки, гипоплазию легких, дыхательную недостаточность.

При детской форме отмечается более благоприятное течение. Рахитоподобные деформации скелета (чаще по типу *genu valgum*) развиваются постепенно и варьируют по степени выраженности. Характерно:

- преимущественное поражение нижних конечностей в виде деформаций, укорочения;
- отставание физического и моторного развития (за счет дефицита роста);
- часто краниосиностоз;
- непрогрессирующая миопатия;
- скованность движения в суставах, задержка начала ходьбы и «утиная» походка;
- повторные переломы, боли в костях и мышцах;
- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз (реже, чем при инфантильной форме);
- преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов с интактными корнями (считается патогномоничным признаком).

Для взрослой формы гипофосфатазии характерны псевдопереломы, а также многократные плохо заживающие переломы костей, нередко требующие хирургического вмешательства. Преимущественно поражаются нижние конечности, возникает укорочение и искривление длинных трубчатых костей, походка больных нарушена, рост снижен. Нередко обнаруживаются хондрокальциноз, псевдоподагра и артропатии, сопровождаемые сильной болью, приводящие к нарушению трудоспособности.

Если выпадение зубов является единственным проявлением болезни (с интактным корнем) устанавливается диагноз одонтогипофосфатазии.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика

Основным диагностическим критерием является низкий уровень активности щелочной фосфатазы. Для правильной интерпретации анализа крови необходимо учитывать пол и возраст пациента; референсные значения у разных производителей диагностикумов имеют отличия.

Диагноз гипофосфатазии подтверждают:

- низкая активность щелочной фосфатазы;

- повышенные уровни субстратов тканенеспецифической щелочной фосфатазы (неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат) в крови;
- повышенная экскреция фосфоэтанолamina с мочой;
- гиперкальциемия (при ранних формах болезни).

Другие показатели фосфорно-кальциевого обмена (фосфор, витамин D, паратгормон), как правило, при гипофосфатазии остаются в норме.

Инструментальная диагностика

Рентгенография

Характерные рентгенографические изменения костной ткани включают костно-хрящевые выросты, искривление и укорочение трубчатых костей. Можно выявить расширение зон роста, неровность временной зоны кальцификации и расширение метафизов с зонами от разряжения (просветление на рентгенограмме) до остеосклероза. Так называемые «языки просветления», которые проецируются от зон роста в метафизы, также являются характерным рентгенологическим признаком и отличают гипофосфатазию от рахита и/или метафизарной остеодисплазии. У взрослых пациентов могут выявляться хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра.

Снижение минеральной плотности костной ткани и степень ее выраженности можно определить с помощью **денситометрии**.

Ультразвуковое исследование, выполненное пренатально, может выявить изменения со стороны костей (укорочение, истончение ребер; укорочение, искривление конечностей; мягкий «мембранозный» череп), результаты постнатального исследования указывают на нефрокальциноз.

Таким образом, при выявлении низкого уровня активности щелочной фосфатазы, повышении уровней субстратов ЩФ, характерных клинических симптомов и рентгенологических изменений костной ткани, диагноз гипофосфатазии может быть установлен клинически (**сила рекомендации 1A**).

Молекулярно-генетическая диагностика

Проводится для окончательной верификации диагноза, если биохимические изменения не позволяют интерпретировать его однозначно. Частых мутаций в гене не описано, рекомендуется проведение полного анализа гена *ALPL* методом прямого секвенирования. Однако, в силу ограничений стандартных методов генетической диагностики нарушения в гене *ALPL* могут не обнаруживаться (**сила рекомендации 1A**).

Таким образом, диагноз гипофосфатазии должен быть заподозрен у любого пациента со сниженной активностью щелочной фосфатазы, особенно в сочетании со скелетными проявлениями или неврологическими (судороги, краниосиностоз), почечными (гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз), мышечными (гипотония, миалгии) или стоматологическими (раннее выпадение молочных зубов или нарушение роста зубов) патологиями.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Изменения костей при гипофосфатазии необходимо дифференцировать с другими дисплазиями костной ткани, а также с болезнями, протекающими с рахитом и/или остеомалацией, в том числе:

- витамин D-дефицитным рахитом;
- гипофосфатемическим рахитом;
- почечной остеодистрофией;
- клейдокраниальной дисплазией;
- идиопатическим ювенильным остеопорозом;
- несовершенным остеогенезом (табл. 2).

Пренатальное ультразвуковое исследование может предположить несовершенный остеогенез, кампомелическую дисплазию или иные хондродисплазии.

Поражение зубов при гипофосфатазии дифференцируют с несовершенным дентиногенезом. Преждевременное выпадение молочных (первичных) зубов, а также раннее выпадение или удаление коренных зубов может быть ранним (иногда единственным) признаком гипофосфатазии. При этом характерно выпадение зубов без рассасывания корня, сопровождающееся уменьшением высоты альвеолярной кости (особенно нижней челюсти), гипоплазией цемента зуба и расширением полости пульпы зуба и корневых каналов.

ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетическая терапия

На сегодняшний день единственной патогенетической терапией гипофосфатазии является пожизненная ферментная заместительная терапия асфотазой альфа, которая представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. На фоне лечения у пациентов достигается положительная динамика по таким признакам, как уровни биохимических субстратов тканенеспецифической щелочной фосфатазы (неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5'-фосфата), структура костей, рост, мышечная сила, физическая функция, способность передвигаться (**сила рекомендаций — 1; достоверность доказательств — B**).

Клиническая эффективность и безопасность асфотазы альфа продемонстрирована в открытых нерандомизированных исследованиях с участием 69 пациентов (в основном с детской и инфантильной формами гипофосфатазии). У пациентов на фоне лечения асфотазой альфа отмечена положительная рентгенологическая динамика по шкале общего впечатления от рентгенологических изменений (RGI-C) на протяжении первых 6 мес терапии (оценки +2 — значительное улучшение; +3 — полное или почти полное восстановление); по данным биопсии кости констатирована положительная динамика показателей минерализации костной ткани (толщина остеоида, отношение объема остеоида и объема костной ткани и время задержки минерализации костной ткани, увеличение показателя роста, приближающегося к возрастной норме).

Таблица 2. Дифференциальная диагностика гипофосфатазии

Заболевание	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфат-диабет	Несовершенный остеогенез
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	Норма
Пиридоксальфосфат в крови	↑	↓	↓	Норма
Фосфоэтаноламин в моче	↑	↓	↓	Норма
Кальций/Фосфор	↑ или норма	↓	↓	Норма
Паратгормон	↓ или норма	↑	↑	Норма
Витамин D	Норма	↓	↑	Норма

При применении пациентами асфотазы альфа продемонстрирована их лучшая выживаемость по сравнению с группой исторического контроля: 95 против 42% в возрасте одного года, 84 против 27% в возрасте 5 лет соответственно ($p < 0,0001$, в модели Каплана–Мейера). По сравнению с группой исторического контроля, в которой выжил только 1 пациент из 20 (5%), нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в группе, получающих терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких, выжили 76% (16/21) пациентов.

Рекомендованная схема применения асфотазы альфа — 2 мг/кг массы тела подкожно 3 раза/нед, либо 1 мг/кг массы тела подкожно 6 раз/нед. Объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл. При необходимости введения большего объема делают несколько инъекций в разные места.

Наиболее частые нежелательные явления — местные реакции, связанные с введением препарата, которые наблюдались у 73% пациентов в рамках клинических исследований. Большинство реакций со стороны места инъекции были легкими и самоограничивающимися и не приводили к отмене терапии.

Препарат асфотазы альфа зарегистрирован во многих странах: в Евросоюзе, США, Канаде и Японии. В России документы поданы на регистрацию в сентябре 2015 г.

Симптоматическая терапия

Соблюдение диеты с низким содержанием кальция наряду с увеличением объема выпиваемой жидкости может уменьшить гиперкальциемию у тех пациентов, у которых она наблюдается.

Витамин D не показан при гипофосфатазии: его избыток может вызвать или усугубить гиперкальциемию, гиперкальциемию и нефрокальциоз; назначается в редких случаях подтверждения его дефицита.

В начале лечения асфотазой альфа может развиваться гипокальциемия, в этом случае показано применение препаратов кальция.

Пациентам с гипофосфатазией не следует назначать препараты из группы бисфосфонатов, т.к. они являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата и усугубляют гипоминерализацию костей.

Реабилитация

Дети с гипофосфатазией нуждаются в проведении физиотерапии и лечебной физкультуры, направленных на повышение мышечного тонуса и укрепление мышечного каркаса с целью минимизации риска переломов

и повышения физической активности пациентов, лучшей адаптации в обществе и улучшению качества их жизни.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Перинатальная форма гипофосфатазии без своевременной оказанной помощи практически всегда летальна.

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

При наличии гиперкальциемии, осложненной нефрокальцинозом, при его прогрессировании возможно развитие почечной недостаточности.

При взрослой форме прогноз для жизни благоприятный, при естественном течении болезни возможна тяжелая инвалидизация пациента в результате нарушения функции опорно-двигательного аппарата в связи с развитием псевдоподагры, хондрокальциноза, артропатий и нарушением трудоспособности.

При одонтогипофосфатазии прогноз для жизни также благоприятный.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астразенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Т.В. Маргиева — участие в клиническом исследовании компании «Бионорика».

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

ORCID

А.А. Баранов <http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Т.В. Маргиева <http://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4): 233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
- Millan JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):398–416. doi: 10.1007/s00223-015-0079-1.
- Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet.* 2011;75(3):439–445. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x.
- Whyte MP, Leung E, Wilcox W, et al. *Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms.* Poster presented at the 2014 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, Vancouver, B.C., Canada, May 5, 2014. Abstract 752416.
- 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.

- Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 2016;101(6):514–515. doi: 10.1136/archdischild-2015-309579.
- Anderson HC, Harmey D, Camacho NP, et al. Sustained osteomalacia of long bones despite major improvement in other hypophosphatasia-related mineral deficits in tissue nonspecific alkaline phosphatase/nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 double-deficient mice. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1711–1720. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62481-9.
- Braunstein NA. Multiple fractures, pain, and severe disability in a patient with adult-onset hypophosphatasia. *Bone Rep.* 2016;4: 1–4. doi: 10.1016/j.bonr.2015.10.005.
- Whyte M. *Hypophosphatasia.* In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T, editors. *Genetics of bone biology and skeletal disease.* London: Academic Press; 2013. p. 337–360.
- Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012;366(10):904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1106173.