

# Гипофосфатазия: семейный случай редкого заболевания

К.м.н. Е.С. Романенко

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

## РЕЗЮМЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся весьма разнообразными клиническими проявлениями, что может затруднять своевременную постановку диагноза. В статье представлено описание семейного случая ГФФ — у двух братьев в одной семье заболевание манифестировало в детском возрасте. Первые клинические симптомы начали появляться на первом году жизни. Клинические проявления были типичными для ГФФ: рахитоподобные деформации конечностей, мышечная слабость, плохая переносимость физической нагрузки, раннее выпадение зубов. Симптомы заболевания отмечались со стороны различных органов и систем, что значительно влияло на физическое здоровье и качество жизни пациентов. Несмотря на типичность клинических проявлений, диагноз ГФФ был установлен у старшего брата в возрасте 6 лет. Сложности в постановке диагноза привели к отсроченному назначению терапии. Заподозрить ГФФ можно на основании сочетания клинических симптомов заболевания, характерных изменений по данным рентгенологического исследования. Для проведения дифференциальной диагностики необходимо определение активности щелочной фосфатазы. Подтверждается диагноз выявлением мутации в гене *ALPL* по результатам молекулярно-генетического исследования. Ранняя диагностика ГФФ имеет существенное значение для своевременного назначения ферментозаместительной терапии асфотазой альфа.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, ген *ALPL*, стридор, ферментозаместительная терапия, асфотаза альфа.

**Для цитирования:** Романенко Е.С. Гипофосфатазия: семейный случай редкого заболевания. РМЖ. 2022;1:36–40.

## ABSTRACT

Hypophosphatasia: a family rare disease

E.S. Romanenko

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Hypophosphatasia (HPP) is a rare hereditary disease characterized by a very diverse clinical manifestations, which hinders a timely diagnosis. The article presents a description of a family HPP — two brothers of the same family had the disease manifested in childhood. The first clinical symptoms began to appear in the first year of life. Clinical manifestations were typical for HPP: rickets-like lower limb deformities, muscle weakness, poor exercise tolerance, early tooth loss. The symptoms of the disease were observed from various organs and systems, which significantly affected the physical health and patients quality of life. Despite the typical clinical manifestations, the diagnosis of HPP was established in the older brother at the age of 6 years. Difficulties in the diagnosis led to a delayed prescription of therapy. It is possible to suspect HPP on the basis of a combination of disease clinical signs and characteristic changes according to X-ray examination. For differential diagnosis, it is necessary to determine the activity of alkaline phosphatase. The diagnosis is confirmed by the detection of a mutation in the *ALPL* gene based on the results of a molecular genetics. Early diagnosis of HPP is essential for the timely prescription of enzyme replacement therapy with asphotase alpha.

**Keywords:** hypophosphatasia, alkaline phosphatase, *ALPL* gene, stridor, enzyme replacement therapy, asphotase alpha.

**For citation:** Romanenko E.S. Hypophosphatasia: a family rare disease. RMJ. 2022;1:36–40.

## ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое наследственное метаболическое заболевание, вызванное мутациями в гене *ALPL*, кодирующем активность фермента тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ) [1, 2]. Наследование мутаций может происходить как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу [2]. Наличие патогенной мутации приводит к снижению активности тканенеспецифической ЩФ и неклеточному накоплению ферментных субстратов: неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5'-фосфата [1, 3], в результате чего нарушается минерализация костной ткани, обмен витамина  $B_6$  в ЦНС, что в последующем определяет клинику заболевания.

Для клинической картины ГФФ наиболее характерными проявлениями являются дефекты формирования и развития опорно-двигательного аппарата — укорочение и деформация конечностей, грудной клетки, черепа. У детей с возрастом может наблюдаться низкая масса тела и задержка роста. С возрастом растет риск возникновения патологических, плохо консолидирующихся переломов, часто требующих хирургического лечения. Боли в мышцах и костях приводят к нарушению походки, прогрессирующему ограничению подвижности [1, 3, 4]. Деформации грудной клетки способствуют нарушению акта дыхания, вторичной гипоплазии легких, что может быть причиной тяжелых дыхательных расстройств [4, 5]. Развивающаяся гиперкальциемия, обусловленная нарушени-

ем кальций-фосфорного обмена, нередко является причиной нефрокальциноза с развитием прогрессирующего повреждения почек. Следствием нарушения обмена витамина  $V_6$  являются неврологические симптомы заболевания: витамин- $V_6$ -зависимые судороги, внутричерепные кровоизлияния, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития. Из-за нарушения процесса формирования костей черепа может формироваться краниосиностоз с повышением внутричерепного давления [4, 6]. Преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов, причем чаще всего с неизменным корнем, — один из характерных признаков ГФФ [4, 7].

Диагноз ГФФ основывается на характерных клинических симптомах, низкой активности ЩФ (с учетом возраста и пола пациентов), гиперкальциемии/гиперфосфатемии и характерной рентгенологической картины [3, 4, 10]. При рентгенографии длинных трубчатых костей выявляют деформации, остеопороз, участки гипоминерализации, а также расширение, «изъеденность» зон роста; типичны участки просветления в метафизах — так называемые «языки пламени». Подтверждается диагноз выявлением мутации в гене *ALPL* при молекулярно-генетическом исследовании.

До недавнего времени врачи не обладали достаточными знаниями о ГФФ, не знали о важности снижения показателя ЩФ. Следовательно, пациенты с ГФФ проходили под любыми другими диагнозами, клинически схожими с ГФФ. По этой причине лечение ГФФ было исключительно симптоматическим: диета с пониженным содержанием кальция, противосудорожные препараты, хирургическая помощь при возникновении переломов или развитии краниосиностоза, физиотерапия и лечебная гимнастика для укрепления опорно-двигательного аппарата. Предпринимались попытки лечения высокими дозами витамина D, бисфосфонатами или терипаратидом, однако ни один из таких подходов не приводил к клиническому улучшению [13]. В 2019 г. в РФ зарегистрирован лекарственный препарат для ферментозаместительной терапии ГФФ асфотаза альфа — рекомбинантная человеческая ЩФ [3].

В ГБУЗ ДГКБ № 8 г. Челябинска под наблюдением находятся 3 пациента с ГФФ. Ранее нами коротко был представлен опыт диагностики детской формы ГФФ у 2 пациентов в семье [10]. Целью настоящей публикации стало более подробное описание этих клинических наблюдений, клинических симптомов, наиболее характерных для детской формы заболевания, и представление результатов ферментозаместительной терапии у детей по итогам первого года лечения.

## Клиническое наблюдение

В июне 2019 г. к детскому эндокринологу обратилась мать с двумя детьми. Жалобы при обращении к специалисту были однотипные: раннее выпадение зубов с неизменным корнем, быстрая утомляемость, деформации нижних конечностей.

При сборе анамнеза удалось установить, что ребенок Р. от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, хронической инфекции (грибковый вагинит). Роды на сроке 40–41 нед. гестации, родоразрешение путем кесарева сечения (ягодичное предлежание плода). Масса при рождении — 3490 г, длина — 51 см, окружность головы — 36 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. С воз-

раста 1 мес. ребенок наблюдался ортопедом по поводу дисплазии тазобедренных суставов, у невролога — по поводу синдрома мышечной гипотонии. Педиатр назначал профилактику и лечение рахита. Мама регулярно выполняла рекомендации специалистов, но значимого эффекта от проводимых мероприятий получено не было. В течение первого года рос и развивался по возрасту, регулярно наблюдался в условиях поликлиники. С 1 года у ребенка стали выпадать молочные зубы, появились боли в конечностях и быстрая утомляемость.

Родители также отмечали, что ребенок часто падает. Первое обращение к стоматологам было в возрасте 1 год 1 мес. по поводу выпадения молочных зубов. Осмотрен стоматологом, дано заключение: Генерализованный пародонтит тяжелой степени. Повторное обращение к стоматологу в возрасте 2 лет было по поводу продолжающейся потери молочных зубов. Заключение стоматологов оставалось прежним: Генерализованный пародонтит тяжелой степени. Было предложено изготовление накладок для улучшения жевательной функции. В возрасте 4 лет консультирован ортопедом по месту жительства по поводу сохраняющихся болей в конечностях, частых падений, нарушения осанки. По результатам осмотра было дано заключение: Плоско-вальгусная деформация левой стопы, нарушение осанки. В возрасте 6 лет после незначительного удара о косяк у мальчика был диагностирован перелом ключицы.

В 2018 г. в семье родился второй мальчик. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза I триместра, хронической внутриутробной гипоксии плода, на 20-й неделе беременности мать перенесла ОРВИ. Роды на сроке 40 нед., самостоятельные. Масса тела при рождении — 3240 г, длина — 52 см, окружность головы — 36 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Ребенок регулярно наблюдается специалистами в поликлинике, проводятся инструментальные обследования. С возраста 1 мес. мальчик наблюдается ЛОР-врачом по поводу врожденного стридора. В 3 мес. ребенок консультирован неврологом, установлен диагноз: Синдром мышечной дистонии. Рахит 1-й степени, начальные проявления, по поводу чего был рекомендован курс массажа и прием витамина D. В 11 мес. ребенок упал, и при ударе во время падения с высоты собственного роста у него выпали 2 нижних резца (рис. 1). С рождения у ребенка отсутствует самостоятельный стул.

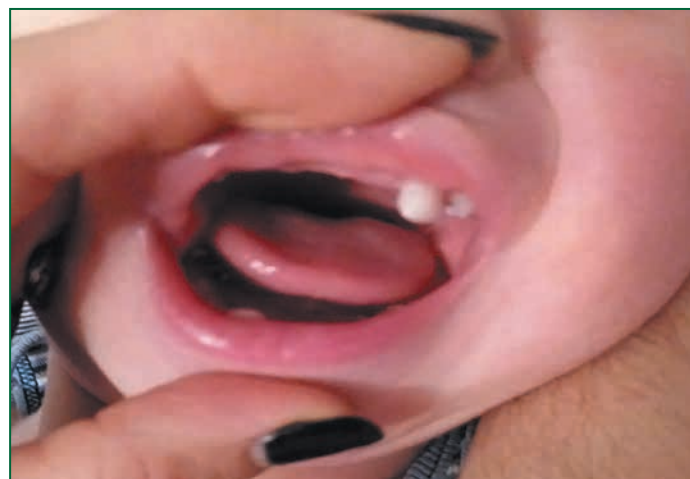


Рис. 1. Выпадение зубов без резорбции корня у пациента А. в возрасте 1 год

**Таблица 1.** Результаты обследования пациентов, имеющие непосредственное отношение к диагностике заболевания

Пациент Р., возраст 6 лет 4 мес.	Пациент А., возраст 1 год
<b>Уровень ЩФ в динамике</b>	
от 28,7 до 33,7 Ед/л (норма 93–309 Ед/л)	от 37,2 до 43 Ед/л (норма 104–345 Ед/л)
<b>Рентгенография трубчатых костей</b>	
Умеренный остеопороз костей голени, умеренные вальгусные деформации	Умеренные осевые деформации костей голени, умеренный остеопороз
<b>Денситометрия всего тела</b>	
Умеренное снижение минеральной плотности костной ткани	-
<b>Эндоскопия полости носа, носоглотки, гортани</b>	
-	Надгортанник подковообразной формы, хрящи гортани сформированы правильно. Черпаловидные хрящи слегка увеличены. Надгортанник и черпаловидные хрящи при форсированном вдохе пролабируют в гортань. Голосовые связки бледные, смыкаются полностью. В грушевидных синусах секрета нет. Заключение: Врожденный стридор. Ларингомалация
<b>Молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования</b>	
Вариант нуклеотидной последовательности с.571G>A, p.Glu191Lys в гетерозиготном состоянии в 6-м экзоне гена <i>ALPL</i> . Вариант нуклеотидной последовательности с.662delG, p.Gly221Valf*56 в гетерозиготном состоянии в 7-м экзоне гена <i>ALPL</i>	
<b>Диагноз</b>	
Гипофосфатазия, детская форма (обусловленная мутацией в гене <i>ALPL</i> с аутосомно-рецессивным типом наследования). Преждевременное выпадение зубов. Плоско-вальгусная установка стоп. Нарушение осанки. Остеопороз	Гипофосфатазия, детская форма (обусловленная мутацией в гене <i>ALPL</i> с аутосомно-рецессивным типом наследования). Преждевременное выпадение зубов. Варусная деформация нижних конечностей. Плоско-вальгусная установка стоп. Остеопороз. Стридор. Функциональный запор

Наблюдая однотипные жалобы и симптомы у детей, родители обратились к детскому эндокринологу для исключения наследственного заболевания. Пациентам проведено комплексное обследование в рамках дифференциальной диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена, основные результаты представлены в таблице 1. Для подтверждения диагноза ГФФ пациентам и их родителям выполнены молекулярно-генетические исследования в лаборатории ФГБНУ «МГНЦ», окончательный диагноз установлен при обследовании в отделении клинической генетики Института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

У матери пробандов уровень ЩФ составляет 28,4–36 Ед/л (норма 30–120 Ед/л), молекулярно-генетический анализ: методом прямого секвенирования определен вариант нуклеотидной последовательности с.662delG, p.Gly221Valf\*56 в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии. У отца пробандов уровень ЩФ составляет 38 Ед/л (норма 53–128 Ед/л), молекулярно-генетический анализ: методом прямого секвенирования определен вариант нуклеотидной последовательности с.571G>A, p.Glu191Lys в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии. Родители пациентов Р. и А. не имеют клинических проявлений гипофосфатазии. Брак не родственный.

Обоим пациентам было рекомендовано проведение ферментозаместительной терапии. С мая 2020 г. по настоящее время дети получают заместительную терапию препаратом асфатаза альфа в дозе 2 мг/кг массы тела путем подкожной инъекции 3 р/нед. Коррекция дозы проводится с учетом антропометрических показателей пациентов.

На фоне терапии у детей начала развиваться гипокальциемия, которая потребовала заместительной терапии препаратами кальция. До начала ферментозаместительной терапии пациенту Р. было предложено провести тест с 6-минутной ходьбой для оценки толерантности к физической нагрузке. В ходе выполнения теста ребенок прошел 320 м, что соответствует 59% от нормального показателя у здоровых сверстников. На фоне терапии отмечается хорошая положительная динамика. С началом терапии у мальчиков прекратилось выпадение зубов. У старшего брата на месте выпавших молочных зубов растут постоянные зубы. Пациент А. (младший брат) посещает детский сад, растет и развивается соответственно возрасту. У ребенка через 10 дней от начала терапии появился самостоятельный стул. Хорошо справляется с физической нагрузкой. У мальчика уменьшились проявления стридора. В Институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России через 5 мес. от начала терапии проведена эндоскопия полости носа, носоглотки, гортани. Надгортанник подковообразной формы, хрящи гортани сформированы правильно. Черпаловидные хрящи увеличены, слизистая их гипертрофирована, надгортанник при форсированном вдохе теперь не пролабирует в гортань. Голосовые связки бледные, смыкаются полностью. В грушевидных синусах секрета нет. Дано заключение: Врожденный стридор. Гипертрофия черпаловидных хрящей. Ларингомалация. По результатам проведенного обследования было рекомендовано динамическое наблюдение оториноларингологом и при сохранении стридорозного дыхания в дальнейшем решение вопроса об оперативном лечении — аритеноидопластики.



Пациент Р. (старший брат) очень активен. Катается на велосипеде. Забыл про утомляемость, боли в конечностях. При проведении 6-минутного теста через 3 мес. от начала терапии ребенок без труда прошел расстояние в 580 м — 96% от нормального показателя для детей в возрасте 7 лет. Через 1 год от начала терапии ребенок начал посещать спортивную секцию и в настоящее время активно занимается футболом. При последнем обследовании (декабрь 2021 г.) показатели ЩФ в крови у старшего и младшего братьев составили 6780 Ед/л и 5920 Ед/л соответственно. Результаты дополнительных методов исследования представлены в таблице 2.

Единственным осложнением проводимой терапии является местная реакция в виде гиперемии в местах инъекций препарата (рис. 2). Данное осложнение является распространенным и, по данным литературы, встречается у пациентов, получающих лечение [11]. Применение асфотазы альфа может вызвать развитие реакций в месте инъекции (включая, но не ограничиваясь этим, эритему, сыпь, обесцвечивание, зуд, боль, папулу, узелок, атрофию), которые определены как связанные с терапией нежелательные явления, возникающие во время проведения инъекции или до конца дня, в который проведена инъекция.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данного семейного случая заболевания демонстрирует, что клинические проявления ГФФ очень разнообразны, затрагивают многие органы и системы. В результате такой полиморфности клинических симптомов и недостаточной осведомленности врачей дети наблюдались у разных специалистов, получая только симптоматическую терапию. Клинические проявления ГФФ у наших пациентов были типичны для данного заболевания и соответствовали их описанию в современной литературе. Братья имели рахитоподобные деформации конечностей, мышечную слабость, плохую переносимость физической нагрузки. У детей в анамнезе выявлялось раннее выпадение молочных зубов — важный диагностический критерий при постановке диагноза ГФФ. Однако данный симптом не был адекватно оценен, что отодвигало сроки постановки диагноза. У одного из братьев имели место проявления врожденного стридора и запора. В современной литературе не описаны эти состояния как проявления ГФФ. Однако на фоне терапии у ребенка нормализовался акт дефекации, отсутствует потребность в медикаментозных препаратах. Возможно, одной из причин развития запора могла быть гиперкальциемия, которая имеет место при ГФФ до назначения ферментозаместительной терапии. Так как стридор — это не заболевание, а симптом какой-либо патологии, а в данном случае у ребенка имеет место ларингомалация, относящаяся к тканевым порокам развития гортани, в основе которых лежат процессы дисхронии — врожденного нарушения темпов развития тканей, возникает вопрос: не мог ли внутриутробный дефицит ЩФ способствовать формированию данного порока?

Несвоевременная диагностика заболевания приводит к отсроченному назначению ферментозаместительной терапии асфотазой альфа. Важной особенностью ГФФ является прогрессирующий характер течения, и если при манифестации определялся только один симптом (например, гипотония с момента рождения), то в условиях дефицита фермента клинические проявления нарастают и утяжеляют течение заболевания.

Таблица 2. Результаты обследования пациентов

Показатель	Пациент Р.	Пациент А.	Норма
Кальций общий, ммоль/л	2,79	2,71	2,2-2,6
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,27	1,14	1,13-1,32
Фосфор, ммоль/л	0,91	1,1	0,87-1,45
Паратиреоидный гормон, пг/мл	26	37,5	16-87
25-ОН витамин D <sub>3</sub> общий, нг/мл	32,4	39,0	30-100

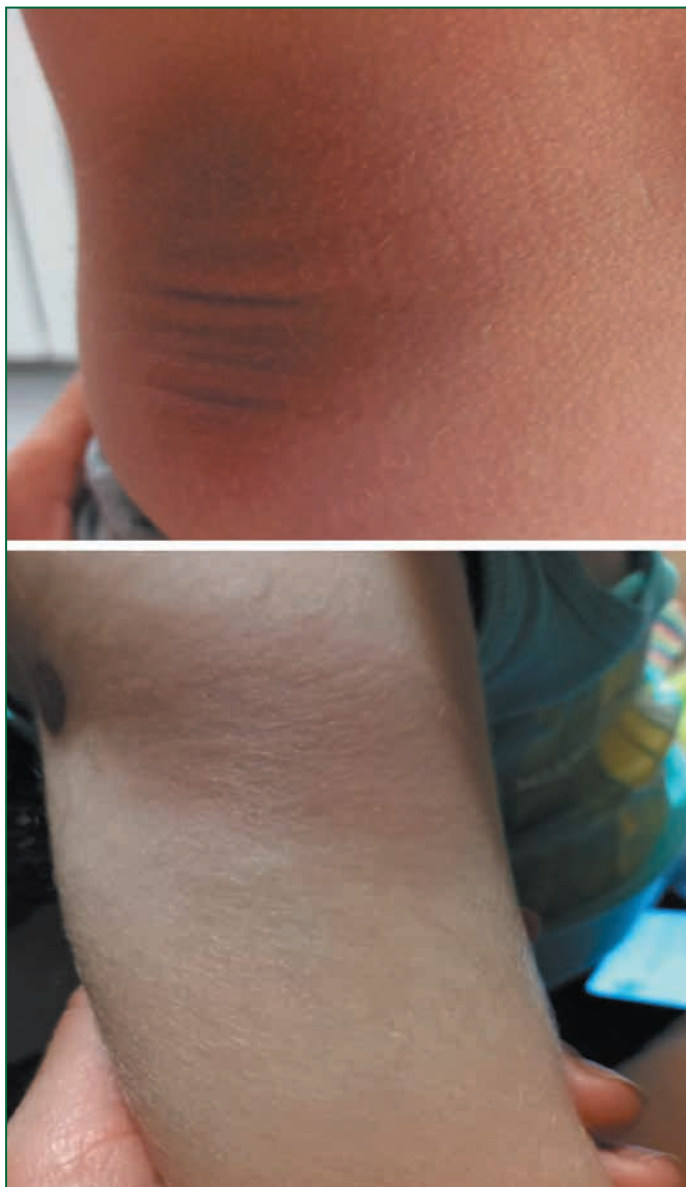


Рис. 2. Реакции в местах подкожных инъекций асфотазы альфа

Наиболее простым и доступным методом дифференциальной диагностики заболевания является определение уровня активности ЩФ. Для постановки диагноза у пациентов использовалось сочетание клинических симптомов заболевания, характерных изменений при проведении рентгенологического исследования и снижения активности ЩФ ниже нормы. Также была проведена генетическая верификация, позволившая выявить мутации в гене *ALPL*.

Ранняя диагностика ГФФ имеет существенное значение в связи с появлением ферментозаместительной терапии асфотазой альфа. С учетом прогрессирующего характера врожденного заболевания раннее начало лечения означает лучший прогноз с точки зрения развития осложнений и инвалидизации детей. Дети с ГФФ требуют динамического наблюдения, так как на фоне терапии восстанавливаются темпы их роста и развития, что требует своевременной коррекции дозы препарата асфотаза альфа.

В представленных клинических наблюдениях терапия асфотазой альфа подтвердила свою эффективность: по итогам первого года лечения пациенты продемонстрировали хорошие темпы роста с коррекцией деформаций, повышение мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам, купирование болевого синдрома, улучшение качества костей по данным контрольных рентгенограмм, прекращение выпадения зубов. У детей на фоне терапии улучшилось качество жизни. Эти результаты полностью согласуются с опубликованными в международной литературе данными — ферментозаместительная терапия обеспечивает минерализацию костной ткани и способствует нормализации роста и развития ребенка, формированию моторных навыков, улучшению качества жизни [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ семейного случая заболевания ГФФ позволяет рекомендовать практикующим специалистам при наличии у пациента любой костной патологии с рахитоподобными проявлениями, раннего выпадения зубов, мышечной гипотонии проводить обязательную оценку уровня ЩФ — стартового лабораторного теста и в дальнейшем основного лабораторного теста для подтверждения диагноза ГФФ. При интерпретации результатов измерения ЩФ крайне важно использовать референсные диапазоны с учетом пола и возраста пациента. Ранняя диагностика ГФФ, основанная на сочетании клинических признаков, низкого уровня ЩФ, и при наличии мутаций в гене *ALPL* позволяет эффективно использовать ферментозаместительную терапию асфотазой альфа, подобрать правильную тактику ведения, значительно менять прогноз для пациентов с ГФФ. Чередование областей проведения инъекций обеспечит эффективный контроль за возникновением реакций в местах введения препарата.

Гипофосфатазия — это мультисистемное заболевание, требующее от врачей разных специальностей знаний о клинике заболевания для ранней его диагностики и в дальнейшем активного динамического наблюдения на фоне ферментозаместительной терапии асфотазой альфа.

## Литература

1. Whyte M.P. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233–246. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14.
2. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(5):5S51–5S56. DOI: 10.1016/S0929-693X(18)30014-9.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(6):539–543. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Savostianov K.V. et al. Clinical Recommendation to the Diagnostics and Treatment of Hypophosphatasia in Children. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):539–543 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v13i6.1665.
4. Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. *ПМЖ*. 2021;2:42–48. [Gurkina E.Yu., Voinova V.Yu., Kuzenkova L.M. et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. *RMJ*. 2021;2:42–48 (in Russ.).]
5. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:777–786. DOI: 10.2147/TCRM.S87956.
6. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem*. 2015;76:309–322. DOI: 10.1007/978-94-017-7197-9\_14.
7. Кисельникова Л.П., Калиниченко Н.Ю., Кульгускин И.Ю., Вислобокова Е.В. Стоматологические проблемы у детей с гипофосфатазией. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2016;15(4):36–38. [Kiselnikova L.P., Kalinichenko N.Yu., Kulguskin I.Yu., Vislobokova E.V. Dental problems in children with hypophosphatasia. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2016;15(4):36–38 (in Russ.).]
8. Mornet E., Nunes M.E. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2016 Feb 4]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301329.
9. Whyte M.P., Leung E., Wilcox W.R. et al. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *J Pediatr*. 2019;209:116–124.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049.
10. Храмова Е.Б., Левитина Е.В., Романенко Е.С. и др. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения. *Доктор.Ру*. 2020;19(3):35–39. [Khramova E.B., Levitina E.V., Romanenko E.S. et al. Hypophosphatasia: How to Suspect the Disease in Paediatric Patients? *Clinical Observation*. *Doctor.Ru*. 2020;19(3):35–39 (in Russ.).] DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39.
11. Калиниченко Н.Ю., Голоунина О.О., Гребенникова Т.А. и др. Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(1):24–29. [Kalinichenko N.Yu., Golounina O.O., Tatiana A. Grebennikova T.A. et al. Clinical application experience of asfotase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(1):24–29 (in Russ.).] DOI: 10.14341/osteo10136.
12. Reis F.S., Gomes D.C., Arantes H. P., Lazaretti-Castro M. A two-year follow-up of asfotase alfa replacement in a patient with hypophosphatasia: clinical, biochemical, and radiological evaluation. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;64:623–629. DOI: 10.20945/2359-3997000000222.
13. Fenn J.S., Lorde N., Ward J.M., Borovickova I. Hypophosphatasia. *J Clin Pathol*. 2021;74(10):635–640. DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207426.