

Гипофосфатазия: обзор литературы и описание клинического случая семейного заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза

Е. Ю. Беляшова¹, belyashova-elena@mail.ru

А. Л. Фроленко², annafr@mail.ru

И. В. Зорин², ORCID: 0000-0001-7948-6661, zorin2000@yandex.ru

А. П. Пахомов², ORCID: 0000-0002-4686-3245, anpakhomov@bk.ru

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения Оренбургская областная клиническая больница № 2; 460018, Россия, Оренбург, ул. Невельская, 24

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6

Резюме. Гипофосфатазия – редкое наследственное заболевание, характеризующееся весьма разнообразными клиническими проявлениями, что может затруднять своевременную постановку диагноза. В связи с дефицитом щелочной фосфатазы у пациентов наблюдаются мультисистемные нарушения. В первую очередь появляются 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. В статье представлено описание семейного случая гипофосфатазии – у матери и ее ребенка. У ребенка первые клинические симптомы начали проявляться в возрасте 3 лет, диагноз матери установлен в 34 года после генетического подтверждения диагноза у младшего ребенка в результате обследования всей семьи. По результатам ДНК-диагностики (секвенирование по Сэнгеру) у обоих членов семьи выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c. 595C>T (chr1:21890656C>T)* в гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*. Однако при проведении молекулярно-генетических исследований у отца и родной сестры пробанда мутаций не выявлено. Клинические проявления были типичными для гипофосфатазии: боли в поясничной области у ребенка, в коленных суставах у матери. Поздняя постановка диагноза привела к несвоевременному назначению заместительной терапии. Заподозрить гипофосфатазию можно на основании сочетания клинических симптомов заболевания и характерных изменений по данным рентгенологического исследования. Для проведения дифференциальной диагностики необходимо определение активности щелочной фосфатазы. Описанный случай показал, что проявления гипофосфатазии различны и отличаются в зависимости от возраста манифестации заболевания и тяжести состояния конкретного пациента. После генетической верификации диагноза всем пациентам необходимо назначение современной ферментозаместительной терапии асфотазой альфа, существенно улучшающей прогноз течения заболевания, а также диспансерное наблюдение специалистами различного профиля.

Ключевые слова: гипофосфатазия, генетика, щелочная фосфатаза, *ALPL*, верификация.

Для цитирования: Беляшова Е. Ю., Фроленко А. Л., Зорин И. В., Пахомов А. П. Гипофосфатазия: обзор литературы и описание клинического случая семейного заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза // Лечащий Врач. 2023; 1 (26): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.003

Hypophosphatasia: literature review and description of a clinical case of familial disease with molecular genetic verification of the diagnosis

Elena Yu. Belyashova¹, belyashova-elena@mail.ru

Anna L. Frolenko², annafr@mail.ru

Igor V. Zorin², ORCID: 0000-0001-7948-6661, zorin2000@yandex.ru

Anton P. Pakhomov², ORCID: 0000-0002-4686-3245, anpakhomov@bk.ru

¹ State Autonomous Healthcare Institution Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2; 24 Nevelskaya str., Orenburg, 460018, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia

Abstract. Hypophosphatasia is a rare hereditary disease characterized by a very diverse clinical manifestations that can make it difficult to make a timely diagnosis. Due to the deficiency of alkaline phosphatase, multisystem disorders are observed in patients. First of all, these are bone changes (osteoporosis, rickety deformities, fractures), lung damage (hypoplasia with respiratory failure) and central nervous system (seizures), hypercalcemia with the development of nephrocalcinosis. In the absence of timely treatment, the prognosis of the disease in most cases is unfavorable for life. The article describes a family case of hypophosphatasia (GFF) – in a mother and her child. The first clinical symptoms in the child began to manifest at the age of 3 years, the diagnosis of the mother was established at the age of 34 years after the genetic confirmation of the diagnosis in the younger child as a result of examination of the whole family. According to the results of DNA diagnostics (Sanger sequencing), a pathogenic nucleotide variant of *C. 595C>T (chr1:21890656C>T)* was detected in both family members in a heterozygous state according to the *ALPL* gene. However, during the molecular genetic studies of Proband's father and sister, no mutations were found. Clinical manifestations were typical for GFF: pain in the lumbar region and in the child, in the knee joints of the mother. The late diagnosis led to the late appointment of substitution therapy. GFF can be suspected based on a combination of clinical symptoms of the disease, characteristic changes according to X-ray examination. For differential diagnosis, it is necessary to determine the activity of alkaline phosphatase. The described case showed that the manifestations of hypophosphatasia are different and differ depending on the age of the manifestation of the disease and the severity of the condition of a particular patient. After genetic verification of the diagnosis, all patients need the appointment of modern enzyme replacement therapy with asphatase alpha, which significantly improves the prognosis of the course of the disease, as well as dispensary observation by specialists of various profiles.

Keywords: hypophosphatasia, genetics, alkaline phosphatase, *ALPL*, verification.

For citation: Belyashova E. Yu., Frolenko A. L., Zorin I. V., Pakhomov A. P. Hypophosphatasia: literature review and description of a clinical case of familial disease with molecular genetic verification of the diagnosis // *Lechaschi Vrach. 2023; 1 (26): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.003*

Гипофосфатазия (ГФФ; OMIM 241500, 241510, 146300) – редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит снижение ферментативной активности в тканях-мишенях тканевой неспецифической щелочной фосфатазы (TNSALP, ЩФ), отсюда и разнообразие симптомов заболевания от угрожающего жизни серьезного нарушения минерализации при рождении до костной боли, повторяющихся переломов, мышечной недостаточности или потери зубов у взрослых [1].

TNSALP обладает многочисленными свойствами в минерализованных тканях, такими как контроль концентрации неорганического пирофосфата (PPi), способствующий минерализации внеклеточного матрикса, и гидролиз АТФ [2]. Минерализация костей снижается, что приводит к переломам, артралгии и экстраклеточным проявлениям, включая кальцификацию тканей, дыхательную недостаточность (ДН) и неврологические осложнения [3, 12].

Клиническая картина ГФФ варьирует в зависимости от возраста. Перинатальная (летальная) форма диагностируется внутриутробно или при рождении. При данной форме выявляется полное отсутствие минерализации костей скелета, значительное укорочение трубчатых костей, судорожный синдром. В отсутствие заместительной терапии дети погибают в течение первого года жизни.

Также выделяют младенческую (доброкачественную, инфантильную) форму, которая проявляется ДН и витамин В₆-зависимыми судорогами в первые 6 месяцев жизни, а также выраженной мышечной гипотонией. Исход заболевания – нефрокальциноз как следствие гиперкальциемии и гиперкальциурии [4]. Летальность без заместительной терапии в младенческом периоде составляет до 50% случаев ДН [5, 6, 11].

Детская форма ГФФ, в свою очередь, характеризуется более благоприятным течением. Ввиду нарушения оссификации, сходной с рахитом, у пациентов отмечаются ранняя потеря зубов, деформация и боли в костях, частые переломы с затяжным заживлением. Помимо этого, проявлением заболевания становится замедление роста, остеомаляция в результате дефекта минерализации остеоида, воронкообразная деформация грудной клетки с нарушением акта дыхания и, как следствие, ухудшение газообмена с развитием ДН. Прогноз относительно благоприятный и зависит от проявлений заболевания [5, 8].

Взрослая форма ГФФ является малосимптомным заболеванием. Основные проявления – остеопороз, рецидивирующие патологические переломы, низкорослость, миалгии, артралгии [5, 8]. Помимо этого, часто выявляется хондрокальциноз, псевдоподагра, артропатии, сопровождающиеся сильной болью с нарушением работоспособности и инвалидизацией [9].

Распространенность тяжелых форм ГФФ (перинатальная и инфантильная) оценивается в 1 на 100 000 новорожденных (в основном англосаксонского происхождения); эти формы наиболее распространены в изолированной популяции меннонитов Канады, где частота встречаемости тяжелых форм составляет 1 на 2500 новорожденных, что, возможно, объясняется «эффектом основателя гена» [2]. Более мягкий вариант заболевания (взрослая форма) встречается с частотой примерно 1:6000 человек [3]. В России распространенность данного заболевания не изучена.

Диагноз устанавливается на основании характерных клинических проявлений в виде рахитоподобных изменений скелета, неврологических и дыхательных расстройств, повреждения почек, задержки роста и развития. Также немаловажным критерием является стойкое снижение уровня активности ЩФ при отсутствии других причин. Что касается рентгенологической картины, то у пациентов с ГФФ отмечается расширение метафизов, неравномерность оссификации, истончение и гипоминерализация костной ткани [9].

Для подтверждения диагноза дополнительно может быть использована молекулярно-генетическая диагностика, а именно обнаружение мутации в гене *ALPL* [10, 11].

В зарубежных источниках сообщается, что ген *ALPL*, ответственный за ГФФ, подвержен высокой аллельной гетерогенности. Описано более 400 различных мутаций, в основном миссенс-мутаций (около 74%) [12, 13]. Из-за столь большого разнообразия мутаций ГФФ имеет сильно изменчивую клиническую экспрессию.

Экспрессия ГФФ может быть унаследована аутосомно-доминантным или рецессивным путем. Более тяжелые клинические фенотипы (перинатальный летальный исход/инфантильный) передаются как аутосомно-рецессивный признак, в то время как более легкие формы могут быть вызваны аутосомно-рецессивным или доминантным наследованием [12, 13]. Обнаружение единственной гетерозигот-

ной мутации у пациента с легким фенотипом ГФФ с ауто-сомно-доминантным наследованием может быть объяснено интронными мутациями, или мутациями в регуляторной последовательности, или гетерозиготной мутацией, которая оказывает доминантный негативный эффект (DNE) [14].

Французские исследователи из Центра Версаля под руководством Этьена Морне подсчитали, что более 13% хромосомных аллелей, затронутых ГФФ, имеют доминантный негативный эффект в европейской популяции [15].

Гомодимер TNSALP может изменять структурные и функциональные свойства под влиянием доминантного негативного эффекта, ставя под угрозу кинетические свойства всего димера и приводя к недостаточности TNSALP и наследованию ГФФ из поколения в поколение [16].

Целью данного исследования было оценить особенности течения семейного случая ГФФ.

Клиническое наблюдение

Пациент Е., 2017 года рождения (5 лет), находился на обследовании в медико-генетической консультации ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2» с диагнозом: «ГФФ (диагноз подтвержден ДНК-исследованием). Отягощенный генеалогический анамнез (у матери выявлена мутация, как и у пробанда). Тип наследования ауто-сомно-доминантный. Повторный риск для детей и сибсов пробанда – 50% (высокий)».

Впервые обратились к педиатру в поликлинику по месту жительства в феврале 2021 г. с жалобами на выраженные боли в поясничной области. Ребенок обследован на заболевания почек (в мае 2019 г. – инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации, находился на стационарном лечении) и поджелудочной железы. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлена МР-картина дорзальных эластических протрузий L3-S1 дисков. Направлен на стационарное лечение в областную детскую клиническую больницу.

Затем болевой синдром повторялся в мае-июне, сентябре-октябре 2021 г.

С 19.10 по 22.10.2021 г. находился на стационарном лечении в ГАУЗ «ОДКБ». Выписан с диагнозом: «Вертеброгенная люмбагия с умеренно выраженным болевым синдромом. Нарушение стула, запоры». Обследован ревматологом, выявлены пониженные показатели ЩФ. Направлен в медико-генетическую консультацию ГАУЗ «ООКБ № 2». По результатам ДНК-исследований выявлена мутация в гене *ALPL*, что подтверждает диагноз ГФФ.

При сборе анамнеза удалось установить, что ребенок Е. от третьей беременности (первая беременность – девочка 11 лет, вторая – плод с гипоплазией левых отделов сердца, прерывание в 22 нед), вторых срочных родов. Масса тела при рождении – 3750 г, длина – 54 см. Из роддома выписан на третьи сутки. В роддоме диагностирован врожденный порок развития (ВПР) – расщелина мягкого и частично твердого нёба, осмотрен челюстно-лицевым хирургом. В 1,5 месяца перенес правостороннюю пневмонию, лечение в стационаре. В 6 месяцев обследован у генетика, проведена потовая проба на аппарате «Нанодакт», данных за муковисцидоз не выявлено. В 10 месяцев слоились ногти, выполнен срез в кожно-венерологическом диспансере, высеян грибок рода *Candida*. В 11 месяцев оперирован по поводу ВПР (расщелина мягкого и частично твердого нёба). Хронический экссудативный отит (обострение до двух раз в год с приемом антибактериальной терапии), состоит на учете у сурдолога. В 2 года – инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации, находился на стационарном лечении. Гипертрофия аденоидов 2-й степени.

Объективный статус пациента: общее состояние удовлетворительное, рост – 108 см (4-й коридор), вес 17 кг (3-й коридор). Индекс массы тела (ИМТ) – 14,57 кг/м². SDS ИМТ – от -1 SD до 1 SD. Дефицит массы тела – 5%. Площадь поверхности тела по Мостеллеру – 0,71 м². Физическое развитие гармоничное, пропорциональное. Череп округлой формы. Темный налет на зубах. Кожные покровы чистые, умеренной влажности. Поперечная исчерченность ногтей на руках. Плоские ногти на пальцах ног. Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, нарушение осанки по типу сколиоза. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, доступен пальпации. Половое развитие соответствует возрасту (1-я степень по Таннер; G₁Ax₀P₀F₀). Наружные половые органы – по мужскому типу, сформированы правильно, яички в мошонке.

Генеалогический анамнез отягощен. У отца – рак щитовидной железы, оперирован, хроническая болезнь почек 1-й степени, наблюдается в течение 5-6 лет, подагра (принимает аллопуринол), варикозная болезнь нижних конечностей (оперирован). Мать ребенка, 35 лет, – неполное удвоение правой почки, хронический гастрит, многоузловой зоб щитовидной железы, дисфункция желчного пузыря, хронический цистит. Национальность родителей: оба русские. Кровно-родственный брак отрицают.

Уровни ЩФ у ребенка Е. и у близких родственников представлены в табл. 1 и 2.

25(ОН) витамин D – 19 нг/мл (согласно референсным значениям лаборатории, < 20 нг/мл – дефицит). Кальций (02.03.2022) – 2,47 ммоль/л (2,20-2,70 ммоль/л). Фосфор неор-

Таблица 1

Уровень ЩФ у ребенка Е. [таблица составлена авторами] / The level of alkaline phosphatase in the child [table compiled by the authors]

Дата анализа	07.11.2021 г.	17.01.2022 г.	02.03.2022 г.	10.03.2022 г.
ЩФ	118 Ед/л (норма – 142-335)	133 Ед/л (норма – 30-120)	144 Ед/л (норма – 156-369 Ед/л)	147 Ед/л (норма – 156-369 Ед/л)

Таблица 2

Уровень ЩФ у близких родственников [таблица составлена авторами] / The level of alkaline phosphatase in close relatives [table compiled by the authors]

Дата анализа	17.01.2022 г.	02.03.2022 г.	10.03.2022 г.
Мама пробанда	28 Ед/л (30-120)	29 Ед/л (40-150)	29 Ед/л (40-150)
Отец пробанда		81 Ед/л (40-150)	80 Ед/л (40-150)
Полусибс		286 Ед/л (141-460)	240 Ед/л (141-460)

ганический – 1,97 ммоль/л (1,38–2,19 ммоль/л). Паратгормон – 2,47 пмоль/л (1,6–6,9 пмоль/л).

МРТ крестца и крестцово-подвздошных сочленений (28.02.2022 г.): данных за патологические изменения не обнаружено. МРТ тазобедренных суставов (28.02.2022 г.): убедительных данных за наличие патологических изменений тазобедренных суставов нет.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (29.12.2021 г.) – признаки пиелоэктазии слева.

Рентгенография кисти в прямой проекции от 01.03.2022 г. – деформации, воспалительных, дегенеративных изменений не обнаружено. Костная плотность не снижена.

Рентгенография коленного сустава в прямой проекции от 01.03.2022 г. – костных изменений не обнаружено. Суставные поверхности конгруэнтны. Суставные щели не сужены. Костных воспалительных, деструктивных изменений не найдено.

В марте 2022 г. консультирован ортопедом: «Общее состояние удовлетворительное. Лицо симметричное. Череп не деформирован. Шея: уплотнений в области грудино-ключично-сосцевидных мышц нет. Верхние конечности: пальцев 5 на каждой конечности, длина одинакова, сформированы правильно. Нижние конечности: пальцев 5 на каждой конечности, длина одинакова, сформированы правильно. Суставы: отведение бедер в тазобедренных суставах в полном объеме, кожные складки на бедрах симметричны. В правом тазобедренном суставе: движения безболезненны, безболезненность при пальпации, кожа над ним не изменена. В левом тазобедренном суставе: движения безболезненны, безболезненность при пальпации, кожа над ним не изменена. Свод стоп сформирован правильно».

Энзимодиагностика на болезнь Фабри от 21.02.2022 г.: активность измеренных лизосомных ферментов находится в пределах референсных значений. Концентрация биомаркера Lyso-Gb3 в норме. Данных за болезнь Фабри нет.

ДНК-диагностика (секвенирование по Сэнгеру) на ГФФ от 17.02.2022 г.: выявлен патогенный нуклеотидный вариант с. 595C>T (*chr1:21890656C>T*) в гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*. В соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека, выявленный вариант можно расценивать как патогенный. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *ALPL* описаны у пациентов с ГФФ (OMIM 241510, 241500, 146300), наследуемой по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу.

Заключение: «Учитывая аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования заболевания, необходимо определить происхождение мутации (обследование родителей и полусибса пробанда на выявленную мутацию), а также провести лабораторно-инструментальные методы исследования (согласно клиническим рекомендациям).

ДНК матери от 25.03.2022 г.: выявлен патогенный нуклеотидный вариант в гене *ALPL* с. 595C>T (*chr1:21890656C>T*) в гетерозиготном состоянии, описан у пациентов с ГФФ (OMIM 241510, 241500, 146300), наследуемой по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу.

ДНК отца и родной сестры пробанда: мутаций не выявлено.

Родословная представлена на рис.

Ребенок с 19.05 по 31.05.2022 г. проходил стационарное лечение в педиатрическом отделении ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород), установлен диагноз: «ГФФ, детская форма. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз. Вертеброгенная люмбалгия, дорзальные протрузии L3-S1».

Обсуждение

Данный случай демонстрирует, что клиническая картина ГФФ очень разнообразна и не всегда расценивается специалистами как проявление заболевания. Клинические проявления ГФФ у членов семьи были типичны для данного заболевания. У ребенка отмечается гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, нарушение осанки по типу сколиоза, у матери, помимо длительных болей в коленных суставах, имеется остеопения бедренной кости по данным денситометрии и отсутствие зачатков 5 зубов по результатам рентгенографии черепа.

Несвоевременная диагностика заболевания приводит к отсроченному назначению ферментозаместительной терапии. Важной особенностью ГФФ является прогрессирующий характер ее течения, и если при манифестации определялся только один симптом (например, мышечная гипотония с момента рождения), то в условиях дефицита фермента клинические проявления нарастают и утяжеляют течение заболевания [17].

Наиболее простым и доступным методом дифференциальной диагностики заболевания является определение уровня активности ЩФ [8]. Отсутствием установленной нижней границы нормы ЩФ и редкой встречаемостью ГФФ объясняется сниженная настороженность врачей и гиподиагностика заболевания [18].

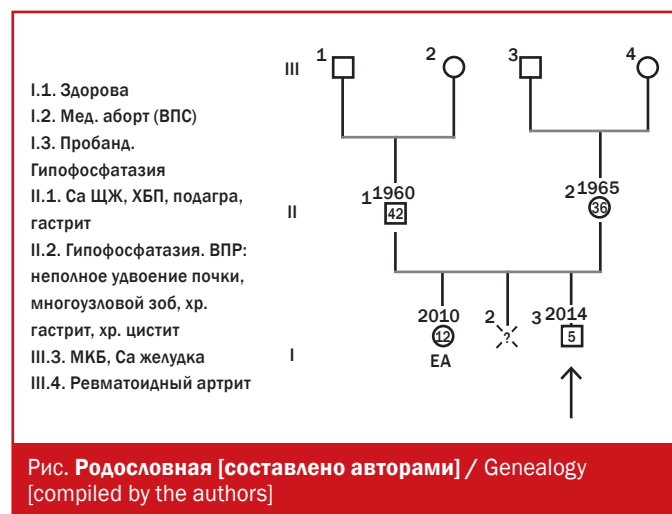
Ранняя диагностика ГФФ имеет существенное значение в связи с появлением ферментозаместительной терапии. С учетом прогрессирующего характера наследственного заболевания раннее начало лечения означает лучший прогноз для профилактики развития осложнений и инвалидизации детей.

Заключение

Описанный семейный случай показал, что проявления ГФФ различны и отличаются в зависимости от возраста манифестации заболевания и тяжести состояния конкретного пациента. После генетической верификации диагноза всем пациентам необходимо назначение современной ферментозаместительной терапии, существенно улучшающей прогноз течения заболевания, а также диспансерное наблюдение специалистами различного профиля. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.



Литература/References

1. Куликова К. С., Калинин Н. Ю., Сибилева Е. Н., Васильев Е. В., Петров В. М., Тюльпак А. Н. Гипофосфатизия: клиническое описание трех случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза // Пробл. эндокр. 2015; 3: 37-42. [Kulikova K. S., Kalinichenko N. Yu., Sibileva E. N., Vasiliev E. V., Petrov V. M., Tulpakov A. N. Hypophosphatasia: clinical description of three cases of the disease with molecular genetic verification of the diagnosis // Probl. endocr. 2015; 3: 37-42. (In Russ.)]
2. Linglart A., Blosse-Duplan M. Hypophosphatasia // Curr Osteoporos Rep. 2016; 14 (3): 95-105. DOI: 10.1007/s11914-016-0309-0. PMID: 27084188.
3. Simon S., Resch H., Klaushofer K., Roschger P., Zwerina J., Kocijan R. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment // Curr Rheumatol Rep. 2018; 20 (11): 69. DOI: 10.1007/s11926-018-0778-5. PMID: 30203264.
4. Зоткина К. Е., Лесняк О. М. Гипофосфатазия и ее роль в патологии костной ткани у взрослых // Лечащий Врач. 2018; (5): 80. [Zotkina K. Ye., Lesnyak O. M. Hypophosphatasia and its role in the pathology of bone tissue in adults // The Lechaschi Vrach Journal. 2018; (5): 80.]
5. Leung E. C., Mhanni A. A., Reed M., Whyte M. P., Landy H., Greenberg C. R. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis // JIMD Rep. 2013; 11: 73-78. DOI: 10.1007/8904_2013_224. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23580367; PMCID: PMC3755555.
6. Whyte M. P., Rockman-Greenberg C., Ozono K., Riese R., Moseley S., Melian A., Thompson D. D., Bishop N., Hofmann C., Alfa A. Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Volume 101, Issue 1, 1 January 2016, Pages 334-342, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3462>.
7. Габрусская 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). [Gabrusskaya T. V., Panyutina Ya. V., Revnova M. O., Kostik M. M. Infantile form of hypophosphatasia: a clinical case // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2019; 18 (6): 452-457. DOI: 10.15690/vsp.v18i6.2065.)]
8. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Савостьянов К. В., Маргиева Т. В., Вишнева Е. А., Яхьяева Г. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей // Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (6): 539-543. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1665). [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Savostianov K. V., Margieva T. V., Vishneva E. A., Yakhyaeva G. T. Clinical Recommendation to the Diagnostics and Treatment of Hypophosphatasia in Children // Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology. 2016; 13 (6): 539-543. (In Russ.)]
9. Романенко Е. С. Гипофосфатазия: семейный случай редкого заболевания // РМЖ. 2022; 1: 36-40. [Romanenko Ye. S. Hypophosphatasia: a familial case of a rare disease // RMJ. 2022; 1: 36-40.]
10. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Куцев С. И., Маргиева Т. В., Вашакмадзе Н. Д., Вишнева Е. А., Селимзянова Л. Р., Воскобоева Е. Ю., Захарова Е. Ю., Кузенкова Л. М., Лобжанидзе Т. В., Михайлова Л. К., Полякова О. А., Михайлова С. В., Моисеев С. В., Подклетнова Т. В., Семечкина А. Н., Удалова О. В., Витебская А. В., Кисельникова Л. П., Костик М. М. Современные подходы к ведению пациентов с гипофосфатазией // ПФ. 2020; 6. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Kutsev S. I., Margieva T. V., Vashakmadze N. D., Vishneva Ye. A., Selimzyanova L. R., Voskoboyeva Ye. Yu., Zakharova Ye. Yu., Kuzenkova L. M., Lobzhanidze T. V., Mikhaylova L. K., Polyakova O. A., Mikhaylova S. V., Moiseyev S. V., Podkletnova T. V., Semechkina A. N., Udalova O. V., Vitebskaya A. V., Kisel'nikova L. P., Kostik M. M. Modern approaches to the management of patients with hypophosphatasia // PF. 2020; 6.]
11. Whyte M. P., Leung E. C., Wilcox W. R., Liese J. G., Reeves A., Melián A., Odrliin T. M., Zhang H., Hofmann C. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms // Bone Abstracts. 2014.
12. Villa-Suárez J. M., García-Fontana C., Andújar-Vera F., González-Salvatierra S., de Haro-Muñoz T., Contreras-Bolívar V., García-Fontana B., Muñoz-Torres M.

Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization // International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22.

13. Whyte M. P., Zhang F., Wenkert D., McAlister W. H., Mack K. E., Benigno M. C., Coburn S. P., Wagy S., Griffin D. M., Ericson K. L., et al. Hypophosphatasia: Validation and expansion of the clinical nosology for children from 25years experience with 173 pediatric patients // Bone. 2015; 75: 229-239.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Беляшова Елена Юрьевна, генетик, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России в Приволжском федеральном округе, заведующая медико-генетической консультацией Государственного автономного учреждения здравоохранения Оренбургская областная клиническая больница № 2; 460018, Россия, Оренбург, ул. Невельская, 24; belyashova-elena@mail.ru

Фроленко Анна Львовна, начальник управления организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения министерства здравоохранения Оренбургской области, к.м.н., заслуженный врач РФ, доцент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; annafr@mail.ru

Зорин Игорь Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; zorin2000@yandex.ru

Пахомов Антон Павлович, ассистент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; apakhomov@bk.ru

Information about the authors:

Elena Yu. Belyashova, geneticist, Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Volga Federal District, Head of the Medical Genetic Consultation of the State Autonomous Healthcare Institution Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2; 24 Nevelskaya str., Orenburg, 460018, Russia; belyashova-elena@mail.ru

Anna L. Frolenko, Head of the Department of Organization of Medical Care for Children and the Obstetrics Service of the Ministry of Health of the Orenburg Region, Candidate of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; annafr@mail.ru

Igor V. Zorin, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; zorin2000@yandex.ru

Anton P. Pakhomov, assistant of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; apakhomov@bk.ru

Поступила/Received 16.11.2022

Принята в печать/Accepted 02.12.2022