

Гипофосфатазия и ее роль в патологии костной ткани у взрослых

К. Е. Зоткина, О. М. Лесняк

Гипофосфатазия (ГФ) — редкое генетическое системное заболевание, обусловленное мутацией в гене, кодирующем тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ТНЩФ), что приводит к дефициту данного фермента и, как следствие, к нарушениям минерализации костной ткани. В МКБ-10 ГФ обозначается кодом E 83.3. (Нарушения обмена фосфора и фосфатазы). Тяжелая ГФ встречается примерно у 3,3 из 1 млн новорожденных [14]. По некоторым данным, новорожденные мужского пола чаще страдают ГФ [7].

Наследование

Детские формы наследуются преимущественно по аутосомно-рецессивному типу, взрослые формы могут наследоваться как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу. Аутосомно-рецессивный тип наследования ассоциирован с более тяжелыми формами ГФ [1, 3]. Если же мутация находится в гетерозиготном состоянии, то у носителя могут иметь место бессимптомные изменения лабораторных показателей [3].

При аутосомно-доминантном типе наследования существует 50% вероятность проявления патогенного варианта мутации. Пренатальная диагностика возможна у беременных, если патогенный вариант мутации был выявлен у члена семьи.

Этиология и патогенез

Щелочная фосфатаза (ЩФ) — это мембранный фермент, относящийся к группе гидролаз. Он необходим для того, чтобы в организме осуществлялись реакции дефосфорилирования, а именно отщепление фосфата от органических веществ. Название «щелочная» фермент получил за то, что наибольшую активность он проявляет при pH среды в диапазоне от 8,6 до 10,1. Семейство изоферментов ЩФ состоит из ТНЩФ, закодированной в гене *ALPL*, а также плацентарной, зародышевой и кишечной ЩФ, кодируемых генами *ALPP*, *ALPP2* и *ALPI* соответственно. Только изофермент ТНЩФ участвует в минерализации тканей [1].

Минерализация хрящей, костей и зубов — процесс, происходящий в несколько этапов, итогом которого является отложение гидроксиапатита во внеклеточном пространстве. Гипертрофированные хондроциты, остеобласты и одонтобласты содержат матриксные пузырьки (везикулы), встроенные в мембрану, богатые аннексинами A2, A5, A6, Ca-АТФазой, ЩФ, нуклеотид-фосфат-фосфоэстеразой (*NPP*), котранспортерами *Pit 1* и *PHOSPHO 1* [1]. *PHOSPHO 1* — это магнийзависимая гидролаза, которая экспрессируется в минерализованных тканях. *NPP* — это группа ферментов, способных гидролизовать диэстеразы и фосфорную кислоту в фосфомоноэстеразы. Эти ферменты участвуют во многих процессах в организме, в том числе в минерализации, и являются поставщиками внутриклеточного и внеклеточного неорганического фосфата (Pi).

Первая ступень минерализации проходит в пределах матричной везикулы, где образуются кристаллы гидроксиапатита. Гидроксиапатит является основным неорганическим компонентом костной ткани. Мембранные фосфолипиды гидролизуются фосфолипазой C до фосфохолина и фосфоэтаноламина. Затем эти соединения гидролизуются *PHOSPHO 1* с получением неорганического фосфата. Другим источником неорганического фосфата в матричных везикулах является *Pit 1* — *Na/Pi* котранспортер. Кальций проникает в везикулу через аннексин-Ca-канал (рис.).



Получившиеся кристаллы гидроксиапатита пенетрируют матричные везикулы и проникают во внеклеточное пространство, где, в конечном счете, осаждаются между коллагеновыми фибриллами, чтобы завершить минерализацию в пределах внеклеточного матрикса. Соотношение неорганического фосфата к неорганическому пирофосфату (PPi) имеет решающее значение на втором этапе минерализации. Неорганический пирофосфат является ингибитором образования гидроксиапатита. Неорганический пирофосфат образуется двумя способами: во внеклеточном пространстве из АТФ с помощью мембранного фермента $NPP1$, а также проникает из цитоплазмы, где образуется в процессе клеточного метаболизма с помощью трансмембранного транспортного поверхностного белка $ANKH$, человеческого гомолога мышинного белка прогрессирующего анкилоза (ANK) — котранспортера, который презентуется на мембране хондроцитов и остеобластов. ТНЩФ также находится на мембране матричных везикул и гидролизует неорганический пирофосфат до неорганического фосфата, тем самым способствуя образованию гидроксиапатита.

У мышей недостаток $NPP1$ или ANK приводил к кальцификации мягких тканей, в том числе сосудов, в результате сокращения уровня PPi . Напротив, мыши с недостатком ТНЩФ демонстрировали клиническую картину младенческой формы ГФ. На 6–10 сутки после рождения проявлялись признаки гипоминерализации, на 20-е сутки мыши умирали. Нарушение минерализации происходило в результате нарушения синтеза гидроксиапатита из-за высокой концентрации PPi [18].

Гипофосфатазия развивается в результате дефекта функции ТНЩФ, что приводит к нарушениям минерализации. Дефицит ЩФ приводит к подавлению синтеза гидроксиапатита во внеклеточном пространстве. Однако в матричных пузырьках минерализация проходит нормально. Таким образом, у пациентов с ГФ костный матрикс остается неминерализованным, что ведет к рахиту и остеомалиции.

Другой ролью ЩФ является ассоциация с синтезом нейротрансмиттеров в центральной нервной системе (ЦНС). Пиридоксаль-5'-фосфат (PLP) — основная циркулирующая форма витамина B_6 — является коферментом декарбоксилазы глутаминовой кислоты, которая отвечает за синтез ГАМК. С помощью ЩФ происходит дефосфорилирование PLP , в результате чего образуется пиридоксаль, который может проникнуть через гематоэнцефалический барьер, а далее восстановиться в PLP . Дефицит ЩФ приводит к недостатку PLP в ЦНС, который клинически проявляется витамин B_6 -зависимыми судорогами [1].

Клинические формы гипофосфатазии и их проявления

Клиническая картина гипофосфатазии варьирует в зависимости от возраста.

1. Перинатальная (тяжелая, летальная) форма. Может быть диагностирована внутриутробно или сразу при рождении. Характеризуется полным отсутствием минерализации костей скелета, остеохондральными шпорами, выступающими через кожу предплечий и ног (патогенез данных проявлений неизвестен), значительным укорочением длинных трубчатых костей, судорожным синдромом [12]. Без заместительной терапии дети погибают в течение года [3]. Всем новорожденным требуется вентиляционная поддержка ввиду выраженной дыхательной недостаточности вследствие гипоплазии легких и биомеханических нарушений акта дыхания из-за рахитических изменений грудной клетки.

2. Младенческая (доброкачественная, инфантильная) форма. Проявляется дыхательной недостаточностью и витамин B_6 -зависимыми судорогами в первые 6 месяцев жизни, а также выраженной мышечной гипотонией.

Поскольку подавляется образование гидроксиапатита, снижается уровень потребления кальция костью, что приводит к гиперкальциемии, гиперкальциурии и, как следствие, к нефрокальцинозу. Кроме того, часто наблюдается краниосиностоз, который опасен повышением внутричерепного давления и развитием отека зрительного нерва, что требует краниотомии. Остается неясным патогенез возникновения краниосиностоза [15]. Без заместительной терапии летальность составляет 50% к 9 месяцам жизни [16].

3. Ювенильная форма. Типичными проявлениями являются ранняя (до возраста 5 лет) потеря зубов, боли в костях, деформации костей, характерные для рахита (воронкообразная грудная клетка, деформация конечностей, рахитические четки), частые плохо заживающие переломы. Дети могут иметь значительную задержку двигательного развития. В некоторых случаях ошибочно ставят диагноз хронического мультифокального рецидивирующего остеомиелита, для которого характерно поражение метафизов длинных трубчатых костей, отек костного мозга, периартикулярные боли, отек мягких тканей [25]. Происходит замедление роста кости из-за нарушения энхондральной оссификации, как при рахите. Размягчение костной ткани в результате дефекта минерализации остеоида на участках ремоделирования, а также нарушения минерализации на участках роста на периостальной поверхности приводят к неспособности увеличить ширину кости, в результате чего формируется узкая кость, которая легко сгибается, что может приводить к значительной деформации. Грудная клетка принимает воронкообразную форму, ребра не могут адекватно участвовать в дыхании, возникают ателектазы, ухудшение газообмена и, как следствие, дыхательная недостаточность [13].

В целом прогноз для жизни относительно благоприятен. Однако, в зависимости от проявлений заболевания, качество жизни может страдать.

4. Взрослая форма. Характерными проявлениями являются остеопороз, рецидивирующие низкоэнергетические переломы, а также боли в костях и мышцах, головные боли, стоматологические аномалии. Переломы обычно локализируются в лучевой, плечевой костях; у женщин распространены подвертельные переломы бедренных костей, переломы плюсневых костей, у мужчин — переломы позвонков [17].

Заболевание может начинаться также с кристаллических артропатий. Отложение пирофосфата кальция в связках, сухожилиях и суставах может быть причиной болевого синдрома и ограничения двигательной активности [4].

С. С. Родионова и соавт. [11] описали два случая ГФ у взрослых. В одном случае ГФ была подтверждена у женщины с клинико-рентгенологической картиной, сходной с постменопаузным остеопорозом, осложненным компрессионным переломом позвонка, отличающимся лишь сниженным уровнем ЩФ. В другом случае у пациента с асептическим некрозом головки бедренной кости обнаружен низкий уровень ЩФ, при генетическом исследовании диагноз ГФ подтвержден и рекомендовано лечение асфотазой альфа* в послеоперационном периоде.

5. Одонтогипофосфатазия. Характеризуется проблемами с зубами и исключает какие-либо скелетные проявления. На состояние зубов влияет как отсутствие цемента, так и нарушение образования эмали, что приводит к кариесу.

Уровень ЩФ может быть немного ниже нормального или даже в пределах нормального диапазона, поэтому у любого пациента с необъяснимой преждевременной потерей молочных и/или постоянных зубов следует заподозрить одонтогипофосфатазию. Помимо преждевременной потери зубов, одонтогипофосфатазия характеризуется снижением высоты альвеолярной кости, аномально коротким корнем и расширенной пульпарной камерой. Кроме того, часто наблюдаются гипоплазия эмали, дисплазия дентина и гипоплазия цемента. Гингивит и периодонтит встречаются редко [23].

Диагностика

Диагностика гипофосфатазии затруднена ввиду того, что заболевание редкое и симптомы в первую очередь идентифицируются как более распространенные заболевания. Диагностические критерии ГФ не разработаны. Основным признаком ГФ является низкий уровень ЩФ сыворотки крови.

Лабораторная диагностика

1. Щелочная фосфатаза крови — снижена.

Следует помнить, что референсные значения ЩФ различаются в зависимости от пола и возраста, а также могут несколько различаться в зависимости от лаборатории. ЩФ может повышаться во время беременности. Небольшое повышение может наблюдаться также при заболеваниях печени, свежих переломах и в послеоперационном периоде. По этим причинам необходимо несколько раз повторить анализ при подозрении на ГФ.

Количественного анализа костной фракции ЩФ обычно не требуется. Однако при заболеваниях печени, беременности, в послеоперационном периоде общая ЩФ может быть ложнонормальной [3].

2. Концентрация фосфоэтаноламина (ФЭА) в моче — повышена.

Фосфоэтаноламин наряду с пиридоксаль-5-фосфатом и неорганическим пирофосфатом является субстратом ЩФ, который накапливается в плазме и моче при дефиците ЩФ. Это второй анализ, который необходимо выполнять при подозрении на ГФ. Повышенный уровень ФЭА говорит в пользу диагноза ГФ. Однако данный показатель может повышаться при других метаболических заболеваниях или иногда иметь нормальный уровень у больных ГФ [3, 11]. Бессимптомные гетерозиготные носители мутации могут иметь повышенную концентрацию ФЭА [3].

3. Концентрация пиридоксаль-5-фосфата в крови — повышена.

Из-за дефицита ЩФ не происходит дефосфорилирования *PLP*, поэтому пиридоксаль не проникает через гематоэнцефалический барьер, а *PLP* накапливается в системном кровотоке.

Биологически активный метаболит витамина В₆ может быть наиболее чувствительным индикатором ГФ. В течение недели до сдачи анализа не рекомендуется употреблять витаминные добавки во избежание ложноположительного результата [3].

Как правило, чем тяжелее форма ГФ у детей, тем ниже концентрация ЩФ и выше концентрация пиридоксаль-5-фосфата в плазме [8]. Пиридоксаль-5-фосфат вероятно коррелирует с возникновением переломов и количеством симптомов у взрослых [5].

4. Концентрация общего кальция, ионизированного кальция, неорганического фосфата в крови — норма.

Нормальный уровень данных показателей отличает ГФ от других форм рахита. Гиперкальциурия бывает без повышения концентрации кальция в крови. Хотя концентрация фосфора в крови и моче в большинстве случаев остается в пределах референсных значений, она может и повышаться [3].

5. Концентрация витамина D и паратгормона в крови — норма.

6. Неорганический фосфат в моче — повышен.

Это чувствительный маркер ГФ, который также может быть повышен у бессимптомных носителей [3].

Лечение

При установлении диагноза ГФ требуется мультидисциплинарный подход к лечению пациента и предупреждению осложнений заболевания.

У новорожденных могут потребоваться искусственная вентиляция легких (ИВЛ) или другие методы респираторной поддержки. Для детей в первый год жизни требуется наблюдение невролога (предупреждение судорог, введение витамина В₆), нейрохирурга (при наличии краниосиностоза показано хирургическое лечение), ортопеда (предупреждение и лечение деформаций скелета), врача ЛФК (оптимизация двигательной активности), стоматолога. С гиперкальциемией справляются с помощью введения петлевых диуретиков, ограничения содержания кальция в пище и ограничения количества потребляемой жидкости.

Трансплантация костного мозга 8-месячной девочке показала значительное клиническое и рентгенологическое улучшение. Спустя 7 лет пациентка активна, имеет клинический фенотип доброкачественной ювенильной формы ГФ. В другом случае трансплантация костного мозга показала улучшение функций, однако вызвала лекарственную лейкемию [9]. Пересадка аллогенных мезенхимальных стволовых клеток донора, изолированная трансплантация остеобластов также не давали достаточного эффекта [13].

В 1956 г. для лечения ГФ с ограниченным успехом применяли кортизон. Использование заменного переливания плазмы, богатой ЩФ, от пациентов с болезнью Педжета было предпринято в 1980-х годах [13]. Данные методы лечения ГФ также не увенчались успехом.

В 2015 г. была опробована патогенетическая терапия ГФ человеческим рекомбинантным тканенеспецифическим химерным гликопротеином щелочной фосфатазы — асфотазой альфа. Данный препарат использовался для лечения перинатальной, младенческой и ювенильной форм ГФ. Рекомендуется п/к инъекции 6 раз в неделю 1 мг/кг массы тела или 3 раза в неделю по 2 мг/кг массы тела. Максимальный объем инъекции — 1 мл [10]. После 6–12 месяцев лечения наблюдалась положительная динамика по показателям роста, двигательного развития, респираторной функции у 37 пациентов, однако еще неизвестен отсроченный эффект лечения [24].

В клиническом исследовании в Японии принимали участие 13 пациентов, в том числе 34-летний мужчина, имеющий в анамнезе перелом плечевой кости и левой ключицы, нарушение походки, артралгии. Реакции в месте инъекции были наиболее частыми нежелательными явлениями. Серьезной нежелательной реакцией, возможно связанной с лечением асфотазой альфа, были судороги и гипокальциемия у пациента с перинатальной формой ГФ. Рекомбинантный фермент стимулирует минерализацию в костях, и этот процесс требует транспортировки кальция в костную ткань, что может быть причиной гипокальциемии во время лечения [22].

Асфотаза альфа на сегодняшний день зарегистрирована только для лечения детских форм ГФ, поэтому данных о лечении асфотазой альфа взрослых мало. Н. Ramde и соавт. [20] проводили лечение асфотазой альфа 59-летней женщины, находящейся на гемодиализе с ГФ, дебютировавшей в детстве. После 13 месяцев терапии асфотазой альфа у пациентки наблюдалось повышение подвижности, уменьшение болевого синдрома, значительное улучшение минерализации костей во всем скелете, включая консолидацию существующих переломов и отсутствие новых переломов. Этот случай показывает терапевтический успех лечения асфотазой альфа взрослого пациента с ГФ.

Р. М. Camacho и соавт. [2] был представлен отчет о лечении двух женщин с ГФ терипаратидом в дозе 20 мг подкожно ежедневно в течение двух лет, а также описано еще 6 пациенток, лечившихся терипаратидом. Все 8 пациенток — женщины от 50 до 80 лет. Уже через 3–6 месяцев лечения у пациенток повышался уровень ЩФ и маркеров резорбции. Также были описаны такие эффекты, как уменьшение болей в костях, нормализация биохимических показателей во время лечения, улучшение рентгенологических показателей [2]. Однако для подтверждения положительного влияния терипаратида при ГФ требуется гистологическое исследование кости, которое не было представлено. Также описан случай успешного лечения терипаратидом мужчины с ГФ и терминальной стадией хронической болезни почек [21].

По данным других авторов, терипаратид вызывает остеосаркому у крыс и может увеличивать риск развития остеосаркомы у детей (опухоли зоны роста), поэтому для лечения детских форм ГФ препарат не используется [3].

Бисфосфонаты (БФ) противопоказаны при ГФ, так как механизм действия основывается на их структурной аналогии с пирофосфатами. Бисфосфонатная группа имитирует структуру пирофосфата, тем самым ингибируя активацию ферментов, которые утилизируют пирофосфаты. Однако у многих пациентов ГФ остается недиагностированной, и они получают лечение БФ.

У женщин, страдающих ГФ, описаны случаи атипичных подвертельных переломов бедренной кости, которые встречаются также при длительной терапии БФ и ассоциированы с замедлением костного метаболизма [18, 19]. Вероятно, прием БФ у пациента с ГФ может усугубить и без того замедленный обмен костной ткани, что может привести к атипичным переломам бедра. Данных о частоте осложнений такого лечения на данный момент нет. Описан случай резкого снижения минеральной плотности кости и появления множественных переломов у мужчины после начала приема алендроната. В тот же период у пациента развилась хроническая болезнь почек, а также была выявлена ГФ. Сложно сказать, какой именно фактор больше повлиял на нарушение костного обмена [26].

Следует также избегать дополнительного приема витамина D, за исключением случаев явного дефицита, поскольку традиционные для лечения рахита и остеомалации методы могут усилить гиперкальциурию и гиперкальциемию, часто наблюдаемую при тяжелых формах ГФ. Однако нет необходимости ограничивать пребывание на солнце и потребление пищи, богатой витамином D, поскольку есть риск развития рахита, вызванного дефицитом витамина D, как сопутствующего заболевания при ГФ [3].

Заключение

Гипофосфатазия является редким и малоизученным заболеванием. Вместе с тем правильная диагностика очень важна, поскольку взрослая форма ГФ зачастую ошибочно трактуется как остеопороз. Правильная диагностика может предотвратить неоправданное использование бисфосфонатов и выбрать более адекватное лечение.

Клинические проявления ГФ у взрослых крайне разнообразны: как правило, у пациентов со взрослой формой ГФ в анамнезе имеется указание на проявления рахита в детстве или раннее выпадение зубов (молочных или постоянных), могут иметь место жалобы на скелетно-мышечные боли, частые, плохо срастающиеся переломы, повышенную утомляемость, изменение походки, нефрокальциноз.

Остается открытым вопрос распространенности ГФ среди взрослого населения, а также частоты проявления различных клинических симптомов. По некоторым данным, женщины реже страдали от переломов, в то время как среди мужчин отмечалось редкое развитие стоматологических проблем, жалоб на боли в мышцах и головные боли [5].

Не разработаны диагностические критерии ГФ. Кроме того, на данный момент не существует рекомендаций по лечению ГФ у взрослых. Клинические исследования асфотазы альфа у взрослых не проводились.

Учитывая вышеперечисленные проблемы, требуется изучение данного заболевания с дальнейшей разработкой клинических рекомендаций по ведению пациентов с взрослой формой ГФ.

Литература

1. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016; 12: 777–786.
2. Camacho P. M., Mazhari A. M., Wilczynski C., Kadanoff R., Mumm S., Whyte M. P. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide: report of 2 patients and review of the literature // *Endocr Pract*. 2016; 22 (8): 941–950.

3. Mornet E., Nunes M. E. Hypophosphatasia. In: Pagon R. A., Adam M. P., Ardinger H. H. et al., eds. University of Washington, GeneReviews (R). Seattle, WA, 1993.
4. Guañabens N., Mumm S., Möller I. Calcific Periarthritis as the Only Clinical Manifestation of Hypophosphatasia in Middle Aged Sisters // J Bone Miner Res. 2014; 29 (4): 929–934.
5. Schmidt T., Mussawry H., Rolvien T., Hawellek T., Hubert J., Rütther W., Amling M., Barvencik F. Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia // Osteoporosis International. 2017, 28 (9): 2653–2662.
6. Tadokoro M., Machida H., Ohgushi H. Genetic basis for skeletal disease. Stem cell therapy for genetic bone disorders // Clin Calcium. 2010; 20 (8): 1228–1235.
7. 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., Mumm S. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients // Bone. 2015, 75: 229–239.
8. Whyte M. P., Walkenhorst D. A., Fedde K. N., Henthorn P. S., Hill C. S. Hypophosphatasia: levels of bone alkaline phosphatase immunoreactivity in serum reflect disease severity // J Clin Endocrinol Metab. 1996, 81 (6): 2142–2148.
9. Taketani T., Kanai R., Abe M., Mishima S., Tadokoro M., Katsube Y., Yuba S., Ogushi H., Fukuda S., Yamaguchi S. Therapy-related Ph⁺ leukemia after both bone marrow and mesenchymal stem cell transplantation for hypophosphatasia // Pediatr Int. 2013; 55: 52–55.
10. STRENSIQ™ (asfotase alfa) for Strensiq [prescribing information]. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals, Inc; 2015. Available from: <http://strensiq.com/images/pi.pdf>. Accessed March 18, 2018.
11. Родионова С. С., Захарова Е. Ю., Буклемишев Ю. В., Хакимов У. Р., Лапкина С. В. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы // Остеопороз и остеопатии. 2015, № 2. С. 25–27.
12. Куликова К. С., Калинин Н. Ю., Сибилева Е. Н., Васильев Е. В., Петров В. М., Тюльпаков А. Н. Гипофосфатазия: клиническое описание трех случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза // Проблемы эндокринологии. 2015, № 3. С. 37–42.
13. Bishop N. Clinical management of hypophosphatasia // Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2015; 12 (2): 170–173.
14. Mornet E., Yvard A., Taillandier A., Fauvert D., Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population // Ann Hum Genet. 2011; 75 (3): 439–45.
15. Mornet E., Whyte M. P. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia // Calcif Tissue Int. 2016; 98: 398–416.
16. 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.
17. Berkseth K. E., Tebben P. J., Drake M. T. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults // Bone. 2013; 54 (1): 21–27.
18. Whyte M. P. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia // J Bone Miner Res. 2009; 24 (6): 1132–1134.
19. Lawrence J. E., Saeed D., Bartlett J., Carrothers A. D. Adult-onset hypophosphatasia diagnosed following bilateral atypical femoral fractures in a 55-year-old woman // Clin Cases Miner Bone Metab. 2017; 14 (3): 347–353.
20. Cooper M. S., Quinkler M., Remde H. Successful Asfotase Alfa Treatment in an Adult Dialysis Patient With Childhood-Onset Hypophosphatasia // J Endocr Soc. 2017; 1 (9): 1188–1193.
21. Cundy T., Michigami T., Tachikawa K., Dray M., Collins J. F., Paschalis E. P., Gamsjaeger S., Roschger A., Fratzl-Zelman N., Roschger P., Klaushofer K. Reversible deterioration in hypophosphatasia caused by renal failure with bisphosphonate treatment // J Bone Miner Res. 2015; 30 (9): 1726–1737.
22. Kitaoka T., Tajima T., Nagasaki K., Kikuchi T., Yamamoto K., Michigami T., Okada S., Fujiwara I., Kokaji M., Mochizuki H., Ogata T., Tatebayashi K., Watanabe A., Yatsuga S., Kubota T., Ozono K. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial // Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 87 (1): 10–19.
23. Wang Z. Y., Zhang K., Zheng G. S., Qiao W., Su Y. X. Current concepts in odontohypophosphatasia form of hypophosphatasia and report of two cases // BMC Oral Health. 2016; 16 (1): 1–8.
24. Whyte M. P., Rockman-Greenberg C., Ozono K. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016; 101: 334–342.
25. Whyte M. P., Wenkert D., McAlister W. H., Mughal M. Z., Freemont A. J., Whitehouse R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia // J Bone Miner Res. 2009; 24 (8): 1493–1505.

К. Е. Зоткина*

О. М. Лесняк, ¹**, доктор медицинских наук, профессор

* **ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Москва**

** **ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург**

¹ Контактная информация: olga.m.lesnyak@yandex.ru

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

Гипофосфатазия и ее роль в патологии костной ткани у взрослых/ К. Е. Зоткина, О. М. Лесняк
Для цитирования: Лечащий врач № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 80-83
Теги: нарушение минерализации, костная ткань, мутация

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.