

# Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике

А.В. Витебская<sup>1</sup>, Е.В. Чернова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ КО «Городская детская поликлиника № 6» Детского поликлинического отделения № 4; Россия, г. Калининград

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** описание клинического случая гипофосфатазии (ГФФ), манифестировавшей в детском возрасте, и выявление клинических симптомов, наиболее типичных для детской формы ГФФ.

**Основные положения.** ГФФ — врожденное рахитоподобное заболевание, обусловленное снижением активности тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ). В зависимости от времени манифестации заболевания выделяют перинатальную, инфантильную, детскую и взрослую формы ГФФ.

В статье приводится описание клинического случая детской формы ГФФ у мальчика 3,5 лет. Диагноз ГФФ установлен на основании низкого уровня ЩФ и характерных рентгенологических признаков, подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании: обнаружена компаунд-гетерозиготная мутация с.571 G>A/с.144\_148dup в гене *ALPL*.

**Заключение.** Характерными проявлениями детской формы ГФФ являются задержка роста и мышечная гипотония, задержка моторного развития; нарушение походки, боли в мышцах, выраженная утомляемость, ограничивающие время ходьбы; рахитические деформации, раннее выпадение молочных зубов с неизменным корнем, дыхательные расстройства и частые бронхолегочные заболевания.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, дети, щелочная фосфатаза.

**Вклад авторов:** Витебская А.В. — сбор и анализ материалов, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Чернова Е.В. — клиническое ведение пациента, сбор и анализ материалов.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Витебская А.В., Чернова Е.В. Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 57–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-57-60

## Paediatric Hypophosphatasia in Real-Life Clinical Practise

A.V. Vitebskaya<sup>1</sup>, E.V. Chernova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119881

<sup>2</sup> Municipal Children's Outpatient Hospital No. 6 (Children's Outpatient Department No. 4); 7/13 Sadovaya Str., Kaliningrad

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** to describe a clinical case of paediatric hypophosphatasia (HPP) and identify clinical signs, most characteristic of the paediatric HPP form.

**Key Points.** HPP is an congenital rickets-like disease caused by reduced activity of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (ALP). According to the time of manifestation, there are perinatal, infant, paediatric, and adult HPPs.

The article describes a clinical case of paediatric HPP in a 3.5-year old boy. HPP was diagnosed due to reduced ALP and characteristic X-ray findings. The diagnosis was confirmed with DNA testing: compound heterozygous mutation in с.571 G>A/с.144\_148dup of *ALPL* was found.

**Conclusion.** Typical findings in paediatric HPP are growth retardation and muscular hypotonia, motor retardation; gait disturbances, myalgia, marked fatigue causing limited period of walking; rachitic deformations, premature loss of milk teeth with unchanged roots, respiratory disturbances, and frequent bronchopulmonary disorders.

**Keywords:** hypophosphatasia, children, alkaline phosphatase.

**Contributions:** Vitebskaya, A.V. — collection and analysis of materials, manuscript preparation, approval of the manuscript for publication; Chernova, E.V. — clinical management of the patient, collection and analysis of materials.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Vitebskaya A.V., Chernova E.V. Paediatric Hypophosphatasia in Real-Life Clinical Practise. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 57–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-57-60

Витебская Алиса Витальевна (автор для переписки) — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119881, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9857-9551. <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>. E-mail: [dr.vitebskaya@gmail.com](mailto:dr.vitebskaya@gmail.com)

Чернова Елизавета Витальевна — врач детский эндокринолог высшей квалификационной категории ГБУЗ КО «Городская детская поликлиника № 6» ДПО № 4. 236005, Россия, г. Калининград, ул. Садовая, д. 7/13. E-mail: [avostmarhk@mail.ru](mailto:avostmarhk@mail.ru)



## ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое врожденное рахитоподобное заболевание, обусловленное снижением активности тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ). Для ГФФ характерны нарушение минерализации скелета, костные деформации, выпадение зубов в раннем детском возрасте, дыхательные расстройства и неврологические нарушения [1].

В зависимости от времени манифестации заболевания выделяют перинатальную (первые проявления во внутриутробном периоде или при рождении), инфантильную (манифестация до 6 мес), детскую (с 6 мес до 18 лет) и взрослую (18 лет и старше) формы ГФФ. Степень тяжести проявлений обычно обратно пропорциональна возрасту дебюта болезни [2].

Целью нашей работы стало описание клинического случая ГФФ, манифестировавшего в детском возрасте, и выявление клинических симптомов, наиболее типичных для детской формы ГФФ.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент — мальчик 2016 года рождения, от беременности, протекавшей на фоне хронической внутриутробной гипоксии. Появился на свет после срочных самостоятельных родов с нормальными массо-ростовыми показателями (3800 г, 52 см), оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 3 месяцев. Профилактические прививки по национальному календарю, без реакций. Травм и операций не было. Аллергоанамнез не отягощен. Родители среднего роста (мать — 160 см, отец — 170 см). Эндокринные заболевания у ближайших родственников не выявлены.

Ребенок с рождения наблюдался ортопедом по поводу врожденной левосторонней косилапости, в связи с чем проводилось консервативное лечение с положительной динамикой. Кроме этого, пациент был неоднократно осмотрен неврологом по поводу диффузной мышечной гипотонии, на фоне которой отмечалась задержка моторного развития. На первом году жизни также обращали на себя внимание частые респираторные инфекции и бронхиты, в 1 год 1 месяц ребенок перенес пневмонию.

На втором году жизни родители пациента стали отмечать снижение темпов роста, прогрессирующую деформацию нижних конечностей и грудной клетки. Самостоятельная ходьба — с возраста 1,5 года, однако в связи с выраженной утомляемостью и болевыми ощущениями мальчик проходил не более 10 метров.

В 1,5 года начали выпадать молочные зубы с неизменными корнями.

В 2 года на обзорной рентгенограмме грудной клетки впервые описаны изменения в виде выраженного утолщения грудинных концов всех ребер; метафизарные ростковые зоны плечевых костей с нечеткими «изъеденными» контурами.

В 2,5 года ребенка впервые проконсультировал детский эндокринолог в Детской городской поликлинике № 6 г. Калининграда, выявлено снижение уровня ЩФ, и по совокупности клинических, рентгенологических и лабораторных данных диагностирована ГФФ. В дальнейшем был подтвержден молекулярно-генетически: в гене *ALPL* найдена компаунд-гетерозиготная мутация с.571 G>A/с.144\_148dup.

Повторное обследование, проведенное в детском эндокринологическом отделении Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» в феврале–апреле 2020 г. в возрасте 3,5 года, подтвердило выраженную задержку роста — рост 87 см соответствует  $-2,55$  стандартного отклонения (SD),

масса тела соответствует верхней границе нормы — 14 кг (ИМТ —  $18,5 \text{ кг/м}^2$  или  $+2,04 \text{ SD}$ ). При осмотре обращает на себя внимание отсутствие 7 зубов.

Большой родничок открыт  $0,5 \times 0,5 \text{ см}$ , края не западают.

Выявлены рахитические деформации скелета: в области лучезапястных суставов по типу «браслеток», деформация реберных дуг по типу «четок», вальгусная деформация нижних конечностей, вальгусная установка стоп. Мышечный тонус снижен, особенно в ногах, походка переваливающаяся, мальчик самостоятельно проходит до 10 метров. По остальным органам и системам без особенностей.

Обследование подтвердило снижение уровня ЩФ. В анализах, проведенных в различных лабораториях, значение колебалось от 48 до 109 Ед/л (норма для мальчиков от 1 года до 10 лет — 156–369 Ед/л [3]). В то же время другие показатели кальций-фосфорного обмена оставались в пределах референсных значений либо умеренно повышенными: содержание кальция ионизированного — 1,26–1,27 ммоль/л (норма: 1,15–1,35 ммоль/л), фосфора — 2,36–2,38 ммоль/л (норма: 0,81–2,26 ммоль/л); 25ОНD — 34 нг/мл на фоне приема витамина D в дозе 1000 МЕ/сут и 64 нг/мл после увеличения дозы до 3000 МЕ/сут; паратгормона — 1,3 пмоль/л (норма: 1,3–10 пмоль/л).

При исследовании гормональных показателей патологии не выявлена: уровень ТТГ — 2,19–3,2 мЕд/л (норма: 0,5–3,5 мЕд/л), свободного Т4 — 17,5 пмоль/л (норма: 11–23 пмоль/л), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) — 68–104,4 нг/мл (норма: 15–189 нг/мл).

Проведено инструментальное обследование. УЗИ почек не показало патологии. При рентгенографии кистей, коленей и голеностопных суставов обнаружены отставание костного возраста на 1,5 года, признаки регионарного остеопороза, краевой узурации дистальных метафизов костей предплечий и голени, вальгусная деформация коленей и голеностопных суставов (рис. 1, 2).

Пациент осмотрен неврологом и ортопедом, которые подтвердили наличие диффузной мышечной гипотонии, нарушения походки по парапаретическому типу, вальгусной

Рис. 1. Рентгенограмма кистей пациента.

Иллюстрация авторов

Fig. 1. X-ray pattern of patient's hands. Image courtesy of the authors



Рис. 2. Рентгенограмма левого колена пациента.

Иллюстрация авторов

Fig. 2. X-ray pattern of patient's left knee. Image courtesy of the authors



деформации нижних конечностей (больше справа), последствием лечения врожденной левосторонней косолапости.

С учетом тяжести состояния мальчику рекомендована заместительная терапия препаратом асфотазы альфа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В русскоязычной литературе мы нашли описание 17 клинических случаев ГФФ: 10 детей с перинатальной и инфантильной формами, 8 из которых получают заместительную терапию [4–10], а двое умерли до ее назначения [7, 11]; 5 пациентов с детской формой, получающие заместительную терапию (2 из них были описаны до лечения и на фоне заместительной терапии) [5, 6, 9, 10, 12, 13], и двое — со взрослой формой без лечения [14].

Так как у нашего больного диагностирована детская форма заболевания, мы попытались выявить клинические проявления и сроки их манифестации у описанных ранее пациентов. Согласно данным литературы, для детской формы ГФФ характерны деформации скелета, мышечная слабость, низкая минеральная плотность костной ткани, низкорослость, рецидивирующие переломы, задержка моторного развития, преждевременная потеря зубов, рахитические деформации, снижение минерализации костной ткани, хроническая боль в мышцах и костях [2].

У нашего пациента диагноз был заподозрен на основании клинических проявлений и подтвержден молекулярно-генетически несколько раньше (окончательно установлен в 3 года), чем в опубликованных ранее наблюдениях пациентов с детской формой ГФФ (4, 6, 7, 8 и 17 лет) [5, 6, 9, 10, 12, 13]. Относительно ранняя постановка диагноза, вероятно, является отражением большей информированности врачей в последние годы о таком орфанном заболевании, как ГФФ.

При анализе опубликованных клинических случаев выяснилось, что наиболее ранним клиническим проявлением ГФФ на первом году жизни, как и у нашего пациента, была задержка роста, наблюдавшаяся с 6-месячного возраста, которая часто, но необязательно сочеталась с плохой прибавкой

массы тела [5, 6, 9]. Кроме этого, могли обращать на себя внимание снижение мышечного тонуса, задержка моторного развития [5, 6, 9, 13] и дыхательные нарушения [12]. В первые годы жизни также были типичны частые респираторные инфекции и бронхиты [5, 6, 9, 12], а один из пациентов неоднократно перенес двусторонний экссудативный средний отит [10].

Одной из основных жалоб в первые годы жизни могли быть боли в ногах и быстрая утомляемость [9, 10], а после начала самостоятельной ходьбы — неустойчивая походка и частые падения [10]. У одного из больных имели место эпизоды немотивированной рвоты [6].

Раннее выпадение молочных зубов с интактными корнями отмечалось у пациентов с 1–2 лет [5, 6, 9, 10].

На первом году жизни некоторые больные наблюдались по поводу дисплазии тазобедренных суставов [5, 6, 9, 10]. Начиная со второго года жизни выявлялись краниосиностоз, плоско-вальгусная деформация стоп, вальгусная деформация коленных суставов, сколиотическая деформация позвоночника, лордотическая деформация поясничного отдела позвоночника, килевидная деформация грудной клетки, кифоз поясничного отдела позвоночника [5, 9, 12, 13]. Интересно отметить, что ни в одном из описаний не упоминается косолапость, что не позволяет нам с уверенностью говорить о том, является ли это состояние проявлением ГФФ или сопутствующим заболеванием.

Однако основной жалобой, в связи с которой пациенты попадали к эндокринологу, чаще всего была задержка роста, которая на момент постановки диагноза соответствовала значениям от  $-2,66$  до  $-2,37$  SD у детей 4–8 лет [5, 6, 9, 10, 12] и  $-3,24$  SD у пациента, диагноз которому был установлен в 17 лет [13]. При рентгенографии кистей определялись задержка костного возраста и остеопороз [9, 12].

Ни у кого из больных, кому проводилось гормональное обследование, не были снижены показатели ИФР-1 и пика секреции соматотропного гормона при проведении провокационных тестов [5, 9, 10, 13]. У одного ребенка выявлен первичный гипотиреоз с повышением уровня ТТГ до 12 Ед/л, в связи с чем назначена заместительная терапия левотироксином [9].

У всех пациентов наблюдался сниженный уровень ЩФ: у детей 4–8 лет он составлял 38–108 Ед/л [5, 6, 9, 12] при нижней границе нормы для возраста от 1 года до 10 лет 156 Ед/л [3], а у больного 17 лет — 18–20 Ед/л [13] при нижней границе нормы для мужчин 17–18 лет 59 Ед/л [3].

При проведении молекулярно-генетического исследования у всех описанных пациентов выявлены мутации в гене *ALPL*, причем наиболее часто встречалась с.571G>A р.Е191K (замена глутаминовой кислоты на лизин в позиции 191) [5, 6, 9, 12, 13], приводящая к снижению ферментативной активности ЩФ, которая была описана ранее у больных с различными формами ГФФ [15].

Для лечения пациентов с ГФФ с 2012 г. в мировой практике применяется патогенетическая фермент-заместительная терапия препаратом асфотазы альфа [16]. В нашей стране первые статьи, обобщающие опыт использования данного препарата, публикуются начиная с 2016 г. [6].

После назначения заместительной терапии у всех пациентов отмечался регресс клинических и рентгенологических симптомов заболевания, переставали беспокоить боли в мышцах, немотивированная рвота; улучшалась переносимость физических нагрузок, увеличивались длительность и расстояние пешей ходьбы [6, 9, 10, 13].



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характерными проявлениями детской формы гипофосфатазии являются задержка роста и мышечная гипотония, которая может приводить к задержке моторного развития и нарушению походки; боли в мышцах и выраженная утомляемость, ограничивающие время ходьбы; рахитические деформации, в том числе вальгусные деформации нижних конечностей; раннее выпадение молочных зубов с неизменным корнем, дыхательные расстройства и частые бронхолегочные заболевания.

Диагноз может быть установлен на основании данных анамнеза, характерной клинической картины, результатов рентгенологического и лабораторного исследований (выраженное снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и подтвержденными данными молекулярно-генетического исследования.

Тяжесть состояния пациента в нашем наблюдении обусловлена снижением уровня ЩФ, олигодонтией (с момента манифестации заболевания выпали 7 молочных зубов), задержкой роста, выраженными рахитическими деформациями грудной клетки, которые повышают риск рецидивирующих респираторных заболеваний; деформацией нижних конечностей, мышечной гипотонией, ограничивающими возможность самостоятельного передвижения ребенка (нарушение походки по парапаретическому типу, самостоятельно проходит не более 10 метров), тяжелым нарушением минерализации костной ткани, согласно рентгенографии.

Опираясь на данные литературы, можно предположить, что назначение патогенетической фермент-заместительной терапии препаратом асфатазы альфа позволит улучшить качество жизни ребенка благодаря регрессу симптомов заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2013; 10(suppl 2): S380–8.
2. Simmons J. Best practices. In: *Recognizing and diagnosing hypophosphatasia. Clin. End. News.* 2013; Supplement.
3. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С. Клинические рекомендации. Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. *Лабораторная диагностика гипофосфатазии. Лабораторная служба.* 2015; 4(1): 35–41. [Roitman A.P., Mamedov I.S., Sukhorukov V.S. Reference intervals for alkaline phosphatase activity in blood serum in children. *Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. Laboratory Service.* 2015; 4(1): 35–41. (in Russian)]. DOI: 10.17116/labs20154135-41
4. Отрощенко Е.С., Вашурина Т.В., Цыгин А.Н. и др. Случай диагностики наследственной гипофосфатазии. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6(1): 88–9. [Ostroschenko E.S., Vashurina T.V., Tsygin A.N. et al. A case of inherited hypophosphatasia diagnosis. *Paediatric Pharmacology.* 2009; 6(1): 88–9. (in Russian)]
5. Куликова К.С., Калинин Н.Ю., Сибилева Е.Н. и др. Гипофосфатазия: клиническое описание трех случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза. *Проблемы эндокринологии.* 2015; 61(3): 37–42. [Kulikova K.S., Kalinchenko N.Yu., Sibileva E.N. et al. Hypophosphatasia: the clinical description of 3 cases of the disease with the molecular-genetic verification of the diagnosis. *Problems of Endocrinology.* 2015; 61(3): 37–42. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201561337-42
6. Калинин Н.Ю., Тюльпак А.Н., Киреева А.С. и др. Первый опыт фермент-заместительной терапии гипофосфатазии в России. *Рус. мед. журн.* 2016; 18: 1235–40. [Kalinchenko N.Yu., Tyulpakov A.N., Kireeva A.S. et al. The first experience of the enzyme replacement therapy for hypophosphatasia in Russia. *Rus. Med. Journal.* 2016; 18: 1235–40. (in Russian)]
7. Заболотских Т.В., Киреева А.С., Медведева С.В. и др. Опыт клинического ведения детей с инфантильной формой гипофосфатазии. *Доктор.Ру.* 2017; 4(133): 40–4. [Zabolotskikh T.V., Kireeva A.S., Medvedeva S.V. et al. Clinical experience with infantile hypophosphatasia. *Doctor.Ru.* 2017; 4(133): 40–4. (in Russian)]
8. Габрусская Т.В., Панютина Я.В., Ревнова М.О. и др. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18(6): 452–7. [Gabrusskaya T.V., Panutina Ya.V., Revnova M.O. et al. Infantile hypophosphatasia: clinical case. *Current Pediatrics.* 2019; 18(6): 452–7. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v18i6.2065
9. Бойков С.А., Черняк И.Ю., Шатохина Н.С. и др. Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни. *Рус. мед. журн. Мать и дитя.* 2020; 3(2): 136–41. [Boykov S.A., Chernyak I.Yu., Shatokhina N.S. et al. Hypophosphatasia in children. Three faces of one disease. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020; 3(2): 136–41. (in Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141
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): 35–9. [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): 35–9. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39
11. Волков А.Е., Рымашевский А.Н., Волошин В.В. и др. Пренатальная диагностика редких и врожденных синдромов. *XL Гипофосфатазия. Пренатальная диагностика.* 2009; 8(4): 331–5. [Volkov A.E., Rymashevskiy A.N., Valoshin V.V. et al. Prenatal screening of rare and congenital syndromes. *XL Hypophosphatasia. Prenatal Screening.* 2009; 8(4): 331–5. (in Russian)]
12. Соснина И.Б., Сукчев М.Б., Ивашикина Т.М. и др. Опыт ретроспективной диагностики гипофосфатазии у детей. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение.* 2016; 26: 1778–81. [Sosnina I.B., Sukcheev M.B., Ivashikina T.M. et al. Retrospective diagnostics of hypophosphatasia in children. *Rus. Med. Journal. Medical Review.* 2016; 26: 1778–81. (in Russian)]
13. Калинин Н.Ю., Голоунина О.О., Гребенникова Т.А. и др. Опыт клинического применения асфатазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии. *Остеопороз и остеопатии.* 2019; 22(1): 24–9. [Kalinchenko N.Yu., Golounina O.O., Grebennikova T.A. et al. Clinical application experience of asfatase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2019; 22(1): 24–9. (in Russian)]. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>
14. Родионова С.С., Захарова Е.Ю., Буклемишев Ю.В. и др. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы. *Остеопороз и остеопатии.* 2015; 18(2): 25–8. [Rodionova S.S., Zakharova E.Yu., Buklemishev Yu.V. et al. Hypophosphatasia in adults: clinical cases and literature review. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2015; 18(2): 25–8. (in Russian)]. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo2015225-28>
15. Fauvert D., Brun-Heath I., Lia-Baldini A.S. et al. Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles. *BMC Med. Genet.* 2009; 10: 51. DOI: 10.1186/1471-2350-10-51
16. Whyte M.P., Greenberg C.R., Salman N.J. et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(10): 904–13. DOI: 10.1056/NEJMoA1106173 ■

Поступила / Received: 03.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.08.2020