

Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения

Е.Б. Храмова¹, Е.В. Левитина¹, Е.С. Романенко², С.Н. Супрунец¹, Е.Ю. Гуркина³, А.Ю. Кучкина¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Тюмень

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

³ Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: описать особенности дифференциальной диагностики гипофосфатазии с рахитоподобными заболеваниями на примере нескольких клинических случаев.

Основные положения. Причиной гипофосфатазии является снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), приводящее к поражению всех органов и тканей различной степени тяжести с многообразными проявлениями. Неспецифическая клиническая картина редкого наследственного метаболического заболевания, низкая осведомленность врачей о проблеме определяют трудности диагностики гипофосфатазии. Единственный метод патогенетического лечения гипофосфатазии — пожизненная ферментная заместительная терапия препаратом асфотаза альфа. В статье приведены клинические случаи перинатальной (более тяжелой) и детской формы заболевания.

Заключение. Наличие гипофосфатазии следует проверять у всех пациентов с признаками гипоминерализации костей в сочетании с полиорганными нарушениями и/или судорожным синдромом, патологией зубочелюстного аппарата и снижением активности ЩФ. Важно отметить, что показатели активности ЩФ имеют возрастные особенности, следовательно, лечащий врач должен убедиться, что сообщаемые лабораторией результаты отражают нормальный для пациента конкретного возраста уровень ЩФ.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, метаболические заболевания, дети, асфотаза альфа.

Вклад авторов: Храмова Е.Б. — разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Левитина Е.В., Романенко Е.С. — обследование и лечение пациентов, написание текста рукописи; Супрунец С.Н., Гуркина Е.Ю. — обследование и лечение пациентов; Кучкина А.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

Для цитирования: Храмова Е.Б., Левитина Е.В., Романенко Е.С., Супрунец С.Н., Гуркина Е.Ю., Кучкина А.Ю. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения. Докт.Ру. 2020; 19(3): 35–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39

Hypophosphatasia: How to Suspect the Disease in Paediatric Patients? Clinical Observation

E.B. Khramova¹, E.V. Levitina¹, E.S. Romanenko², S.N. Suprunets¹, E.Yu. Gurkina³, A.Yu. Kuchkina¹

¹ Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 54 Odesskaya Str., Tyumen, Russian Federation 625023

² South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

³ Institute of Perinatology and Paediatrics at Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratov Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

ABSTRACT

Objective of the Paper: to describe peculiarities of differential diagnosis of hypophosphatasia and rickets-like diseases as exemplified by a number of case reports.

Key Points. Hypophosphatasia is caused by reduction in alkaline phosphatase (AP) activity, leading to various damages to all organs and tissues with multiple manifestations. Non-specific clinical presentation of this rare inherited metabolic disorder and poor awareness of doctors make hypophosphatasia diagnosis quite difficult. The only nosotropic therapy for hypophosphatasia is life-long enzyme replacement therapy with asfotase alfa. The article describes case reports of perinatal (most severe) and paediatric disease variants.

Храмова Елена Борисовна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8968-3925>. E-mail: doctor.khramova@gmail.com

Левитина Елена Владиславовна — профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, д. м. н., профессор. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2553-7552>. E-mail: 401261@mail.ru

(Окончание на с. 36.)



Conclusion. Hypophosphatasia should be tested in all patients with signs of bone hypomineralisation in combination with multisystem disorders and/or paroxysmal syndrome, dentofacial pathologies and reduced AP activity. It should be noted that AP activity criteria are age-dependant; therefore, an attending physician should make sure that lab results correlate with the normal AP value for the corresponding age.
Keywords: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, metabolic disorders, children, asfotase alfa.

Contribution: Khramova, E.B. — article composition; review of critically important material; manuscript preparation; approval of the manuscript for publication; Levitina, E.V., Romanenko, E.S. — patient examination and management; manuscript preparation; Suprunets, S.N., Gurkina, E.Yu. — patient examination and management; Kuchkina, A.Yu. — thematic publications reviewing, manuscript preparation.

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

For citation: Khramova E.B., Levitina E.V., Romanenko E.S., Suprunets S.N., Gurkina E.Yu., Kuchkina A.Yu. Hypophosphatasia: How to Suspect the Disease in Paediatric Patients? Clinical Observation. Doctor.Ru. 2020; 19(3): 35–39. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39

ВВЕДЕНИЕ

В отечественных и зарубежных научных публикациях подробно описаны классификация, разнообразие клинических симптомов, принципы лабораторной диагностики и результаты молекулярно-генетических исследований при гипофосфатазии [1–4]. Очевидно, что гипофосфатазия является прогрессирующим наследственным метаболическим заболеванием, вызванным дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ), который возникает из-за мутации в гене *ALPL*, картированном на 1 хромосоме (1p36.12), кодирующем изофермент тканенеспецифичной ЩФ (ТНЩФ).

Патогенез гипофосфатазии достаточно хорошо изучен. В норме фермент ТНЩФ непосредственно влияет на отщепление фосфатной группы от неорганического пирофосфата, высвобождающийся неорганический фосфат связывается с кальцием, формируя кристаллы гидроксиапатита, необходимые для минерализации костного матрикса. В результате дефицита активности ТНЩФ неорганический пирофосфат не расщепляется и кристаллы гидроксиапатита не образуются, что, безусловно, приводит к нарушению минерализации костной ткани. В свою очередь, накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат соединяется с аморфным фосфатом кальция с образованием кристаллов пирофосфата кальция, это вызывает нефрокальциноз или становится причиной артрита [5].

Еще одной крайне важной функцией ТНЩФ является отщепление фосфора от пиридоксаль-5-фосфата, что делает возможным проникновение пиридоксаля через клеточные мембраны в ЦНС, где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу. Вновь образованный пиридоксаль-5-фосфат выступает в роли кофактора многих нейротрансмиттеров, а его дефицит в ЦНС приводит к развитию пиридоксин-зависимых судорог [6].

В зависимости от возраста дебюта гипофосфатазии выделяют перинатальную форму (появление симптомов уже внутриутробно или сразу после рождения); младенческую, или инфантильную (появление симптомов в первые 6 месяцев жизни); детскую и взрослую формы (появление клинических симптомов соответственно до 18 лет и позже). Форма заболе-

вания во многом определяет и тяжесть его течения — от 100% летальной (в отсутствие терапии) перинатальной формы до относительно легкого течения при взрослой форме.

Тяжелые формы гипофосфатазии развиваются, как правило, при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *ALPL*. ЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, поэтому некоторые гетерозиготные мутации могут снижать активность всего гомодимера, приводя к доминантно негативному эффекту. Вследствие этого наличие мутации даже в одной аллели может провоцировать развитие заболевания.

У носителей одинаковой мутации в семье возможна различная степень тяжести заболевания, что указывает на наличие модулирующих факторов.

В некоторых случаях гипофосфатазии не удается обнаружить мутации в гене *ALPL*, поэтому для верификации диагноза ведущими критериями являются клинические признаки заболевания и снижение активности ЩФ ниже нормы для данного возраста и пола [7].

Единственный метод патогенетического лечения гипофосфатазии — пожизненная ферментная заместительная терапия препаратом асфотаза альфа, которая представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин ЩФ. По данным литературы, применение асфотазы альфа при перинатальной форме гипофосфатазии способствует лучшей выживаемости пациентов по сравнению с таковой в группе контроля: 95% против 42% в возрасте 1 года, 84% против 27% в возрасте 5 лет соответственно ($p < 0,0001$ в модели Каплана — Мейера, оценивающей долю пациентов, проживших какое-либо время после приема некоего лекарственного препарата) [7].

Приводим описание клинических случаев гипофосфатазии у детей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик 4. переведен из ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) в отделение патологии новорожденных ГБУЗ ТО ОКБ № 2 (г. Тюмень) в возрасте 5 дней с диагнозом: *Транзиторное тахипноэ у новорожденного. Врожденный порок разви-*

Романенко Екатерина Станиславовна — доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУВО ЮУГМУ Минздрава России, к. м. н., доцент. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1256-3578>. E-mail: rkv201068@yandex.ru

Супрунец Светлана Николаевна — доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, к. м. н., доцент. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8597-1857>. E-mail: suprunets.s@gmail.com

Гуркина Елена Юрьевна — к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе Детского лечебно-реабилитационного комплекса Клиники Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5797-8611>. E-mail: gurkina_eyu@almazovcentre.ru

Кучкина Александра Юрьевна — ординатор кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1973-2434>. E-mail: kuchkina94@gmail.com
(Окончание. Начало см. на с. 35.)

тия — дефект костей черепа, аплазия теменных и височных костей. *Гипофосфатазия?* — для верификации диагноза и определения тактики терапии.

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что ребенок родился от первых самостоятельных родов в сроке 38,3 недели, в головном предлежании, с оценкой по шкале Апгар 7–7 баллов. При рождении масса тела — 3570 г, длина — 54 см, окружность головы — 35 см, окружность грудной клетки — 34 см.

При УЗИ плода в сроке 29,6 недели диагностирована гипоплазия костей носа. При рождении обращали на себя внимание скелетные диспропорции, укорочение и деформация конечностей; грудная клетка уплощена, отсутствуют кости мозгового черепа (мембранозный череп). Через 2 часа после рождения отмечено тахипноэ, потребовавшее кратковременной респираторной поддержки.

На момент поступления в отделение патологии новорожденных состояние ребенка среднетяжелое, сознание ясное. Конечности укорочены, деформированы за счет внутритрубночных переломов трубчатых костей, мембранозный череп, грудная клетка уплощена, обе половины грудной клетки симметрично участвуют в акте дыхания. Респираторных нарушений нет, частота дыхательных движений — 42 в мин. Сатурация кислородом — 98%. Диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия, снижена двигательная активность. ЧСС — 148 в мин. Вскармливание грудное, объем питания по возрасту, усваивает.

Наиболее значимые для диагностики заболевания результаты обследования

Уровень фосфора — 2,21 ммоль/л (норма — 1,45–2,16 ммоль/л), кальция общего — 2,36 ммоль/л (норма — 2,2–2,5 ммоль/л), ЩФ — 28 Ед/л (норма — 53–128 Ед/л). Отмечаются стойкое повышение содержания фосфора и снижение уровня ЩФ в динамике, нарастание концентрации кальция в сыворотке до 3,1 ммоль/л, ионизированного кальция — до 1,7 ммоль/л. Содержание паратормона, витамина D — в пределах референсных интервалов.

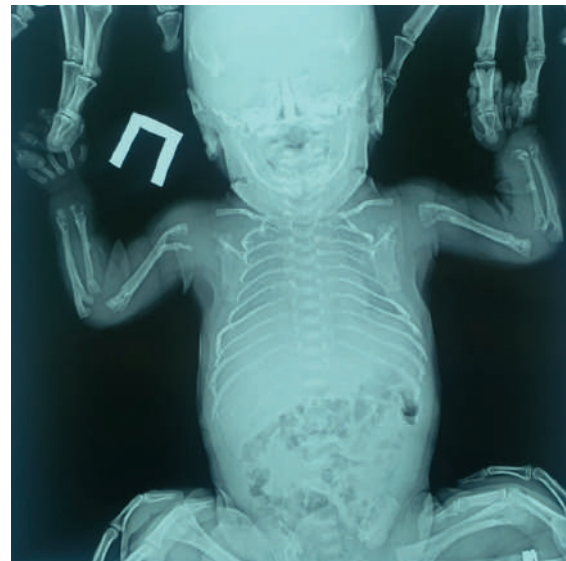
Рентгенография костей скелета: лобная кость представлена двумя пластинами, две пластины височных костей, множественные переломы ребер с обеих сторон, перелом грудинной трети правой ключицы без смещения, переломы дистальной и проксимальной трети плечевой, лучевой и локтевой кости справа и слева, переломы проксимального и дистального метаэпифиза обеих костей правой и левой голени. Деформированные седалищные кости, крылья и тело подвздошных костей. Трубчатые кости деформированы, со слабой периостальной костной реакцией, с грубой кистовидной перестройкой структуры. Ростковые зоны костей не определяются (рис. 1).

Пациенту выполнено молекулярно-генетическое исследование (метод секвенирования нового поколения и секвенирование по Сэнгеру), выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.1171delC в 10 экзоне гена *ALPL* (chr1:g.21902393AC>A; rs779683021) в гетерозиготном состоянии, также вариант нуклеотидной последовательности в 5 экзоне с.314C>T (chr1:g.21889619C>A; rs768348242) в гетерозиготном состоянии.

На основании клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования верифицирован диагноз: *Гипофосфатазия, перинатальная форма. Аплазия теменных костей, гипоплазия лобных, височных и затылочных костей. Множественные патологические переломы трубчатых костей, ребер, ключиц.*

При обследовании матери пациента определен низкий уровень ЩФ — 32 Ед/л, аналогично и у отца — 20 Ед/л (норма —

Рис. 1. Рентгенография костей скелета и черепа пациента Ч. *Фото авторов*
Fig. 1. X-ray images of skeleton and skull bones (patient Ch.) *Courtesy of authors*



40–150 Ед/л). Родители не имеют клинических проявлений метаболического заболевания, брак не родственник.

При молекулярно-генетическом обследовании матери пробанда выявлен патогенный вариант с.1171delC (p.Arg391ValfsTer12) в гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*; у отца пробанда найден, вероятно, патогенный вариант с.302A>G (p.Ala105Val) в гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*.

Обследование ребенка и родителей выполнялось в генетической лаборатории сектора клинико-генетических исследований Организационно-методического отдела по медицинской реабилитации ГБУЗ «Городская больница № 40» (начальник сектора — к. б. н. Готов О.С.), г. Санкт-Петербург.

Пациенту назначена фермент-заместительная терапия препаратом асфотаза альфа в дозе 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю, переносит терапию удовлетворительно, нежелательные явления не отмечаются. Продолжено динамическое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка У. с 5 месяцев наблюдалась у невролога с мышечной слабостью, проходила курсы массажа и физиотерапии с незначительным положительным эффектом. Из анамнеза жизни: голову удерживает с 3 месяцев, сидит с 10 месяцев, ползает с 12 месяцев, ходит с поддержкой с 1 года 3 месяцев, к 18 месяцам ходит самостоятельно неуверенно, балансируя.

В связи с отставанием в формировании статико-моторных функций на фоне умеренной мышечной гипотонии с целью исключения рахитоподобного заболевания в возрасте 1 года 2 месяцев впервые определено содержание ЩФ: оно оказалось сниженным до 98 Ед/л (при норме 156–369 Ед/л). Повторно обследована в 1 год 5 месяцев: уровень ЩФ — 102 Ед/л (норма — 108–317 Ед/л), кальций общего — 2,7 ммоль/л (норма — 1,9–2,6 ммоль/л), кальций ионизированного — 1,33 ммоль/л (норма — 1,12–1,32 ммоль/л), фосфора — 1,9 ммоль/л (норма — 1,29–2,26 ммоль/л), 25(OH)D — 50 нг/мл (норма — 30–70 нг/мл), пиридоксина — 18,8 мкг/л (норма — 2,2–27,9 мкг/л), остеокальцина — 46,4 нг/мл (норма — 8,4–33,9 нг/мл).

Рентгенография трубчатых костей, кистей рук с захватом лучезапястных суставов: отставание костного возраста на один эпикризный срок с нарушением порядка окостенения, определяются псевдоэпифизы пястных костей, умеренный остеопороз костей голени. УЗИ органов мочевой системы: утолщение паренхимы почек, большое количество мелкодисперсной взвеси в просвете мочевого пузыря.

Ребенку выполнено молекулярно-генетическое исследование — выявлен вариант нуклеотидной последовательности g.21902399del в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии (исследование производилось в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, заведующий лабораторией — к. б. н. Савостьянов К.В.). При обследовании родителей аналогичная мутация найдена у матери ребенка. Таким образом, у пациентки У. диагностирована гипофосфатазия, детская форма.

При осмотре в возрасте 2 лет 5 месяцев сохранялись умеренное снижение мышечного тонуса, неуверенная ходьба, незначительная деформация черепа. Ребенок не бегает, быстро устает, может подниматься по лестнице с поддержкой. Улучшилась мелкая моторика — берет в руку карандаш, стала работать с мелкими предметами.

Речь практически отсутствует, общается с помощью мимики, жестов, ведет за руку. Игровая деятельность не развита, активной сюжетной игры нет, иногда эпизоды вокальных реакций с эмоциональной окраской. Общение не активное, обычно играет одна, реагирует на контакты с близкими людьми, со сверстниками в игру не вступает. Инструкции понимает избирательно, большинство выполняет, чаще действует по подражанию.

Получает симптоматическую терапию. Решение вопроса о назначении фермент-заместительной терапии — при ухудшении состояния в динамике. Прогноз для жизни благоприятный.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

На момент обращения к детскому эндокринологу *пациент Р.* (возраст — 6 лет 4 месяца) и *пациент А.* (возраст — 1 год) имели однотипные жалобы: раннее выпадение молочных зубов без резорбции корня, быстрая утомляемость.

Данные анамнеза жизни и заболевания пациента Р.: ребенок от первой беременности, срочных оперативных родов (ягодичное предлежание плода). Масса при рождении — 3490 г, длина — 51 см, окружность головы — 36 см, оценка по шкале Апгар — 8–8 баллов. С возраста 1 месяца ребенок наблюдался ортопедом по поводу дисплазии тазобедренных суставов. С 12 месяцев у мальчика стали выпадать молочные зубы, появились боли в конечностях и быстрая утомляемость, неустойчивая походка и частые падения. Осмотрен стоматологом в возрасте 13 месяцев, заключение: *Генерализованный пародонтит тяжелой степени.* В течение второго года жизни продолжалась потеря молочных зубов (*рис. 2*).

К четырем годам пациент неоднократно перенес двусторонний экссудативный средний отит, имел двустороннюю кондуктивную тугоухость 1-й степени, хронический аденоидит. У ребенка сохранялись боли в конечностях, неустойчивая походка и частые падения, сформировалось нарушение осанки.

В 2018 г. в семье родился второй мальчик. Пациент А. от второй беременности, вторых срочных самостоятельных родов, масса тела — 3240 г, длина — 52 см, окружность головы — 36 см, оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. С возраста 1 месяца ребенок наблюдается по поводу врожденного

Рис. 2. Выпадение зубов без резорбции корня у пациента Р. в возрасте 2 лет. Фото авторов
Fig. 2. Dedentition without root blunting in patient R. (2 years old). Courtesy of authors



стридора. По данным медицинской документации, в возрасте 3 месяцев у младенца диагностирован рахит легкой степени, назначены курс общего массажа и прием витамина D в дозе 3000 МЕ/сут в течение 1 месяца.

В 11 месяцев ребенок упал с высоты собственного роста, при этом у него выпали 2 нижних резца. Родители обратились к детскому эндокринологу для исключения наследственного заболевания у детей.

Пациентам выполнено комплексное обследование в рамках дифференциальной диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена, основные результаты представлены в *таблице*.

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

Больным Р. и А. рекомендовано проведение фермент-заместительной терапии препаратом асфотаза альфа в дозе 2 мг/кг массы тела путем подкожной инъекции 3 раза в неделю пожизненно. Продолжено динамическое наблюдение. Прогноз для жизни благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика перинатальной формы гипофосфатазии не представляет особых затруднений. Наличие множественных внутритрубчатых переломов, деформации скелета, гипоминерализации костей, пиридоксин-зависимых судорог, дыхательной недостаточности и гипоплазии легких в сочетании с низким уровнем ЩФ при нормальных значениях паратгормона, витамина D, нормальном или повышенном уровне кальция в крови позволяют верифицировать диагноз, исключить другие формы хондродисплазий и несовершенный остеогенез.

Определение низкого уровня ЩФ будет отправной точкой в дифференциальной диагностике младенческой и детской форм гипофосфатазии с другими вариантами рахитоподобных заболеваний. Следует помнить, что преждевременное выпадение молочных зубов иногда является первым и даже

**Результаты обследования пациентов Р. и А.,
имеющие непосредственное отношение к диагностике заболевания**
Examination results of patients R. and A. directly related to diagnosis

Пациент Р., возраст — 6 лет 4 месяца / Patient R., 6 years 4 months	Пациент А., возраст — 1 год / Patient A., 1 year old
<i>Уровень щелочной фосфатазы в динамике / Alkaline phosphatase dynamics</i>	
От 28,7 до 33,7 Ед/л (норма — 93–309 Ед/л) / 28.7 to 33.7 U/L (normal value: 93–309 U/L)	От 37,2 до 43 Ед/л (норма — 48–406 Ед/л) / 37.2 to 43 U/L (normal value: 48–406 U/L)
<i>Рентгенография трубчатых костей / Long bone X-ray</i>	
Размытые зоны минерализации, расширение метафизарных зон, грубый трабекулярный рисунок диафизарных отделов / Unclear mineralisation areas, extended metaphyseal zones, coarse trabecular pattern in diaphyseal sections	Варусная деформация большеберцовых костей, гипоминерализация костей / Varus tibia deformation, bone hypomineralisation
<i>Молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования / DNA testing: direct sequencing</i>	
Вариант нуклеотидной последовательности с.571G>A, р.Glu191Lys в гетерозиготном состоянии в 6 экзоне гена <i>ALPL</i> . Вариант нуклеотидной последовательности с.662delG, р.Gly221Valf*56 в гетерозиготном состоянии в 7 экзоне гена <i>ALPL</i> Nucleotide sequence с.571G>A, р.Glu191Lys in heterozygous state in exon 6 of <i>ALPL</i> . Nucleotide sequence с.662delG, р.Gly221Valf*56 in heterozygous state in exon 7 of <i>ALPL</i>	Вариант нуклеотидной последовательности с.571G>A, р.Glu191Lys в гетерозиготном состоянии в 6 экзоне гена <i>ALPL</i> . Вариант нуклеотидной последовательности с.662delG, р.Gly221Valf*56 в гетерозиготном состоянии в 7 экзоне гена <i>ALPL</i> Nucleotide sequence с.571G>A, р.Glu191Lys in heterozygous state in exon 6 of <i>ALPL</i> . Nucleotide sequence с.662delG, р.Gly221Valf*56 in heterozygous state in exon 7 of <i>ALPL</i> .
<i>Диагноз / Diagnosis</i>	
Гипофосфатазия, детская форма. Преждевременное выпадение зубов. Плоско-вальгусная установка стоп. Нарушение осанки. Остеопороз / Hypophosphatasia, paediatric variant. Premature dedentition. Valgus feet. Postural disorder. Osteoporosis	Гипофосфатазия, детская форма. Преждевременное выпадение зубов. Варусная деформация нижних конечностей. Плоско-вальгусная установка стоп / Hypophosphatasia, paediatric variant. Premature dedentition. Varus deformation in lower extremities. Valgus feet

единственным признаком гипофосфатазии. При этом выпадение зубов происходит без рассасывания корня, сопровождается уменьшением высоты альвеолярной кости и расширением корневых каналов.

Непрогрессирующая проксимальная миопатия может быть ранним признаком гипофосфатазии. Считается, что симптомы могут возникать в результате повышения уровня пиррофосфата или из-за других, пока неизвестных факторов, которые способны ингибировать мышечную функцию. У детей с гипофосфатазией может быть «утиная» (ковыляющая) и замедленная походка [5].

В описанных клинических случаях 2 и 3 признаки гипофосфатазии определялись уже в первом полугодии жизни, в дальнейшем появлялись новые симптомы, однако верифи-

кация диагноза произошла только в дошкольном возрасте. Нельзя исключить наличие младенческой формы заболевания в этих случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует обратить внимание врачей на обязательную оценку уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) как основополагающего лабораторного теста для подтверждения диагноза гипофосфатазии при дифференциальной диагностике метаболических заболеваний костей. Важно отметить, что показатели активности ЩФ имеют возрастные особенности, следовательно, лечащий врач должен убедиться, что сообщаемые лабораторией результаты отражают нормальный для пациента конкретного возраста уровень ЩФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Martos-Moreno G.Á., Calzada J., Couce M.L., Argente J. Hypophosphatasia: clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *An. Pediatr. (Barc.)*. 2018; 88(6): 356.e1–11. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.06.004
- Whyte M.P., Leung E., Wilcox W.R., Liese J., Argente J., Martos-Moreno G.Á. et al. Natural history of perinatal and infantile hypophosphatasia: a retrospective study. *J. Pediatr.* 2019; 209: 116–24.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049
- Millan J.L., Whyte M.P. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif. Tissue Int.* 2016; 98(4): 398–416. DOI: 10.1007/s00223-015-0079-1
- Мокина А.В., Храмова Е.Б., Чуфаровская А.А. Трудный диагноз: гипофосфатазия. *Университетская медицина Урала*. 2016; 2(1): 88–92. [Mokina A.V., Khramova E.B., Chufarovskaya A.A. Difficult diagnosis: hypophosphatasia. *Ural University Medicine*. 2016; 2(1): 88–92. (in Russian)]
- Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию медицинской помощи пациентам с гипофосфатазией. М.; 2015. 47 с. [Federal clinical guidelines (protocol) for the provision of medical care to patients with hypophosphatasia. М.; 2015. 47 p. (in Russian)]
- Whyte M.P. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12(4): 233–46. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Маргиева Т.В., Вишнёва Е.А., Яхьяева Г.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(6): 539–43. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Savostyanov K.V., Margieva T.V., Vishneva E.A., Yahyayeva G.T. Clinical recommendations to the diagnosis and treatment of hypophosphatasia in children. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(6): 539–43. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1665

Поступила / Received: 10.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.04.2020