

Научная статья

УДК 616-00

DOI 10.47475/2409-4102-2026-33-1-98-106

## ГИПОФОСФАТАЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РЕДКОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Алина Радиковна Усманова<sup>1</sup>, Максим Сергеевич Жуков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, usmanowa.a2018@yandex.ru, 0009-0007-2651-6493

<sup>2</sup> Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, whitebug23@mail.ru, 0009-0000-6347-6370

**Аннотация:** Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена ALPL и характеризующееся дефицитом тканеспецифической щелочной фосфатазы (TNSALP), что приводит к нарушению минерализации костей и зубов. Клинический полиморфизм ГФФ (от летальных форм до изолированной одонтогипофосфатазии) и неспецифичность симптомов у взрослых существенно затрудняют своевременную диагностику. В статье представлен комплексный анализ современных подходов к диагностике и лечению ГФФ. Подчеркивается ключевая роль измерения уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови как первичного скринингового маркера, с последующим подтверждением диагноза через определение повышенных концентраций неорганического пирофосфата (PPi) и пиридоксаль-5'-фосфата (PLP), а также молекулярно-генетическое тестирование. Особое внимание уделено критической важности мультидисциплинарного ведения пациентов, включающего ортопедическую коррекцию деформаций и переломов, специализированную стоматологическую помощь при преждевременной потере зубов (патогномичный признак), купирование болевого синдрома и метаболических нарушений (гиперкальциемия, Вб-зависимые судороги). Патогенетическая терапия асфотазой альфой (энзимозаместительная терапия) продемонстрировала революционную эффективность, особенно при тяжелых перинатальной и инфантильной формах, повышая выживаемость до 95 % и улучшая минерализацию костей. Работа обосновывает необходимость повышения настороженности врачей в отношении ГФФ для ранней диагностики, предотвращения ятрогенных ошибок (назначение бисфосфонатов) и улучшения качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, генетическое заболевание, минерализация костей, диагностика, лечение, энзимозаместительная терапия (ЭЗТ), асфотаза альфа, мультидисциплинарный подход

**Для цитирования:** Усманова А. Р., Жуков М. С. Гипофосфатазия: современные подходы к диагностике и лечению редкого генетического заболевания // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2026. № 1 (33). С. 98–106. DOI: 10.47475/2409-4102-2026-33-1-98-106

Original article

## HYPOPHOSPHATASIA: MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF A RARE GENETIC DISORDER

Alina R. Usmanova<sup>1</sup>, Maksim S. Zhukov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia, usmanowa.a2018@yandex.ru, 0009-0007-2651-6493

<sup>2</sup> Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia, whitebug23@mail.ru, 0009-0000-6347-6370

**Abstract:** Hypophosphatasia (HPP) is a rare hereditary disease caused by mutations in the ALPL gene and characterized by a deficiency of tissue — specific alkaline phosphatase (TNSALP), which leads to impaired mineralization of bones and teeth. The clinical polymorphism of HPP (from lethal forms to isolated odontohypophosphatasia) and the nonspecificity of symptoms in adults significantly complicate timely diagnosis. The article presents a comprehensive analysis of modern approaches to the diagnosis and treatment of HPP. The key role of measuring the level of alkaline phosphatase (ALP) in blood serum as a primary screening marker is emphasized, followed by confirmation of the diagnosis through the determination of elevated concentrations of inorganic pyrophosphate (PPi) and pyridoxal-5'-phosphate (PLP), as well as molecular genetic testing. Special attention is paid to the critical importance of multidisciplinary patient management, including orthopedic correction of deformities and fractures, specialized

dental care for premature tooth loss (a pathognomonic sign), relief of pain and metabolic disorders (hypercalcemia, B6-dependent seizures). Pathogenetic therapy with asphotase alpha (enzyme replacement therapy) has demonstrated revolutionary effectiveness, especially in severe perinatal and infantile forms, increasing survival by up to 95 % and improving bone mineralization. The work substantiates the need to increase doctors' alertness towards HPP for early diagnosis, prevention of iatrogenic errors (prescribing bisphosphonates) and improvement of patients' quality of life.

**Keywords:** hypophosphatasia, genetic disease, bone mineralization, diagnosis, treatment, enzyme replacement therapy (ERT), asphotase alpha, multidisciplinary approach

**For citation:** Usmanova AR, Zhukov MS. Hypophosphatasia: Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of a Rare Genetic Disorder. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare*. 2026;(1(33):98-106. DOI: 10.47475/2409-4102-2026-33-1-98-106 (In Russ.).

**Введение.** Гипофосфатазия (ГФФ) представляет собой генетическое расстройство, поражающее процесс минерализации костей и зубов, вызванное мутациями в гене ALPL. Этот ген кодирует фермент тканеспецифическую алкалинную фосфатазу (TNSALP), необходимую для нормального развития костной и зубной ткани. Установлено более чем 400 различных мутаций ALPL, что объясняет широкий спектр проявлений заболевания у пациентов разных возрастных категорий. В тяжелых формах ГФФ может наблюдаться выраженная костная деструкция, гипоплазия легких и судороги, которые можно купировать при помощи витамина B6. Однако, более легкие случаи часто характеризуются потерей зубов или развитием пародонтальных заболеваний.

Точная диагностика гипофосфатазии у взрослых часто затруднена и занимает много времени, что подтверждается данными Международного регистра редких костных заболеваний, указывающими на средний период в 5, 7 лет между первыми симптомами и диагностическим заключением [1]. За это время пациенты сталкиваются с множеством серьезных системных последствий и часто подвергаются неподходящей терапии. Применение бисфосфонатов, например, может приводить к дальнейшему ухудшению состояния костного аппарата и увеличению риска атипичных переломов.

В этом обзоре мы освещаем современные прогрессивные методы диагностики и терапевтические подходы к гипофосфатазии. Анализируя современные тенденции в терапии и диагностике, мы сможем более эффективно распознавать клинические проявления и назначать адекватное лечение, что способствует предотвращению возможных осложнений и улучшению качества жизни пациентов.

**Классификация.** ГФФ классифицируется на основе начала клинических проявлений, что служит важным критерием оценки тяжести бо-

лезни и определяет стратегии лечения и прогноз. Выделяют пять основных форм этой патологии:

1. Перинатальная рахитоподобная дисплазия — это экстремальная форма дефицита минералов в костной системе, приводящая к развитию коротких и деформированных конечностей, ослабленного черепа (краниотабес), респираторных нарушений вследствие гипоплазии легких и нестабильности грудной клетки. Вероятность летальных исходов как во внутриутробном периоде, так и в раннем неонатальном периоде остается высокой. Это наиболее тяжелый случай, требующий незамедлительной диагностической оценки и медицинского вмешательства, иногда включающего поддерживающую или инновационную терапию. Симптоматика проявляется еще до рождения или непосредственно после него [8].

2. Инфантильный тип данного синдрома является одной из наиболее критических форм этого заболевания, характеризующейся высоким риском летального исхода и развития серьезных осложнений. Эта форма требует активного вмешательства через интенсивную мультидисциплинарную терапевтическую стратегию и своевременные консультации по возможности внедрению ферментативной заместительной терапии (ФЗТ). Симптоматика охватывает проблему с набором веса, пониженный мышечный тонус, деформации скелета сходные с проявлениями рахита, субдуральную кальцификацию, повышенное внутричерепное давление, судороги связанные с дефицитом витамина B6, гиперкальциемию и кальцинозы. Смертность среди младенцев, страдающих этой формой, составляет до 50 %, главным образом из-за респираторных проблем, спровоцированных дефектами минерализации грудной клетки, что усугубляется последующими респираторными инфекциями. Проявления заболевания обычно возникают в первые полгода жизни ребёнка, иногда даже к трём месяцам [8; 14; 17].

3. Ювенильный тип этой патологии проявляется ранней потерей молочных зубов, особенно резцов, при неповрежденных корнях, что является важным диагностическим признаком. В числе других симптомов выделяются замедление развития моторики, мышечная слабость, болевые ощущения в костях и суставах, деформации конечностей (варус или вальгус), состояния, похожие на рахит, однако не сопровождающиеся характерными для рахита биохимическими изменениями, ограниченный рост, нарушения в строении черепа, частые переломы, формирование кальцификаций под кожей. Клиническая картина может колебаться от легких форм, связанных исключительно с преждевременной потерей зубов, до тяжелых нарушений, приводящих к ограничению подвижности из-за деформаций костей и сильной боли. Развитие клинических признаков начинается после шестимесячного возраста и до достижения восемнадцати лет [8].

4. В зрелом возрасте возможные симптомы этого заболевания включают повторные переломы метатарзальных костей или бедренной кости, боль в костях, особенно в области бедер и стоп, хондрокальциноз, кальцифицирующий полиартрит и преждевременное выпадение постоянных зубов, слабость мышц и остеоартропатии. В анамнезе могут быть упоминания об «атипичном» рахите в детстве или о затруднении заживления переломов. Данное заболевание часто путают с остеопорозом, фибромиалгией или артритом. Правильное распознавание остеопатий критически важно для точной диагностики взрослых и предупреждения последствий, потенциально ведущих к инвалидности [8].

5. Одонтогипофосфатазия представляет собой наименее тяжелую форму гипофосфатазии, проявляющуюся преимущественно в стоматологических и челюстных нарушениях. Это заболевание имеет важное значение для диагностики, так как может выступать в качестве первого проявления мутаций в гене *ALPL* у носителей. Лечение включает специализированные стоматологические осмотры и генетическое консультирование для родственников пациента. В рамках данной разновидности гипофосфатазии присутствуют исключительно зубные проблемы: раннее выпадение как молочных, так и постоянных зубов из-за дефектов в формировании цемента и развитии пародонтита, при этом костно-мышечные нарушения, характерные для других форм гипофосфатазии,

отсутствуют. Диагностика подтверждается через анализ биохимических показателей, включая низкий уровень щелочной фосфатазы. Характерные симптомы могут проявляться в любом возрасте, но чаще всего диагностируются в детстве [8].

**Эпидемиология.** Заболевание ГФФ характеризуется редкостью тяжелых форм и частым недооцениванием легких случаев. Оценки показывают, что серьезные перинатальные и детские формы ГФФ встречаются в Канаде и Европе примерно у одного из 100 000 новорожденных. Тем не менее, более мягкие проявления, в том числе среди взрослых и детей, особенно одонтогипофосфатазия, встречаются значительно чаще. Точные данные о распространенности этих форм в мировом масштабе отсутствуют, что связано с общей неспецифичностью симптомов, отсутствием универсальных методов скрининга и сложностями диагностики. Одонтогипофосфатазия же является наиболее часто встречающимся вариантом ГФФ [13].

**Патогенез.** Этот процесс инициируется мутациями в гене, отвечающем за кодирование ткане-неспецифической изоформы щелочной фосфатазы (*TNSALP*), влекущими за собой снижение активности этого фермента в сыворотке крови. Дефицит *TNSALP* мешает адекватному гидролизу её ключевых физиологических субстратов — пиридоксаль-5-фосфата (*PLP*), неорганического пирофосфата (*PPi*) и фосфоэтаноламина (*PEA*). В частности, избыток *PPi* эффективно блокирует образование гидроксиапатитных кристаллов, что приводит к гипоминерализации костной ткани. Параллельно, повышенные уровни *PLP* связаны с возникновением неврологических симптомов, зависимых от витамина B6. Следовательно, гипофосфатемия, выявляемая у пациентов, служит основным диагностическим показателем, а высокие концентрации субстратов (особенно *PLP* и *PPi*) подтверждают наличие биохимической аномалии и помогают объяснить проявления заболевания [9].

Мутации в гене *ALPL*, отвечающем за кодирование фермента щелочной фосфатазы, могут быть причиной гипофосфатазии и варьироваться по степени наследования и тяжести проявлений. Тяжелые клинические формы часто связаны с аутосомно-рецессивным способом наследования, когда оба аллеля гена несут мутации, максимально нарушающие функционирование фермента. В то время как более легкие фенотипы возникают

при наличии одной мутантной копии гена в гетерозиготном состоянии, которая доминантно-негативно влияет на функцию нормального аллеля, или при компаундной гетерозиготности, когда один аллель несет тяжелую мутацию, а другой умеренную. Эта последняя ситуация обеспечивает частичную остаточную активность фермента, что смягчает проявления заболевания по сравнению с гомозиготным наследованием тяжелого аллеля. Описанные мутационные механизмы и их сочетания позволяют установить прямую связь между специфическим генотипом и клиническими проявлениями гипофосфатазии, задавая вариативность течения болезни.

**Молекулярно-генетические особенности гена ALPL.** Ген ALPL (alkaline phosphatase, liver/bone/kidney), расположенный на коротком плече 1-й хромосомы (1p36.12), кодирует тканеспецифическую щелочную фосфатазу (TNSALP). На сегодняшний день в международных базах данных (например, ALPL Mutation Database) зарегистрировано более 400 различных мутаций в этом гене, что объясняет широкий клинический полиморфизм ГФФ [13; 16]. Современные исследования, включающие масштабное функциональное тестирование *in vitro* и моделирование белка, позволяют глубже понять влияние генетических вариантов на активность фермента и классифицировать их патогенность [19]. Мутации распределены по всему гену и включают миссенс-мутации (наиболее частые), нонсенс-мутации, делеции, инсерции и мутации сайтов сплайсинга.

Фенотипическая выраженность ГФФ напрямую коррелирует с остаточной ферментативной активностью мутантного фермента. Тяжелые перинатальные и инфантильные формы, как правило, ассоциированы с:

1. Гомозиготностью или компаундной гетерозиготностью по «тяжелым» мутациям, которые полностью или практически полностью инактивируют фермент (нулевые аллели). Часто это нонсенс-мутации или миссенс-мутации, затрагивающие критически важные для каталитической активности или димеризации домены [9; 13; 19].

2. Доминантно-негативному эффекту некоторых мутаций в гетерозиготном состоянии, когда мутантный белок нарушает функцию нормального, продуцируемого вторым аллелем [9].

Более легкие формы (взрослая, одонтогипофосфатазия) чаще обусловлены:

1. Гетерозиготностью по мутациям с умеренным эффектом, которые частично снижают активность фермента.

2. Компаундной гетерозиготностью «тяжелая + умеренная» мутация, обеспечивающей остаточную активность [9].

3. Наличием гипоморфных аллелей с низкой пенетрантностью. Одной из наиболее частых мутаций, ассоциированных со сравнительно мягким течением у гетерозигот, является миссенс-мутация с.571G>A (p.Ala162Thr) [5; 13]. Клинические исследования продолжают выявлять и описывать спектр вариантов ALPL у пациентов, внося вклад в понимание генотип-фенотипических корреляций [20].

Популяционные исследования выявляют этнические особенности в спектре частых мутаций. В российской популяции, согласно исследованиям, также встречаются как распространенные, так и уникальные варианты [5]. Генетическое тестирование, включая проекты по реклассификации вариантов неопределенной значимости (VUS) на основе функциональных и клинических данных, не только подтверждает диагноз, но и позволяет провести корректное генетическое консультирование, оценить риск рецидива в семье и в ряде случаев прогнозировать тяжесть течения заболевания [5; 11; 21].

**Диагностический алгоритм.** Начальная оценка вероятности гипофосфатазии опирается на клинические данные, анамнез и генетические факторы. Основную роль в утверждении диагноза занимают лабораторные тесты. Основным биомаркером служит постоянно пониженный уровень щелочной фосфатазы, который не соответствует возрастным и половым нормам [10; 11; 16]. Однако ключевым фактором является определение аккумуляции специфических метаболитов, вызванной дефицитом данного фермента. Наиболее чувствительным и специфическим для диагностики гипофосфатазии является повышенное содержание пиридоксаль-5'-фосфата (PLP) в сыворотке крови, характерное для большинства пациентов включая гетерозиготных носителей [11; 16]. Фосфоэтаноламин (PEA) в моче представляет собой классический, но менее точный индикатор, также при этом возможно его увеличение. При проведении дифференциальной диагностики важны такие показатели, как повышенные уровни кальция и фосфора в тяжелых случаях, пониженный или нормальный паратиреоидный гормон (ПТГ), в отличие

от рахита, и нормальный или увеличенный уровень витамина D (25-ОН), а иногда и повышенная активность креатинкиназы (КК) [10; 14].

Рентгенологические методы исследования скелета предоставляют возможность выявления специфичных патологических изменений. У новорожденных обнаруживаются выраженные дефекты минерализации костной ткани, деформации длинных костей и грудной клетки, а также аномалии в структуре черепных костей, которые схожи с рахитическими изменениями в метафизарных областях, известные как «пламенные языки» [14, 17]. Детский возраст характеризуется дополнительными проявлениями, включающими нарушения скулово-черепных соединений и истончение кортикального слоя костей. У взрослых преобладают симптомы остеопении или остеопороза, ложных переломов или зон Лозера, стрессовых переломов, а также кальцификации мягких тканей в периартикулярных областях и хондрокальциноз [2; 16]. Для подтверждения снижения минеральной плотности костей применяют денситометрию (DEXA), а ультразвуковое исследование почек помогает идентифицировать нефрокальциноз [4; 10].

Для окончательного подтверждения диагноза применяется молекулярно-генетическое исследование. Анализируя ген ALPL, который кодирует тканеспецифическую щелочную фосфатазу (TNSALP), врачи могут идентифицировать наличие генетических мутаций, способствующих развитию заболевания [5; 11]. Этот подход не только верифицирует диагноз, но и помогает определить тип наследственной передачи, что критически важно для генетического консультирования родственников и реализации пренатального скрининга в будущих беременностях [5].

Дифференциальная диагностика играет центральную роль в выявлении точного медицинского диагноза. Гипофосфатазия регулярно сопоставляется с иными патологиями, особенно у детей [3; 7; 14]. Рахит, например, проявляется повышенным содержанием фосфата, в то время как уровни кальция, фосфора и витамина D снижаются, а показатели паратиреоидного гормона увеличиваются. Несовершенный остеогенез отличается стандартными или увеличенными значениями фосфата, вместе с характерными генетическими изменениями коллагена. Заболевания, такие как ахондроплазия, идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, почечная остеодистрофия

и тяжёлый пародонтит, могут иногда неверно интерпретироваться как гипофосфатазия. Процесс уточнения диагноза включает этапы, начиная с клинической оценки, замеров уровня фосфата в крови (низкие показатели являются критичными), анализа активности ферментов, таких как PLP и PEA (высокие уровни PLP являются ключевыми), до рентгеновского анализа костной системы, проведения генетических исследований и комплексного исключения других патологий на каждом шаге диагностирования [3; 7; 10; 11].

Трудности и задержки в диагностике вызваны редкостью генетических факторов и разнообразием клинических проявлений [1; 7; 10].

**Терапия.** Асфотаза альфа (asfotase alfa) — это рекомбинантный аналог человеческой тканеспецифической щелочной фосфатазы (rhTNSALP), предназначенный для целенаправленного лечения гипофосфатазии. Этот медикамент компенсирует дефектный или неработающий эндогенный фермент TNSALP, разлагая аккумулирующиеся метаболиты — межклеточный пирофосфат (естественный ингибитор формирования костного материала), фосфоэтаноламин (PEA) и пиридоксаль-5'-фосфат (PLP). Это способствует устранению ингибирования минерализации, способствуя накоплению гидроксиапатита в костном матриксе, и стабилизирует метаболический процесс, критически важный для нейрологических функций за счет PLP. Асфотаза альфа применяется при тяжелых вариантах гипофосфатазии: перинатальном (симптомы до/сразу после рождения), инфантильном (проявляется в первые полгода жизни) и детском (начинается после 6 месяцев). Инъекции препарата выполняются подкожно: обычно по протоколу 2 мг/кг трижды в неделю или 1 мг/кг шесть раз в неделю (общая недельная дозировка составляет 6 мг/кг), что требует обучения правильной технике инъекций и чередования мест их введения [4; 8; 12; 15; 17].

Лечение асфотазой альфой демонстрирует значительную клиническую эффективность у пациентов с перинатальной и инфантильной гипофосфатазией. Основным показателем успеха является резкое увеличение выживаемости — 95 % через 2,5 года по сравнению со стандартным показателем в 42 % ( $p < 0,0001$ ), включая выживание детей с тяжелыми синдромами. [12; 17] Терапия способствует быстрому усилению минерализации костной структуры, что демонстрируется на рентгеновских снимках исчезновением

«языков пламени» в зонах роста, и денситометрией (DXA). Это улучшение минерализации снимает или существенно облегчает респираторную недостаточность, ассоциирующуюся с недостаточной минерализацией грудной клетки. У пациентов наблюдается ускорение физического развития (рост, вес, окружность головы) и освоение определённых двигательных навыков, включая контроль за головой, сидение и ходьбу, а также уменьшается боль и улучшается физическая функциональность. Эффективность терапии подтверждается нормализацией уровня PLP и сниженным содержанием PEA в сыворотке [12; 13].

Симптоматическое лечение охватывает ортопедическую поддержку, которая включает аккуратное восстановление переломов и коррекцию деформаций костей, учитывая их присущую хрупкость. Использование стандартных методов металлоостеосинтеза часто связано с высоким риском осложнений, таких как несращение костей, миграция имплантатов, и повторные переломы, что обусловлено мягкостью костной ткани и потребует специализированных модификаций в методиках. В области стоматологии, критически важное значение имеет предотвращение преждевременной потери зубов, что является характерным признаком детских форм заболевания. Стоматологическое лечение включает глубокую профилактику кариеса, эффективное управление периодонтитом и неизбежное протезирование для поддержания функциональности, развития челюстей и обеспечения эстетической гармонии. Что касается управления хронической болью, используются общепринятые анальгетики, преимущественно НПВС, в комбинации с физиотерапевтическими процедурами. Применение опиоидов предполагает повышенную осторожность, особенно у детей с серьезными стадиями заболевания, из-за потенциального риска угнетения дыхательной функции.

При наличии острых специфических состояний необходимо принимать целенаправленные медицинские мероприятия. В случае гиперкальциемии у младенцев, требуется срочное вмешательство, включающее агрессивную гидратацию, использование петлевых диуретиков для увеличения выведения кальция с мочой и строгое ограничение в питании кальция и витамина D. При наличии судорог у младенцев из-за тяжелых форм гипофосфатазии, обусловленных по-

вышенными уровнями пиридоксаль-5'-фосфата (PLP) — продукта недостаточной активности фермента TNSALP, эффективным средством является применение витамина B6 (пиридоксина), который способствует восстановлению дисбаланса метаболизма нейротрансмиттеров.

**Заключение.** Гипофосфатазия — сложное генетическое расстройство — проявляется разнообразно в зависимости от активности фермента тканеспецифической щелочной фосфатазы (TNSALP) и генетических вариаций гена ALPL. Доминирующие костно-мышечные симптомы во взрослом возрасте приводят к частым диагностическим ошибкам, среди которых остеопороз, фибромиалгия и различные виды артритов. В детском возрасте ранняя потеря зубов остается ведущим диагностическим индикатором.

Современные подходы к диагностике гипофосфатазии охватывают комплексные аналитические методы, включая анализ клинической картины, обязательное измерение уровня ЩФ в крови как ведущий скрининговый маркер, а также дополнительные анализы содержания PPI и PLP и молекулярно-генетическое исследование гена ALPL. Ранняя диагностика и её точность критически важны для предотвращения тяжелых осложнений, таких как респираторная недостаточность, перманентные деформации, а также побочные эффекты от использования бисфосфонатов. Это обеспечивает возможность своевременного начала патогенетической терапии. Применение энзимозаместительной терапии с асфотазой альфа является эффективной стратегией для лечения серьезных проявлений ГФФ, обеспечивая улучшение прогноза выживаемости, минерализации скелета и общего качества жизни пациентов. Важность мультидисциплинарного подхода в лечении (с участием специалистов различных областей медицины) остаётся ключевой для поддержки пациентов всех возрастов. Эти данные подтверждают необходимость повышения осведомлённости медицинских специалистов о данной патологии, совершенствования методов ранней диагностики и продолжения научных исследований для улучшения лечебных методик, включая мониторинг результативности энзимозаместительной терапии у взрослых.

## Список источников

1. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Куцев С. И. и др. Национальная программа по оказанию помощи пациентам с редкими костными заболеваниями: фокус на гипофосфатазию // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2023. № 102 (3). С. 123–134. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-123-134
2. Зоткина К. Е., Лесняк О. М. Гипофосфатазия и ее роль в патологии костной ткани у взрослых // Лечащий врач. 2018. № 5. С. 80–84. EDN XQSALJ. <https://www.lvrach.ru/2018/05/15436938/>
3. Костик М. М. Современные подходы к ведению пациентов с гипофосфатазией // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 6. С. 480–487. DOI: 10.15690/pf.v17i6.2178
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Гипофосфатазия» (дети). 2022. ID: KP726. 32 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/726\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/726_1)
5. Молекулярно-генетический анализ гена ALPL в группе российских пациентов с подозрением на гипофосфатазию / М. А. Федяков, Ю. А. Эйсмонт, Т. Э. Иващенко [и др.] // VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров... 2019. С. 769. EDN EAJBOH. DOI: 10.18699/VavilovConf2019-097
6. Семина О. В., Денисова Т. Г., Максимова Ю. В. Стоматологические проявления гипофосфатазии у детей // Стоматология детского возраста и профилактика. 2021. № 20(3). С. 42–47. DOI: 10.33925/1683-3031-2021-20-3-42-47
7. Храмова Е. Б., Мокина А. В., Чуфаровская А. А. Трудный диагноз: гипофосфатазия // Университетская медицина Урала. 2016. Т. 2, № 1 (4). С. 89–92. EDN VSMBGB. DOI: 10.15826/umed.2016.02.1.012
8. Bishop N., Munns C. F., Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia: A spotlight on asfotase alfa // Arch Pediatr. 2020 Oct;27(7):401-404. DOI: 10.1016/j.arcped.2020.07.006
9. 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 Jun 17;10:51. DOI: 10.1186/1471-2350-10-51
10. Khan A. A., Josse R., Kannu P., et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management // Osteoporos Int. 2019 Oct;30(10):1713-1722. DOI: 10.1007/s00198-019-04921-y
11. Khan A. A., Brandi M. L., Rush E. T., et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults // Osteoporos Int. 2024 Feb;35(2):431-438. DOI: 10.1007/s00198-023-06844-1
12. Kishnani P. S., Rockman-Greenberg C., Rauch F., et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia // Bone. 2023 Jul;172:116760. DOI: 10.1016/j.bone.2023.116760
13. Mornet E. Hypophosphatasia. Metabolism. 2018 Oct;82:142-155. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.08.013
14. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia // Pediatr Endocrinol Rev. 2013 Jun;10 Suppl 2:380-8. PMID: 23858621
15. Stürmer E., Seefried L., Beil F. T. Asfotase alfa: enzyme replacement for the treatment of bone disease in hypophosphatasia // Drugs Today (Barc). 2021 Oct;57(10):647-659. DOI: 10.1358/dot.2021.57.10.3316793.
16. Whyte M. P. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment // Nat Rev Endocrinol. 2016 Apr;12(4):233-46. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14
17. Whyte M. P., Greenberg C. R., Salman N. J., et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia // N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):904-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1106173
18. Whyte M. P., Kurtzberg J., McAlister W. H., et al. Marrow cell transplantation for infantile hypophosphatasia // J Bone Miner Res. 2003 Apr;18(4):624-36. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.4.624
19. Large-scale in vitro functional testing and novel variant scoring via protein modeling provide insights into alkaline phosphatase activity in hypophosphatasia / G. Del Angel, J. Reynders, C. Negron [и др.] // Human Mutation. 2020. Vol. 41, № 7. P. 1250–1262. DOI: 10.1002/humu.24010
20. Six ALPL gene variants in five children with hypophosphatasia / N. Su, J. Xu, X. Li [и др.] // Annals of Translational Medicine. 2021. Vol. 9, № 9. Art. № 799. DOI: 10.21037/atm-21-1676
21. The ALPL gene variant project: results of the first 100 reclassified variants / M. R. Farman, T. Malli, C. Rehder [et al.] // JBMR Plus. 2025. Vol. 9, № 6. Art. № ziaf044. DOI: 10.1093/jbmrpl/ziaf044

## References

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kutsev SI, et al. [National program for the care of patients with rare bone diseases: focus on hypophosphatasia]. *Pediatrics*. 2023;102(3):123-134. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-123-134 (In Russ.).
2. Zotkina KE, Lesnyak OM. [Hypophosphatasia and its role in bone pathology in adults]. *Lechashchiy Vrach*. 2018;(5):80-84. EDN XQSALJ. <https://www.lvrach.ru/2018/05/15436938/> (In Russ.).
3. Kostik MM. [Modern approaches to the management of patients with hypophosphatasia]. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(6):480-487. DOI: 10.15690/pf.v17i6.2178 (In Russ.).
4. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines “Hypophosphatasia” (children)]. 2022. ID: KR726. 32 p. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/726\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/726_1) (In Russ.). (Accessed: 23.09.2024).
5. Fedyakov MA, Eismont YuA, Ivashchenko TE, et al. [Molecular genetic analysis of the ALPL gene in a group of Russian patients suspected of having hypophosphatasia]. In: VII Congress of the Vavilov Society of Geneticists and Breeders... 2019. p. 769. EDN EAJBOH. DOI: 10.18699/VavilovConf2019-097. (In Russ.).
6. Semina OV, Denisova TG, Maksimova YuV. [Dental manifestations of hypophosphatasia in children]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2021;20(3):42-47. DOI: 10.33925/1683-3031-2021-20-3-42-47. (In Russ.).
7. Khramova EB, Mokina AV, Chufarovskaya AA. [A difficult diagnosis: hypophosphatasia]. *Universitetskaya medicina Urala*. 2016;2(1(4)):89-92. EDN VSMBGB. DOI: 10.15826/umed.2016.02.1.012. (In Russ.).
8. Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia: A spotlight on asfotase alfa. *Arch Pediatr*. 2020 Oct;27(7):401-404. DOI: 10.1016/j.arcped.2020.07.006
9. Fauvert D, Brun-Heath I, Lia-Baldini AS, 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 Jun 17;10:51. DOI: 10.1186/1471-2350-10-51
10. Khan AA, Josse R, Kannu P, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int*. 2019 Oct;30(10):1713-1722. DOI: 10.1007/s00198-019-04921-y
11. Khan AA, Brandi ML, Rush ET, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int*. 2024 Feb;35(2):431-438. DOI: 10.1007/s00198-023-06844-1
12. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone*. 2023 Jul;172:116760. DOI: 10.1016/j.bone.2023.116760
13. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018 Oct;82:142-155. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.08.013
14. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013 Jun;10 Suppl 2:380-8. PMID: 23858621.
15. Stürmer E, Seefried L, Beil FT. Asfotase alfa: enzyme replacement for the treatment of bone disease in hypophosphatasia. *Drugs Today (Barc)*. 2021 Oct;57(10):647-659. DOI: 10.1358/dot.2021.57.10.3316793
16. Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):233-46. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14
17. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):904-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1106173
18. Whyte MP, Kurtzberg J, McAlister WH, et al. Marrow cell transplantation for infantile hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 2003 Apr;18(4):624-36. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.4.624.
19. Del Angel G, Reynders J, Negron C, et al. Large-scale in vitro functional testing and novel variant scoring via protein modeling provide insights into alkaline phosphatase activity in hypophosphatasia. *Hum Mutat*. 2020 Jul;41(7):1250-1262. DOI: 10.1002/humu.24010
20. Su N, Xu J, Li X, et al. Six ALPL gene variants in five children with hypophosphatasia. *Ann Transl Med*. 2021 May;9(9):799. DOI: 10.21037/atm-21-1676
21. Farman MR, Malli T, Rehder C, et al. The ALPL gene variant project: results of the first 100 reclassified variants. *JBMR Plus*. 2025;9(6):z1af044. DOI: 10.1093/jbmrpl/z1af044.

### Информация об авторах

**А. Р. Усманова** — студентка 5 курса факультета фундаментальной медицины.

**М. С. Жуков** — аспирант, преподаватель кафедры общей и клинической патологии.

### Information about the authors

**A. R. Usmanova** — 5th year student of the Faculty of Fundamental Medicine.

**M. S. Zhukov** — is a postgraduate student, lecturer at the Department of General and Clinical Pathology.

---

---

*Статья поступила в редакцию 09.12.2025;  
принята к публикации 11.12.2026.*

*The article was submitted 09.12.2025; accepted for  
publication 11.12.2026.*

Вклад авторов: оба автора сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.