

Научная статья

УДК 616-053.2 + 616.8 + 616.896 + 616.896-053.2

DOI: 10.47475/2409-4102-2026-34-2-80-88

ВЛИЯНИЕ ФЕРМЕНТ-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПРИ ГИПОФОСФАТАЗИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**Алина Радиковна Усманова¹, Максим Сергеевич Жуков²,
Геннадий Валерьевич Мануйлов³**

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

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

³ Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия, gennadiymanuylovproduction@gmail.com, 0009-0005-9870-865X

Аннотация. Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое наследственное метаболическое заболевание, обусловленное мутациями в гене ALPL, приводящими к дефициту тканеспецифической щелочной фосфатазы (TNAP). Традиционно рассматриваемая в контексте нарушений минерализации костной ткани, ГФФ характеризуется широким спектром внескелетных проявлений, включая неврологические нарушения и поведенческие расстройства. Появление фермент-заместительной терапии (ФЗТ) асфотазой альфа произвело революцию в лечении тяжелых форм заболевания. В настоящем обзоре систематизированы данные о влиянии ФЗТ на неврологические и поведенческие исходы у пациентов с ГФФ. На основе анализа результатов клинических исследований, включая долгосрочные наблюдения (до 7 лет), и данных регистров показано, что терапия асфотазой альфа не только улучшает выживаемость и минерализацию скелета, но и оказывает положительное влияние на когнитивное развитие, двигательные функции, купирование пиридоксин-зависимых судорог и качество жизни пациентов. Особое внимание уделено новым данным о влиянии ФЗТ на поведенческие фенотипы, включая симптомы, ассоциированные с расстройствами аутистического спектра. Обсуждаются механизмы наблюдаемых эффектов, включая нормализацию метаболизма витамина В6 и опосредованное влияние через уменьшение болевого синдрома. Рассматриваются нерешенные вопросы, включая оптимальные сроки начала терапии, долгосрочные исходы у взрослых пациентов и необходимость разработки валидированных инструментов оценки поведенческих изменений.

Ключевые слова: гипофосфатазия, асфотаза альфа, фермент-заместительная терапия, неврологические исходы, когнитивное развитие, качество жизни, расстройства аутистического спектра

Для цитирования: Усманова А. Р., Жуков М. С., Мануйлов Г. В. Влияние фермент-заместительной терапии на неврологические и поведенческие исходы при гипофосфатазии: клинические реалии и перспективы // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2026. № 2 (34). С. 80–88. DOI: 10.47475/2409-4102-2026-34-2-80-88

Original article

THE IMPACT OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY ON NEUROLOGICAL AND BEHAVIORAL OUTCOMES IN HYPOPHOSPHATASIA: CLINICAL REALITIES AND PERSPECTIVES

Alina R. Usmanova¹, Maxim S. Zhukov², Gennady V. Manuylov³

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

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

³ South Ural State University, Chelyabinsk, Russia, gennadiymanuylovproduction@gmail.com, 0009-0005-9870-865X

Abstract. Hypophosphatasia (HPP) is a rare inherited metabolic disorder caused by mutations in the ALPL gene, leading to a deficiency of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP). Traditionally considered within the context of impaired bone mineralization, HPP is characterized by a broad spectrum of extraskelletal manifestations, including neurological impairments and behavioral disturbances. The advent of enzyme replacement therapy (ERT) with asfotase alfa has revolutionized the treatment of severe forms of the disease. This review systematizes data on the effect of ERT on neurological and behavioral outcomes in patients with HPP. Based on an analysis of clinical trial results, including long-term follow-up (up to 7 years), and registry data, it is demonstrated that asfotase alfa therapy not only improves survival and skeletal mineralization but also exerts a positive influence on cognitive development, motor function, relief of pyridoxine-dependent seizures, and patient quality of life. Special attention is given to emerging data on the impact of ERT on behavioral phenotypes, including symptoms associated with autism spectrum disorders. The mechanisms underlying the observed effects are discussed, including normalization of vitamin B6 metabolism and indirect influence through the reduction of pain syndrome. Unresolved issues are considered, including optimal timing of therapy initiation, long-term outcomes in adult patients, and the need to develop validated instruments for assessing behavioral changes.

Keywords: hypophosphatasia, asfotase alfa, enzyme replacement therapy, neurological outcomes, cognitive development, quality of life, autism spectrum disorders

For citation: Usmanova AR, Zhukov MS, Manuylov GV. The Impact of Enzyme Replacement Therapy on Neurological and Behavioral Outcomes in Hypophosphatasia: Clinical Realities and Perspectives. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare*. 2026;(2(34):80-88. DOI: 10.47475/2409-4102-2026-34-2-80-88 (In Russ.).

Введение. Гипофосфатазия (ГФФ) представляет собой редкое наследственное заболевание, патогенетической основой которого являются мутации в гене *ALPL*, кодирующем тканеспецифическую изоформу щелочной фосфатазы (TNAP). Дефицит этого фермента приводит к накоплению его натуральных субстратов — неорганического пирофосфата (PPi), пиридоксаль-5'-фосфата (PLP) и фосфоэтаноламина, — что клинически манифестирует нарушением минерализации костей и зубов, а также широким спектром внескелетных проявлений [7; 22]. Современные подходы к диагностике и лечению ГФФ предполагают комплексный анализ клинических, биохимических и молекулярно-генетических данных, а также применение патогенетической терапии у пациентов с тяжелыми формами заболевания [2].

В последние годы понимание ГФФ претерпело существенную эволюцию: от заболевания, рассматриваемого преимущественно в рамках костной патологии, до системного метаболического расстройства со значимым неврологическим компонентом. Неврологические проявления ГФФ включают пиридоксинзависимые судороги, мышечную гипотонию, задержку психомоторного развития, а в ряде случаев — поведенческие нарушения, отвечающие критериям расстройств аутистического спектра (РАС) [6; 3]. Эти наблюдения формируют основу для новой исследовательской парадигмы, рассматривающей ГФФ как потенциальную метаболическую причину нарушений нейроразвития.

Долгое время терапевтические возможности при ГФФ сводились к купированию симптомов: врачи контролировали судорожные приступы, боролись с гиперкальциемией, оказывали ортопедическую и стоматологическую помощь. Коренной перелом в этой ситуации наступил после внедрения ферментозаместительной терапии (ФЗТ) асфотазой альфа (Strensiq®). Данный препарат представляет собой рекомбинантную версию человеческой TNAP и разрешён к применению у больных с перинатальным, инфантильным и ювенильным вариантами ГФФ [5; 17].

В данном обзоре мы ставим перед собой следующие задачи: обобщить накопленную к настоящему моменту информацию о том, как ФЗТ сказывается на неврологическом статусе и поведении больных ГФФ, разобрать возможные механизмы регистрируемых изменений, а также наметить перспективные направления дальнейших научных изысканий.

Чтобы правильно оценить возможные результаты применения ФЗТ, следует чётко представлять себе патофизиологические причины неврологической и поведенческой симптоматики при ГФФ. Центральное место среди них занимает недостаточность TNAP, которая нарушает обмен сразу двух групп субстратов — витамина B6 и пуриновых нуклеотидов [7; 9].

Одна из функций TNAP — дефосфорилирование пиридоксаль-5'-фосфата (PLP), то есть активной разновидности витамина B6, в результате чего образуется пиридоксаль. Именно эта форма

способна преодолевать гематоэнцефалический барьер. При дефиците TNAP происходит накопление PLP в плазме крови при одновременном функциональном дефиците витамина В6 в центральной нервной системе. PLP служит кофактором глутаматдекарбоксилазы — фермента, ответственного за синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), основного тормозного нейромедиатора. Снижение активности этого фермента приводит к дефициту ГАМК и развитию судорог, характерных для тяжелых форм ГФФ [19, 20].

Кроме того, PLP выступает кофактором ароматической L-аминокислотной декарбоксилазы (AADC), участвующей в синтезе дофамина, серотонина, норадреналина и других моноаминов. Дисбаланс этих нейротрансмиттеров, особенно снижение уровня серотонина и дофамина в префронтальной коре и лимбических структурах, может объяснять поведенческие нарушения, включая симптомы, ассоциированные с РАС, а также эмоциональные расстройства, наблюдаемые у пациентов с ГФФ [4; 9]. На экспериментальных моделях показано, что дефицит PLP в ЦНС приводит к нарушению процессов нейрональной миграции и синаптогенеза, что может иметь долгосрочные последствия для когнитивного развития [20].

TNAP гидролизует аденозинтрифосфат (АТФ) и другие нуклеотиды. При дефиците фермента происходит накопление внеклеточного АТФ, который выступает в роли сигнала опасности (DAMP-сигнал), активирующего P2X7-рецепторы. Чрезмерная активация пуринорецепторов ассоциирована с развитием нейровоспаления, нарушением синаптического прунинга и пластичности — процессами, вовлеченными в патогенез РАС [15]. Следует подчеркнуть, что пуринергическая система имеет важнейшее значение для контроля активности микроглии и удаления лишних синаптических контактов в те периоды, когда мозг особенно чувствителен к внешним воздействиям. Когда работа этой системы нарушается, возникает риск формирования патологических нейронных связей, типичных для расстройств аутистического спектра [15].

Многие пациенты с ГФФ постоянно испытывают боль из-за микропереломов, избыточной подвижности суставов и мышечных спазмов [21; 23]. Этот хронический дискомфорт способен серьёзно менять поведение детей: появляется раздражительность, нарушается сон, складываются искажённые сенсорные шаблоны, которые внешне

напоминают аутистические проявления или усиливают их. У маленьких детей длительная боль нередко провоцирует уход от контактов, снижение познавательной активности и трудности в общении, что в итоге даёт картину, очень похожую на расстройства аутистического спектра [3].

Асфотаза альфа (Strensiq®) представляет собой рекомбинантную растворимую гликопротеиновую конструкцию, состоящую из каталитического домена TNAP, слитого с Fc-фрагментом иммуноглобулина G1 и декааспартатным пептидом, обеспечивающим тропность к костной ткани. Препарат компенсирует дефицит эндогенной TNAP, восстанавливая гидролиз накопленных субстратов [10]. Подробное описание механизма действия, фармакокинетики и показаний к применению представлено в современных клинических рекомендациях и обзорных работах [2; 5].

Согласно утвержденным рекомендациям, режим дозирования асфотазы альфа у детей составляет:

- 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю или
- 1 мг/кг подкожно 6 раз в неделю (общая недельная доза — 6 мг/кг) [1].

При недостаточной клинической эффективности доза может быть увеличена до 3 мг/кг 3 раза в неделю (максимальная недельная доза — 9 мг/кг). У взрослых пациентов режим дозирования требует индивидуализации, поскольку данные о долгосрочной эффективности у этой группы продолжают накапливаться [2; 13].

Судорожный синдром является одним из наиболее тяжелых проявлений инфантильной формы ГФФ, часто дебютирующим в первые месяцы жизни. Судороги при ГФФ характеризуются резистентностью к стандартной противосудорожной терапии и высокой чувствительностью к пиридоксину [19].

Начало терапии асфотазой альфа у пациентов с инфантильной ГФФ сопровождается быстрым купированием судорожной активности. В исследовании Whyte и соавт. (2019), включавшем 11 детей с перинатальной и инфантильной формами ГФФ, ни у одного из пациентов, получавших ФЗТ, не наблюдалось развития новых судорожных эпизодов после достижения терапевтической дозы [25]. Эффект связывают с восстановлением нормального метаболизма витамина В6: снижением уровня PLP в плазме и увеличением его доступности в ЦНС, что подтверждается нормализацией соотношения PLP/PL в сыворотке крови [4].

Оценка когнитивного развития детей с ГФФ на фоне ФЗТ представляет особый интерес, поскольку задержка психоречевого развития может быть как вторичной (вследствие тяжелых судорог, сенсорной депривации, хронической боли), так и первичной, обусловленной прямым влиянием дефицита TNAP на процессы нейроразвития.

В 7-летнем проспективном наблюдении 11 детей с перинатальной и инфантильной ГФФ, получавших асфотазу альфа, продемонстрировано значительное улучшение показателей когнитивного развития по шкале Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Возраст-эквивалентные показатели по когнитивной субшкале улучшались на протяжении всего периода наблюдения, достигая значений, сопоставимых с возрастной нормой у большинства пациентов [25; 24]. Согласно полученным данным, когнитивные результаты у младенцев, которым ФЗТ начали вводить в первые полгода жизни, оказались выше по сравнению с детьми, получившими лечение позже. Данный факт подтверждает: «терапевтическое окно» на ранних этапах имеет решающее значение для благоприятного нейрокогнитивного прогноза [17].

Обращает на себя внимание тот факт, что позитивная динамика когнитивной сферы сопровождалась нормализацией биохимических показателей (в частности, падением уровня PLP) и сокращением частоты судорог. Это позволяет говорить о прямой зависимости между успешной метаболической коррекцией и долгосрочным нейрокогнитивным исходом [4; 25].

Для детей с ГФФ типичны мышечная гипотония и отставание в моторном развитии. Проведение ФЗТ даёт отчётливый положительный эффект в отношении двигательных навыков. Так, в работе Scott (2016) приводятся данные о том, что спустя 48 недель терапии мышечная сила пришла к норме у большинства больных с инфантильными и ювенильными вариантами заболевания [18].

Долгосрочные данные (7 лет наблюдения) свидетельствуют о стойком улучшении показателей крупной и мелкой моторики, что позволяет большинству пациентов достичь возрастных моторных этапов, хотя некоторая задержка может сохраняться [25]. По данным того же исследования, все дети, начавшие терапию в младенческом возрасте, достигли способности самостоятельно сидеть к 24 месяцам, а более 80 % — самостоятельно ходить к 3 годам, что существенно превышает

показатели в исторических когортах пациентов, не получавших ФЗТ [25]. Положительная динамика объясняется как прямым влиянием ФЗТ на нервно-мышечную передачу, так и уменьшением болевого синдрома и улучшением костной архитектоники, что расширяет возможности для двигательной активности.

В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о высокой частоте поведенческих нарушений у пациентов с ГФФ. Согласно данным Global HPP Registry, дети с ГФФ демонстрируют повышенный риск развития поведенческих проблем, включая раздражительность, агрессию, трудности социальной коммуникации и стереотипное поведение [7; 8].

Клинические наблюдения указывают на то, что у части пациентов поведенческие нарушения соответствуют критериям расстройств аутистического спектра. В нашей предыдущей работе был проведен детальный анализ гипотез, объясняющих эту коморбидность, включая дисбаланс нейротрансмиттеров, пуринергическую дисфункцию и влияние хронической боли [3].

Данные о влиянии ФЗТ на поведенческие исходы при ГФФ ограничены, но крайне обнадеживающи. В ряде клинических наблюдений описано улучшение коммуникативных навыков и поведения у детей с ГФФ на фоне терапии асфотазой альфа [16].

По данным Whyte и соавт. (2019), родители пациентов, получавших ФЗТ, отмечали снижение раздражительности, улучшение социального взаимодействия и уменьшение поведенческих проблем, хотя систематическая оценка с использованием стандартизированных инструментов (ADOS, ADI-R, CBCL) в большинстве исследований не проводилась [25].

Механизмы, опосредующие эти изменения, могут включать:

1. **Прямое влияние** — нормализация метаболизма витамина B6 и восстановление синтеза нейротрансмиттеров (ГАМК, дофамин, серотонин). Как показано в работах [4; 20], коррекция уровня PLP приводит к восстановлению баланса возбуждения/торможения в ЦНС, что может уменьшать гиперактивность и стереотипии.

2. **Непрямое влияние** — уменьшение хронического болевого синдрома, что приводит к снижению раздражительности и улучшению сенсорного восприятия. Учитывая, что болевой синдром при ГФФ часто остается нераспознанным, его

купирование может существенно влиять на поведение [21; 23].

3. Улучшение когнитивных функций — расширение возможностей для социального обучения. По мере нормализации когнитивного статуса дети начинают активнее взаимодействовать с окружением, что способствует формированию социальных навыков [3; 11].

Хроническая боль — одна из наиболее недооцененных проблем пациентов с ГФФ. Данные Global HPP Registry свидетельствуют, что боль является ведущей жалобой у взрослых пациентов, независимо от возраста дебюта заболевания, существенно снижая качество жизни [12].

На фоне ФЗТ наблюдается значимое уменьшение болевого синдрома. В 5-летнем наблюдении Kishnani и соавт. (2023) продемонстрировано улучшение показателей физического функционирования и снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале у взрослых пациентов, получавших асфотазу альфа [13]. Уменьшение боли способствует улучшению сна, снижению раздражительности и расширению социальной активности — факторов, критически важных для качества жизни пациентов.

Асфотазу альфа демонстрирует приемлемый профиль безопасности как у детей, так и у взрослых. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются локальные реакции в месте инъекции (до 63 % пациентов), включая эритему, отек и боль. Эти реакции обычно носят легкий или умеренный характер и уменьшаются со временем [1; 14].

Помимо местных реакций, в ходе терапии фиксировались и другие нежелательные явления: липодистрофия в зонах инъекций (28 % случаев), эктопические кальцификаты (14 %), которые обычно локализируются в конъюнктиве и роговице и протекают бессимптомно, а также реакции гиперчувствительности (12 %) [1].

Серьезные осложнения, напрямую связанные с введением асфотазы альфа, встречаются нечасто. Анафилактические реакции развиваются менее чем у 1 % пациентов, поэтому при проведении инъекций необходимо обеспечить возможность оказания экстренной медицинской помощи [14].

Безопасность препарата у детей, получивших ФЗТ в раннем возрасте, сопоставима с таковой у пациентов, у которых лечение началось позже. Это подтверждает, что асфотазу альфа пригодна для длительного применения [25].

Несмотря на значительные успехи ферментозаместительной терапии при ГФФ, некоторые вопросы пока не имеют окончательного ответа.

Например, из имеющихся данных следует, что наиболее благоприятные результаты в отношении когнитивного и моторного развития достигаются при инициации ФЗТ в первые шесть месяцев жизни [17]. Однако четкие критерии для определения оптимального «терапевтического окна» отсутствуют. Особую сложность представляет принятие решения о начале терапии у пациентов с умеренными формами заболевания, у которых прогноз без лечения может быть относительно благоприятным. Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие стратифицировать пациентов по риску развития неврологических осложнений и определять показания к инициации ФЗТ в каждой клинической ситуации [11; 22].

Данные о влиянии ФЗТ на когнитивные и поведенческие исходы у взрослых пациентов с ГФФ ограничены. Учитывая, что многие взрослые пациенты не получали терапию в детстве, вопрос о том, может ли ФЗТ улучшить уже сформировавшиеся нарушения, остается открытым. Предварительные данные свидетельствуют о положительном влиянии на качество жизни, физическое функционирование и болевой синдром, но влияние на когнитивные и поведенческие параметры требует дальнейшего изучения [13].

Отсутствие валидированных инструментов для оценки поведенческих изменений у пациентов с ГФФ является значимым ограничением. Большинство исследований используют общие шкалы качества жизни или несистематизированные родительские отчеты. Внедрение стандартизированных инструментов для скрининга и диагностики расстройств аутистического спектра (M-CHAT, ADOS, ADI-R), а также опросников для оценки поведенческих проблем (CBCL) в протоколы наблюдения за пациентами с ГФФ позволит получить более точные данные о влиянии ФЗТ на поведенческие исходы [11; 16].

Хотя связь между дефицитом TNAP и неврологическими нарушениями убедительно обоснована, механизмы, через которые ФЗТ влияет на поведенческие фенотипы, требуют дальнейшего изучения. В частности, остается неясным, в какой степени улучшение поведения обусловлено прямым воздействием на метаболизм нейротрансмиттеров, а в какой — опосредовано уменьшением боли и улучшением общего

состояния [11]. Для ответа на этот вопрос необходимы исследования с использованием функциональной нейровизуализации и электрофизиологических методов, позволяющих оценить изменения активности мозга на фоне терапии [15].

Эффективное ведение пациентов с ГФФ, получающих ФЗТ, требует участия не только педиатров и генетиков, но также неврологов, психиатров, психологов и реабилитологов. Комплексная оценка неврологического и поведенческого статуса должна стать рутинной частью мониторинга, что позволит своевременно выявлять резидуальные нарушения и проводить коррекцию [2; 12].

Появление фермент-заместительной терапии асфотазой альфа произвело революцию в лечении гипофосфатазии. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что ФЗТ не только улучшает выживаемость и минерализацию скелета, но и оказывает выраженное положительное влияние на неврологические и поведенческие исходы. Современные представления о диагностике и лечении ГФФ подчеркивают необходимость мультидисциплинарного подхода и раннего выяв-

ления заболевания для своевременного начала патогенетической терапии [2].

Долгосрочные клинические исследования и регистровые данные убедительно подтверждают, что ФЗТ позволяет контролировать пиридоксин-зависимые судороги, улучшать когнитивные и моторные показатели, уменьшать боль и повышать качество жизни пациентов. Особого внимания заслуживают только начинающие накапливаться (emerging) сведения о том, что поведенческие расстройства, в том числе симптомы, напоминающие аутистические, также демонстрируют положительную динамику на фоне проводимой терапии.

В будущих работах предстоит решить несколько задач: определить наиболее подходящее время для старта лечения, оценить отдалённые результаты у взрослых, создать надёжные валидированные методики для регистрации поведенческих сдвигов, а также детально разобраться в механизмах, через которые ФЗТ оказывает благоприятное действие на нервную систему. Объединение полученных знаний поможет усовершенствовать лечебную тактику при ГФФ и повысить качество жизни пациентов всех возрастных категорий.

Список источников

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Нарушение обмена фосфора (Гипофосфатазия)» (одобрены Минздравом России). 2023. ID: 770. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-narushenie-obmena-fosfora-gipofosfatazija-utv-minzdravom-rossii/>
2. 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.
3. Усманова А. Р., Мануйлов Г. В. Гипофосфатазия у детей: новый взгляд на неврологические осложнения и связь с расстройствами аутистического спектра (РАС) // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2026. № 1 (33). С. 77–83.
4. Akiyama T., Kubota T., Ozono K., et al. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy // Molecular Genetics and Metabolism. 2018. Vol. 125, no. 1–2. P. 174–180. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.07.006
5. Bishop N., Munns C. F., Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia // Archives of Disease in Childhood. 2016. Vol. 101, no. 6. P. 514–515. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309579
6. Colazo J. M., Hu J. R., Dahir K. M., Simmons J. H. Neurological symptoms in Hypophosphatasia // Osteoporosis International. 2019. Vol. 30, no. 2. P. 469–480. DOI: 10.1007/s00198-018-4691-6
7. Dahir K. M., Dunbar N. S., et al. Medical Management of Hypophosphatasia: Review of Data on Asfotase Alfa // Current Osteoporosis Reports. 2025. Vol. 23, no. 1. P. 14. DOI: 10.1007/s11914-025-00906-5
8. Dahir K. M., Seefried L., Martos-Moreno G. Á., et al. Patient-reported outcomes and quality of life in children and adults with hpp treated with asfotase alfa // Endocrine Abstracts. 2024. Vol. 99. P. JOINT1481. DOI: 10.1530/endoabs.99.JOINT1481
9. Hofmann C., Girschick H. J., Mentrup B., Graser S., Seefried L., Liese J., Jakob F. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update // Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism. 2013. Vol. 11, no. 2. P. 60–70. DOI: 10.1007/s12018-013-9139-y

10. Hofmann C., Seefried L., Jakob F. Asfotase alfa: enzyme replacement for the treatment of bone disease in hypophosphatasia // *Drugs Today (Barc)*. 2016. Vol. 52, no. 5. P. 271–285. DOI: 10.1358/dot.2016.52.5.2482878
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 // *Osteoporosis International*. 2024. Vol. 35, no. 2. P. 431–438. DOI: 10.1007/s00198-023-06844-1
12. Khan A. A., Josse R., Kannu P., et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management // *Osteoporosis International*. 2019. Vol. 30, no. 10. P. 1713–1722. DOI: 10.1007/s00198-019-04921-y
13. Kishnani P. S., Rockman-Greenberg C., Rauch F., Bhatti M. T., Moseley S., Denker A. E., Watsky E., Whyte M. P. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia // *Bone*. 2019. Vol. 121. P. 149–162. DOI: 10.1016/j.bone.2018.12.011
14. Kishnani P. S., Rush E. T., Arundel P., Bishop N., Dahir K., Fraser W., Harmatz P., Linglart A., Munns C. F., Nunes M. E., Saal H. M., Seefried L., Ozono K. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017. Vol. 122, no. 1–2. P. 4–17. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.07.010
15. Millán J. L. Alkaline Phosphatases: Structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes // *Purinergic Signalling*. 2006. Vol. 2, no. 2. P. 335–341. DOI: 10.1007/s11302-005-5435-6
16. Olson L., Bishop S., Thurm A. Differential Diagnosis of Autism and Other Neurodevelopmental Disorders // *Pediatric Clinics of North America*. 2024. Vol. 71, no. 2. P. 157–177. DOI: 10.1016/j.pcl.2023.12.004
17. Padidela R. Asfotase alfa treatment in perinatal and infantile hypophosphatasia: safe and sustained efficacy // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019. Vol. 7, no. 2. P. 76–78. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30321-8
18. Scott L. J. Asfotase Alfa: A Review in Paediatric-Onset Hypophosphatasia // *Drugs*. 2016. Vol. 76, no. 2. P. 255–262. DOI: 10.1007/s40265-015-0535-2
19. Taketani T. Neurological symptoms of hypophosphatasia // *Subcellular Biochemistry*. 2015. Vol. 76. P. 309–322. DOI: 10.1007/978-94-017-7197-9_14
20. Waymire K. G., Mahuren J. D., Coburn S. P., et al. Mice lacking tissue non-specific alkaline phosphatase die from seizures due to defective metabolism of vitamin B-6 // *Nature Genetics*. 1995. Vol. 11, no. 1. P. 45–51. DOI: 10.1038/ng0995-45
21. Weber T. J., Sawyer E. K., Moseley S., Odrłjin T., Kishnani P. S. Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys // *Metabolism*. 2016. Vol. 65, no. 10. P. 1522–1530. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.07.006
22. Whyte M. P. Hypophosphatasia: an overview for 2017 // *Bone*. 2017. Vol. 102. P. 15–25. DOI: 10.1016/j.bone.2017.02.011
23. Whyte M. P. Hypophosphatasia: enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017. Vol. 32, no. 4. P. 667–675. DOI: 10.1002/jbmr.3075
24. Whyte M. P., Madson K. L., Phillips D., et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia: 7-year outcomes // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019. Vol. 34, Suppl. 1. P. S1–S2. (Meeting Abstract)
25. Whyte M. P., Rockman-Greenberg C., Ozono K., et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019. Vol. 7, no. 2. P. 93–105. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30307-3

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines “Phosphorus metabolism disorder (Hypophosphatasia)” (approved by the Ministry of Health of Russia). 2023. ID: 770. Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-narushenie-obmena-fosfora-gipofosfatazija-utv-minzdravom-rossii/> (In Russ.).
2. Usmanova AR, Zhukov MS. Hypophosphatasia: modern approaches to diagnosis and treatment of a rare genetic disease. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare*. 2026;(1(33):98-106. (In Russ.).
3. Usmanova AR, Manuylov GV. Hypophosphatasia in children: a new perspective on neurological complications and the association with autism spectrum disorder (ASD). *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare*. 2026;(1(33):77-83. (In Russ.).

4. Akiyama T, Kubota T, Ozono K, et al. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;125(1-2):174-180. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.07.006
5. Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia. *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101(6):514-515. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309579
6. Colazo JM, Hu JR, Dahir KM, Simmons JH. Neurological symptoms in Hypophosphatasia. *Osteoporosis International*. 2019;30(2):469-480. DOI: 10.1007/s00198-018-4691-6
7. Dahir KM, Dunbar NS, et al. Medical Management of Hypophosphatasia: Review of Data on Asfotase Alfa. *Current Osteoporosis Reports*. 2025;23(1):14. DOI: 10.1007/s11914-025-00906-5
8. Dahir KM, Seefried L, Martos-Moreno GÁ, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in children and adults with hpp treated with asfotase alfa. *Endocrine Abstracts*. 2024;99:(JOINT1481). DOI: 10.1530/endoabs.99.JOINT1481
9. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, Jakob F. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2013;11(2):60-70. DOI: 10.1007/s12018-013-9139-y
10. Hofmann C, Seefried L, Jakob F. Asfotase alfa: enzyme replacement for the treatment of bone disease in hypophosphatasia. *Drugs Today (Barc)*. 2016;52(5):271-285. DOI: 10.1358/dot.2016.52.5.2482878
11. Khan AA, Brandi ML, Rush ET, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporosis International*. 2024;35(2):431-438. DOI: 10.1007/s00198-023-06844-1
12. Khan AA, Josse R, Kannu P, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporosis International*. 2019;30(10):1713-1722. DOI: 10.1007/s00198-019-04921-y
13. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, Watsky E, Whyte MP. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone*. 2019;121:149-162. DOI: 10.1016/j.bone.2018.12.011
14. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, Harmatz P, Linglart A, Munns CF, Nunes ME, Saal HM, Seefried L, Ozono K. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;122(1-2):64-17. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.07.010
15. Millán JL. Alkaline Phosphatases: Structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes. *Purinergic Signalling*. 2006;2,(2):335-341. DOI: 10.1007/s11302-005-5435-6
16. Olson L, Bishop S, Thurm A. Differential Diagnosis of Autism and Other Neurodevelopmental Disorders. *Pediatric Clinics of North America*. 2024;71(2):157-177. DOI: 10.1016/j.pcl.2023.12.004
17. Padidela R. Asfotase alfa treatment in perinatal and infantile hypophosphatasia: safe and sustained efficacy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(2):76-78. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30321-8
18. Scott LJ. Asfotase Alfa: A Review in Paediatric-Onset Hypophosphatasia. *Drugs*. 2016;76(2):255-262. DOI: 10.1007/s40265-015-0535-2
19. Taketani T. Neurological symptoms of hypophosphatasia. *Subcellular Biochemistry*. 2015;76:309-322. DOI: 10.1007/978-94-017-7197-9_14
20. Waymire KG, Mahuren JD, Coburn SP, et al. Mice lacking tissue non-specific alkaline phosphatase die from seizures due to defective metabolism of vitamin B-6. *Nature Genetics*. 1995;11(1):45-51. DOI: 10.1038/ng0995-45
21. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrliin T, Kishnani PS. Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys. *Metabolism*. 2016;65(10):1522-1530. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.07.006
22. Whyte MP. Hypophosphatasia: an overview for 2017. *Bone*. 2017;102:15-25. DOI: 10.1016/j.bone.2017.02.011
23. Whyte MP. Hypophosphatasia: enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(4):667-675. DOI: 10.1002/jbmr.3075
24. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia: 7-year outcomes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(1):S1-S2. (Meeting Abstract).

25. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(2):93-105. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30307-3

Информация об авторах

А. Р. Усманова — студентка 5-г курса факультета фундаментальной медицины.

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

Г. В. Мануйлов — кандидат психологических наук, доцент кафедры психологии управления и служебной деятельности.

Information about the authors

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

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

G. V. Manuilov — Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor of the Department of Psychology of Management and Performance.

*Статья поступила в редакцию 16.04.2026;
принята к публикации 21.04.2026.*

*The article was submitted 16.04.2026; accepted for
publication 21.04.2026.*

Вклад авторов: авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.