Клинический случай

Клинический случай
УДК 616.71-007.24:577.152.313]-056.7
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-2-12

СЕМЕЙНАЯ ФОРМА ГИПОФОСФАТАЗИИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ГЕТЕРОЗИГОТНЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ *ALPL* (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

Татьяна Николаевна Проскокова[1], Наталья Владимировна Сикора[2], Наталья Борисовна Сердюк[3], Ольга Алексеевна Ефремова[4], Дмитрий Витальевич И[5]✉

[1,3,5]Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия
[1]https://orcid.org/0000-0002-5209-2440
[3]https://orcid.org/0000-0001-7359-5752
[5]✉i.dmitry@psylogia.ru, https://orcid.org/0000-0002-9967-0279
[2]КГБУЗ «Перинатальный центр им. профессора Г.С. Постола», Хабаровск, Россия, https://orcid.org/0000-0002-4762-6655
[4]Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, https://orcid.org/0000-0002-6395-1626

Аннотация. Гипофосфатазия (ГФФ) – наследственное метаболическое заболевание, вызываемое патогенными вариантами в гене *ALPL*. Клиническая симптоматика заболевания широко варьирует – от внутриутробной смерти до асимптомных взрослых, кардинальной биохимической особенностью является постоянно низкий уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). Представлен семейный случай ГФФ, ассоциированный с гетерозиготным вариантом с.1130C>T в гене *ALPL*.

Ключевые слова: щелочная фосфатаза, артропатия, переломы, краниостеноз, мышечная слабость, пиридоксин-зависимые судороги, асфотаза альфа

Для цитирования: Семейная форма гипофосфатазии, ассоциированная с гетерозиготным вариантом в гене *ALPL* (описание клинического наблюдения) / Т.Н. Проскокова, Н.В. Сикора, Н.Б. Сердюк и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2026. – № 2. – С. 81-86. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-2-12.

FAMILIAL FORM OF HYPOPHOSPHATASIA ASSOCIATED WITH A HETEROZYGOUS VARIANT IN THE ALPL GENE (A CASE REPORT)

Tatyana N. Proskokova[1], Natalya V. Sikora[2], Natalya B. Serdiuk[3], Olga A. Efremova[4], Dmitriy V. I[5]✉

[1,3,5]Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia
[1]https://orcid.org/0000-0002-5209-2440
[3]https://orcid.org/0000-0001-7359-5752
[5]✉i.dmitry@psylogia.ru, https://orcid.org/0000-0002-9967-0279
[2]Medical genetics consultation, Regional Perinatal Center, Khabarovsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-4762-6655
[3]Belgorod State University, Belgorod, Russia, https://orcid.org/0000-0002-6395-1626

Abstract. Hypophosphatasia (HPP) is an inherited metabolic disease caused by variants in *ALPL*. The clinical symptomatology of the disease varies widely from intrauterine death to asymptomatic adults, the cardinal biochemical

feature being persistently low alkaline phosphatase (AP) levels. We present a familial case of HPP associated with a heterozygous c.1130C>T variant in *ALPL*.

Keywords: alkaline phosphatase, arthropathy, fractures, craniostenosis, muscular weakness, pyridoxine dependent seizures, asfotase alpha

For citation: Familial form of hypophosphatasia associated with a heterozygous variant in the ALPL gene (a case report) / T.N. Proskokova, N.V. Sikora, N.B. Serdiuk, et al. // Far Eastern medical journal. – 2026. – № 2. – P. 81-86. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-2-12.

Гипофосфатазия (ГФФ) – это редкое полиморфное метаболическое заболевание, вызванное мутацией с потерей функции в гене *ALPL,* расположенном на коротком плече хромосомы 1 (локус 1p36.12), кодирующем тканенеспецифическую щелочную фосфатазу(тнЩФ) [1, 2]. Фермент тнЩФ принадлежит к семейству фосфогидролаз, расположенных на клеточной поверхности, высоко экспрессируется в скелетных, печеночных, почечных тканях и при развитии зубов. При ГФФ наблюдается экстрацеллюлярная аккумуляция натуральных субстратов тнЩФ, включая неорганический пирофосфат (НПФ), потенциальный ингибитор минерализации; пиридоксаль-5-фосфат (ПЛФ), главная циркулирующая форма витамина В6; фосфоэтаноламин (ФЭА), диагностический маркер ГФФ [3]. При данном заболевании НПФ, являющийся основным субстратом для тнЩФ, не расщепляется до фосфата и накапливается в организме, препятствуя формированию гидроксиапатита, который необходим для минерализации костной ткани. Среди всей скелетной патологии ГФФ имеет наиболее вариабельную экспрессию. Снижение ЩФ приводит к гипоминерализации костей из-за повышения уровня пирофосфата, поэтому у пациентов часто наблюдаются рахит в детстве, остеомаляция у взрослых, боли в спине, переломы костей, деформация грудной клетки, гиперкальциемия, гиперфосфатемия, нефрокальциноз, хондрокальциноз, артриты, мышечные боли и слабость. ГФФ – мультисистемное заболевание, при котором в патологический процесс, помимо костной ткани, вовлекаются мышцы, почки, легкие, желудочно-кишечный тракт, периферическая и центральная нервная система [3].

Распространенность ГФФ определить трудно, так как заболевание редкое и часто не диагностируется из-за перекрывания симптомов с другой патологией. В Канаде тяжелые формы ГФФ имеют распространенность 1:100 000, наиболее высокие показатели – у канадских меннонитов – 1:2 500 населения; в США – 1:100 000 населения, в Японии – 1:182 000-400 000; в Европе частота тяжелых форм оценивается на уровне 1:300 000, умеренно тяжелых форм – 1:6 370 населения [4]. Ожидаемая распространенность тяжелых форм ГФФ в России составляет 1:100 000 населения [5]. Известно более 400 мутаций в гене *ALPL*, главным образом, миссенс-мутации; в Западной популяции пациенты с ГФФ имеют аутосомно-доминантный (АД) и аутосомно-рецессивный (АР) типы наследования, в японской популяции почти у всех пациентов – АР тип [6, 7, 8]. Пациенты с АР типом наследования имеют тяжелый или легкий клинический фенотип, с АД типом – мягкий фенотип, но могут быть тяжелые формы, в зависимости от возраста начала заболевания.

В зависимости от возраста дебюта, тяжести, клинической манифестации, выделяют 6 форм заболевания: доброкачественная перинатальная ГФФ, перинатальная, инфантильная, детская, взрослая, одонтоГФФ [9, 10, 11, 12]. Доброкачественная перинатальная ГФФ характеризуется относительно мягкими скелетными аномалиями (короткие, слабоминерализованные конечности), определяется на антенатальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) или при рождении, имеет тенденцию к спонтанному улучшению на поздних сроках беременности или после рождения; возможно прогрессирование в зубной тип ГФФ или в инфантильную тяжелую форму.

В настоящем сообщении мы описываем клиническое наблюдение ГФФ с различными проявлениями внутри данной семьи, ассоциированной с патогенным гетерозиготным вариантом с.1130C>T в гене *ALPL*.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., на момент осмотра 9 лет (IV-3). Жалобы на ноющие боли в стопах, голеностопных суставах после длительной физической нагрузки (бег, ходьба, подъем по лестнице), по утрам боль и скованность в суставах кистей.

Анамнез жизни: рождена от 3 беременности, 2 срочных родов, масса при рождении 3 600 г, рост 56 см. Ходьба с 9 мес., фразовая речь с 2 лет. Перенесенные заболевания: ОРВИ, хронический бронхит, трижды пневмония. Развитие зубов – без патологии, 3 кариозных зуба, получает лечение. Наследственность отягощена: см. родословную на рисунке 1.

Анамнез заболевания: в декабре 2021 г., в возрасте 6 лет, обратилась к педиатру с жалобами на выпадение волос, нарушение стула (запоры); утомляемость при ходьбе, беге с 3-4 лет. При обследовании выявлены низкие уровни ЩФ (в течение 2022 г.: январь – 94 Ед/л, апрель – 91 Ед/л, октябрь – 97 Ед/л).

Рентгенологическое исследование тазобедренных, коленных, голеностопных суставов – деструктивных изменений не выявлено, суставные щели не изменены, бугорки межмыщелковых возвышенностей сохранены. УЗИ почек без патологии. В общем анализе мочи – оксалатурия. Консультация нефролога: дисметаболическая оксалатная нефропатия. Консультация гинеколога: хронический вульвит.

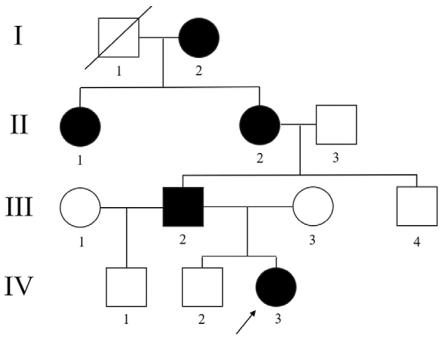


Рис. 1. Родословная семьи с ГФФ

Примечание. I-2 – 1931 г. рождения, несколько десятков лет боли в суставах конечностей, рост 145 см; II-2 – 1957 г. рождения, рост 150 см, боли в суставах рук, позвоночнике, в 45 лет перенесла ишемический инсульт; работала учителем, сейчас на пенсии; II-1 – 1961 г. рождения, рост 152 см, боли в суставах нижних конечностей; живет в г. Херсоне; III-2 – описан ниже; IV-3 – пробанд.

Осмотрена генетиком, рекомендована ДНК-диагностика, проведено секвенирование по методу Сэнгера гена *ALPL* (локус 1p36.12: исследован экзон 10 гена *ALPL* с прилегающими интронными областями); выявлен нуклеотидный вариант c.1130C>T (геномная координата по CRCh37: chr1:21902358C>T; NM_000478.3; rs756418235) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.A377V, описанный в контрольной выборке gnomAD, v2.1.1, с частотой 0,0008 %. Нуклеотидный вариант описан в международной базе HGMD, у пациентов с гипофосфатазией, наследуемой по АР типу.

При осмотре в 7 лет: масса тела 22 кг, рост 122 см. Сохраняется выпадение волос, по ночам – потливость. Скелетных деформаций нет. Черепно-мозговая иннервация в норме. Парезов нет, диффузная мышечная гипотония. Походка не изменена. Уровень ЩФ – 87-92 Ед/л. Диагноз: Гипофосфатазия семейная, детская форма, легкое течение. Рекомендовано: определение уровня ЩФ в динамике, УЗИ почек ежегодно, биохимический анализ крови, общий анализ мочи дважды в год, консультация генетика раз в год.

Пациент Б. (III-2) на момент осмотра 43 года. Жалобы: на боли в позвоночнике, в плечевых, коленных и тазобедренных суставах, снижение роста.

Из анамнеза: с детства низкорослость, боли в суставах, в костях, мышечная слабость, мать носила на руках до 5 лет, так как при ходьбе на расстояние более 100 м начинал плакать. С детства лечение у стоматолога – зубы «стираются, ломаются», лечение кариеса, 6 зубов удалено, протезирование. В течение последних нескольких лет отмечает снижение роста на 5 см. Низкоэнергетические переломы в 7, 10, 12 лет (учитель ударил указкой по руке – перелом фаланги). В связи с тем, что детство и юность прошли на Украине, вся медицинская документация не доступна. В течение последних лет принимает НПВС при выраженных болях. Отмечает, что с детства к болям привык и не знает, что такое жить без боли. В 2017 г. обращался в поликлинику по месту жительства с жалобами на ограничение движений, боль и отек большого пальца левой стопы, определен уровень щелочной фосфатазы – 48 Ед/л (норма 98-320), установлен диагноз: Артрит первого пальца левой стопы. В январе 2022 г. при обследовании дочери выявлен гетерозиготный вариант в гене *ALPL*, в связи с этим у пациента в марте 2022 г. обнаружен аналогичный гетерозиготный вариант в гене *ALPL*. Пациент с дочерью в апреле 2022 г. консультированы главным внештатным ревматологом Северо-Западного федерального округа и поставлен диагноз: Гипофосфатазия семейная, взрослая форма, рекомендовано определение уровня ЩФ в динамике, обследование позвоночника – рентгенография или МРТ.

Обследование: Уровень щелочной фосфатазы от 05.05.2022 – 20 Ед/л. Рентгенограмма коленных суставов от 05.05.2022 – умеренное неравномерное снижение высоты суставных пространств с уплощением суставных поверхностей и субхондральным остеосклерозом. Края мыщелков большеберцовой и бедренной костей слева заострены. Заключение: Остеоартроз коленных суставов 1 стадии. Рентгенограмма позвоночника, грудной отдел, прямая проекция от 05.05.2022 – тотальный остеопороз; в сегментах Th8-9, 9-10, 11-12 субхондральный остеосклероз. По боковой поверхности тел Th8, 9, 10 позвонков – вторичные костные разрастания под передней продольной связкой у мест крепления, с формированием анкилоза в Th8-9, 9-10 позвонках. Заключение: Остеохондроз грудного отдела позвоночника Th8-9, 9-10, 11-12. Остеопороз. Деформирующий спондилез Th8, 9, 10 позвонков, 3 стадия. Пояснично-крестцовый отдел позвоночника, прямая проекция – в сегментах L2-3, 3-4 субхондральный остеосклероз прилежащих замыкательных пластинок тел позвонков. Краевые остеофиты по боковой поверхности тел L3, 4 позвонков. Дужка S1 не заращена. Заключение: Остеохондроз поясничного отдела позвоночника L2-3, 3-4. Деформирующий спондилез L3, 4 позвонков, 2 стадии.

При проведении консилиума решено: в настоящее время, учитывая отсутствие инвалидизирующих осложнений гипофосфатазии – переломов длинных трубчатых костей, множественных переломов костей, тяжелой неврологической патологии, патогенетическая терапия асфотазой альфа пациенту не показана. Возможно назначение альфакальцидола в дозе 0,25 мкг для длительного приема в сочетании с препаратами кальция. Рекомендовано наблюдение у терапевта и эндокринолога – коррекция веса, коррекция гликемии, устранение гиперхолестеринемии. Контроль уровня Ca, P, ЩФ 1 раз в 6 мес., УЗИ почек 1 раз в год.

Результаты и обсуждение

Кардинальным биохимическим признаком ГФФ является постоянно низкий уровень ЩФ. Необходимо учитывать возраст и пол. Уровень ЩФ мягко нарастает в детстве, с наиболее высоким уровнем

референтных значений в период роста, и снижается с прекращением роста после пубертата [10, 11]. Важен дифференциальный диагноз с другими случаями низкого уровня ЩФ – большая травма, хирургическая операция, аорто-коронарное шунтирование, мультисистемная недостаточность белка, острое ограничение калоража пищи, острая анемия, множественная миелома, массивные трансфузии, гемохроматоз, дефицит витамина С, цинка или магния, интоксикация витамином Д, радиоактивными тяжелыми металлами, физиологический стресс, гипотиреоз, синдром Кушинга, несовершенный остеогенез II типа, гепатолентикулярная дегенерация, целиакия, синдром Бернетта (молочно-щелочной синдром), кляйдокраниальная дисплазия, прием препаратов (клофибрайт, бифосфонаты, тамоксифен, глюкокортикоиды, химиотерапия). Диагностическое значение имеет снижение уровня ЩФ ниже 150 Ед/л для детей, ниже 50 Ед/л для взрослых [3, 10, 13, 14]. При невозможности проведения валидизации нижней границы нормы можно ориентироваться на снижение активности ЩФ менее 100 Ед/л. Крайне низкие значения ЩФ коррелируют с тяжелой клиникой, но описаны случаи ГФФ с ЩФ на уровне нижней границы нормы. Это связано с определением функционально менее активного белка или наличием сопутствующего заболевания с ожидаемым повышением уровня ЩФ (недавние переломы, тяжелая остеомалация, беременность); в таких случаях необходимы повторные исследования ЩФ [10].

Диагностика и оценка риска ГФФ осложнены отсутствием генотип-фенотипических корреляций [15]. При исследовании 1 612 пациентов с низким уровнем ЩФ в России за 2014–2021 гг. описанная в нашей семье мутация c.1130C>T (A377V) в гетерозиготном состоянии отмечена как патогенная, а наиболее частыми гетерозиготными вариантами у пациентов с ГФФ в России были: c.571G>A (p.Glu191Lys) – с частотой 12,7 %, c.455G>A (p.Arg152His) – с частотой 3,3 %, c.1171del (p.Arg391Valfs*12) – с частотой 3,1 % [16]. Гетерозиготный вариант c.1130C>T в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом c.1300G>A описан при инфантильной форме ГФФ в Китайской популяции [17].

Как и в представленной семье, мягкие формы ГФФ обычно имеют АД тип наследования, а тяжелые случаи – АР тип наследования или доминантный негативный эффект, обусловленный гаплонедостаточным механизмом вследствие функционирования гомодимерной структуры тнЩФ [18]. В статье Fukushima K., et al. (2019) описали первый случай взрослой формы ГФФ с компаунд-гетерозиготным вариантом (c.979T>C и c.1559delT; при этом течение ГФФ было легким: незначительные мышечные, костные боли без анамнеза рахита, переломов, зубных проблем у 35-летней женщины. Денситометрия шейных и поясничных позвонков выявила остеопению, на УЗИ определялись многочисленные микрокальцификаты в обеих почках [19]. Взрослые формы ГФФ могут быть ошибочно расцениваться как остеопороз, пациентам назначаются бифосфонаты, что приводит к повышенному риску атипичных переломов бедер, поэтому все случаи остеопороза необходимо дифференцировать с ГФФ путем исследования уровня ЩФ [20]. Взрослые формы ГФФ с мягкими симптомами требуют длительного наблюдения, т. к. в последующем у пациентов могут развиться инвалидизирующие некурабельные переломы, хондрокальциноз, генерализованная мышечная слабость, нефрокальциноз с почечной недостаточностью, ранняя потеря постоянных зубов, псевдоподагра, остеомаляция, псевдопереломы [4, 16, 21].

Лечение ГФФ заключается в уменьшении симптомов и снижение осложнений. В зависимости от манифестации заболевания используют следующие методы лечения: респираторная поддержка, пиридоксин при эпилептических приступах, ограничение поступления кальция с диетой, нестероидные противовоспалительные препараты для снятия боли, иммобилизация переломов, хирургическое лечение при краниостенозе, моторная и респираторная реабилитация. Уровень витамина D должен поддерживаться в пределах нормальных значений для предотвращения развития вторичного гиперпаратиреоидизма; избыточные дозы витамина D усиливают гиперкальциемию. Использование бифосфонатов, главного средства для лечения остеопороза, и неорганического пирофосфата может ухудшить минерализацию и увеличить частоту переломов. Для лечения умеренных и тяжелых форм ГФФ применяют фермент-заместительную терапию препаратом асфотаза альфа, являющимся рекомбинантным белком тнЩФ человека с тропностью к костной ткани. Применение препарата улучшает выживаемость пациентов, рост, мышечную силу, костную минерализацию, респираторные, когнитивные, моторные функции и качество жизни [10, 11].

Заключение

Таким образом, ГФФ – гетерогенное заболевание с различной степенью тяжести, фенотипическим разнообразием, вариабельной экспрессией и пенетрантностью, различными типами наследования, которое может поражать все возрастные группы и легко диагностируется по низкому уровню ЩФ в крови, о чем нужно помнить врачам различных специальностей, так как на сегодняшний день есть патогенетическое лечение болезни.



Список источников

1. Conti F. Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden disease in adult patients // Clin Cases Miner Bone Metab. – 2017. – № 14 (2). – P. 230. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.230.
2. Michigani T., Ohata Y., Fujiwara M., et al. Clinical practice guidelines for hypophosphatasia // Clin Pediatr Endocrinol. – 2020. – № 29 (1). – P. 9-24. DOI: 10.1297/cpe.29.9.
3. Colazo J.M., Hu J.R., Dahir H.M., Simmons J.H. Osteoporosis International. DOI: 10.1007/900198-018-4691-6.
4. Villa-Suarez J.M., Garcia-Fontana C., Andujar-Vera T., et al. Hypophosphatasia: a unique disorder of bone mineralization // Int J Med Sci 2021. – № 22 (9). – 4303. DOI: 10.3390/ijms22094303.
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов Н.В. и др. Клин. рек. по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей // Педиатр фармакология. – 2016. – № 13 (6). – С. 539-543.
Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Savostianov Kirill V., et al. Clinical Recommendation to the Diagnostics and Treatment of Hypophosphatasia in Children // Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology. – 2016. – № 13 (6). – P. 539-543. doi: 10.15690/pf.v13i6.1665).
6. Bianchi M.L. Hypophosphatasia: an overwiew of disease and its treatment. Osteoporos Int 2015; 26 (12): 2743-57. DOI: 10.1007/s00198-015-3272-1.
7. 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. – № 35 (3). – P. 431-38. DOI: 10.1007/s00198-023-06844-1.
8. Mornet E., Yvard A., Taillandier A., et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population // Ann Hum Genet. – 2011. – № 75 (3). – P. 439-45. DOI: 10.1111/j.1469-1809-2011.00692.x.
9. Liedtke D., Hofmann C., Jakob F., et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase – a gatekeeper of physiological conditions in health and a modulator of biological environments in disease // Biomoleculls. – 2020. – № 10 (12). – P. 1648. DOI: 10.3390/biom/0121648.
10. Tournis S., Yavropoulou M.P., Polyzos S.A., Doulgeraki A. Hypophosphatasia // J Clin Med. – 2021. – № 10 (23). – P. 5676. DOI: 10.3390/jcm0235676.
11. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia // Subcell Biochem. – 2015. – № 76. – P. 309-22. DOI: 10.1007/978-94-017-7197-9_14.
12. Whyte M.P., Coburn S.P., Ryan L.M. et al. Hypophosphatasia: biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology // Bone. – 2018. – № 110. – P. 96-106. DOI: 10/1016/j.bone.2018.01.022.
13. Baumgartner-Sigl S., Haberlandt E., Mumm S., et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. Bone 2007; 40 (6):1655-61. DOI: 10.1016/j.bone.2007.01.020.
14. Belachew D., Kazmerski T., Libman I., et al. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures // JIMD Rep. – 2013. – № 11. – P. 17-24. DOI: 10.1007/8904_2013_217.
15. Huggins E., Ong R., Rockman-Greenberg C., et al. Multigenerational case examples of hypophosphatasia: challenges in genetic counseling and disease management // Mol Genet Metab Rep. – 2020. – № 25: 10066/. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.10066/.
16. Glotov O.S., Savostyanov K.V., Nagornova T.S., et al. Clinical and genetic characteristics of pediatric patients with hypophosphatasia in the Russian population // Int J Med Sci 2022. – № 23 (21). – 12976. DOI: 10.3390/ijms232112976.
17. Cui Yan, Zhang Y., Fu D., et al. Analysis of ALPL gene variant in a patient with infantile hypophosphatasia // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2021. – № 38 (5). – P. 481-484. DOI: 10.3760/cmaj.cn511374-20200414-00267.
18. Galeano-Valle F., Vengoechea J., Galindo K.J. A rare mutation in hypophosphatasia: a case report of adult form and review of the literature // Arch Endocrinol Metab. – № 2019. – № 63 (1). – P. 89-93. DOI: 10.20945/2359-3997000000108.
19. Fukushima K., Kawai-Kowase K., Yonemoto Y., et al. Adult hypophosphatasia with compound heterozygous p.Phe3271Leu missense and c.1559delT frameshift mutations in tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene: a case report // J Med Case Rep. – 2019; 13:101. DOI: 10.1186/913256-019-2045-4.
20. Reis F.S., Lazaretti-Castro M. Hypophosphatasia: from birth to adulthood // Arch Endocrinol Metab. – 2023. – № 67 (5): e000626. DOI: 10.20945/2359-3997000000626.
21. Siami H., Parsamanesh N., Besharati Kivi S. Young woman with hypophosphatasia: a case report // Clin Case Rep. – 2022. – № 10 (3); e05633. DOI: 10.1002/ccr3.

Вклад авторов:
Проскокова Т.Н. – руководство научно-исследовательской работой, ответственность за все аспекты работы, создание концепции исследования, интерпретация полученных результатов, написание текста статьи, утверждение конечного варианта рукописи;
Сикора Н.В., Сердюк Н.Б., Ефремова О.А. – проведение исследования, разработка методологии;
И Д.В. – ответственность за все аспекты работы, обеспечение корректности и целостности всех ее частей, утверждение конечного варианта рукописи.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors:
Proskokova T.N. – head research team, responsibility for all aspects of the work, research concept, ensuring the correctness and integrity of all its parts, writing the text of the article, approval of the final version of the manuscript;
Sikora N.V., Serdyuk N.B., Efremova O.A. – research implementation, research methodology;
I D.V. – responsibility for all aspects of the work, ensuring the correctness and integrity of all its parts, approval of the final version of the manuscript.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.04.2026.
The article was accepted for publication 12.04.2026.

❑❑❑