

Редкие нарушения метаболизма: детская форма гипофосфатазии с преимущественно психоневрологическими проявлениями

Емелина Д.А.¹, Макаров И.В.¹, Кравченко И.В.¹, Гасанов Р.Ф.¹, Пчелина С.Н.², Прохоренко Е.С.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Прохоренко Екатерина Сергеевна, fabulakati@gmail.com

Резюме

Обоснование: многие врожденные метаболические нарушения затрагивают функционирование центральной нервной системы, приводя к когнитивному дефициту и задержке психического развития ребенка. Гипофосфатазия (ГФ) — редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ). Мутации в гене *ALPL*, который кодирует ТНЩФ, приводят к снижению активности данного фермента. ГФ является прогрессирующим заболеванием, может манифестировать в любом возрасте широким спектром симптомов, основным из которых является нарушение минерализации костной ткани. Диагноз может быть установлен пренатально, в младенчестве, детстве или зрелом возрасте. Наиболее тяжелые формы заболевания выявляются в более раннем возрасте, в то время как мягкие формы диагностируются позже в течение жизни. Многообразие клинических проявлений ГФ затрагивает в том числе и центральную нервную систему, а тяжесть заболевания может варьироваться от легкой, практически бессимптомной, до тяжелой, включая летальные формы. Чем мягче течение заболевания, тем более переменными и атипичными могут быть симптомы ГФ, что делает сложной своевременную диагностику. **Пациент и метод:** представлено описание клинического случая ГФ, протекающего преимущественно с неврологическими и психопатологическими симптомами, у ребенка 8 лет. **Обсуждение:** клинический случай, охарактеризованный на клиническом, биохимическом и молекулярно-генетическом уровне, интересен с точки зрения атипичного течения заболевания с преобладанием психоневрологических нарушений. Среди всех проявлений болезни наиболее значимыми и нарушающими адаптацию выступали интеллектуальная недостаточность и циклические приступы немотивированной рвоты. Последний симптом привел к угрожающему соматическому состоянию ребенка и длительной госпитализации в гастроэнтерологическое отделение соматического стационара с применением парентерального питания, где случайным образом было обнаружено снижение активности ТНЩФ. **Заключение:** представляется целесообразным повышение уровня информированности и настороженности неврологов и психиатров в отношении врожденных нарушений метаболизма, а также проведение лабораторного скрининга концентрации ТНЩФ у детей.

Ключевые слова: гипофосфатазия, клинический случай, детский возраст, задержка развития интеллекта и речи, повторные приступы немотивированной рвоты

Источник финансирования: исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XS0Z 2024 0012).

Для цитирования: Емелина Д.А., Макаров И.В., Кравченко И.В., Гасанов Р.Ф., Пчелина С.Н., Прохоренко Е.С. Редкие нарушения метаболизма: детская форма гипофосфатазии с преимущественно психоневрологическими проявлениями. *Психиатрия*. 2025;23(3):75–81. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-3-75-81>

CASE REPORT

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-3-75-81>

Rare Metabolic Disorders: Pediatric Form of Hypophosphatasia with Predominantly Neuropsychiatric Manifestations

Emelina D.A.¹, Makarov I.V.¹, Kravchenko I.V.¹, Gasanov R.F.¹, Pchelina S.N.², Prokhorenko E.S.¹

¹V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Ekaterina S. Prokhorenko, fabulakati@gmail.com

Summary

Background: many congenital metabolic disorders affect the functioning of the central nervous system, leading to cognitive deficits and intellectual disability in the child. Hypophosphatasia (HF), a rare inherited disorder caused by mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSAP) gene, is one of such diseases. Mutations in the TNSAP gene, the *ALPL* gene, result in decreased activity of this enzyme. HF is a progressive disease with onset at any age with a wide range of symptoms.

The main symptom is disorder of bone mineralization. The diversity of clinical manifestations of HF affects various organs and tissues, and the severity of the disease can range from mild, virtually asymptomatic, to severe, including lethal forms. The milder the course of the disease, the more variable and atypical the symptoms of HF can be, making timely diagnosis difficult. **Patient and Method:** this article describes a clinical case of HF with predominantly neurologic and psychopathologic symptoms in a child of 8 years old. **Discussion:** this clinical case, characterized at the clinical, biochemical and molecular genetic level, is interesting from the point of view of the atypical course of the disease with the predominance of neuropsychiatric disorders. Among all the manifestations of the disease, intellectual disability and cyclic unmotivated vomiting were the most significant and impaired adaptation. The vomiting led to a life-threatening somatic condition of the child and prolonged hospitalization in the gastroenterology department of a somatic hospital with parenteral nutrition using, where a decrease in the levels of TNSAP was randomly detected. **Conclusion:** it seems advisable to increase the level of awareness and alertness of neurologists and psychiatrists regarding congenital metabolic disorders, as well as to conduct laboratory screening of TNSAP levels in children.

Keywords: hypophosphatasia, case report, child, intellectual disability, delay in speech and mental development, cyclic unmotivated vomiting

Funding: the study was performed within the framework of the state assignment of the «V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia» 2024–2026 (XS0Z 2024 0012)

For citation: Emelina D.A., Makarov I.V., Kravchenko I.V., Gasanov R.F., Pchelina S.N., Prokhorenko E.S. Rare Metabolic Disorders: Pediatric Form of Hypophosphatasia with Predominantly Neuropsychiatric Manifestations. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(3):75–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-3-75-81>

ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФ) представляет собой врожденное нарушение метаболизма, возникающее вследствие снижения активности фермента тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ) [1]. Впервые это заболевание было описано в 1948 г. педиатром Джоном Ретбаном (John C. Rathbun) у пациента с рахитом, судорогами и снижением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови и костной ткани [2].

Синтез ЩФ в организме человека кодируется четырьмя генами: *ALPI*, *ALPP*, *ALPPL2* и *ALPL*. *ALPI*, *ALPP*, *ALPPL2* кодируют тканеспецифичные формы ЩФ в кишечнике, плаценте и зародышевых клетках, а ген *ALPL* отвечает за синтез тканенеспецифической ЩФ, присутствующей в различных тканях, включая кости, печень и почки [3].

Распространенность ГФ в Европе варьируется от 1:300000 новорожденных для тяжелых форм заболевания до 1:6000 новорожденных для форм средней тяжести [4]. Причиной развития заболевания являются мутации в гене *ALPL*. На сегодняшний день описано более 400 мутаций в гене *ALPL*, большинство из которых представляют собой миссенс-мутации (точечная мутация, в результате которой измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту) [5].

В классификации наследственных скелетных заболеваний, пересмотренной в 2023 г., предлагается выделять аутосомно-рецессивную (перинатальную, инфантильную, ювенильную) и аутосомно-доминантную (ювенильная, взрослая, одонтогипофосфатазия) формы ГФ [6]. Преимущественно распространена аутосомно-рецессивная форма заболевания.

ГФ представляет собой гетерогенное заболевание, которое может манифестировать в любом возрасте широким спектром симптомов. Диагноз может быть установлен пренатально, в младенчестве, детстве или зрелом возрасте. Наиболее тяжелые формы заболевания выявляются в более раннем возрасте, в то время как мягкие формы диагностируются позже в течение жизни.

В клинической практике чаще используется классификация ГФ, основанная на возрасте манифестации [7]:

- перинатальная форма (до рождения ребенка или сразу после рождения),
- инфантильная форма (в первые месяцы жизни),
- ювенильная (детская) форма (начало заболевания после 6 месяцев до 18 лет),
- взрослая форма (во взрослом возрасте),
- одонто-ГФ (если симптомы затрагивают только патологию зубов).

Данная классификация очень полезна вследствие своей простоты, однако не отражает фенотипического разнообразия и возрастной динамики заболевания. У пациентов, которые не страдали от симптомов заболевания в детстве, во взрослом возрасте могут развиваться ревматологические, ортопедические и метаболические нарушения, приводящие к серьезным ограничениям жизнедеятельности. Для ГФ характерна непрерывность течения и эволюция симптоматики на протяжении всей жизни, поэтому нередко у одного пациента симптомы заболевания могут сочетаться и сменять друг друга в течение времени.

Диагноз ГФ устанавливается на основании клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также молекулярно-генетического анализа. Основным клиническим симптомом ГФ является нарушение формирования костной ткани. Клинические проявления ГФ, связанные с гипоминерализацией и деформациями скелета, наиболее ярко выражены при тяжелых формах — перинатальной и инфантильной. В этих случаях у новорожденных наблюдаются укорочение конечностей, тяжелые деформации ребер, позвоночника, грудной клетки, краниостеноз. Летальный исход чаще всего связан с деформацией грудной клетки, гипоплазией легких и дыхательной недостаточностью. При детской форме рахитические деформации скелета развиваются постепенно и значительно варьируются по степени выраженности. Наиболее характерными симптомами при детской форме являются рахитическое поражение конечностей в виде

укорочения и деформаций, повторные переломы, боли в костях и мышцах, отставание физического и моторного развития, преждевременное выпадение временных и постоянных зубов.

Патогенез нарушений при ГФ

Щелочная фосфатаза (ЩФ) участвует в процессах дефосфорилирования многих молекул. Снижение активности этого фермента приводит к накоплению трех основных метаболитов: пиридоксаль-5-фосфата, неорганического пирофосфата и фосфоэтаноламина [3]. Нарушение дефосфорилирования пиридоксаль-5-фосфата приводит к возникновению неврологических симптомов, а накопление неорганического пирофосфата — к нарушению минерализации костной ткани, нефрокальцинозу и артриту [1]. Последствия избытка фосфоэтаноламина на сегодняшний день не ясны. Кроме описанных выше, для ГФ характерно и множество других симптомов, таких как мышечная слабость, боли в мышцах, отставание в моторном развитии, нарушения походки, рвоты, точный патогенез которых не ясен.

Большинство исследований ГФ сфокусированы на костных проявлениях заболевания, однако к сегодняшнему дню очевидно, что ГФ не ограничивается влиянием на костную систему, что делает достаточно трудной диагностику атипично протекающих форм.

Цель — представить описание случая ГФ, протекающей преимущественно с неврологическими и психопатологическими симптомами, у ребенка.

Этические аспекты

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975 и 2024 г., протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» (протокол № 9 от 21.12.2023). Родители подписали добровольное информированное согласие на участие ребенка в исследовании и анонимную публикацию клинического случая.

Ethical aspects

This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964, amended 1975, 2024; The research protocol was approved by Local Ethical Committee of V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (protocol No. 9 of 21.12.2023). Parents signed the informed consent for patient's participation in the study and anonymous publication of the clinical case.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

Девочка А. 8 лет приведена на консультацию к психиатру родителями. Причиной обращения послужили жалобы родителей на отставание ребенка в психическом и речевом развитии, нарушения артикуляции, замкнутость, стеснительность, негативизм при попытках вовлечь девочку в беседу, отказы от выполнения тестовых заданий, избирательность общения (разговаривала только дома с родителями, остальных

игнорировала), периодические приступы немотивированной рвоты.

Анамнез

Ребенок из бихориальной, биамниотической двойни. Беременность и роды протекали без осложнений. Брат-близнец здоров. Старшая сестра здорова.

Моторное развитие в течение первого года жизни пациентки соответствовало возрасту. В возрасте 12 месяцев родители обратили внимание, что девочка стала отставать в росте и моторном развитии от брата-близнеца. К возрасту 2 лет стало заметным отставание и в психоречевом развитии. В возрасте 2,5 лет девочка была проконсультирована неврологом, выставлен диагноз: задержка развития речи. Ребенку была проведена электроэнцефалография (ЭЭГ), выявлена задержка развития коркового электрогенеза. Получала курсы ноотропную терапию без существенного эффекта. Девочка посещала плановые осмотры педиатра, параметры роста и моторного развития находились на нижней границе нормы. Специальных обследований в отношении задержки роста и моторного развития не проводилось, терапия не назначалась. Консультации ортопеда и генетика также не назначались. Смена молочных зубов на постоянные происходила без отклонения от возрастных нормативов, переломов костей не отмечалось. Ребенок впервые был проконсультирован психиатром в феврале 2021 г. в возрасте 6 лет 10 месяцев для определения образовательного маршрута. Психиатром был выставлен диагноз: задержка психического развития. В сентябре 2021 г. пациентка начала обучение в 1-м классе по программе 7.2 для детей с задержкой психического развития. В первый год обучения очень сложно адаптировалась, так как была разлучена с братом, много болела и пропускала занятия, программу первого класса не освоила.

С декабря 2021 г., в возрасте 7 лет 8 месяцев, по данным амбулаторной карты у девочки отмечались периодические приступы рвоты, которые купировались оральной регидратацией. Первая госпитализация в связи с повторяющейся рвотой произошла в марте 2022 г., в 7 лет 11 месяцев, девочка получала инфузионную терапию, была выписана с диагнозом: острый гастрит, ацетонемическая рвота. С сентября 2022 г. снова пошла в 1-й класс, однако справиться с программой не смогла. В декабре 2022 г. на фоне ОРВИ с температурой возникла рвота, которая в дальнейшем сохранялась после выздоровления от ОРВИ. В связи с продолжающейся немотивированной рвотой в тяжелом состоянии девочка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение. С целью улучшения трофологического статуса была выполнена постановка центрального венозного катетера, пациентка находилась на полном парентеральном питании. В ходе стационарного обследования были полностью исключены патология желудочно-кишечного тракта, объемные образования, почечно-канальцевый ацидоз, сахарный диабет. Состояние было расценено как нейрогенные рвоты. В отделении проводился подбор терапии,

получала дроперидол. На фоне терапии дроперидолом было отмечено снижение частоты приступов рвоты, однако в связи с возникшими нежелательными явлениями препарат был отменен. Рвота купировалась самостоятельно приблизительно через месяц, энтеральное питание было постепенно доведено до необходимого объема, и девочка была выписана из стационара под наблюдение невролога и психиатра.

К моменту повторного обращения к психиатру диагноз ГФ установлен не был. Девочка прошла обследование у невролога. В неврологическом статусе выявлено симметричное снижение коленных и ахилловых рефлексов. Ребенку был проведен видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна, во время записи бодрствования после пробуждения и при проведении функциональных проб зарегистрирована эпилептиформная активность в виде диффузных разрядов острых волн, комплексов «острая-медленная волна» с редуцированной морфологией, акцентом над центрально-теменно-височными отделами с обеих сторон, незначительным распространением на соседние отведения. Эпилептических приступов во время исследования зарегистрировано не было. Девочке был выставлен диагноз: резидуальная энцефалопатия, задержка психического развития.

Психическое состояние: на осмотре у психиатра девочка в контакт с врачом вступила не сразу, ребенку потребовалось более длительное время для адаптации в незнакомой обстановке. В беседе вела себя скованно, говорила тихо, на вопросы отвечала односложно, но по существу. Если девочка не понимала, о чем ее спрашивают или не знала ответ — умолкала, быстро замыкалась в себе при неуспешности, появлялись элементы негативизма. Мама пациентки отметила, что нарушения общения и негативизм усугубились после госпитализации в соматический стационар, после выписки некоторое время наблюдался элективный мутизм. В процессе осмотра и опроса выявились затруднения в понимании сложных речевых инструкций, выраженная медлительность при выполнении заданий, истощаемость при умственных нагрузках, отставание в развитии речи и речевого мышления, сниженный уровень представлений об окружающем, низкая мотивация к обучению, эмоционально-волевая незрелость. Интеллектуальное развитие ребенка соответствовало легкой интеллектуальной недостаточности. При расширенном психодиагностическом обследовании также была диагностирована интеллектуальная недостаточность легкой степени (по тесту Векслера ОИП = 59, ВИП = 61, НИП = 65), выраженные речевые нарушения, выраженные расстройства отдельных когнитивных процессов (память и внимание) по органическому типу.

За время пребывания ребенка в стационаре консультация генетика не проводилась, однако среди проведенных в период госпитализации лабораторных исследований был выполнен анализ крови на ТНЩФ, показатели активности которой были стабильно снижены (34,9 — 29,4 — 47,6 — 53,5 при норме от 69 до 325 Ед/л), тенденция к повышению активности ТНЩФ

прослеживалась после прекращения приступов рвот. Полученные результаты позволили включить девочку в программу скрининга ГФ, проводимого в Медико-генетическом научном центре им. академика Н.П. Бочкова (Москва). Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру был проведен полный анализ гена *ALPL* (RefSeq: NM_00478, OMIM: 171760, гипофосфатазия). Проанализированы все кодирующие экзоны гена и прилежащие интронные участки. В экзоне 7 обнаружен вариант с.667C > T (p.Arg223Trp) в гетерозиготном состоянии, описанный в международной базе мутаций человека HGMD как патогенный (CM980070). Второй патогенный вариант не выявлен.

После получения результатов девочка была осмотрена ревматологом. По совокупности клинических данных — задержка линейного роста (-2SDS), умственная отсталость, мышечная слабость, неловкость и неуклюжесть моторики, кифотические изменения осанки — был выставлен диагноз: гипофосфатазия, детская форма, аутосомно-доминантный тип наследования. Была назначена заместительная терапия асфотазой альфа (Стрензик). Уже после уточнения диагноза ребенок был осмотрен ортопедом, выявлен кифоз грудного отдела позвоночника 1 степени, рекомендовано наблюдение. Родителям, брату и старшей сестре пациентки было выполнено исследование уровня ТНЩФ, показатели находились в пределах нормативных значений, что позволяет предположить, что обнаруженный у пациентки патогенный вариант носит *de-novo* характер, однако секвенирование гена *ALPL* у родителей не проводилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на растущий объем клинической и научной информации о ГФ следует констатировать, что в большей части случаев имеет место запоздалая диагностика детских и взрослых форм заболевания. Объяснить это можно недостаточной осведомленностью врачей о данном заболевании и большой вариательностью проявлений мягких форм ГФ.

Среди основных клинических критериев детской формы ГФ в литературе выделяют следующие: отставание в росте и моторном развитии, нарушения походки (т.н. «утиная походка»), мышечная слабость, ограничение физической активности, боли в мышцах, преждевременное выпадение молочных зубов, частые переломы костей [4]. В некоторых работах также имеются указания на немотивированную рвоту 1–3 раза в месяц [4, 8, 9], и задержку психического и речевого развития у пациентов [10, 11]. По данным В.П. Иванова и соавт. [12] различная неврологическая симптоматика выявляется приблизительно у 25% детей с ГФ.

Один из механизмов развития неврологических симптомов при ГФ связан с невозможностью переноса витамина В₆ через мембраны клеток, так как для транспорта необходим процесс дефосфорилирования пиридоксальфосфата до пиридоксаля, осуществляемый

ТНЩФ. Внутри клетки пиридоксаль снова фосфорилируется до пиридоксальфосфата и участвует в качестве кофермента в процессе синтеза различных нейромедиаторов и биогенных аминов. В нервной ткани пиридоксальфосфат регулирует работу декарбоксилазы ароматических аминокислот, ароматической аминотрансферазы, трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты, глутаматдекарбоксилазы, фермента расщепления глицина, кинурениназы, кинуренинаминотрансферазы и L-серинрацемазы, влияя на метаболизм дофамина, серотонина, глутамата, глицина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), D-серина и таурина [13].

Другой механизм связан с влиянием ТНЩФ на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток в нервной ткани, а также на процессы миелинизации, роста аксонов и созревания синапсов [14].

В клинической и научной литературе среди неврологических симптомов ГФ основное внимание уделяется пиридоксин-зависимым судорогам, часто встречающимся при тяжелом течении инфантильной формы ГФ, патогенез которых связывают с дефицитом ГАМК. У описанной нами пациентки судороги не регистрировались, но имела место бессимптомная эпилептиформная активность, регистрируемая при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга. Другие часто встречающиеся неврологические проявления у детей — задержка психического и речевого развития, интеллектуальная недостаточность, синдром дефицита внимания и гиперактивности, нарушения слуха, внутричерепная гипертензия [11]. У взрослых неврологические и психопатологические симптомы могут быть стертыми и проявляться в виде утомляемости, головных болей, депрессии и тревоги [14].

В описанном нами случае среди всех проявлений болезни интеллектуальная недостаточность стала наиболее значимым симптомом, снижающим качество жизни и нарушающим адаптацию ребенка. Отклонения, связанные с нарушением минерализации костей, носили стертый характер — смена зубов происходила по возрасту, не было переломов. Имели место задержка роста и моторного развития, мышечная слабость и гипотония, однако выраженность данных проявлений не позволила специалистам заподозрить метаболические нарушения у ребенка, а в назначенных педиатром анализах не было исследования уровня ЩФ. В анамнезе не было данных о перинатальных факторах, которые могли бы привести к когнитивным нарушениям вследствие органического повреждения головного мозга. Беременность протекала без осложнений, девочка родилась первой из бихориальной двойни, путем операции планового кесарева сечения, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Брат-близнец здоров, рост, моторное и психическое развитие в пределах нормы. Также нет никаких указаний на отягощенную наследственность психоневрологическими расстройствами в семье. С другой стороны, исследования показали, что ТНЩФ принимает непосредственное участие в метаболизме нервной ткани, влияя на обмен нейромедиаторов [13],

а среди сопутствующих неврологических нарушений описаны задержка психического и речевого развития [10, 11].

Кроме интеллектуальных нарушений достаточно грозным, хоть и купируемым симптомом выступили циклические рвоты, приведя к серьезным соматическим проблемам и госпитализации. Патогенез немотивированных рвот при ГФ остается неясным. В одном из источников указывается, что возбудимость, снижение аппетита, рвоту, полидипсию, полиурию, обезвоживание и запоры при ГФ частично можно объяснить гиперкальциемией [9], однако в описанном нами случае у ребенка основные показатели фосфорно-кальциевого обмена были в пределах нормы. После начала заместительной ферментной терапии немотивированных рвот у девочки более не наблюдалось (катамнез 12 месяцев).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай ГФ интересен с точки зрения атипичного течения заболевания с преобладанием психоневрологических нарушений. В то же время накопленная информация свидетельствует, что более половины известных наследственных нарушений метаболизма затрагивают функционирование ЦНС и вызывают различной степени выраженности когнитивный дефицит. При этом более мягкие, стертые формы заболевания обычно сопровождаются хроническим, интермиттирующим течением и неспецифической неврологической симптоматикой с преобладанием когнитивного дефицита без выраженной метаболической декомпенсации.

Для правильной постановки диагноза представляется целесообразным повышение уровня информированности и настороженности неврологов и психиатров в отношении врожденных нарушений метаболизма, особенно у пациентов детского возраста, так как при правильном и своевременном лечении удастся остановить или частично компенсировать развитие когнитивных нарушений.

В описанном случае диагноз был заподозрен вследствие случайного выявления сниженных показателей ТНЩФ среди результатов обширного лабораторного обследования в соматическом стационаре, что также свидетельствует о необходимости лабораторного скрининга уровней ТНЩФ у детей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med*. 2021;10(23):5676. doi: 10.3390/jcm10235676
2. Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child (1911)*. 1948;75(6):822–831. doi: 10.1001/archpedi.1948.02030020840003
3. Reis FS, Lazaretti-Castro M. Hypophosphatasia: from birth to adulthood. *Arch Endocrinol*

- Metab.* 2023;67(5):e000626. doi: 10.20945/2359-3997000000626
4. Калинченко НЮ, Тюльпаков АН, Киреева АС, Черняк ИВ, Заболотских ТВ, Серга АП, Низовская ЕВ, Смолина ОИ, Батин ДА. Первый опыт фермент-заместительной терапии гипофосфатазии в России. *РМЖ.* 2016;18:1235–1240
Kalinchenko NYu, Tyulpakov AN, Kireeva AS, Chernyak IV, Zabolotskih TV, Serga AP, Nizovskaya EV, Smolina OI, Batin DA. The first experience of the enzyme replacement therapy for hypophosphatasia in Russia. *RMJ.* (In Russ.). 2016;18:1235–1240
 5. Farman MR, Rehder C, Malli T, Rockman-Greenberg C, Dahir K, Martos-Moreno GÁ, Linglart A, Ozono K, Seefried L, Del Angel G, Webersinke G, Barbazza F, John LK, Delana Mudiyansele SMA, Högl F, Nading EB, Huggins E, Rush ET, El-Gazzar A, Kishnani PS, Högl W. The Global ALPL gene variant classification project: Dedicated to deciphering variants. *Bone.* 2024;178:116947. doi: 10.1016/j.bone.2023.116947
 6. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, Cohn DH, Cormier-Daire V, Girisha KM, Hall C, Krakow D, Makitie O, Mundlos S, Nishimura G, Robertson SP, Savarirayan R, Sillence D, Simon M, Sutton VR, Warman ML, Superti-Furga A. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1164–1209. doi: 10.1002/ajmg.a.63132
 7. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Маргиева ТВ, Вашакмадзе НД, Вишнева ЕА, Селимзянова ЛР, Воскобоева ЕЮ, Захарова ЕЮ, Кузенкова ЛМ, Лобжанидзе ТВ, Михайлова ЛК, Полякова ОА, Михайлова СВ, Моисеев СВ, Подклетнова ТВ, Семечкина АН, Удалова ОВ, Витебская АВ, Кисельникова ЛП, Костик ММ. Современные подходы к ведению пациентов с гипофосфатазией. *Педиатрическая фармакология.* 2020;17(6):519–528. doi: 10.15690/pf.v17i6.2202
Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kucev SI, Margieva TV, Vashakmadze ND, Vishneva EA, Selimzyanova LR., Voskoboeva EYu, Zaharova EYu, Kuzenkova LM, Lobzhanidze TV, Mihajlova LK, Polyakova OA, Mihajlova SV, Moiseev SV, Podkletnova TV, Semechkina AN, Udalova OV, Vitebskaya AV, Kisel'nikova LP, Kostik MM. Current approaches in management of patients with hypophosphatasia. *Pediatric Pharmacology.* 2020;17(6):519–528. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v17i6.2202
 8. Бойков СА, Черняк ИЮ, Шатохина НС и др. Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(2):136–141. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141
Boykov SA, Chernyak IYu, Shatokhina NS et al. Hypophosphatasia in children. Three faces of one disease. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(2):136–141. (In Russ.). doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141
 9. Mornet E. Hypophosphatasia. Orphanet. *J Rare Dis.* 2007;2:40. doi: 10.1186/1750-1172-2-40
 10. Заболотских ТВ, Киреева АС, Медведева СВ, Герценбергер ЭК, Лир АВ, Низовская ЕВ. Опыт клинического ведения детей с инфантильной формой гипофосфатазии. *Доктор.Ру.* 2017;4(133):40–44. Zabolotskikh TV, Kireeva AS, Medvedeva SV, Gertsenberger EK, Lir AV, Nizovskaya EV. Clinical Experience with Infantile Hypophosphatasia. *Doctor.Ru.* 2017;4(133):40–44. (In Russ.).
 11. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem.* 2015;76:309–22. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_14
 12. Иванов ВП, Сатанин ЛА, Ким АВ, Кузенкова ЛМ, Маргиева ТВ, Попович СГ. Неврологические и нейрохирургические аспекты гипофосфатазии. *Педиатрическая фармакология.* 2018;15(3):249–254. doi: 10.15690/pf.v15i3.1905
Ivanov VP, Satanin LA, Kim AV, Kuzenkova LM, Margieva TV, Popovich SG. Neurological and Neurosurgical Aspects of Hypophosphatasia. *Pediatric Pharmacology.* 2018;15(3):249–254. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v15i3.1905
 13. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):629–646. doi: 10.1002/jimd
 14. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(3):95–105. doi: 10.1007/s11914-016-0309-0

Сведения об авторах

Дарья Андреевна Емелина, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение детской психиатрии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», Россия, Санкт-Петербург, Россия
dashaberkos@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

Игорь Владимирович Макаров, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения, отделение детской психиатрии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия
ppsy@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

Илья Владимирович Кравченко, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение детской психиатрии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия
bambrs@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0175-2453>

Рауф Фаикович Гасанов, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской психиатрии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

raufgasanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

Софья Николаевна Пчелина, доктор биологических наук, руководитель отделения, отделение молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

sopchelina@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7431-6014>

Екатерина Сергеевна Прохоренко, младший научный сотрудник, отделение детской психиатрии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», Россия, Санкт-Петербург, Россия

fabulakati@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3867-548X>

Information about the authors

Daria A. Emelina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBI “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology”, Saint Petersburg, Russia

dashaberkos@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

Igor V. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Child Psychiatry, FSBI “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology”, Saint Petersburg, Russia

ppsy@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

Ilya V. Kravchenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBI “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology”, Saint Petersburg, Russia

bambrs@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0175-2453>

Rauf F. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBI “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology”, Saint Petersburg, Russia

raufgasanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

Sofia N. Pchelina, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department, Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

sopchelina@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7431-6014>

Ekaterina S. Prokhorenko, Junior Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBI “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology”, Saint Petersburg, Russia

fabulakati@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3867-548X>

Вклад авторов

Емелина Д.А. — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редакторская подготовка;

Макаров И.В. — научное руководство;

Кравченко И.В. — поиск и анализ литературных источников;

Гасанов Р.Ф. — формулирование идеи, основной цели и задач исследования;

Пчелина С.Н. — консультирование;

Прохоренко Е.С. — помощь в подготовке черновика рукописи.

Authors' contribution

Daria A. Emelina — search and analysis of literary sources, writing of the manuscript draft, editorial preparation;

Igor V. Makarov — scientific supervision;

Ilya V. Kravchenko — searching and analysing literature sources;

Rauf F. Gasanov — formulating the idea, main aim and objectives of the research;

Sofia N. Pchelina — counselling on a pro bono basis;

Ekaterina S. Prokhorenko — assisting in the preparation of the draft manuscript.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 06.11.2024
Received 06.11.2024

Дата рецензирования 12.03.2025
Revised 12.03.2025

Дата принятия к публикации 24.03.2025
Accepted for publication 24.03.2025