

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АСФОТАЗЫ АЛЬФА У МОЛОДОГО ПАЦИЕНТА С ДЕТСКОЙ ФОРМОЙ ГИПОФОСФАТАЗИИ



© Н.Ю. Калинченко¹, О.О. Голоунина², Т.А. Гребенникова¹, Г.А. Мельниченко¹, А.Н. Тюльпаков¹, Ж.Е. Белая¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Гипофосфатазия – редкое наследственное метаболическое заболевание, проявляющееся дефектами минерализации костей скелета и зубов, системными осложнениями, приводящими к инвалидизации больных. В зависимости от возраста манифестации и тяжести симптомов различают шесть форм гипофосфатазии. Клиническая картина заболевания обусловлена накоплением пирофосфатов вследствие снижения ферментативной активности неспецифического тканевого изофермента щелочной фосфатазы. Единственной патогенетической терапией является пожизненная фермент-заместительная терапия асфотазой альфа. Применение данного препарата у пациентов с перинатальной, инфантильной и детской формами гипофосфатазии позволяет значительно улучшить качество жизни и общую выживаемость. Опыт использования рекомбинантной щелочной фосфатазы у взрослых в мире ограничен. В данной статье приведено описание клинического случая 18-летнего пациента с поздней диагностикой детской формы гипофосфатазии и поздним началом терапии патогенетическим генно-инженерным препаратом щелочной фосфатазы – асфотазой альфа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Гипофосфатазия; щелочная фосфатаза; неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы; асфотаза альфа

CLINICAL APPLICATION EXPERIENCE OF ASFOTASE ALFA FOR A YOUNG PATIENT WITH CHILDHOOD HYPOPHOSPHATASIA

© Natalia Yu. Kalinchenko¹, Olga O. Golounina², Tatiana A. Grebennikova¹, Galina A. Melnichenko¹, Anatoliy N. Tiulpakov¹, Zhanna E. Belaya¹

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Hypophosphatasia (HPP) is a rare hereditary metabolic disease characterized by defective bone and dental mineralization, systemic complications that lead to disability of patients. HPP is classified into six forms according to the age of onset and severity of its clinical picture. The disease is caused by a reduced activity of the tissue nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) and elevated concentrations of pyrophosphates. Asfotase alfa is the only pathogenetic enzyme replacement therapy with recombinant human bone-targeted TNSALP approved for treatment of patients with perinatal, infantile and juvenile-onset HPP. This treatment is associated with improved skeletal mineralization, respiratory function and overall survival in infants and young children with life-threatening hypophosphatasia. The world experience in application of recombinant alkaline phosphatase in adults is very limited. We present a clinical case that describes the first Russian experience in the use of asfotase alfa in an 18-year-old patient with late diagnosis of childhood-onset HPP.

KEYWORDS: Hypophosphatasia; alkaline phosphatase; tissue nonspecific alkaline phosphatase; asfotase alfa

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипофосфатазия – редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным или доминантным типом наследования, обусловленное мутациями в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы (tissue nonspecific alkaline phosphatase, TNSALP). Ген *ALPL*, состоящий из 12 экзонов, локализован на хромосоме 1 (1p36.1–34) [1]. На сегодняшний день описано более 388 мутаций в различных участках гена

ALPL [2], что объясняет широкий спектр клинических проявлений. Согласно оценочным данным, распространенность заболевания составляет 1:100 000 – 1:300 000 новорожденных [3].

В норме TNSALP гидролизует неорганический пирофосфат, пиридоксаль-5'-фосфат и фосфоэтанолламин – основные ингибиторы формирования кристаллов гидроксипатита. Снижение ферментативной активности TNSALP приводит к накоплению его внеклеточных субстратов [1], нарушая процессы минерализации костей



и образования кристаллов гидроксиапатита [4]. При гистоморфометрии наблюдается увеличение объема остеоида, содержащего большое количество неминерализованного костного матрикса без кристаллов гидроксиапатита, что приводит к рахиту и остеомаляции [1].

В зависимости от возраста манифестации заболевания могут наблюдаться аномалии костей, диагностированные внутриутробно, ранняя потеря зубов, низкий рост, краниосиностоз, рахитические изменения скелета, мышечная гипотония, витамин B6-зависимые судороги [1, 5].

Единственной патогенетической терапией гипофосфатазии является пожизненная ферментная заместительная терапия человеческой рекомбинантной TNSALP – асфотазой альфа [6, 7], одобренная в 2015 году Американским Агентством по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) для лечения перинатальной, инфантильной и детской форм гипофосфатазии в США [8, 9]. В том же году препарат был разрешен к применению в клинической практике в Канаде, Японии и Европе.

В литературе есть сообщения [10, 11] об успешном использовании асфотазы альфа у небольших групп взрослых пациентов.

В статье представлен первый клинический опыт применения генно-инженерного препарата щелочной фос-

фатазы – асфотазы альфа в России у молодого человека с 17 до 18 лет включительно с детской формой гипофосфатазии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент А. впервые обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 17 лет с жалобами на выраженную мышечную слабость, тремор рук и ног, ограничение физической активности, невозможность самостоятельного передвижения – ходил с помощью костылей. При осмотре отмечались килевидная деформация грудной клетки, выраженная варусная деформация бедер, вальгусная деформация коленных суставов и голеней, плосковальгусная установка стоп, кифоз поясничного отдела позвоночника (Рис. 1). Рост 152 см, вес 65 кг, ИМТ = 28,1 кг/м².

Из анамнеза известно, что на втором году жизни появилась деформация грудной клетки, отмечалась «утиная походка» при хождении за руки, задержка моторного развития – самостоятельно не ходил до 2,5 лет. Состояние было расценено как витамин D-зависимый рахит, получал медикаментозную терапию активными метаболитами витамина D, что приводило к ухудшению состояния. В возрасте трех лет перенес перелом костей левой голени, в 5 лет – перелом крестца.



Рис. 1. Внешний вид пациента с гипофосфатазией.

Примечание: килевидная деформация грудной клетки, варусная деформация бедер, плосковальгусная установка стоп.

При обследовании в возрасте 15 лет: вальгусная деформация нижних конечностей, снижение уровня 25(ОН) D до 11,1 нг/мл (норма >30), ЩФ – до 20 Ед/л (норма 40–390), фосфора – до 0,77 ммоль/л (норма 0,95–1,65) на фоне нормальных показателей кальция и незначительном снижении паратгормона. Отмечал боли в ногах и мышечную слабость, неоднократные вывихи голеностопных суставов. Сочетание рахитических изменений структуры костей и низкого уровня ЩФ послужили основанием для постановки диагноза гипофосфатазия.

При поступлении в стационар показатели фосфорно-кальциевого обмена в пределах референсных значений, активность ЩФ снижена до 18 Ед/л. При рентгенологическом исследовании коленных и голеностопных суставов определялись множественные участки разрежения костной ткани и остеосклероза, сужения суставных щелей, признаки хондрокальциноза. Молекулярно-генетический анализ выявил наличие компаундной гетерозиготной мутации в гене *ALPL* с.302A>G/с.571G>A, что подтвердило диагноз гипофосфатазия. Обе мутации описаны ранее.

Учитывая выраженную задержку роста (SDS -3,24), наличие костных деформаций, ограничение движений (боли в ногах и быстрая утомляемость при ходьбе, передвижение с опорой на костыли), тремор в покое и после физических нагрузок пациенту показана терапия асфотазой альфа. Поскольку препарат не зарегистрирован в России, отец ребенка дал письменное согласие на лечение исследуемым препаратом. Первая инъекция была выполнена в 17,9 лет (23.07.2018).

Через 5 месяцев терапии асфотазой альфа в дозе 70 мг/сут отмечена значимая положительная динамика: снижение тремора мышц во время ходьбы, повышение толерантности к физическим нагрузкам, возможность самостоятельного передвижения без костылей на расстояние 86 метров по результатам теста с 6-минутной ходьбой. Учитывая, что до лечения передвижение пациента было

возможно исключительно с опорой на костыли, эффективность терапии оценивалась по увеличению расстояния, которое пациент может проходить самостоятельно.

При исследовании состояния костной системы выявлено повышение маркеров костного ремоделирования: остеокальцин – 92,38 нг/мл (норма 24–70), С-концевой телопептид коллагена I типа – 1,39 нг/мл (норма 0,01–0,7). По результатам мультиспиральной компьютерной томографии грудного и поясничного отделов позвоночника отмечается выраженная кифосколиотическая деформация с прилежанием ребер к перикарду правого предсердия (Рис. 2).

С целью компенсации недостаточности витамина D в стационаре проводилась терапия препаратом нативного витамина D – колекальциферолом в суммарной насыщающей дозе 200 000 МЕ. В дальнейшем для поддержания оптимального уровня витамина D был рекомендован прием колекальциферола по 10 000 МЕ/нед.

На момент последнего наблюдения, через 6 месяцев после инициации терапии, пациент продолжает лечение асфотазой альфа в дозе 70 мг/сут 3 раза в неделю. На фоне проводимой терапии субъективно ощущает появление мышечной силы, желание двигаться, полностью исчез тремор рук и ног, самостоятельно может пройти 100 метров без опоры на костыли. Содержание ЩФ в крови – 8864 Ед/л, что свидетельствует о комплаентности пациента и эффективности проводимой терапии. Единственным осложнением проводимой терапии является местная реакция в виде гиперемии в местах инъекций препарата (Рис. 3). Данное осложнение является распространенным и, по данным литературы, встречается более чем у 90% пациентов, получающих лечение.

Рекомендовано продолжить терапию генно-инженерным препаратом щелочной фосфатазы (асфотаза альфа 70 мг/сут 3 раза в неделю) и нативным витамином D (колекальциферол 10 000 МЕ/нед) под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена 1 раз в 3 месяца.



Рис. 2. МСКТ грудного и поясничного отделов позвоночника.

Описание: выраженная кифосколиотическая деформация с прилежанием ребер к перикарду правого предсердия.



Рис. 3. Реакции в местах подкожных инъекций асфотазы альфа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипофосфатазия – редкое наследственное прогрессирующее рахитоподобное заболевание, впервые описанное в 1934 году В. Chown у сибсов, умерших от патологии, названной тогда «ренальным рахит» [12]. В 1948 году канадский педиатр John C. Rathbun сообщил о трехлетнем пациенте с переломами костей, выраженным отставанием в росте, судорожным синдромом и резко сниженным уровнем щелочной фосфатазы в крови [13].

До недавнего времени единственно возможным методом лечения гипофосфатазии оставалась симптоматическая терапия. Попытки использования внутривенных инфузий плазмы, богатой растворимой ЩФ, от пациентов с болезнью Педжета, не приносили желаемого результата [14]. Трансплантация аллогенных мезенхимальных стromальных клеток костного мозга также оказалась малоэффективной [14, 15]. В 2008 году был создан качественно новый препарат с лабораторным кодом ENB-0040, Asfotase Alfa, зарегистрированный в октябре 2015 года в США [8]. На основании успешных доклинических испытаний у мышей *Alpl* - / - [16, 17] были проведены клинические исследования на людях. На сегодняшний день асфотаз альфа одобрена во многих странах для лечения гипофосфатазии.

Асфотаз альфа – рекомбинантная молекула с Fc-доменом IgG1 и карбокситерминальным дека-аспаратным участком, имеющая высокое сродство к кристаллам гидроксиапатита [17]. Терапевтическое действие реализуется через гидролиз неорганического пирофосфата, снижение накопления внеклеточных субстратов TNSALP, что улучшает минерализацию скелета.

Эффективность и безопасность использования препарата оценивалась в проспективных открытых многоцентровых клинических исследованиях (NCT00952484, NCT01203826) у больных с перинатальной, инфантильной и детской формами гипофосфатазии [19]. По мере накопления результатов клинических исследований было показано значительное улучшение минерализации, гистологической структуры костной ткани, увеличение общей выживаемости пациентов на фоне лечения асфотазой альфа [19, 20].

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие об эффективности фермент-заместительной терапии TNSALP у подростков и взрослых пациентов с гипофосфатазией [10, 21]. Результаты пятилетних наблюдений в рамках многоцентрового рандомизированного открытого исследования II фазы (NCT01163149) 19 больных, средний возраст которых составил 55 лет (13–66 лет), указывают на значительную положительную динамику в отношении показателей минерализации кости, снижения внеклеточных субстратов TNSALP, улучшения двигательной активности и качества жизни пациентов, уменьшения болевого синдрома при применении препарата в дозах 0,3 мг/кг/сут или 0,5 мг/кг/сут с последующим увеличением до 1 мг/кг/сут подкожно 6 раз в неделю. Наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции в местах введения препарата, включая эритему, боль, отек и зуд, не требующие прерывать лечение.

В России асфотаз альфа впервые была применена в 2015 году при лечении двух пациентов с инфантильной и детской формами гипофосфатазии в возрасте 6 месяцев и 7 лет соответственно [23], однако не было сообщений об использовании препарата у взрослых пациентов с детской формой в нашей стране. В представленном нами клиническом случае, учитывая развитие многообразных осложнений данного заболевания, прогрессирующую инвалидизацию пациента, повышенный риск смертности по отношению к общей популяции, консилиумом и Врачебной комиссией ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России было принято решение о терапии генно-инженерным препаратом щелочной фосфатазы. На фоне непрерывного лечения асфотазой альфа в течение шести месяцев отмечен стойкий положительный эффект – объективное клиническое улучшение, повышение качества жизни пациента, достижение адекватного контроля над заболеванием. За весь период наблюдения значимых побочных действий, кроме местных реакций, не наблюдалось.

Принимая во внимание отсутствие в Российской Федерации опыта лечения взрослых пациентов асфотазой альфа, необходимо дальнейшее регулярное медицинское наблюдение и контроль биохимических показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай наглядно демонстрирует тяжесть течения заболевания при отсутствии своевременной диагностики и коррекции нарушений. На основании данных зарубежной литературы [24], несмотря на небольшое количество исследований, была инициирована терапия человеческой рекомбинантной TNSALP – асфотазой альфа, незарегистрированной в нашей стране. Настоящий клинический случай демонстрирует эффективность инициации терапии асфотазой альфа даже в случае позднего установления диагноза. На фоне лечения уже через 5 месяцев у пациента в 18-летнем возрасте наблюдалось уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности и уменьшение тремора, что не сопровождалось какими-либо нежелательными явлениями за исключением покраснения в месте инъекций и положительный эффект от лечения сохранялся в течение еще последующих 3 месяцев наблюдения. Тем не менее, необходимо проведение дальнейших исследований, результаты которых позволили бы подтвердить эффективность и безопасность длительного применения фермент-заместительной терапии TNSALP у больных с гипофосфатазией всех возрастных диапазонов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Остеопороз и остеопатии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(4):233–246. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.14>
- Sesep.uvsq.fr/03 [Internet]. Mornet E. The tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutations database. Accessed date: 10 February 2019. Available from: http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php. 2019.
- Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J. Rare Dis*. 2007;2(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-40>
- Addison WN, Azari F, Sørensen ES, et al. Pyrophosphate Inhibits Mineralization of Osteoblast Cultures by Binding to Mineral, Up-regulating Osteopontin, and Inhibiting Alkaline Phosphatase Activity. *J. Biol. Chem*. 2007;282(21):15872–15883. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M701116200>
- Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2016;777. doi: <https://doi.org/10.2147/tcrm.s87956>
- Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *N. Engl. J. Med*. 2012;366(10):904–913. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106173>
- Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J. Clin. Endocr. Metab*. 2016;101(1):334–342. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3462>
- Alexion.com [Internet]. FDA Approves Strensiq™ (asfotase alfa) for Treatment of Patients with Perinatal-, Infantile- and Juvenile-Onset Hypophosphatasia (HPP). Available from: https://alexion.com/Documents/Strensiq_USPI.
- Scott LJ. Asfotase Alfa in Perinatal/Infantile-Onset and Juvenile-Onset Hypophosphatasia: A Guide to Its Use in the USA. *Biodrugs*. 2016;30(1):41–48. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0161-x>
- Remde H, Cooper MS, Quinkler M. Successful Asfotase Alfa Treatment in an Adult Dialysis Patient With Childhood-Onset Hypophosphatasia. *Journal of the Endocrine Society*. 2017;1(9):1188–1193. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00307>
- Freitas TQ, Franco AS, Pereira RMR. Improvement of bone microarchitecture parameters after 12 months of treatment with asfotase alfa in adult patient with hypophosphatasia. *Medicine*. 2018;97(48):e13210. doi: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013210>
- Macfarlane JD, Kroon HM, van der Harten JJ. Phenotypically dissimilar hypophosphatasia in two sibships. *Am. J. Med. Genet*. 1992;42(1):117–121. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320420124>
- Rathbun JC. «Hypophosphatasia». *Am. J. Dis. Child*. 1948;75(6):822. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1948.02030020840003>
- Whyte MP, Valdes R, Ryan LM, McAlister WH. Infantile hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy by intravenous infusion of alkaline phosphatase-rich plasma from patients with Paget bone disease. *The Journal of Pediatrics*. 1982;101(3):379–386. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80061-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80061-9)
- Whyte MP, Kurtzberg J, McAlister WH, et al. Marrow Cell Transplantation for Infantile Hypophosphatasia. *J. Bone Miner. Res*. 2003;18(4):624–636. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.4.624>
- Tadokoro M, Kanai R, Taketani T, et al. New Bone Formation by Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in a Patient with Perinatal Hypophosphatasia. *The Journal of Pediatrics*. 2009;154(6):924–930. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.12.021>
- Millán JL, Narisawa S, Lemire I, et al. Enzyme Replacement Therapy for Murine Hypophosphatasia. *J. Bone Miner. Res*. 2007;23(6):777–787. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.071213>
- Yadav MC, Lemire I, Leonard P, et al. Dose response of bone-targeted enzyme replacement for murine hypophosphatasia. *Bone*. 2011;49(2):250–256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.03.770>
- Bowden SA, Foster BL. Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther*. 2018;Volume 12:3147–3161. doi: <https://doi.org/10.2147/dddt.s154922>
- Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight*. 2016;1(9). doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.85971>
- Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, 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: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30307-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30307-3)
- Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone*. 2019;121:149–162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.12.011>
- Калинченко Н.Ю., Тюльпачов А.Н., Киреева А.С. и др. Первый опыт фермент-заместительной терапии гипофосфатазии в России. — 2016. — Т. 18. — С. 1235—1240. [Kalinchenko NYu, Tyulpakov AN, Kireeva AS, et al. The first experience of the enzyme replacement therapy for hypophosphatasia in Russia. *RMJ*. 2016;18:1235–1240. (In Russ.)]
- Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations. *J. Bone Miner. Res*. 2017;32(10):1977–1980. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3226>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [**Nataliya Y. Kalinchenko**, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

***Голоунина Ольга Олеговна** [**Olga O. Golounina**, Student, Medical faculty]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 [address: 8 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; тел.: +79104041563;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; eLibrary SPIN: 7793-2123; e-mail: olga.golounina@mail.ru

Гребенникова Татьяна Алексеевна к.м.н. [**Tatiana A. Grebennikova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: +79854831694;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; email: grebennikova@hotmail.com

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., проф., акад. РАН [**Galina A. Melnichenko**, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Тюльпак Анатолій Николаевич, д.м.н. [**Anatoly N. Tiulpakov**, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [**Zhanna E. Belaya**, MD, PhD]; email: jannabelaya@gmail.com;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 10.03.2019. Одобрена к публикации: 29.03.2019.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Калинченко Н.Ю., Голоунина О.О., Гребенникова Т.А., и др. Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии // Остеопороз и остеопатии. — 2019. — Т. 22. — №1. — С.24-29.

doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinchenko NY, Golounina OO, Grebennikova TA, et al. Clinical application experience of asfotase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(1):24-29. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>