

**Эндокринная орфанетика:
достижения и перспективы**

К.М. Рамазанова, А.В. Витебская

ФАГОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

КОРРЕЛЯЦИЯ ГЕНОТИП/ФЕНОТИП У 10 ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ALPL

ВВЕДЕНИЕ. Гипофосфатазия (ГФФ) – это наследственное орфанное заболевание, характеризующееся нарушением минерализации костей, обусловленное низкой активностью ткане-неспецифической щелочной фосфатазы (TNSALP), наследуемо аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно. Изофермент кодируется геном ALPL, локализующимся на хромосоме 1p36.12. По данным различных источников распространенность заболевания составляет 1/10000-1/90000 новорожденных. В настоящее время известно более 440 мутаций, наследуемых аутосомно-рецессивно, так и аутосомно-доминантно. 70% из существующих составляют миссенс-мутации. Разнообразие мутаций обосновывает чрезвычайно широкий диапазон тяжести заболевания и клинических проявлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. (10 пациентов были разделены на 2 группы: 1) 7 пациентов (3 мальчика, 4 девочки): средний возраст на момент диагностики 8 лет [5.5; 10.0] (2 из них сибсы), с вариантами, описанными ранее как патогенные (с.571G>A, с.1130C>T), с противоречивыми данными об уровне патогенности (с.205G>A, с.331_332insCCGGCA, с.1171del) и вероятно доброкачественным вариантом (с.455G>A); 2) 3 пациента (2 мальчика, 1 девочка): средний возраст на момент диагностики – 4,0 года [3.5; 4.0], с вариантами в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.340G>A и с.571G>A (2 миссенс-мутации), с.571G>A и с.144_148dup (миссенс-мутация и дупликация), с.571G>A и с.1171del (миссенс-мутация и делеция).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех пациентов поводом для молекулярно-генетической диагностики было снижение щелочной фосфатазы (ЩФ). Средний уровень ЩФ во 2-ой группе – 50 Ед/л [49; 69,5] был статистически значимо ниже ($p < 0.001$), чем в 1-й группе – 99 Ед/л [84; 107]. В 1-й группе у 3-х пациентов (с.205G>A, с.571G>A) не было клинических проявлений ГФФ, у 1 пациентки (с.455G>A) была задержка роста (диагностирован гипопитуитаризм), у 1 пациентки (с.1130C>T) – жалобы на боли в нижних конечностях (аналогичная мутация у отца, клинические проявления ГФФ отсутствуют, в анамнезе 1 перелом), у 1 пациента (с.331_332insCCGGCA) – повышенная подвижность зубов (аналогичная мутация у матери, клинические проявления ГФФ отсутствуют), у 1 пациента (с.1171del) – варусная установка голени по данным рентгенографии трубчатых костей (аналогичная мутация у отца, клинические проявления ГФФ отсутствуют). Во 2-ой группе – у всех пациентов отмечались жалобы, характерные для течения ГФФ (задержка роста, деформация скелета, нарушение походки, раннее выпадение зубов, типичные рентгенологические изменения и т.п.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с компаунд-гетерозиготными мутациями в гене ALPL по сравнению с пациентами с гетерозиготными мутациями выявлялись более низкие значения ЩФ. Среди пациентов с гетерозиготными мутациями клинические проявления, которые могли бы быть связаны с ГФФ, наблюдались у пациентов с вариантами с.1130C>T, с.1171del (вероятно патогенный) и с.331_332insCCGGCA (данные о патогенности противоречивы). У пациентов с вариантами с.571G>A (ранее описан как патогенный), с.205G>A (противоречивые данные о патогенности), с.455G>A (вероятно доброкачественный) клинические проявления ГФФ на момент диагностики отсутствовали.

КОНТАКТЫ. Рамазанова Ксения Михайловна, клинический ординатор, korneva1997@icloud.com; Витебская Алиса Витальевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней КИДЗ, dr.vitebskaya@gmail.com