

# Опыт ретроспективной диагностики гипофосфатазии у детей

И.Б. Соснина<sup>1</sup>, М.Б. Сукчев, д.м.н. Т.М. Ивашикина<sup>1</sup>, Е.В. Снегова<sup>1</sup>, В.П. Пашкова<sup>1</sup>,  
О.А. Клименкова<sup>1</sup>, к.м.н. Т.М. Первунина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) – редкое наследственное жизнеугрожающее заболевание, вызванное недостаточностью фермента тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ), кодируемой геном *ALPL*, сопровождающееся характерной клинической картиной и низким уровнем активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Частота встречаемости ГФФ варьирует в различных странах, и для российской популяции оценивается как 1:100 000. Наиболее частыми клиническими проявлениями ГФФ в детском возрасте являются задержка роста, нарушение минерализации костей, рахитоподобные деформации скелета, низкий мышечный тонус, утомляемость при физической нагрузке, болевой синдром в виде миалгии и оссалгии, повторные переломы костей, выпадение зубов, дыхательные расстройства, пиридоксин-зависимые судороги, гиперкальциемия, нефрокальциноз. Полиорганный характер поражения и выраженные метаболические расстройства приводят в некоторых случаях к тяжелейшим жизнеугрожающим состояниям. Смертность при ГФФ с ранним дебютом составляет от 50 до 100%.

В настоящей работе представлен результат ретроспективного исследования для идентификации пациентов с редким заболеванием ГФФ. Для исследования был разработан диагностический алгоритм, учитывающий современные референтные значения активности ТНЩФ для детей, скрининг базы тестов и анализ клинических симптомов. В результате проведенной работы обнаружены 3 пациента с ГФФ, у которых заболевание подтверждено генетически.

Приведенный алгоритм может быть использован для эффективной диагностики ГФФ в других лечебных учреждениях без дополнительных финансовых затрат.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, ГФФ, тканенеспецифическая щелочная фосфатаза, рахитоподобные состояния, скелет, детский возраст, диагностика, скелетные деформации, низкорослость, генетическая диагностика, *ALPL*.

**Для цитирования:** Соснина И.Б., Сукчев М.Б., Ивашикина Т.М. и др. Опыт ретроспективной диагностики гипофосфатазии у детей // РМЖ. 2016. № 26. С. 1778–1781.

## ABSTRACT

### Retrospective diagnostics of hypophosphatasia in children

Sosnina I.B.<sup>1</sup>, Sukcheev M.B., Ivashikina T.M.<sup>1</sup>, Snegova E.V.<sup>1</sup>, Pashkova V.P.<sup>1</sup>, Klimenkova O.A.<sup>1</sup>, Pervunina T.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Consultative Diagnostic Center for Children, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Hypophosphatasia is a rare inherited life-threatening condition resulting from the deficiency of tissue-specific alkaline phosphatase (AP) encoded by *APL* gene. This disorder with specific clinical manifestations is characterized by low serum activity of AP. The occurrence of hypophosphatasia varies among the countries, its estimated rate in Russia is 1 per 100,000 population. The most common symptoms of hypophosphatasia in children are defective bone mineralization, rachitic skeletal deformations, low muscle tonus, fatigue after physical activity, pains (myalgia, ossalgia), recurrent bone fractures, losing teeth, respiratory disorders, pyridoxine-dependent seizures, hypocalcaemia, and nephrocalcinosis. Multiple organ dysfunction and severe metabolic disorders lead to life-threatening conditions. Early hypophosphatasia mortality is 50-100%.

The publication addresses the outcomes of retrospective study on the identification of patients with this rare disease. Diagnostic algorithm considers current reference values of tissue-nonspecific AP activity in children and includes test database screening and clinical symptom assessment. As a result, three patients with genetically verified hypophosphatasia were identified. This algorithm can be used for precise cost-effective diagnosis of hypophosphatasia in other clinics.

**Key words:** hypophosphatasia, HPP, tissue-nonspecific alkaline phosphatase, rickets like conditions, skeleton, children, diagnostics, skeletal deformations, stunting, genetic diagnostics, *ALPL*.

**For citation:** Sosnina I.B., Sukcheev M.B., Ivashikina T.M. et al. Retrospective diagnostics of hypophosphatasia in children // RMJ. 2016. № 26. P. 1778–1781.

## Введение

Тканенеспецифическая щелочная фосфатаза (ТНЩФ) – это фермент из группы гликопротеинов, катализирующих гидролиз фосфодиэфирной связи с высвобождением неорганического фосфата [1]. ТНЩФ экспрессируется на поверхности клеток и представлена в различных органах и тка-

нях человека, включая костную ткань, печень и почки. Сниженная активность ТНЩФ приводит к широкому спектру клинических проявлений.

ГФФ – это редкое наследственное жизнеугрожающее заболевание, при котором активность ТНЩФ снижена. ГФФ вызвана нарушением функции гена *ALPL*, кодирующего

ТНЩФ, что приводит к ее недостаточности [2]. В норме ТНЩФ регулирует обмен неорганического пирофосфата (НПФ) и поступление витамина В<sub>6</sub> в нервные клетки [1].

При ГФФ НПФ не разрушается, его концентрация увеличивается, и прекращается рост кристаллов гидроксиапатита [3–5], что вызывает нарушения в формировании костной ткани и скелетные деформации [1, 6]. В то же время НПФ в повышенной концентрации образует связи с ионами кальция с формированием кристаллов пирофосфата кальция, который может накапливаться в почках (вызывает нефрокальциноз) или суставах (вызывает боли в суставах и развитие кристаллического артрита и псевдоподагры) [7].

Важной функцией ТНЩФ в работе нервной системе является регулирование поступления витамина В<sub>6</sub> в ткани головного мозга. ТНЩФ отщепляет фосфат от пиридоксаль-5-фосфата (П5Ф, форма витамина В<sub>6</sub>) с образованием пиридоксаля, который способен проникать через клеточные мембраны в ЦНС, где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу с образованием П5Ф. П5Ф выступает кофактором нейротрансмиттеров (серотонина, допамина, гамма-аминомасляной кислоты и др.), а его дефицит в ЦНС при ГФФ выражается в виде судорог, которые купируются введением витамина В<sub>6</sub> [8, 9]. Наличие судорог при ГФФ служит прогностическим признаком высокой вероятности летального исхода [10]. Кроме того, аномалии формирования костей грудной клетки становятся одной из причин гипоплазии легких, что может приводить к дыхательной недостаточности у пациентов с ГФФ [11].

Тяжелые формы ГФФ чаще всего вызваны наличием гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *ALPL* (OMIM 171760) [12]. ТНЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, поэтому некоторые гетерозиготные мутации могут приводить к доминантно-негативному эффекту со снижением активности гомодимерной молекулы фермента [13, 14]. Мутация даже в одном аллеле может приводить к развитию ГФФ [15]. Носители одинаковой мутации в семье могут иметь различные степени проявления ГФФ, что указывает на наличие модулирующих факторов, участвующих в метаболизме фосфатов. В некоторых случаях ГФФ мутации в гене *ALPL* не удается обнаружить стандартными методами генетической диагностики [16], поэтому для постановки диагноза ведущими критериями являются клинические признаки ГФФ и сниженная активность ТНЩФ (ниже нижней границы нормы для данного возраста и пола) [17–20].

### Клинические формы ГФФ

В зависимости от возраста, в котором появляются первые симптомы, ГФФ условно разделяют на несколько форм [21–23]. Перинатальная форма (иногда называемая перинатальной летальной формой ГФФ) диагностируется при беременности на УЗИ или сразу после рождения. При инфантильной форме ГФФ первые симптомы заболевания обнаруживаются в первые 6 мес. жизни. Для таких пациентов характерна дыхательная недостаточность, судороги, обусловленные дефицитом витамина В<sub>6</sub>, скелетные деформации, переломы (иногда полученные внутриутробно) и отставание в развитии [21]. При биохимическом обследовании у пациентов с перинатальной и инфантильной формами ГФФ обнаруживается гиперкальциемия, которая может приводить к развитию нефрокальциноза [22]. Неправильное формирование костей черепа приводит к краниосиностозу и повышению внутричерепного давления, что может потребовать нейрохирургического лечения [16].

Если признаки ГФФ проявились после 6 мес. жизни, такую форму заболевания принято называть детской формой. Для нее наиболее характерны задержка роста и моторного развития, дефицит массы тела, рахитоподобные изменения, скелетные деформации, ранняя потеря зубов с интактными корнями (в среднем до 5 лет). Кроме того, пациенты с детской формой ГФФ подвержены риску частых переломов костей [21, 22].

Для взрослой формы ГФФ характерен широкий спектр проявлений: остеопорозные изменения скелета, «утиная походка», боли в мышцах, частые плохо заживающие переломы, отложения кристаллов в суставах [21, 22, 24, 25].

Единственным клиническим проявлением одонтогипофосфатазии является раннее выпадение зубов с интактным корнем [21, 22, 26].

Данные о распространенности заболевания различаются в разных странах, но предполагаемая средняя распространенность тяжелых форм ГФФ примерно 3,3 случая на 1 млн новорожденных. Рассчитанный уровень заболеваемости средними формами ГФФ 1:6000 [12]. В России ожидаемая распространенность 1:100 000 [27].

### Ретроспективная диагностика ГФФ

В настоящее время известно около 7000 редких заболеваний, которые поражают примерно 5% человеческой популяции [28, 29]. По статистике, пациент с редким заболеванием получает правильный диагноз в среднем через 5 лет после наступления первых симптомов [29] и после консультаций примерно у 7 врачей разных специальностей [30]. В то же время около 30% пациентов с редкими заболеваниями умирают, не достигнув 5-летнего возраста. Поэтому своевременная диагностика редких заболеваний критически необходима для начала адекватного ведения пациентов. При ГФФ с ранним наступлением первых симптомов 73% умирают в течение первых 5 лет жизни [28], а пациенты с детской формой ГФФ подвержены риску инвалидизации в последующие годы [22, 31, 32]. Кроме того, терапия ГФФ при неправильной диагностике может приводить к дополнительному ухудшению состояния пациентов [33, 34]. Разнообразие клинических проявлений ГФФ, а также распространенный во врачебной практике недостаток внимания к пониженной активности ТНЩФ и отсутствие установленных педиатрических норм активности ТНЩФ ведут к значительной гиподиагностике ГФФ в РФ [20].

Чтобы провести ретроспективную диагностику ГФФ среди пациентов детского возраста, в Консультативно-ди-

**Таблица 1. Референтные значения активности ТНЩФ (прибор Roche Cobas) (32)**

Возраст	Щелочная фосфатаза, Ед./л			
	Референтный диапазон для женщин		Референтный диапазон для мужчин	
	Нижняя граница	Верхняя граница	Нижняя граница	Верхняя граница
От 0 до 14 дней	83	248	83	248
От 15 дней до <1 года	122	469	122	469
От 1 до <10 лет	142	335	142	335
От 10 до <13 лет	129	417	129	417
От 13 до <15 лет	57	254	116	468
От 15 до <17 лет	50	117	82	331
От 17 до <19 лет	45	87	55	149

агностическом центре для детей (КДЦД) (Санкт-Петербург) были установлены педиатрические референтные значения активности ТНЩФ, которые значительно зависят от возраста. Значения активности ТНЩФ взяты из международного исследования CALIPER [32], в котором были установлены референтные значения нескольких десятков биохимических маркеров в зависимости от возраста, а также из клинических рекомендаций по диагностике ГФФ, разработанных в РФ (табл. 1) [20].

**Алгоритм ретроспективной диагностики**

В КДЦД проведен ретроспективный анализ лабораторных данных пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, обратившихся к специалистам центра в 2015 г. (около 560 тыс. тестов) (рис. 1). Было отобрано для исследования 280 амбулаторных карт пациентов, имеющих показатели ТНЩФ ниже установленных возрастных значений. С целью определения необходимости дальнейшего генетического тестирования было проведено сопоставление жалоб, клинической картины и лабораторных данных пациентов с клиническими критериями гипофосфатазии. В результате выборки выявлено 9 случаев с наличием в клинической картине характерных для гипофосфатазии симптомов в виде задержки роста, костных деформаций, болей в ногах. Все 9 пациентов были приглашены на осмотр для оценки клинической картины и решения вопроса о целесообразности проведения исследования на наличие мутации в гене *ALPL*. Из приглашенных явились на осмотр 6 пациентов. Пациенты и их родители, проинформированные о цели исследования, выразили добровольное согласие на участие в исследовании. Произведен забор венозной крови в пробирку с ЭДТА для направления на генетическую диагностику. У 2-х пациентов выявлены патогенные мутации в гене *ALPL* и поставлен диагноз «гипофосфатазия». Диагноз подтвержден повторными независимыми исследованиями в лабораториях, осуществивших также генетическое тестирование родителей пациентов.

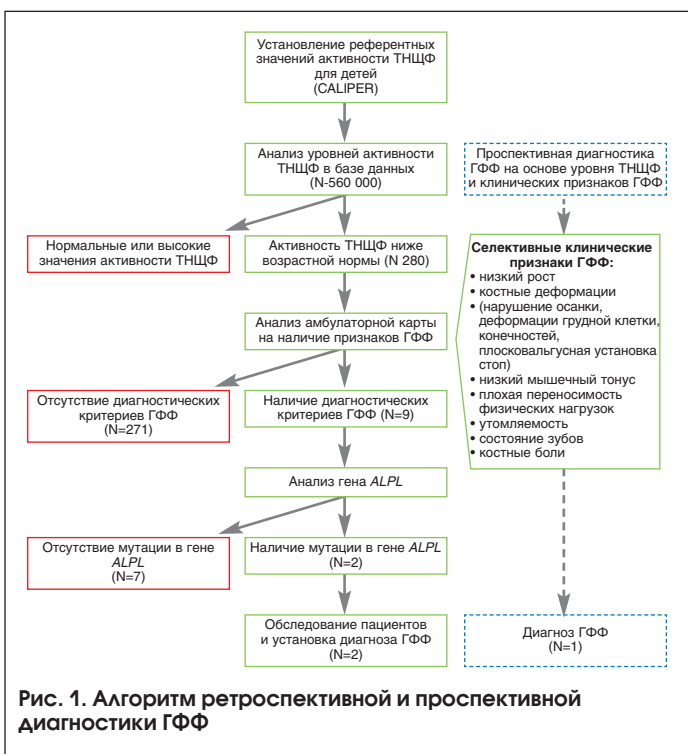


Рис. 1. Алгоритм ретроспективной и проспективной диагностики ГФФ

Предварительный анализ тестов с низкой активностью ТНЩФ показал, что примерно в 2/3 случаев это были пациенты гастроэнтерологического профиля с различными заболеваниями ЖКТ (целиакия, лактазная недостаточность и другие ферментопатии, реконвалесценты перенесенных кишечных инфекций) и примерно в 1/3 случаев – пациенты эндокринологического профиля (в основном с диагнозом «гипотиреоз»).

Установка педиатрических референтных значений ТНЩФ позволила диагностировать также одного пациента с ГФФ проспективно в течение 2016 г. Диагноз ГФФ подтвержден при помощи генетического исследования гена *ALPL*, где была найдена патогенная мутация (с. 571G>A, р. E191K), ранее описанная в литературе как патогенная (см. рис. 1) [33].

**Описание клинических случаев ГФФ**

**Клинический случай № 1**

**Пациент Г.П., 2009 г.р.**, обратился с жалобами на задержку роста с 5 лет. Анамнез жизни: роды 2-е, на 36-й неделе (5-я беременность, токсикоз 2-й половины, гестоз, резус-отрицательная мать, носитель HCV), вес при рождении – 2850 г, рост – 51 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. При рождении установлен диагноз: внутриутробная гипотрофия, перинатальная энцефалопатия, внутриутробная инфекция. В семейном анамнезе обнаружен низкий рост у бабушек по линии отца и матери (150 см), рост отца – 171 см, матери – 161 см. Пациент проконсультирован эндокринологом в 6 лет. Данные пациента при осмотре: рост – 105 см (отставание на 7 см), вес – 14,8 кг (дефицит массы тела – 13,4%). По данным рентгенограммы кистей рук: развитие скелета соответствует 3-м годам, турецкое седло – без патологии. УЗИ органов брюшной полости: уплотнение стенок желчного пузыря. УЗИ щитовидной железы: без патологии, объем железы – 2,3 см<sup>3</sup> (соответствует норме). Эндокринологом диагностированы первичный субклинический идиопатический гипотиреоз и низкорослость. Обследование по гастроэнтерологическому профилю позволило исключить паразитозы, хроническую кишечную инфекцию. В гемограмме обнаружен сниженный уровень половых гормонов.

Тестирование крови на гипофосфатазию выявило снижение уровня щелочной фосфатазы до 88 Ед/л (возрастная норма 142–335 Ед/л). В результате генетического обследования пациента выявлен дефект гена *ALPL*, аутосомно-доминантный тип наследования (мутация с. 571G>A в гетерозиготном состоянии) [33]. Результаты генетического обследования родителей: у матери мутация с. 571G>A в гетерозиготном состоянии в гене *ALPL*; у отца мутация с. 571G>A в гене *ALPL* отсутствует. В качестве дополнительного исследования проведено измерение концентрации субстрата ТНЩФ П5Ф в цельной крови пациента: 44 мкг/л (возрастная норма – 8,7–27,2 мкг/л).

**Клинический случай № 2**

**Пациент И.Ш., 2008 г.р.** Задержка роста и отставание в физическом развитии отмечались с раннего возраста. Анамнез жизни: родился от 1-й беременности на сроке 35 нед. Вес при рождении – 2400 г, рост – 46 см. Синдром дыхательных расстройств, дыхательная недостаточность II–III степени, внутриутробная инфекция с поражением легких. Проводилась дыхательная поддержка с помощью искусственной вентиляции легких. В раннем возрасте отмечались частые ОРВИ, отиты, бронхиты, а также ветряная оспа, пищевая аллергия, атопический дерматит и аллергический ринит. Семейный анамнез: рост матери – 158 см, вес – 40 кг, рост отца – 168 см, ожирение II степени. Данные осмотра пациента в 8 лет: рост – 114 см, вес – 18,2 кг. По данным рентге-



нографического исследования кисти: развитие скелета соответствует 5–6 годам, турецкое седло без патологии. Исследование водно-солевого баланса: без патологии. Инсулиноподобный фактор роста – 128,154 мкМ/л, кортизол – 272,8 нмоль/л, фосфор – 1,34 ммоль/л, кальций – 4,9 ммоль/л, ионизированный кальций – 1,32 ммоль/л. Уровень активности ТНЩФ в сыворотке крови – 38 Ед/л (возрастная норма – 142–335 Ед/л). Диагноз «гипофосфатазия» подтвержден в результате генетического исследования: выявлена гетерозиготная мутация с. 436G>A, р. E146K (rs138587317, частота минорного аллеля 0,02%) [33].

### Заключение

Приведенный в данной публикации алгоритм ретроспективной диагностики редкого заболевания ГФФ позволил без дорогостоящего массового скрининга и привлечения дополнительных ресурсов применить ранее полученные биохимические и клинические данные и выявить группу пациентов с высокой вероятностью положительного результата.

В итоге выявлены 2 пациента с низкорослостью и рахитоподобными изменениями скелета, у которых диагноз «гипофосфатазия» подтвержден генетически. Кроме того, после установления педиатрических норм активности ТНЩФ обнаружен еще один пациент с низким уровнем активности ТНЩФ, клиническая картина у которого соответствовала ГФФ. Секвенирование гена, кодирующего ТНЩФ, показало наличие описанной ранее патогенной мутации. В последующем данным пациентам может быть оказана медицинская помощь соответственно диагнозу.

Таким образом, применение теста на активность щелочной фосфатазы, входящего в различные панели и часто назначаемого для диагностики, а также алгоритма клинического анализа позволяют обнаружить пациентов с редким заболеванием ГФФ. Адаптация данного алгоритма ретроспективной диагностики в других ЛПУ может способствовать улучшению качества диагностики и медицинской помощи без применения дополнительных средств.

### Литература

1. Millán J.L., Whyte M.P. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia // *Calcif Tissue Int.* 2016. Vol. 98(4). P. 398–416.
2. Weiss M.J., Cole D.E., Ray K., Whyte M.P., Lafferty M.A., Mulivor R.A., Harris H.A. missense mutation in the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene causing a lethal form of hypophosphatasia // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988. Vol. 85(20). P. 7666–7669.
3. Anderson H.C., Harmey D., Camacho N.P., Garimella R., Sipe J.B., Tague S., Bi X., Johnson K., Terkeltaub R., Millán J.L. Sustained osteomalacia of long bones despite major improvement in other hypophosphatasia-related mineral deficits in tissue nonspecific alkaline phosphatase/nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 double-deficient mice // *Am J Pathol.* 2005. Vol. 166. P. 1711–1720.
4. Anderson H.C., Hsu H.H., Morris D.C., Fedde K.N., Whyte M.P. Matrix vesicles in osteomalacic hypophosphatasia bone contain apatite-like mineral crystals // *Am J Pathol.* 1997. Vol. 151. P. 1555–1561.
5. Anderson H.C., Sipe J.B., Hesse L., Dhanyamraju R., Atti E., Camacho N.P., Millán J.L. Impaired calcification around matrix vesicles of growth plate and bone in alkaline phosphatase-deficient mice // *Am J Pathol.* 2004. Vol. 164. P. 841–847.
6. Meyer J.L. Can biological calcification occur in the presence of pyrophosphate? // *Arch Biochem Biophys.* 1984. Vol. 231. P. 1–8.
7. Bishop N. Clinical management of hypophosphatasia // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2015. Vol. 12(2). P. 70–173.
8. Whyte M.P., Landt M., Ryan L.M., Mulivor R.A., Henthorn P.S., Fedde K.N., Mahuren J.D., Coburn S.P. Alkaline phosphatase: placental and tissue-nonspecific isoenzymes hydrolyze phosphoethanolamine, inorganic pyrophosphate, and pyridoxal 5'-phosphate. Substrate accumulation in carriers of hypophosphatasia corrects during pregnancy // *J Clin Invest.* 1995. Vol. 95. P. 1440–1445.
9. Wang H.S., Kuo M.F. Vitamin B6 related epilepsy during childhood // *Chang Gung Med J.* 2007. Vol. 30(5). P. 396–401.

10. Baumgartner-Sigl S., Haberlandt E., Mumm S., Scholl-Burgi S., Sergi C., Ryan L., Ericson K.L., Whyte M.P., Hogler W. 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. Vol. 40. P. 1655–1661.
11. Silver M.M., Vilos G.A., Milne K.J. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia // *Pediatr Pathol.* 1988. Vol. 8. P. 483–493.
12. Mornet E., Yvard A., Taillandier A., Fauvert D., Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population // *Ann Hum Genet.* 2011. Vol. 75(3). P. 439–445.
13. Mornet E. Genetics of Hypophosphatasia // *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2013. Vol. 11. P. 71–77.
14. Le Du M.-H., Millán J.L. Structural evidence of functional divergence in human alkaline phosphatases // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277. P. 49808–49814.
15. Fauvert D., Brun-Heath I., Lia-Baldini A.S., Bellazi L., Taillandier A., Serre J.L., Mazancourt P., Mornet E. Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles // *BMC Medical Genetics.* 2009. Vol. 10. P. 51.
16. Whyte M., Leung E., Wilcox W., Liese J., Reeves A., Melian A., Odrlijn T., Zhang H., Hofmann C. Hypophosphatasia: A Retrospective Natural History Study of the Severe Perinatal and Infantile Forms // *Bone Abstracts.* 2014. Vol. 364.
17. Saraff V., Narayanan V.K., Lawson A.J., Shaw N.J., Preece M.A., Höglér W. A Diagnostic Algorithm for Children with Low Alkaline Phosphatase Activities: Lessons Learned from Laboratory Screening for Hypophosphatasia // *J Pediatr.* 2016. Vol. 172. P. 181–186.
18. Whyte M.P., Zhang F., Wenkert D., McAlister W.H., Mack K.E., Benigno M.C., Coburn S.P., Wagy S., Griffin D.M., Ericson K.L., Mumm S. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients // *Bone.* 2015. Vol. 75. P. 229–239.
19. Bishop N., Munns C., Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia // *Arch Dis Child.* 2016. Vol. 101(6). P. 514–515.
20. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С., Кочетов А.Г., Иванов А.М., Лянг О.В. Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. Лабораторная диагностика гипофосфатазии // *Лабораторная служба.* 2015. № 1. С. 35–41 [Rojtman A.P., Mamedov I.S., Suhorukov V.S., Kochetov A.G., Ivanov A.M., Ljang O.V. Referentnye intervaly aktivnosti shhelochnoj fosfatazy u detej v sыворотке крови. Laboratornaja diagnostika gipofosfatazii // *Laboratornaja sluzhba.* 2015. № 1. S. 35–41 (in Russian)].
21. Thakker R.V., Whyte M.P., Eisman J., Igarashi T. Hypophosphatasia. Genetics of bone biology and skeletal disease // *Academic Press.* 2013. P. 337–360.
22. Whyte M.P. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment // *Nat Rev Endocrinol.* 2016. Vol. 12(4). P. 233–246.
23. Куликова К.С., Калинин Н.Ю., Сибилева Е.Н., Васильев Е.В., Петров К., Тюльпаков А.Н. Гипофосфатазия: клиническое описание трех случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза // *Проблемы эндокринологии.* 2015. № 61(3). С. 37–42 [Kulikova K.S., Kalinchenko N.Ju., Sibileva E.N., Vasil'ev E.V., Petrov K., Tjul'pakov A.N. Gipofosfatazija: klinicheskoe opisanie treh sluchaev zabolovanija s molekularno-geneticheskoj verifikaciej diagnoza // *Problemy jendokrinologii.* 2015. № 61(3). S. 37–42 (in Russian)].
24. Belkhouribchia J., Bravenboer B., Meuwissen M., Velkeniers B. Osteomalacia with low alkaline phosphatase: a not so rare condition with important consequences // *BMJ Case Rep.* 2016. Vol. 28. doi: 10.1136/bcr-2015-212827.
25. Braunstein N.A. Multiple fractures, pain, and severe disability in a patient with adult-onset hypophosphatasia // *Bone Reports.* 2016. Vol. 4. P. 1–4.
26. Bloch-Zupan A. Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs - a dental surgeon perspective // *Int J Paediatr Dent.* 2016. Vol. 26(6). P. 426–438.
27. Калинин Н.Ю., Тюльпаков А.Н., Киреева А.С., Черняк И.Ю., Заболотских Т.В., Серга А.П., Низовская Е.В., Смолина О.И., Батин Д.А. Первый опыт фермент-заместительной терапии гипофосфатазии в России // *PMJ.* 2016. № 18. С. 1235–1240 [Kalinchenko N.Ju., Tjul'pakov A.N., Kireeva A.S., Chernjak I.Ju., Zabolotskih T.V., Serga A.P., Nizovskaja E.V., Smolina O.I., Batin D.A. Pervyj opyt ferment-zamestitel'noj terapij gipofosfatazii v Rossii // *RMZh.* 2016. № 18. S. 1235–1240 (in Russian)].
28. RARE Diseases: Facts and Statistics. <https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics>.
29. Engel P.A. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians // *Journal of Rare Disorders.* 2013. Vol. 1(2). P. 1–15.
30. Accurate Diagnosis of Rare Diseases Remains Difficult Despite Strong Physician Interest. [https://globalgenes.org/raredaily/accurate-diagnosis-of-rare-diseases-remains-difficult-despite-strong-physician-interest/#\\_edn1](https://globalgenes.org/raredaily/accurate-diagnosis-of-rare-diseases-remains-difficult-despite-strong-physician-interest/#_edn1).
31. Cundy T., Michigami T., Tachikawa K., Dray M., Collins J.F., Paschalis E.P., Gamsjaeger S., Roschger A., Fratzl-Zelman N., Roschger P., Klaushofer K. Reversible Deterioration in Hypophosphatasia Caused by Renal Failure With Bisphosphonate Treatment // *J Bone Miner Res.* 2015. Vol. 30(9). P. 1726–1737.
32. Estey M.P., Cohen A.H., Colantonio D.A., Chan M.K., Marvasti T.B., Randell E., Delvin E., Cousineau J., Grey V., Greenway D., Meng Q.H., Jung B., Bhuiyan J., Seccombe D., Adeli K. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct validation using reference samples from the CALIPER cohort // *Clin Biochem.* 2013. Vol. 46(13–14). P. 1197–1219.
33. The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase. [http://www.sesep.uvsq.fr/03\\_hypomutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypomutations.php).