

ISSN 2305-2198 (Print)
ISSN 2309-4842 (Online)

ЛАБОРАТОРНАЯ СЛУЖБА

Том 4



1'2015

Научно-практический журнал

Основан в 2012 г.

МЕДИА  СФЕРА

doi: 10.17116/labs2015435-41

Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. Лабораторная диагностика гипофосфатазии

Тип клинических рекомендаций: правила проведения клинических лабораторных исследований

Разработчики

А.П. РОЙТМАН — д.м.н., проф. каф. клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии последипломного образования. МАМЕДОВ И.С. — к.м.н., директор Центра внедрения инновационных медицинских и фармацевтических технологий, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. СУХОРИУКОВ В.С. — д.м.н., проф., рук. НИЛ общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Эксперты (рецензенты от Ассоциации ФЛМ)

А.Г. КОЧЕТОВ — президент Ассоциации ФЛМ, д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики Российского университета дружбы народов, главный внештатный специалист Минздрава России по клинической лабораторной диагностике. ИВАНОВ А.М. — вице-президент Ассоциации ФЛМ, Председатель Правления Научно-практического общества специалистов лабораторной медицины, д.м.н., проф., зав. каф. клинической биохимии и лабораторной диагностики ВМА им. С.М. Кирова, главный лаборант Министерства обороны Российской Федерации. О.В. ЛЯНГ — вице-президент Ассоциации ФЛМ, к.б.н., ассистент каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики Российского университета дружбы народов, секретарь профильной комиссии Минздрава России по клинической лабораторной диагностике

Ключевые слова: щелочная фосфатаза, интерпретация, референтные интервалы, гипофосфатазия.

Reference intervals for alkaline phosphatase activity in blood serum in children. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia

A.P. ROITMAN, I.S. MAMEDOV, V.S. SUKHORUKOV

Настоящие клинические рекомендации устанавливают диагностические и прогностические возможности измерения активности щелочной фосфатазы в сыворотке (плазме) крови человека и ее клиническую интерпретацию в соответствии с наличием различных клинических симптомов.

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для составления рекомендаций явился поиск в электронных базах данных PubMed и Medline. Данные клинические рекомендации подготовлены на основании международных и российских обзорных статей, рандомизированных исследований и опубликованных справочников. Глубина поиска составила 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой системой.

Гипофосфатазия относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандоми-

зированных контролируемых исследований, и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Клиническая информативность лабораторных исследований

Клиническая информативность лабораторных исследований определяются путем расчета операционных характеристик теста (диагностической чувствительности и специфичности — ДЧ и ДС, предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов, отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов — ОППР и ОПОР) и с помощью ROC-анализа. Наиболее полезными являются лабораторные тесты с ОППР >5 и ОПОР <0,2; полезными — с ОППР >2 и ≤5, ОПОР >0,2 и ≤0,5; не имеющими пользы — с ОППР ≤2 и ОПОР >0,5.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации	Качество доказательства
A	Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
B	Высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай—контроль, или высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай—контроль с очень низким уровнем систематической ошибки, или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
C	Когортное исследование или исследование случай—контроль, или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию
D	Описание серии случаев, или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

Примечание. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Экономический анализ

Экономический анализ не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

2. Введение

Аналитически надежное и клинически выверенное определение биологических маркеров патофизиологических процессов является основой развития лабораторной медицины, при этом важную роль играет стратификация референтных интервалов, которые позволяют правильно интерпретировать результаты лабораторных исследований. Данные лабораторной диагностики могут оказывать значительное влияние на принятие клинического решения и качество лечения. Поэтому очень важно, чтобы медицинские лаборатории проводили согласование полученных значений с референтными интервалами, используемыми в популяции пациентов, так как это является условием обеспечения надлежащей пользы применения лабораторных исследований в целом. К сожалению, в настоящее время существуют проблемы в части точности определения и применения референтных интервалов, что затрудняет интерпретацию результатов лабораторных тестов. Такие критические пробелы, без сомнения, могут являться причиной неточной или ошибочной диагностики многих заболеваний, особенно у детей и подростков.

Вышеуказанная проблема становится особенно актуальной, когда ошибочная интерпретация всего одного показателя может повлиять на постановку диагноза заболевания, связанного с патологией определяемого метаболита. В частности, именно такая ситуация наблюдается в настоящее время с заболеванием гипофосфатазией, основным биохими-

ческим маркером которого является низкая активность щелочной фосфатазы.

3. Описание проблемы

Щелочная фосфатаза (ЩФ) человека — семейство изоферментов, кодируемых 4 различными генами. Три из 4 генов кодируют по одному изоферменту ЩФ, специфичному для тонкого кишечника (*IAP*), плаценты (*PLAP*) и зародышевых клеток (*GCAP*) соответственно [1]. Четвертый ген, *TNSALP*, кодирует изофермент тканенеспецифической ЩФ (ТНЩФ), экспрессирующийся во всех тканях. Различия каталитической активности ТНЩФ в печени, почках и костях возникают вследствие неодинакового посттрансляционного гликозилирования [1]. Ген *TNSALP* располагается на коротком плече хромосомы (1p36.1-34) и состоит из 12 экзонов, занимающих 50 тыс. нуклеотидов [2, 3]. В настоящий момент с ГФФ связывают 267 различных мутаций и 16 полиморфизмов гена *TNSALP* [4]. Большинство (74,5%) мутаций относится к миссенс-мутациям.

ЩФ — это фермент, связанный с клеточной мембраной якорем в виде гликофосфатидилинозитола, и представляющий собой Zn^{2+} -металлопротеиназу, физиологически активную в димерной форме, которая расщепляет несколько фосфорилированных соединений, в том числе неорганический пирофосфат (НПФ), пиридоксаль-5'-фосфат (ПЛФ) и фосфотаноламин (ФЭА) [1]. Обязательным кофактором данного процесса служит Mg^{2+} . Недостаточная активность ЩФ приводит к накоплению в организме указанных субстратов, что ведет к нарушению минерализации костей, зубов и другим системным осложнениям [5].

ЩФ имеет оптимум pH в довольно высоком диапазоне >9. Щелочной pH характерен для поверхности двенадцатиперстной кишки и, возможно, для поверхности остеокластов в компартментах костной ткани [6]. Синтетический препарат p-нитрофенил

фосфата стал наиболее часто используемым субстратом для кинетических исследований ЩФ из-за простого спектрофотометрического анализа (А) [7].

ЩФ присутствует в избытке в сыворотке крови. Источником примерно 95% циркулирующей ЩФ у здоровых людей являются кости и печень [8]. Многочисленные исследования подтверждают клиническую значимость ЩФ в качестве маркера для различных заболеваний, включая патологии костей и болезни печени [9, 10].

Соответственно при таких заболеваниях и состояниях, как недоедание, глютеновая болезнь, дефицит фолатов/злокачественная анемия, цинк/магний дефицит, гипотиреозидизм/гипопаратиреозидизм, дефицит витамина С, избыток потребления витамина Д, ахондроплазия и кретинизм, при повторяющихся энтеритах, избыток глюкокортикоидов, недостаточность витамина В₆, во время беременности при недостаточности развития плаценты, а так же при генетическом заболевании — гипофосфатазии, может снижаться активность ЩФ [11, 12].

Повышение ЩФ может быть при таких состояниях, как опухоли костной ткани, саркома, метастазы рака в кости, гиперпаратиреоз, миеломная болезнь, лимфогранулематоз с поражением костей, инфекционный мононуклеоз, рахит, заболевания печени и желчных протоков, «холестатические» состояния (цирроз, рак, инфекционный гепатит, туберкулез, опухоли желчевыводящих путей), инфаркт легкого, инфаркт почки. Повышение ЩФ происходит в последнем триместре беременности, после менопаузы, при недостатке кальция и фосфатов в пище, от передозировки витамина С, а так же как следствие приема некоторых лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, содержащих эстроген и прогестерон, антибиотиков и других) [18, 19].

Помимо патологических состояний, уровень ЩФ в плазме крови сильно отличается у здоровых людей в зависимости от возраста и пола (А). Американской ассоциацией клинической химии (ААСС) были отработаны и представлены референтные значения ЩФ в зависимости от возраста и пола, начиная с новорожденных детей (табл. 2) (А) [13].

Однако основной проблемой при измерении и интерпретации активности ЩФ в отечественной лабораторной службе является частое отсутствие нижней границы референтного интервала активности ЩФ. Зачастую происходит сравнение полученных показателей ЩФ только с верхним значением референтного интервала, то есть внимание специалиста акцентировано на патологии, связанной с повышенным уровнем активности ЩФ. Такое возможно не только при недостаточной компетенции самих работников лаборатории, но и в результате недоставления информации самими производителями диагностических наборов для определения активности ЩФ. Часто в инструкции к диагностическо-

му набору указана только верхняя референтная граница, что автоматически предполагает отсутствие патологических низких значений ЩФ. Следствием этого является возможность пропуска патологии, связанной с низким уровнем ЩФ, например, такого тяжелого заболевания, как гипофосфатазия, где именно низкая активность ЩФ является причиной всех клинических проявлений, что указано в самом названии болезни.

4. Описание заболевания «Гипофосфатазия»

Гипофосфатазия (ГФФ) — это редкое врожденное метаболическое заболевание, проявляющееся нарушением минерализации костей и зубов, а также системными осложнениями, включая нарушение дыхания, судороги, мышечную слабость, боль в костях и нефрокальциноз (табл. 3) [14, 15]. Причиной ГФФ служат инактивирующие мутации в гене ТНЩФ, в результате которых снижается ее активность [14].

Тяжесть заболевания чаще всего обратно пропорциональна возрасту начала заболевания, в наиболее тяжелых случаях смерть наступает внутриутробно или вскоре после рождения [14]. Поэтому клинические формы ГФФ разделены по возрасту проявления клинических симптомов, что привело к разделению ГФФ на перинатальную, инфантильную, детскую и взрослую формы. Дополнительно выделяют еще одну форму заболевания — одонтогипофосфатазию, которую расценивают как наименее тяжелую форму ГФФ, поражающую зубы; при этом признаки патологии скелета отсутствуют. Данная форма ГФФ проявляется спонтанным выпадением молочных зубов с неповрежденными корнями или сильным кариесом, увеличением пульповых камер и корневых каналов [16].

Основной диагностический критерий ГФФ — низкий уровень ЩФ в сыворотке [14]. В большинстве случаев диагноз можно поставить по низкой активности ЩФ сыворотки в сочетании с физикальными и рентгенографическими признаками, характерными для ГФФ [14]. При оценке уровня ЩФ сыворотки необходимо учитывать возрастные и половые особенности (степень рекомендации А).

Возможность использования альтернативных биохимических маркеров при снижении активности ЩФ

Недостаточная активность ЩФ приводит к накоплению в организме указанных ниже субстратов, что ведет к нарушению минерализации костей, зубов и другим системным осложнениям [14].

Неорганический пирофосфат (НПФ)

При ГФФ высокая концентрация НПФ во внеклеточном пространстве приводит к накоплению вещества вокруг мембранных везикул, где происходит его поглощение как аморфным фосфатом каль-

Таблица 2. Интервалы активности ЩФ в сыворотке крови в зависимости от возраста и пола, Ед/л*

Возраст	референтный диапазон для женщин						референтный диапазон для мужчин					
	нижняя граница	верхняя граница	количество образцов	доверительный интервал нижней границы	доверительный интервал верхней границы	нижняя граница	верхняя граница	количество образцов	доверительный интервал нижней границы	доверительный интервал верхней границы		
От 0 до 14 дней	90	273	155	83—104	257—274	90	273	155	83—104	257—274		
От 15 дней до <1 года	134	518	147	108—153	466—570	134	518	147	108—153	466—570		
От 1 до <10 лет	156	369	391	145—170	362—391	156	369	391	145—170	362—391		
От 10 до <13 лет	141	460	154	114—171	424—476	141	460	154	114—171	424—476		
От 13 до <15 лет	62	280	68	56—68	254—301	127	517	66	112—149	481—546		
От 15 до <17 лет	54	128	74	50—58	122—133	89	365	64	84—97	329—388		
От 17 до <19 лет	48	95	40			59	164	54				

Примечание. *В данном исследовании CALPER определение активности ЩФ проводилось в сыворотке крови согласно стандарту IFCC 37 °C для определения ЩФ на приборе АВБОГТ Architect с8000 кинетическим методом с использованием субстрата 4-нитрофенилфосфат и и фосфат-акцептирующего буфера 2-амино-2-метил-1-пропанола. В соответствии с инструкциями производителя, для контроля аналитических методик применяли профилактическое техническое обслуживание, функциональные проверки, калибровку и контроль качества. Все образцы проходили автоматический анализ на гемоллиз, желтуху и мутность для определения интерференции. Качество анализа строго контролировали и проводили анализ образцов для определения референтных диапазонов только в том случае, если все аналитические параметры находились в допустимых пределах. Данные референтные интервалы не могут переноситься на тест-системы, основанные на ином принципе исследования.

ция (что предотвращает формирование нового гидроксиапатита), так и существующими кристаллами гидроксиапатита (предотвращает рост и отложение гидроксиапатита), т.е. подавляет минерализацию скелета, вызывая рахит или остеопению, несмотря на нормальный или повышенный уровень циркулирующего кальция и неорганического фосфата [17]. Доказательство того факта, что повышение уровня НПФ в плазме и моче у пациентов с ГФФ возникает как прямое следствие недостаточной активности ЩФ, помогло объяснить нарушение минерализации скелета у пациентов с ГФФ [5]. Рутинное клиническое определение НПФ недоступно, в настоящее время оно применяется только в научных исследованиях.

Пиридоксаль-5'-фосфат (ПЛФ)

ПЛФ — основная циркулирующая форма витамина В₆, необходимый компонент многих ферментативных процессов в клетках. После попадания в организм различные формы витамина В₆ (такие как пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин) подвергаются всасыванию из желудочно-кишечного тракта и превращаются в печени в ПЛФ, высвобождающийся в кровотоке [1, 14]. Для попадания в ткани и проникновения через гематоэнцефалический барьер ПЛФ необходимо пройти дефосфорилирование до пиридоксаля с помощью ЩФ, после чего происходит обратное рефосфорилирование до ПЛФ или конвертация в пиридоксамин-5-фосфат. Каждое из данных веществ выступает кофактором различных внутриклеточных ферментативных реакций, включая активность глутамата декарбоксилазы и синтез нейротрансмиттеров серотонина и γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Купируемые витамином В₆ судороги, наблюдаемые у наиболее тяжелых больных ГФФ, чаще всего становятся результатом дефицита ПЛФ в ЦНС. Тот факт, что у наиболее тяжелых пациентов с ГФФ наблюдается нормальная или немного повышенная концентрация пиридоксаля в плазме, отсутствуют существенные нарушения статуса витамина В₆, а также редкость возникновения судорог, свидетельствует о другом механизме дефосфорилирования ПЛФ во внеклеточном пространстве [14, 18, 19]. ПЛФ измеряется при рутинном клиническом исследовании, которое чаще всего называют определением витамина В₆.

Фосфоэтаноламин (ФЭА)

При ГФФ часто наблюдается повышение уровня ФЭА в плазме и моче [18]. ФЭА — компонент фосфатидилинозитолгликанового якоря, связывающего белки с клеточной поверхностью. Следовательно, ФЭА может накапливаться из-за деградации якоря. При другом варианте за избыток ФЭА отвечает печень, которая в норме метаболизирует ФЭА в

Таблица 3. Клинические характеристики основных форм ГФФ

Форма	Перинатальная	Инфантильная	Детская	Взрослая
Возраст начала	Внутриутробно, при рождении	Менее 6 мес	От 6 мес до 18 лет	18 лет и старше
Клинические проявления	Апноэ	Вялое сосание	Деформация скелета	Выпадение постоянных зубов
	Гипоминарализация	Гиперкальциемия, гиперкальциурия	Мышечная слабость	Неправильный рост зубов
	Деформация трубчатых костей	Гипотония	Низкая минеральная плотность костей	Остеоартропатия
	Мертворождение	Задержка развития	Низкий рост	Остеомаляция
	Остеохондральные шпоры	Краниосиностоз	Плохое заживление или рецидивирующие переломы	Псевдопереломы, переломы
	Переломы	Легочная недостаточность	Потеря основных этапов моторного развития	Псевдоподагра
	Плохое окостенение эпифизов	Нефрокальциноз	Преждевременная потеря зубов	Снижение минерализации
	Рентгенографические просветления метафизов	Переломы	Рахит	Хондрокальциноз
	Судороги, купируемые витамином В ₆	Плохая прибавка массы тела	Снижение минерализации	Хроническая боль в мышцах и костях
	Тяжелая деформация грудной клетки	Преждевременное выпадение молочных зубов Рахит Снижение минерализации Судороги, купируемые витамином В ₆	Хроническая боль в мышцах и костях	

реакции, контролируемой О-фосфорилэтанолламин фосфолипазой; при этом требуется ПЛФ в качестве кофактора [5, 14]. Определение ФЭА в моче доступно для большинства лабораторий.

5. Рекомендации по дифференциальной диагностике ГФФ и заболеваний костной системы

В результате представленного описания биохимических маркеров, связанных с активностью ЩФ, к типичным биохимическим признакам ГФФ относятся низкая активность ЩФ в сыворотке, повышение уровня ПЛФ в плазме, НПФ в сыворотке и ФЭА в сыворотке или моче (табл. 4) (А). Интересно отметить, что в отличие от других форм рахита или остеомаляции повышение уровня ПЛФ наблюдается только при ГФФ [14]. Специфические изменения, связанные с ГФФ, и доступность в качестве рутинного клинического анализа (чаще называемого уровнем витамина В₆) делают повышение уровня ПЛФ наряду с низким уровнем ЩФ в сыворотке наиболее простым тестом для лабораторной диагностики ГФФ (В).

Как правило, чем тяжелее форма ГФФ, тем ниже концентрация ЩФ в сыворотке и выше концентрация ПЛФ в плазме. Повышение уровня ФЭА в сыворотке или моче также подтверждает диагноз ГФФ; однако определение уровня ФЭА вне специализированных лабораторий не проводится; повышение уровня ФЭА может наблюдаться и при дру-

гих заболеваниях, включая иные метаболические заболевания костей. Лабораторное определение уровня НПФ в настоящее время применяют только в научных исследованиях.

В отличие от практически всех других рахитоподобных заболеваний уровень кальция и неорганического фосфата (НФ) сыворотки при ГФФ не снижается. Это можно использовать при проведении дифференциальной диагностики. При инфантильной форме ГФФ нередко отмечается гиперкальциемия и гиперкальциурия, сопровождаемые нефрокальцинозом; наблюдается снижение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке, что сопровождается гиперфосфатемией. При детской форме ГФФ часто наблюдается гиперкальциурия, иногда сопровождающаяся низким уровнем циркулирующего ПТГ; уровень 25-гидрокси- и 1,25-дигидроксихолекальциферола остается без изменений. Гиперкальциемия при детской форме ГФФ встречается редко, однако при возникновении данного симптома также отмечается низкий уровень ПТГ и 1,25-дигидроксихолекальциферола в сыворотке. При детской и взрослой формах ГФФ уровень НФ ЩФ в сыворотке может повышаться относительно средних показателей у здорового человека того же возраста; гиперфосфатемия наблюдается приблизительно в 50% случаев. У пациентов с детской или взрослой формой ГФФ уровень кальция обычно не изменен.

Таблица 4. Лабораторная диагностика заболеваний костной системы (А) [20]

	Гипофосфатазия	Витамин Д-дефицитный рахит	Х-сцепленный гипофосфатемический рахит	Несовершенный остеогенез
Щелочная фосфатаза	Снижение	Повышение	Повышение	Норма
Пиридоксаль фосфат в крови	Повышение	Нет	Снижение	Нет
Кальций	Повышение или норма	Снижение	Норма	Норма
Фосфаты неорганические	Повышение или норма	Снижение	Снижение	Норма
Паратгормон	Снижение или норма	Повышение	Норма	Норма
Витамин D	Норма	Снижение	Снижение или норма	Норма

Генетическое исследование

Выявление мутаций в гене ЩФ однозначно определит вовлеченность ЩФ в развитие патологического процесса у пациента. Рекомендуется проведение полного анализа гена ALPL (ген, кодирующий фермент НТИЩФ) методом прямого секвенирования. Данное исследование является важным при постановке диагноза «гипофосфатазия», поскольку присутствует несогласованность в использовании референтных значений по активности ЩФ, а также разнообразие состояний, при которых происходит снижение ее активности, поэтому генетическое тестирование поможет поставить окончательно верный диагноз и подтвердить или опровергнуть заболевание (В). Дополнительно анализ мутаций может помочь при постановке диагноза у пациентов с легкими формами ГФФ, у которых лабораторные показатели биохимических маркеров не могут его подтвердить. Генетическое исследование может помочь при консультации родителей больных детей, которых необходимо информировать о возможном типе наследования на случай, если пара планирует рождение следующего ребенка.

Заключение

Референтные интервалы позволяют получить ценную информацию, используемую медицинскими экспертами для интерпретации результатов количественных лабораторных тестов, следовательно, референтные интервалы критически важны для

оценки здоровья пациентов и принятия клинического решения. Референтный интервал для анализируемого вещества соответствует статистическим границам значений, устанавливаемых при проведении исследования референтных интервалов, где учитываются 95% показателей, расположенных в центре кривой распределения, при этом в качестве данных используют результаты анализов здоровых представителей референтной популяции (степень рекомендации А) [21]. На основании полученных данных делается вывод, что результат, выпадающий за пределы референтного интервала, может представлять собой отклонение от нормы. Следовательно, референтный интервал является «стандартом» здоровья, с которым необходимо сравнивать результат теста пациента (степень рекомендации А).

6. Рекомендации по измерению активности ЩФ

Поскольку референтные интервалы активности ЩФ уже определены, а актуальность заболевания ГФФ как никогда высока, то становится очевидным использование двух основных положений, которые нужно соблюдать при измерении активности ЩФ, помимо правильного выполнения самого исследования:

1. Использовать референтные интервалы с нижним и верхним пределами (степень рекомендации А).
2. Применять соответствующие референтные интервалы согласно возрастным и половым характеристикам пациента (степень рекомендации А).

ЛИТЕРАТУРА

1. Buchet R, Millán JL, Magne D. Multisystemic Functions of Alkaline Phosphatases. *Phosphatase Modulators*. 2013;1053:27-51. doi:10.1007/978-1-62703-562-0_3.
2. Greenberg CR, Evans JA, McKendry-Smith S, Redekopp S, Haworth JC, Mulivor R, Chodirker BN. Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. *The American Journal of Human Genetics*. 1990;46(2):286-292.
3. Weiss MJ, Ray K, Henthorn PS, Lamb B, Kadesch T, Harris H. Structure of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *The Journal of Biological Chemistry*. 1988;263(24):12002-12010.
4. Mornet E. The tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutations database. Available at: http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php. Accessed July 15, 2013.
5. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1192:190-200. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05387.x.
6. Kaunitz JD, Yamaguchi DT. TNAP, TrAP, ectopurinergeric signaling, and bone remodeling. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2008;105:655-662. doi:10.1002/jcb.21885.

7. Millán JL. Alkaline phosphatases: structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes. *Purinergic Signalling*. 2006;2:335-341. doi:10.1007/s11302-005-5435-6.
8. Magnusson P, Farley JR. Differences in sialic acid residues among bone alkaline phosphatase isoforms: a physical, biochemical, and immunological characterization. *Calcified Tissue International*. 2002;71:508-518. doi:10.1007/s00223-001-1137-4.
9. Moss DW. Perspectives in alkaline phosphatase research. *Clinical Chemistry*. 1992;38:2486-2492.
10. Moss DW. Release of membrane-bound enzymes from cells and the generation of isoforms. *Clinical Chimica Acta*. 1994;226:131-142. doi:10.1016/0009-8981(94)90210-0.
11. Колб В.Г., Камышников В.С. *Справочник по клинической химии*. Минск: Беларусь; 1982.
12. Бочков В.Н., Добровольский А.Б., Кушлинский Н.Е., Логинов В.А., Панченко Е.П., Ратнер Е.И., Творогова М.Г., Титов В.Н., Ткачук В.А. *Клиническая биохимия*. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004.
13. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, Pasic MD, Armbruster D, Adeli K. Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children. *Clinical Chemistry*. 2012;58(5):854-868. doi:10.1373/clinchem.2011.177741.
14. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. Elsevier; 2013:37-360. doi:10.1016/b978-0-12-387829-8.00022-6.
15. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2013;10(Suppl 2):380-388.
16. Whyte MP, Landt M, Ryan LM, Mulivor RA, Henthorn PS, Fedde KN, Mahuren JD, Coburn SP. Alkaline phosphatase: placental and tissue-nonspecific isoenzymes hydrolyze phosphoethanolamine, inorganic pyrophosphate, and pyridoxal 5'-phosphate. Substrate accumulation in carriers of hypophosphatasia corrects during pregnancy. *The Journal of Clinical Investigation*. 1995;95(4):1440-1445. doi:10.1172/jci117814.
17. Sapir-Korin R, Livshits G. Bone mineralization and regulation of phosphate homeostasis. *IBMS BoneKEy*. 2011;8(6):286-300. doi:10.1138/20110516.
18. Belachew D, Kazmerski T, Libman I, Goldstein AC, Stevens ST, Deward S, Vockley J, Sperling MA, Balest AL. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine responsive seizures. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports*. 2013;11:17-24. doi:10.1007/8904_2013_217.
19. Demirbilek H, Alanay Y, Alikasıfoğlu A, Topçu M, Mornet E, Gönç N, Özön A, Kandemir N. Hypophosphatasia presenting with pyridoxine-responsive seizures, hypercalcemia, and pseudotumor cerebri: case report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2012;4(1):34-38. doi:10.4274/jcrpe.473.
20. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephen K, eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>. Published November 20, 2007. Accessed March 31, 2014.
21. Horowitz GL. *Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. CLSI document C28-A3*. 3rd ed. Wayne (PA); 2008.

Для заметок

RU/DHPP/15/0005

ООО «Алексион фарма»
143421, Московская обл., Красногорский р-н
26-км автодороги «Балтия», Бизнес-Центр «Рига Ленд», стр. Б