

# В ПОИСКАХ ГИПОФОСФАТАЗИИ

## СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ

**Цель исследования:** провести скрининг показателей щелочной фосфатазы (ЩФ); сравнить частоту выявления низких значений ЩФ при использовании различных диагностических систем; оценить возможность введения единой «отрезной точки». **Материалы и методы:** проанализированы 5 472 показателя ЩФ с 01.08.2013 по 30.04.2017 (672 – диагностическая система Synchron (Beckman Coulter), 4 800 – ADVIA 1800 (Siemens Vista)). **Результаты:** выявлено 67 (1,2%) низких значений ЩФ у 55 пациентов: 35 принимали глюкокортикоиды; 4 – цитостатики; остальные без терапии (6 – в дебюте ювенильного ревматоидного артрита (3), острого лейкоза (1), синдрома Кавасаки (1), узловатой эритемы (1); 4 – с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта; 3 – с легкой формой бронхиальной астмы; 2 – с детским церебральным параличом; 1 – с преждевременным половым развитием). Низкие показатели ЩФ выявлялись чаще при использовании Beckman Coulter (26; 3,87%), чем Siemens Vista (45; 0,94%). Чувствительность «отрезной точки» 150 Ед/л составила 100%, специфичность – 75,18%; при использовании 100 Ед/л – 56,52 и 88,12% соответственно. **Заключение:** низкий уровень ЩФ является основным биохимическим маркером гипофосфатазии; в исследовании большинство случаев снижения ЩФ было ассоциировано с приемом лекарственных препаратов. При анализе уровня ЩФ важно использовать референсные значения с учетом возраста и пола, так как унифицированные «точки отсечения» обладают низкой специфичностью и/или чувствительностью.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, глюкокортикоиды.

A.V. VITEBSKAYA, PhD in medicine, B.P. KULIEVA, A.A. GINDIS, G.V. TUGARINOVA

Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of Russia

### FINDING HYPOPHOSPHASIA. LOW LEVEL OF ALKALINE PHOSPHATASE PATIENTS SCREENING

**Study objectives:** To conduct screening of alkaline phosphatase (ALP) levels; compare the frequency of detection of low ALP levels using different diagnostic systems; evaluate the possibility of introducing a single «cut-off point». **Materials and methods:** We analyzed 5472 ALP tests were from 01.08.2013 to 30.04.2017 (672 tests been done with diagnostic system Synchron (Beckman Coulter), 4800 tests been done with system ADVIA 1800 (Siemens Vista)). **Results:** Identified 67 (1.2%) tests (55 patients) with low values of ALP: among them 35 patients been treated with glucocorticoids; 4 with cytostatics; the rest patients without therapy (6 were in the debut of juvenile rheumatoid arthritis (3), acute leukemia (1), Kawasaki syndrome (1), erythema nodosum (1), 4 with chronic gastrointestinal diseases, and 3 with mild bronchial asthma, 2 – with infantile cerebral palsy, 1 – with premature sexual development). Low ALP values were detected more often in cases of Beckman Coulter system using (26, 3.87%) than Siemens Vista (45, 0.94%). The sensitivity of the «cut-off point» 150 U/l was 100%, specificity 75.18%; in case of «cut-off point» 100 U/l figures are 56.52% and 88.12%, respectively. **Conclusion:** low level of alkaline phosphatase is the main biochemical marker of hypophosphatasia; in the study, most cases of ALP reduction were associated with drug administration. Analyzing ALP level it is necessary to use ALP reference values specified by age and gender, as unified «cut-off points» have low specificity and/or sensitivity.

**Keywords:** hypophosphatasia, alkaline phosphatase, glucocorticoids.

Гипофосфатазия – врожденное рахитоподобное заболевание, характеризующееся нарушением минерализации скелета, костными деформациями, потерей зубов в раннем детском возрасте, дыхательными расстройствами и неврологическими нарушениями. Основным лабораторным показателем, позволяющим выявить гипофосфатазию, является снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови [1]. Однако референсные значения зависят от используемой диагностической системы, не все лаборатории указывают нижнюю границу нормы [2], кроме этого, нормативы ЩФ меняются в зависимости от возраста и пола [3, 4], что существенно затрудняет лабораторный скрининг гипофосфатазии.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести лабораторный скрининг гипофосфатазии у пациентов, проходивших исследование ЩФ в Универ-

ситетской детской клинической больнице (УДКБ) в предшествующие годы.

2. Сравнить частоту выявления сниженного уровня ЩФ при использовании различных диагностических систем;
3. Оценить возможность введения единой «отрезной точки» для выявления пациентов с высоким риском гипофосфатазии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для ревизии результатов исследования ЩФ пациентов УДКБ оказалась доступна лабораторная база данных начиная с 01.08.2013. До 30.04.2017 было проведено 5 472 исследования уровня ЩФ. До 17.04.2014 исследования проводились с использованием лабораторной диагностической системы Synchron, Beckman Coulter (672 определения), а с 18.04.2014 – ADVIA 1800, Siemens Vista (4 800 определений). Для оценки уровня ЩФ использова-

**Таблица 1. Референсные значения щелочной фосфатазы при использовании диагностической системы Beckman Coulter [3]**

Возраст	Референсный диапазон щелочной фосфатазы для женщин, Ед/л		Референсный диапазон щелочной фосфатазы для мужчин, Ед/л	
	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
От 0 до 14 дней	77	237	77	237
От 15 до <1 года	116	450	116	450
От 1 года до <10 лет	135	320	135	320
От 10 лет до <13 лет	122	400	122	400
От 13 лет до <15 лет	52	243	109	449
От 15 лет до <17 лет	46	110	77	317
От 17 лет до <19 лет	41	82	50	142

лись референсные значения, разработанные для каждой из систем (табл. 1, 2).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

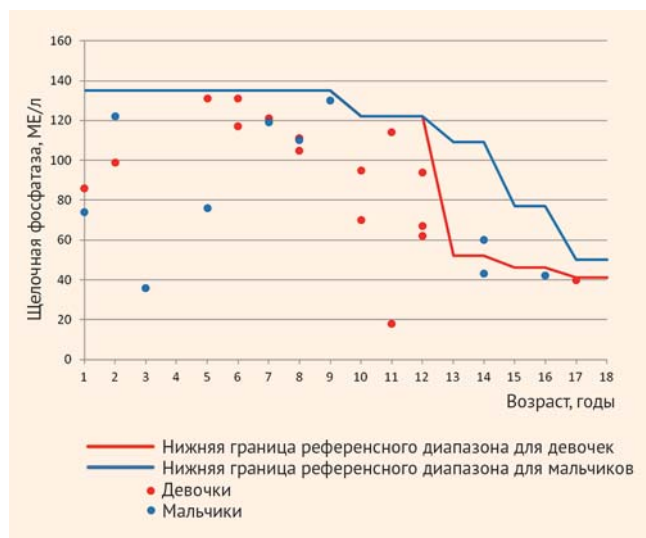
При проведении лабораторного скрининга гипофосфатазии выявлено 67 (1,2%) результатов исследования ЩФ ниже референсного диапазона, принадлежавших 55 пациентам (рис. 1, 2). Согласно медицинской документации, 35 из них на момент обследования получали препараты глюкокортикоидов в составе комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита (18 пациен-

**Таблица 2. Референсные значения щелочной фосфатазы при использовании диагностической системы Siemens Vista [3]**

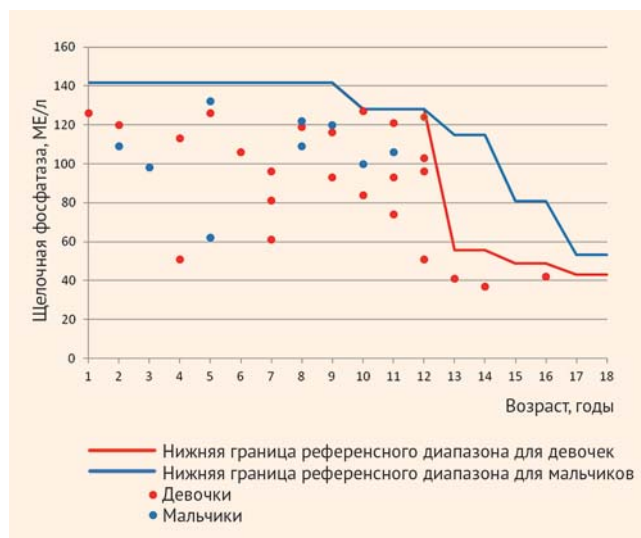
Возраст	Референсный диапазон щелочной фосфатазы для женщин, Ед/л		Референсный диапазон щелочной фосфатазы для мужчин, Ед/л	
	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
От 0 до 14 дней	81,5	248,7	81,5	248,7
От 15 до <1 года	121,7	472,6	121,7	472,6
От 1 года до <10 лет	141,8	336,4	141,8	336,4
От 10 лет до <13 лет	128,1	419,6	128,1	419,6
От 13 лет до <15 лет	55,5	255,2	114,9	471,3
От 15 лет до <17 лет	48,7	116,3	80,9	333,2
От 17 лет до <19 лет	43,1	86,1	53,2	149,1

тов), ювенильного дерматомиозита (5 пациентов), системной красной волчанки (4 пациента), тяжелых бронхолегочных заболеваний (3 пациента), системной склеродермии (2 пациента), болезни Крона (1 пациент), панникулита (1 пациент), болезни Бехчета (1 пациент). Еще 4 пациента с ювенильным ревматоидным артритом принимали цитостатики в качестве монотерапии или в сочетании с биологическими препаратами. У 6 детей снижение ЩФ было выявлено до назначения какой-либо терапии в дебюте ювенильного ревматоидного артрита (3 пациента), острого лейкоза (1 пациент), синдрома Кавасаки (1 пациент), узловатой эритемы (1 пациент).

**Рисунок 1. Распределение сниженных показателей щелочной фосфатазы, выявленных при использовании диагностической системы Beckman Coulter в период с 01.08.2013 по 17.04.2014**



**Рисунок 2. Распределение сниженных показателей щелочной фосфатазы, выявленных при использовании диагностической системы Siemens Vista в период с 18.04.2014 по 30.04.2017**



Кроме этого, у 4 пациентов снижение ЩФ было выявлено на фоне обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, у 3 детей с легкой формой бронхиальной астмы, получающих противоаллергическую терапию, у 2 пациентов с детским церебральным параличом и 1 девочки с преждевременным половым развитием (табл. 3).

**Основным лабораторным показателем, позволяющим выявить гипофосфатазию, является снижение уровня щелочной фосфатазы в крови**

При сравнении частоты выявления снижения уровня ЩФ в зависимости от используемой диагностической системы низкие показатели ЩФ получены в 26 случаях из 672 определений с использованием диагностической системы Beckman Coulter (3,87%) и в 45 из 4 800 с использованием Siemens Vista (0,94%).

С целью попытки упрощения лабораторного скрининга проведена оценка возможности использования двух различных унифицированных «отрезных точек» – 100 и 150 Ед/л на примере периода с августа 2013 г. по март 2014 г. За этот отрезок времени проведено 587 исследований ЩФ с использованием диагностической системы Beckman Coulter, из которых ниже нормативных значений

при оценке по возрасту и полу было 23 результата. Ниже 150 Ед/л было 163 результата (23 из них истинно сниженных). При использовании «отрезной точки» 100 Ед/л было выявлено 90 сниженных показателей (13 из них истинно низкие).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гипофосфатазия (МКБ-10: E83.3) – редкое наследственное заболевание, обусловленное дефектом гена тканеспецифической ЩФ, приводящим к низкой активности ЩФ в тканях [1].

ЩФ человека – семейство изоферментов, кодируемых 4 различными генами. Три из 4 генов кодируют по 1 изоферменту ЩФ, специфичному для тонкого кишечника (*IAP*), плаценты (*PLAP*) и зародышевых клеток (*GCAP*). Четвертый ген (*TNSALP*) кодирует изофермент тканеспецифической ЩФ, экспрессирующейся во всех тканях. ЩФ в норме расщепляет фосфорилированные соединения: неорганический пирофосфат, пиридоксаль-5-фосфат и фосфоэтаноламин. Недостаточная активность ЩФ приводит к накоплению в организме перечисленных субстратов, что ведет к нарушению минерализации костей и другим системным осложнениям [5]. Это проявляется рахитоподобными костными деформациями, ранним выпадением зубов с неизмененными корнями, дыхательными расстройствами, неврологическими нарушениями,

**Таблица 3. Характеристики пациентов с низким уровнем щелочной фосфатазы**

№	Заболевание	Терапия, влияющая на активность щелочной фосфатазы	Количество пациентов	Возраст, лет (мин.-макс. (Ме))
1	Ювенильный ревматоидный артрит	Глюкокортикоидные препараты (преднизолон, метилпреднизолон)	18 (12 девочек, 6 мальчиков)	1,8 – 12,8 (8,5) лет
2	Дерматомиозит		5 (3 девочки, 2 мальчика)	4,1 – 11,4 (7,1) лет
3	Системная красная волчанка		4 девочки	10,7 – 12,9 (12,0) лет
4	Тяжелые бронхолегочные заболевания		3 (2 девочки, 1 мальчик)	4,5, 13,0 и 15,0 лет
5	Системная склеродермия		2 мальчика	5,2 и 12,1 лет
6	Болезнь Крона		1 мальчик	17,9 лет
7	Болезнь Бехчета		1 девочка	16,6 лет
8	Панникулит		1 девочка	10,5 лет
9	Ювенильный ревматоидный артрит	Цитостатики (метотрексат)	4 (2 девочки, 2 мальчика)	5,4 – 12,0 (10,2) лет
10	Ювенильный ревматоидный артрит	-	3 (2 девочки, 1 мальчик)	11,8, 7,9 и 7,3 лет
11	Острый лейкоз	-	1 мальчик	1,9 лет
12	Синдром Кавасаки	-	1 мальчик	3,3 лет
13	Узловатая эритема	-	1 девочка	8,4 лет
14	Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	-	4 (2 девочки, 2 мальчика)	1,6 – 16,9 (12,1) лет
15	Бронхиальная астма	-	3 (1 девочка, 2 мальчика)	5,5, 6,4 и 16,9 лет
16	Детский церебральный паралич	-	2 мальчика	2,7 и 14,0 лет
17	Преждевременное половое развитие	Агонист люлиберина (трипторелин)	1 девочка	7,5 лет

нефрокальцинозом и др. Клинические симптомы зависят от формы заболевания. Степень тяжести проявлений обычно обратно пропорциональна возрасту дебюта гипофосфатазии (табл. 4) [1, 6].

Источником примерно 95% ЩФ являются кости и печень, что позволяет использовать клиническую значимость ЩФ в качестве маркера не только гипофосфатазии, но и других заболеваний. Активность ЩФ может снижаться при недоедании, повторных энтеритах, целиакии, дефиците фолатов, магния, цинка, витамина С, витамина В6, гипотиреозе, гипопаратиреозе, хондродисплазиях, избытке витамина D, применении глюкокортикоидов и др. Повышение ЩФ типично для рахита, гиперпаратиреоза, недостатка кальция и фосфатов в пище, избытка витамина С, поражения костей (переломы, опухоли, метастазы и др.), заболеваний печени и желчевыводящих путей, приводящих к холестазу, инфаркту легкого и почки. Высокий уровень ЩФ также характерен для менопаузы, последнего триместра беременности, может развиваться при приеме антибиотиков, препаратов, содержащих эстрогены, гестагены и др. [2, 7, 8].

**Гипофосфатазия (МКБ-10: E83.3) – редкое наследственное заболевание, обусловленное дефектом гена тканеспецифической ЩФ, приводящим к низкой активности ЩФ в тканях**

Опубликованные ранее работы, анализировавшие уровень ЩФ у пациентов педиатрических и взрослых стационаров широкого профиля, весьма разнородны, что отчасти обусловлено различиями критериев отбора. Среди взрослых пациентов частота выявления низкого уровня ЩФ колеблется от 0,19% (ЩФ < 30 МЕ/л) [7] до 1,10% (ЩФ ≤ 40 МЕ/л) [8]. Выявление частоты снижения ЩФ у пациентов детского возраста еще более затруднено из-за изменения референсных значений ЩФ в зависимости от возраста и пола [3, 4]. Для оптимизации лабораторного скрининга отдельные авторы используют упрощенные критерии. Например, в одном из исследований выявлено 0,47% пациентов до 16 лет с уровнем ЩФ ниже 100 МЕ/л [9].

В нашем исследовании выявлен 1,2% сниженных показателей ЩФ при оценке по возрасту и полу, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований [7–9]. Структура заболеваний пациентов с низким уровнем ЩФ в большей степени обусловлена профилем стационара. Учитывая наличие в УДКБ отделения ревматологического профиля, в нашем исследовании большинство выявленных пациентов с низким уровнем ЩФ имели системные заболевания соединительной ткани, по поводу чего принимали препараты глюкокортикоидного ряда (табл. 3). У 35 из 55 выявленных нами пациентов снижение ЩФ было связано с приемом глюкокортикоидов [2, 7]. Мы предполагаем, что прием цитостатиков также приводит к замедлению костного метаболизма, что стало причиной низкого уровня ЩФ еще у 4 пациентов.

**ЖИЗНЕННО ВАЖНЫЙ ФЕРМЕНТ**

**ДЕФИЦИТ ФЕРМЕНТА ПОТЕНЦИАЛЬНО СМЕРТЕЛЕН**

**ПРИ ГИПОФОСФАТАЗИИ  
ДЕФИЦИТ ЩЕЛОЧНОЙ  
ФОСФАТАЗЫ**

**ПРИВОДИТ К РАЗРУШЕНИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ,  
ПОВРЕЖДЕНИЮ ДРУГИХ ОРГАНОВ  
И, ВОЗМОЖНО, К СМЕРТИ<sup>1, 2</sup>**

1. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. Principles of Bone Biology, Vol 1, 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598. 2. Barvencik F, Bell FT, Gebauer M, et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia – a clinical and histological analysis. Osteoporos Int. 2011;22(10):2667-2675.

**ALEXION**

ООО «Алексин Фарма»  
143421, Московская обл., Красногорский р-н,  
26-й км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига-Ленда», стр. 5

Реклама  
RU00WB-NPPI16.0011

**Таблица 4. Клинические особенности основных форм гипофосфатазии [6]**

Формы	Начало	Симптомы
Перинатальная	Внутриутробно	Апноэ. Гипоминаерализация. Деформация трубчатых костей. Мертворождение. Остеохондральные шпоры. Переломы. Плохое окостенение эпифизов. Рентгенографические просветления метафизов. Судороги, купируемые витамином В. Тяжелая деформация грудной клетки
Инфантильная	До 6 мес.	Вялое сосание. Гиперкальциемия, гиперкальциурия. Гипотония. Задержка развития. Краниосиноз. Нефрокальциноз. Переломы. Плохая прибавка массы тела. Преждевременное выпадение молочных зубов. Рахит. Судороги, купируемые витамином В
Детская	6 мес. – 18 лет	Деформации скелета. Мышечная слабость. Низкая минеральная плотность костной ткани. Низкий рост. Плохое заживление или рецидивирующие переломы. Задержка моторного развития. Преждевременная потеря зубов. Рахит. Снижение минерализации костной ткани. Хроническая боль в мышцах и костях
Взрослая	18 лет и старше	Выпадение постоянных зубов. Неправильный рост зубов. Остеоартропатия. Остеомаляция. Псевдопереломы, переломы. Псевдоподагра. Снижение минерализации костной ткани. Хондрокальциноз. Хроническая боль в мышцах и костях

При подробном рассмотрении историй болезни остальных 16 пациентов, не получавших глюкокортикоиды и цитостатики, мы можем предположить причину снижения ЩФ лишь у части из них. У пациентов с дебютом ювенильного ревматоидного артрита, острого лейкоза, синдрома Кавасаки, узловой эритемы, вероятно, биохимические изменения могут быть обусловлены тяжестью состояния пациентов аналогично механизму снижения концентрации ЩФ при серьезных хирургических вмешательствах, полиорганной недостаточности и тяжелой анемии [7, 8]. У 4 детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта к снижению ЩФ могло привести нарушение всасывания [2, 7]. Пациентка с преждевременным половым развитием имела транзиторное снижение концентрации ЩФ как реакцию на первое введение препарата-аналога люлиберина, т.е. на фоне резкого снижения эстроге-

нов в крови, что согласуется с влиянием женских половых гормонов на данный фермент [2, 7]. При предыдущих и последующих исследованиях уровень ЩФ данной пациентки был в пределах возрастных нормативов.

Таким образом, нам не удалось предположить причины снижения концентрации ЩФ лишь у 5 пациентов из 55 (9,1%), несмотря на отсутствие каких-либо данных в медицинской документации, подозрительных на гипофосфатазию (3 пациента с бронхиальной астмой и 2 пациента с детским церебральным параличом). Необходимо отметить, что мы не смогли проанализировать уровни магния и фосфора данных пациентов, что также могло вызвать биохимические изменения [7, 8].

В опубликованных ранее работах также не всегда удавалось найти причины снижения активности ЩФ. При обследовании взрослых пациентов частота низкой активности ЩФ неясной этиологии колебалась от 53,1% [7] до 85,0% [8]. В педиатрическом исследовании из 1 526 случаев выявления уровня ЩФ ниже 100 МЕ/л лишь 18 пациентов имели стойкое снижение концентрации ЩФ, т.е. в 98,8% случаев оно было транзиторным [9].

Еще одним фактором, затрудняющим скрининг гипофосфатазии, является разнообразие реактивов, применяемых в лабораторной практике. Нами проведено сравнение частоты выявления низкой активности ЩФ при использовании двух диагностических лабораторных систем – Beckman Coulter и Siemens Vista, различающихся по методу определения ЩФ. Несмотря на применение индивидуально разработанных референсных интервалов [4], при использовании диагностической системы Beckman Coulter снижение уровня ЩФ выявлялось в 4 раза чаще, чем при использовании Siemens Vista. Такие различия могут быть обусловлены особенностями применяемых химических методов.

Для определения ЩФ с 1946 г. используется так называемый самоопределяющийся («self-indicating») субстрат – 4-нитрофенилфосфат, или п-нитрофенилфосфат (4-НФФ, или п-НФФ) [10]. При отработке различных модификаций этой реакции оказалось, что скорость гидролиза субстрата

***У пациентов с дебютом ювенильного ревматоидного артрита, острого лейкоза, синдрома Кавасаки, узловой эритемы, вероятно, биохимические изменения могут быть обусловлены тяжестью состояния пациентов аналогично механизму снижения концентрации ЩФ при серьезных хирургических вмешательствах, полиорганной недостаточности и тяжелой анемии***

4-НФФ фосфатазой возрастает, если в качестве буферных растворов использовать некоторые аминокислоты, в частности диэтанолламин (ДЭА) и 2-амино-2-метил-1-пропанол (АМГ). Эти методы вошли в мировую практику как основные для определения ЩФ. Первый с применением ДЭА буфера (рН 9,8) распространен в

Германии и Скандинавских странах (Система ADVIA, Siemens). В то же время комитеты по стандартизации США, Франции, а также Комиссия экспертов по ферментам Международной федерации клинической химии рекомендуют использовать АМП (рН 10,4) (Система Synchro, Beckman Coulter). Применение ДЭА обеспечивает более высокую скорость реакции по сравнению с АМП, однако вязкость концентрированных растворов ДЭА сказывается на точности дозирования. Кроме этого, метод с ДЭА характеризуется более высокой чувствительностью. Все эти характеристики могут сказываться на частоте выявления низких значений ЩФ [11, 12].

**Активность ЩФ может снижаться при недоедании, повторных энтеритах, целиакии, дефиците фолатов, магния, цинка, витамина С, витамина В6, гипотиреозе, гипопаратиреозе, хондродисплазиях, избытке витамина D, применении глюкокортикоидов и др.**

Как упоминалось ранее, уровень ЩФ зависит от возраста и пола, что значительно затрудняет его оценку у детей. Единые нормативы ЩФ для различных возрастов были разработаны относительно недавно – в 2012 г. в рамках программы CALIPER (Программа канадских лабораторий по определению референсных интервалов у детей) на примере системы Abbott Architect [3]. Немного позднее эти референсные диапазоны были адаптированы для лабораторных наборов других производителей [4]. Однако использование возрастного норматива еще непривычно для большинства врачей. Кроме этого, особенностью отечественной лабораторной службы является частое отсутствие нижней границы референсного интервала активности [2]. С целью упрощения лабораторного скрининга гипофосфатазии в педиатрических работах проводились попытки применения единого критерия – снижение концентрации ЩФ ниже 100 МЕ/л [9].

Нами протестированы две «отрезные точки», которые могли бы использоваться для массового скрининга гипо-

фосфатазии. «Отрезная точка» 150 Ед/л обладает высокой чувствительностью (выявлено 23 истинно низких значения ЩФ), но дает много ложноположительных результатов (140 значений). Таким образом, чувствительность «отрезной точки» 150 Ед/л составила 100%, а специфичность – 75,18%. Использование «отрезной точки» 100 Ед/л ведет к улучшению специфичности (из 90 выявленных результатов 13 были истинно низкие, 77 – ложноположительные), но ухудшается чувствительность (10 показаний были потеряны из наблюдения как ложноотрицательные). Таким образом, чувствительность «отрезной точки» 100 Ед/л составила 56,52%, а специфичность – 88,12%. На основании полученных данных можно сделать вывод, что унифицированные «точки отсечения» обладают низкой специфичностью и/или чувствительностью, что не позволяет игнорировать педиатрические референсные значения при скрининге гипофосфатазии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов измерения ЩФ клиническое значение имеет не только повышение уровня фермента, но и его снижение относительно нижней границы нормы, с учетом возраста и пола пациента. Низкий уровень активности ЩФ является основным биохимическим маркером гипофосфатазии.

Ревизия результатов исследования ЩФ пациентов УДКБ за период с августа 2013 по апрель 2017 г. не выявила пациентов с гипофосфатазией, что обусловлено редкостью заболевания и отсутствием профильного отделения, которое могло бы аккумулировать подобных пациентов. Большинство случаев снижения активности ЩФ было ассоциировано с приемом лекарственных препаратов.

Частота выявления сниженного уровня ЩФ зависит от применяемого лабораторного метода. Для лабораторного скрининга гипофосфатазии необходимо использовать референсные значения ЩФ с учетом возраста и пола, так как унифицированные «точки отсечения» обладают низкой специфичностью и/или чувствительностью.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2013, 10(Suppl 2): 380–388.
2. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С. Референсные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. *Лабораторная диагностика гипофосфатазии. Лабораторная служба*, 2015, 1: 35–41.
3. 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. *Clin Chem*, 2012 May, 58(5): 854–68. doi: 10.1373/clinchem.2011.177741. Epub 2012 Feb 27.
4. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Chan MK, Marvasti TB, Randell E, Delvin E, Cousineau J, Grey V, Greenway D, Meng QH, 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 Sep, 46(13–14): 1197–219. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.04.001. Epub 2013 Apr 8. Erratum in: *Clin Biochem*. 2013 Dec, 46(18): 1916.
5. Buchet R, Millan JL, Magne D. Multisystemic functions of alkaline phosphatases. *Phosphatase modulators*, 2013, 1053: 27–51.
6. Simmons J. Best Practices in Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia. *Clin End News*, 2013, Supplement.
7. Lum G. Significance of low serum alkaline phosphatase activity in a predominantly adult male population. *Clin Chem*, 1995 Apr, 41(4): 515–8.
8. McKiernan FE, Shrestha LK, Berg RL, Fuehrer J. Acute hypophosphatasemia. *Osteoporos Int*, 2014 Feb, 25(2): 519–23. doi: 10.1007/s00198-013-2447-x. Epub 2013 Aug 3.
9. Saraff V, Narayanan VK, Lawson AJ, Shaw NJ, Preece MA, Högl W. A diagnostic algorithm for children with low alkaline phosphatase activities: lessons learned from laboratory screening for hypophosphatasia. *J Pediatr*, 2016 May, 172: 181–186.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.045. Epub 2016 Feb 16.
10. Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Bowers GN Jr, McComb R. B. Investigation of N-methyl-D-glucamine buffer for assay of alkaline phosphatase in serum. *Clin. Chem.*, 1992 Nov, 38(11): 2286–94.
11. Proposal of standard methods for the determination of enzyme catalytic concentrations in serum and plasma at 37 °C. I. Alkaline phosphatase. Working group on enzymes. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1992 Apr, 30(4): 247–56.
12. Баябина М.Д., Слепышева В.В., Козлов А.В. Методы определения активности щелочной фосфатазы. *Terra Medica*, 2007, 2(14): 14–18.