



УДК 616–053.2–07

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-245-1-164-167>

От билиарной дисфункции до гипофосфатазии*

Терехова Ю.Ю., Сапожников В.Г., Харитонов Д.В.

ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница», (ул. Бондаренко, 39, Тула, 300010, Россия)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет», (пр. Ленина, 92, Тула, 300012, Россия)

Для цитирования: Терехова Ю.Ю., Сапожников В.Г., Харитонов Д.В. От билиарной дисфункции до гипофосфатазии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 164–167 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-245-1-164-167

✉ Для переписки:

Терехова Ю.Ю.

doc.terekhova@mail.ru

Терехова Ю.Ю.,

Сапожников В.Г.,

Харитонов Д.В.,

Резюме

* Иллюстрации

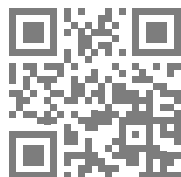
1–3 – на цветной
вклейке в журнал
(стр. IV).

Дисфункция билиарного тракта – одно из самых частых функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в детском возрасте. В клинической практике нередко может встречаться сочетание проблем – функциональной патологии желудочно-кишечного тракта с другими патологиями, порой с редкими (орфанными) заболеваниями, заподозрить которые можно в ходе до обследования по результатам лабораторно-инструментальных исследований и клинико-anamnestических данных.

В статье представлено клиническое наблюдение дизиготных близнецов, которые прошли диагностический поиск от билиарной дисфункции до гипофосфатазии.

Гипофосфатазия (ГФФ) – орфанное заболевание, характеризующееся снижением уровня щелочной фосфатазы и системными проявлениями, главным образом со стороны костно-мышечной системы, неврологической симптоматикой, поражением органов дыхания. Не специфичность и широкая вариабельность клинической симптоматики нередко затрудняет процесс диагностики, что приводит к жизнеугрожающим состояниям и инвалидизации пациента.

EDN: QIGRBN



Ключевые слова: билиарная дисфункция, щелочная фосфатаза, рахитоподобные заболевания, дети.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

From biliary dysfunction to hypofastatasia*

Yu.Yu. Terekhova, V.G. Sapozhnikov, D.V. Kharitonov

Tula Regional Children's Clinical Hospital, (39 Bondarenko St., Tula, 300010, Russia)

Tula State University, (92, Lenin Avenue, Tula, 300012, Russia)

For citation: Terekhova Yu.Yu., Sapozhnikov V.G., Kharitonov D.V. From biliary dysfunction to hypofastatasia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 164–167. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-245-1-164-167

✉ Corresponding
author:

Yu.Yu. Terekhova

doc.terekhova@mail.ru

Yu.Yu. Terekhova,

V.G. Sapozhnikov,

D.V. Kharitonov,

Summary

* Illustrations 1–3
are on the colored
inset of the
Journal (p. IV).

Biliary tract dysfunction is one of the most common functional disorders of the gastrointestinal tract in childhood. In clinical practice, a combination of problems can often occur – functional pathology of the gastrointestinal tract with other pathologies, sometimes with rare (orphan) diseases, which can be suspected during follow-up examination based on the results of laboratory and instrumental studies and clinical and anamnestic data.

The article presents a clinical case of dizygotic twins who underwent a diagnostic search from biliary dysfunction to hypophosphatasia.

Hypophosphatasia (GFF) is an orphan disease characterized by a decrease in the level of alkaline phosphatase and systemic manifestations, mainly from the musculoskeletal system, neurological symptoms, and respiratory damage. The lack of specificity and wide variability of clinical symptoms often complicates the diagnostic process, which leads to life-threatening conditions and disability of the patient.

Keywords: alkaline phosphatase, rickets-like diseases, children

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Гипофасфатазия (ГФФ) – прогрессирующее метаболическое заболевание, развивающиеся в следствие мутации в гене ALPL, который кодирует фермент – тканеспецифическую щелочную фосфатазу (ЩФ), в следствие чего снижается ее активность. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время описано более 400 мутаций гена. В Российской Федерации ожидаемая распространенность ГФФ 1:100 000 новорожденных [1].

Тканеспецифическая щелочная фосфатаза – фермент, участвующий в дефосфорилировании некоторых соединений, в особенности неорганического пирофосфата (НП), пиридоксаль-5'-фосфата (ПЛ) и фосфоэтаноламина (ЭА). Эти соединения накапливаются в тканях и ингибируют процессы минерализации костной ткани и зубов. Из-за дефицита ЩФ пиридоксаль-5'-фосфат не способен проникать через гематоэнцефалический барьер, что приводит к дефициту витамина В6, нарушению синтеза нейромедиаторов и появлению неврологической симптоматики – пиридоксинзависимых судорог [2,3].

Клиническая картина ГФФ варьирует в зависимости от возраста. Выделяют перинатальную, младенческую (инфантильную), детскую, взрослую формы заболевания [2,3].

Перинатальная форма может быть диагностирована еще внутриутробно или сразу после рождения. Характеризуется укорочением конечностей, деформацией скелета, задержкой внутриутробного развития, мышечной гипотонией, судорогами, дыхательной недостаточностью в следствии гипоплазии легких, нефрокальцинозом. Уже пренатально могут быть диагностированы первые переломы [1,4].

Младенческая форма (до 6 месяцев жизни) протекает с рахитоподобной симптоматикой – множественные скелетные деформации, повторные переломы костей, хронические боли в костях и миалгии, множественный кариес, отставание в физическом и нервно-психическом развитии, мышечная гипотония, нефрокальциноз, изменения нервной системы – повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, судорожный синдром [2,5].

Детская форма ГФФ имеет относительно благоприятное течение и характеризуется развитием клинических симптомов в возрасте с 6 месяцев до 18 лет. К рахитическим костным изменениям относят деформации черепа, грудной клетки, костей таза, нижних конечностей. Со временем, по мере прогрессирования остеомаляции, присоединяются

повторные переломы, даже при незначительных травмах, преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов, скованность движений в суставах, нарушения походки, боли в костях и мышцах, а также нефрокальциноз, гиперкальциемия [2,5,6].

Взрослая форма – развитие клинической картины происходит в возрасте старше 18 лет. Характерно наличие псевдопереломов, раннее развитие остеопороза, низкорослость, артропатии, множественный кариес, преждевременная потеря зубов [7,8].

Тяжесть заболевания в большей мере обусловлена временем дебюта клинической симптоматики. Наиболее тяжело протекает перинатальная и младенческая формы, которые нередко заканчиваются летальным исходом из-за дыхательных и неврологических нарушений [6,9].

Из-за прогрессирования костных деформаций в детском и взрослом возрасте пациенты могут терять подвижность и опороспособность, что приводит к тяжелой инвалидизации [2,5].

При наличии вышеперечисленных симптомов, рекомендовано исследование уровня щелочной фосфатазы, который при ГФФ будет снижен. Для более корректной оценки показателя, необходимо выполнять исследование двукратно с интервалом в 1–2 недели [1,6].

При рентгенологическом обследовании выявляется снижение минеральной плотности костной ткани, расширение метафизов, нарушение оссификации, особенно при визуализации зон:

- кисти в прямой проекции с захватом дистального конца костей предплечья с двух сторон;
- нижние конечности в проекции «стоя» до тазовых костей в одной пленке;
- компьютерная томография челюстно-лицевой области;
- панорамная рентгенография челюстей;
- рентгенография костей таза с захватом поясничных позвонков;
- рентгенография грудного отдела позвоночника в боковой проекции.

Диагноз подтверждается с помощью молекулярно-генетической диагностики при обнаружении мутации в гене ALPL методом Сэнгера [10,11].

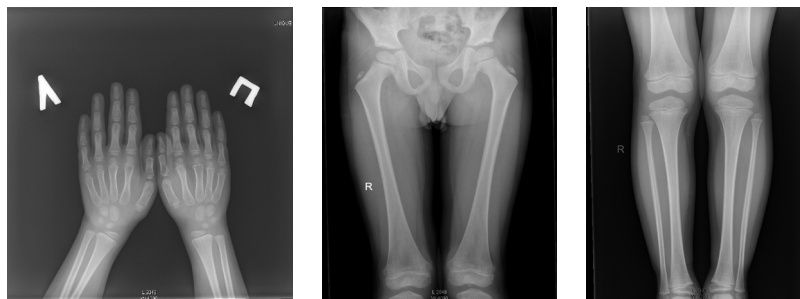
В настоящее время разработана и успешно применяется фермент-заместительная терапия препаратом асфатаза-альфа, с помощью которой удастся нивелировать костные изменения, купировать болевой синдром, улучшить физическую выносливость и скорректировать задержку физического развития [1,6].

Рисунок 4.

Разряженные участки костной ткани в области метафизов, «изъеденные эпифизы».

Figure 4.

Thinned areas of bone tissue in the area of metaphyses, "pitted epiphyses".



Обсуждение описания клинического случая

Цель нашей работы – описание диагностического поиска от функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта до диагностики семейного случая гипофосфатазии с демонстрацией вариативности клинической симптоматики у dizygotic близнецов.

На прием к врачу гастроэнтерологу обратилась мама с двумя детьми с жалобами на периодические боли в животе, локализирующиеся в правом подреберье, тошноту и рвоту после употребления в пищу продуктов, богатых жирами. Симптоматика беспокоит в течении 6 месяцев, ранее не обследовались.

Пациент № 1 – мальчик, 4 года, первый из двойни, от беременности протекавшей на фоне анемии и отеков в III триместре. Роды срочные, в сроке 38–39 недель, самопроизвольные. МПР 3640 гр. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Находился на смешанном вскармливании. Весо-ростовые прибавки на первом году жизни в соответствии с нормой. При объективном осмотре – ребенок астенического телосложения. Вес 19,5 кг, рост 115 см. Имеет стигмы дисморфогенеза – диспластичные ушные раковины. При осмотре костно-мышечной системы выявлена килевидная деформация грудной клетки (рис. 1), Х-образная деформация нижних конечностей, плосковальгусные стопы (рис. 2), кариес молочных зубов, моторная неловкость. Пальпация живота выявила чувствительность. При детальном расспросе мама отметила быструю утомляемость ребенка, периодические боли в ступнях.

Пациент № 2 – девочка, 4 года, вторая из двойни. МПР 3300 гр. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Находилась на смешанном вскармливании. Весо-ростовые прибавки на первом году жизни удовлетворительные. При объективном осмотре – ребенок нормостенического телосложения. Вес 23 кг, рост 117 см. При физикальном осмотре выявлена Х-образная деформация нижних конечностей, плосковальгусные стопы (рис. 3). Живот доступен пальпации, мягкий, чувствителен в точке пальпации желчного пузыря. Гепатоспленомегалии нет. По остальным органам и системам без особенностей. Дополнительных жалоб мама не предъявляла.

При лабораторно-инструментальном обследовании у обоих детей не выявлено существенных отклонений в общеклинических анализах крови и мочи, кала, однако в биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня щелочной фосфатазы. Пациент № 1 имел уровень ЩФ 124 Ед/л (норма 142–335 ед/л). Пациент № 2–120 Ед/л. При УЗ-исследовании органов брюшной полости

выявлены признаки билиарной дисфункции. Пациентам была скорректирована диета, в лечении назначены регуляторы моторики и желчегонные препараты.

На фоне проводимой терапии отмечалась быстрая положительная динамика. Но учитывая наличие изменений со стороны костно-мышечной системы и изменения в лабораторных данных, пациентам проведено контрольное исследование уровня ЩФ в сыворотке крови, которое подтвердило снижение ее уровня. Пациент № 1 имел уровень ЩФ 115 Ед/л (норма 142–335 Ед/л). Пациент № 2–119 Ед/л.

При сборе анамнеза у мамы (женщина 32 лет), получена информация о многократных немотивированных переломах костей верхних и нижних конечностей, костей носа, которые дебютировали у нее в возрасте 12 лет и продолжались до 19 лет. Ранее по этому поводу не обследована.

В связи с этим, пациенты были направлены на медико-генетическое консультирование. У детей и мамы выявлена мутация в гене ALPL, с. 655A>G вариант, что позволило выставить диагноз – гипофасфатазия, аутосомно-доминантный тип наследования.

Для исследования состояния костно-мышечной и нервной систем было проведено дополнительное обследование, которое включало в себя определение уровня витамина В6 в сыворотке крови, фосфаэтаноламина в моче, рентгенологическое обследование для определения плотности костной ткани.

По результатам лабораторно-инструментальных методов обследования у пациента № 1 выявлены изменения трубчатых костей – разряженные участки костной ткани в области метафизов, «изъеденные эпифизы» (рис. 4). Уровень общего кальция и фосфора в сыворотке крови в пределах референсных значений (Са 2,29 ммоль/л., Р 1,43 ммоль/л). Концентрация витамина В6 (пиридоксин) составляла 12,10 мкг/л (референс 8,7–27,2), фосфаэтаноламина в моче – 19,42 ммоль/моль креат. (1,80–131,0).

В связи с имеющимися изменениями пациенту № 1 показано назначение фермент-заместительной терапии препаратом асфатаза-альфа.

Пациент № 2 не имеет отклонений в показателях фосфора, кальция, витамина В6, фосфаэтаноламина. На рентгенограммах трубчатых костей минимальные изменения структуры костной ткани.

В настоящий момент пациент № 2 имеет минимальные проявления ГФФ, ему рекомендовано провести контрольное обследование через 6 месяцев для решения вопроса о фермент-заместительной терапии.

Выводы

1. ГГФ – редкое наследственное заболевание, которое может дебютировать в разные возрастные периоды и иметь многообразную клиническую симптоматику.
2. Клиническое наблюдение наглядно демонстрирует вариабельность клинической симптоматики и варианты течения заболевания у лиц с одинаковым типом мутации.
3. Своевременная интерпретация лабораторных изменений в сочетании с объективными данными помогла установить диагноз ГГФ до появления патологических переломов и неврологической симптоматики, как крайних форм проявления заболевания, что существенно улучшает прогноз и снижает уровень вероятности инвалидизации.

Литература | References

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Savostianov K.V. et al. Clinical recommendation to the diagnostics and treatment of hypophosphatasia in children. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):539–543 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v13i6.1665.
Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(6):539–543. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1665.
2. Gabrusskaya T.V., Panutina Y.V., Revnova M.O., Kostik M.M. Infantile Hypophosphatasia: Clinical Case. *Current Pediatrics*. 2019;18(6):452–457 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v18i6.2065.
Габрусская Т.В., Панютина Я.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Инfantильная форма гипофосфатазии: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(6):452–457. DOI: 10.15690/vsp.v18i6.2065.
3. Surtees R., Mills P., Clayton P. Inborn errors affecting vitamin B6 metabolism. *Future Neurol*. 2006;1(5):615–620. doi: 10.2217/14796708.1.5.615.
4. Bianchi M.L. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int*. 2015;26(12):2743–2757. doi: 10.1007/s00198–015–3272–1.
5. Khranova E.B., Levitina E.V., Romanenko E.S. et al. Hypophosphatasia: How to Suspect the Disease in Paediatric Patients? *Clinical Observation*. *Doctor.Ru*. 2020;19:35–39 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727–2378–2020–19–3–35–39.
Храмова Е.Б., Левитина Е.В., Романенко Е.С. и др. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? *Клинические наблюдения*. *Доктор.Ру*. 2020;19(3):35–39. DOI: 10.31550/1727–2378–2020–19–3–35–39.
6. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Kutsev S.I., Margiyeva T.V., Vashakmadze N.D., Vishneva Ye.A., Selimzyanova L.R., Voskoboyeva Ye.Yu., Zakharova Ye.Yu., Kuzenkova L.M., Lobzhanidze T.V., Mikhaylova L.K., Polyakova O.A., Mikhaylova S.V., Moiseyev S.V., Podkletnova T.V., Semechkina A.N., Udalova O.V., Vitebskaya A.V., Kisel'nikova L.P., Kostik M.M. Modern approaches to the management of patients with hypophosphatasia. *PF*. 2020; 6.
Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Маргиева Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Кузенкова Л.М., Лобжанидзе Т.В., Михайлова Л.К., Полякова О.А., Михайлова С.В., Моисеев С.В., Подклетнова Т.В., Семечкина А.Н., Удалова О.В., Витебская А.В., Кисельникова Л.П., Костик М.М. Современные подходы к ведению пациентов с гипофосфатазией. *ПФ*. 2020; 6.
7. Whyte M. P., Zhang F., Wenkert D., McAlister W.H., Mack K.E., Benigno M.C., Coburn S.P., Wagdy S., Griffin D.M., Ericson K.L., et al. Hypophosphatasia: Validation and expansion of the clinical nosology for children from 25years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015; 75:229–239.
8. Vitsebskaya A.V., Chernova E.V. The childhood form of hypophosphatasia in real clinical practice. *Doctor.Ru*. 2020; 19(10): 57–60 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727–2378–2020–19–10–57–60.
Витебская А.В., Чернова Е.В. Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике. *Доктор.Ру*. 2020; 19(10): 57–60. DOI: 10.31550/1727–2378–2020–19–10–57–60.
9. Sosnina I.B., Sukcheev M.B., Ivashikina T.M. et al. Retrospective diagnostics of hypophosphatasia in children. *Rus. Med. Journal. Medical Review*. 2016; 26: 1778–81. (in Russ.).
Соснина И.Б., Сукчев М.Б., Ивашикина Т.М. и др. Опыт ретроспективной диагностики гипофосфатазии у детей. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение*. 2016; 26: 1778–81.
10. Whyte M.P. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233–246. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14.
11. Kulikova K.S., Kalinchenko N. Yu., Sibileva E.N. et al. Hypophosphatasia: the clinical description of 3 cases of the disease with the molecular-genetic verification of the diagnosis. *Problems of Endocrinology*. 2015; 61(3): 37–42. (in Russ.). DOI: 10.14341/probl201561337–42.
Куликова К.С., Калинин Н.Ю., Сибилева Е.Н. и др. Гипофосфатазия: клиническое описание трех случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза. *Проблемы эндокринологии*. 2015; 61(3): 37–42. DOI: 10.14341/probl201561337–42.

К статье

От билиарной дисфункции до гипофосфатазии (стр. 164–167)

To article

From biliary dysfunction to hypophosphatasia (p. 164–167)

Рисунок 1. Деформация грудной клетки у мальчика с ГФФ.
Figure 1. Chest deformity in a boy with GFF.

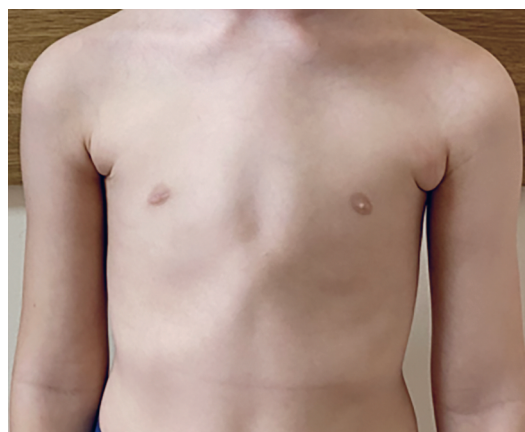


Рисунок 2. Деформация нижних конечностей и плоско-вальгусные стопы у мальчика с ГФФ.
Figure 2. Deformity of the lower extremities and flat-topped feet in a boy with GFF.



Рисунок 3. Деформация нижних конечностей и плоскостопальность у мальчика с ГФФ.
Figure 3. Deformity of the lower extremities and flat-topped feet in a boy with GFF.

