

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

**Кондакова О.Б., Гудкова А.П., Гребенкин Д.И., Демьянов С.В., Давыдова Ю.И., Тарзан А.О.,
Дьяконова Е.Ю., Пушкив А.А., Савостьянов К.В.**

Случай гиперфосфатазии с нарушением интеллектуального развития: трудности дифференциальной диагностики

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Гиперфосфатазии с нарушением интеллектуального развития — крайне редкие аутосомно-рецессивные болезни обмена веществ из группы нарушений гликозилирования, обусловленные дефектом биосинтеза гликозилфосфатидилинозитола. Гиперфосфатазии характеризуются задержкой психомоторного развития, судорогами, варьируемыми врожденными пороками развития и характерным фенотипом. Отличительным симптомом является стойкое повышение уровня щелочной фосфатазы. Представлено описание мальчика 8 месяцев с задержкой психомоторного развития и множественными врожденными аномалиями: болезнью Гиршпрунга, двусторонним обструктивным мегауретером с эктопией устьев мочеточников, крипторхизмом. При осмотре отмечались диффузная мышечная гипотония, брахителефалангия и характерный лицевой фенотип. Максимальное повышение уровня щелочной фосфатазы — 1900 Ед/л. Дифференциальный диагноз проводился с микроцитогенетическими синдромами, синдромом Мовата-Вильсона. По результатам секвенирования полного экзона с сегрегационным анализом в гене *PIGV* (NM_017837.4) в транс-положении выявлены ранее описанный патогенный вариант с.1022C>A (p.Ala341Glu) и ранее неописанный вариант с.103_110del (p.Asp35Cysfs*32). Диагноз: «Гиперфосфатазия с нарушением интеллектуального развития, тип 1». Полученные данные позволяют расширить знания о фенотипическом спектре и дифференциальной диагностике гиперфосфатазии, что помогает уточнить диагноз и осуществить профилактику повторного рождения больных детей в семье.

Ключевые слова: гиперфосфатазия, нарушение интеллектуального развития, ген *PIGV*, синдром Мабри, болезнь Гиршпрунга, эпилепсия, щелочная фосфатаза

Для цитирования: Кондакова О.Б., Гудкова А.П., Гребенкин Д.И., Демьянов С.В., Давыдова Ю.И., Тарзан А.О., Дьяконова Е.Ю., Пушкив А.А., Савостьянов К.В. Случай гиперфосфатазии с нарушением интеллектуального развития: трудности дифференциальной диагностики. *Российский педиатрический журнал имени М.Я. Студеникина*. 2026; 1(1): 71–76. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.46563/2026-1-1-71-76>

Для корреспонденции: Кондакова Ольга Борисовна, к.м.н., заведующая отделением медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kondakova.ob@nczd.ru

Участие авторов: Кондакова О.Б., Савостьянов К.В., Дьяконова Е.Ю. — концепция, определение тактики лечения, редактирование статьи; Гудкова А.П., Гребенкин Д.И., Демьянов С.В., Давыдова Ю.И., Тарзан А.О., Пушкив А.А. — сбор материала, лечение, написание статьи. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.12.2026
Принята к печати 20.03.2026
Опубликована 27.03.2026

**Olga B. Kondakova, Anastasia P. Gudkova, Dmitry I. Grebenkin, Semyon V. Demyanov, Julia I. Davydova,
Aram O. Tarzhan, Elena Yu. Dyakonova, Alexander A. Pushkov, Kirill V. Savostyanov**

A Case Report of Hyperphosphatasia with Mental Retardation: Challenges of Differential Diagnosis

Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Summary

Hyperphosphatasia with mental retardation represents an extremely rare group of autosomal recessive metabolic disorders of glycosylation caused by glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defect. Hyperphosphatasia is characterized by psychomotor development delay, seizures, variable congenital malformations, and a typical phenotype. A distinctive feature is a consistently elevated serum alkaline phosphatase level. We present a case of an 8-month-old boy with psychomotor retardation and multiple congenital malformations: Hirschsprung's disease, bilateral obstructive megaureter with ureteral ectopia, and cryptorchidism. Diffuse muscular hypotonia, brachytelephalangy, and a characteristic facial phenotype were noted on examination. The maximum increase in the level of alkaline phosphatase was 1900 U/l. The differential diagnosis was carried out with microdeletion syndromes and Mowat–Wilson syndrome. According to the results of whole exome sequencing with segregation analysis of the *PIGV* gene (NM_017837.4), the previously described pathogenic variant c.1022C>A (p.Ala341Glu) and the previously undescribed variant c.103_110del (p.Asp35Cysfs*32) were identified in the trans-configuration. Hyperphosphatasia with mental retardation, type 1, was diagnosed. The data obtained allows to expand knowledge about the phenotypic spectrum and differential diagnosis of hyperphosphatasia, which helps to verify the diagnosis and prevent birth of affected children.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Keywords: *hyperphosphatasia, mental retardation, PIGV gene, Mabry syndrome, Hirschsprung's disease, epilepsy, alkaline phosphatase*

For citation: Kondakova O.B., Gudkova A.P., Grebenkin D.I., Demyanov S.V., Davydova Yu.I., Tarzyan A.O., Dyakonova E.Yu., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. A Case Report of Hyperphosphatasia with Mental Retardation: Challenges of Differential Diagnosis. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal imeni M.Ya. Studenikina (M.Ya. Studenikin Russian Pediatric Journal)*. 2026; 1(1): 71–76. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.46563/2026-1-1-71-76>

For correspondence: *Olga B. Kondakova*, MD, PhD, Head of the Department of Medical Genetics National Medical Research Center for Children's Health, kondakova.ob@nczd.ru

Contribution: Kondakova O.B., Savostyanov K.V., Dyakonova E.Yu. — study concept definition of treatment tactics, manuscript editing; Gudkova A.P., Grebenkin D.I., Demyanov S.V., Davydova Yu.I., Tarzyan A.O., Pushkov A.A. — collection and processing, treatment manuscript writing. All co-authors approved the final version of the article and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Kondakova O.B., <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>
Gudkova A.P., <https://orcid.org/0009-0000-9568-0747>
Demyanov S.V., <https://orcid.org/0000-0002-1893-7198>
Davydova Yu.I., <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X>
Grebenkin D.I., <https://orcid.org/0000-0002-0551-5869>
Pushkov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>
Savostyanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>
Dyakonova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8563-6002>
Tarzyan A.O., <https://orcid.org/0000-0001-7316-4880>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received: December 10, 2025

Accepted: March 20, 2026

Published: March 27, 2026

Актуальность

Гиперфосфатазии с нарушением интеллектуального развития (синдром Мабри) — крайне редкие аутосомно-рецессивные наследственные болезни обмена веществ, относящиеся к группе нарушений гликозилирования. Выделяют 6 типов гиперфосфатазии, имеющих сходные симптомы, однако при этом клинические проявления могут широко варьировать. Для всех типов характерна триада Мабри: задержка психоречевого развития с формированием нарушения интеллектуального развития, судороги и стойкое повышение концентрации щелочной фосфатазы крови [1]. При этом для отдельных типов гиперфосфатазии можно выделить специфические симптомы. Так, для 1-го и 2-го типов характерно наличие специфического лицевого фенотипа (гипертелоризм глаз, широкое переносье и кончик носа, вздернутая верхняя губа, крупные мочки ушей), брахителефангии (укорочение дистальных фаланг пальцев) с гипоплазией ногтей и множественных врожденных пороков развития, таких как атрезия ануса, болезнь Гиршпрунга, расщелина неба, врожденный гидронефроз, мегауретер и пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Тип 4 сопровождается врожденными пороками развития головного мозга: гипоплазией червя мозжечка, аномалиями мозолистого тела [2]. Заболевание обусловлено патогенными вариантами в генах *PIGV*, *PIGY*, *PIGO*, *PIGW*, *PGAP2* и *PGAP3*.

В основе патогенеза мультисистемного поражения при гиперфосфатазии лежит нарушение биосинтеза

гликозилфосфатидилинозитола (ГФИ) — сложного гликолипида, который закрепляет многие белки (в том числе щелочную фосфатазу) на поверхности клетки. Биосинтетический путь ГФИ осуществляется путем последовательного присоединения сахаров и других компонентов к фосфатидилинозитолу. При синдроме Мабри дефект ГФИ дестабилизирует закрепленные на мембранах белки. Невозможность щелочной фосфатазы полноценно прикрепиться к мембране приводит к секреции ее в кровотоки и гиперфосфатазии. Дефект синтеза ГФИ также нарушает сортировку и транспорт других мембранных белков во многих типах клеток, включая нейроны, в результате чего нарушается процесс органогенеза, и формируются врожденные пороки развития. Накопление неправильно отсортированных белков или отсутствие правильно закрепленных белков в мозге приводит к нарушениям интеллектуального развития и судорогам [3].

Описание клинического случая**О пациенте**

Мальчик Р. в возрасте 8 месяцев впервые был госпитализирован в отделение общей и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на задержку психомоторного развития и множественные врожденные пороки. Мальчик от первой беременности. По данным ультразвукового скрининга на 20-й неделе выявлены гидронефроз обеих почек, двусторонний мегауретер. Роды первые, на 40-й неделе, самостоятельные.

Масса тела при рождении 3030 г, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар 6/8 баллов.

Анамнез заболевания. При рождении состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности, развития острой кишечной непроходимости. Переведен в реанимационное отделение; на протяжении 1 месяца находился на искусственной вентиляции легких, отмечались транзиторные тахипноэ. Аудиоскрининг не пройден. С 1 месяца жизни отмечались хронические запоры. По результатам обследования выявлены множественные врожденные пороки развития: болезнь Гиршпрунга, ректосигмоидная форма; правосторонний крипторхизм; двусторонний обструктивный мегауретер с эктопией устьев мочеточников. Психомоторное развитие с задержкой: голову не удерживает, с 4 месяцев поворачивается на бок, с 6,5 месяцев переворачивается на живот, в речи — гуление.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре физическое развитие очень низкое, гармоничное (рост -3,79 SD, масса тела к росту -1,61 SD);

задержка моторного развития (голову не держит, переворачивается, не садится, не встает), задержка психоречевого развития (экспрессивная речь представлена вокализациями, гулением); диффузная мышечная гипотония; множественные стигмы дизэмбриогенеза (особенности фенотипа пациента представлены на **рис. 1**).

В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня щелочной фосфатазы до 1791 Ед/л при норме 50–350 Ед/л (в анамнезе максимальное повышение щелочной фосфатазы до 1900 Ед/л).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек: признаки мегауретера с двух сторон (D>S). Избыточное заполнение мочевого пузыря.

УЗИ органов мошонки: признаки крипторхизма справа (брюшная форма), кисты семенного канатика слева.

Пациенту проведена экскреторная урография (**рис. 2**).

Ранее ребенок был консультирован генетиком, проведен ряд генетических исследований. Исследование кариотипа: 46,XY (нормальный мужской).

Тандемная масс-спектрометрия крови (спектр ацилкарнитинов): норма.



Рис. 1. Фенотипические особенности пациента: лицевые дизморфии, макроцефалия, большой родничок (3×3 см), широкий выступающий лоб, гипертелоризм глаз, эпикант, монголоидный разрез глаз, широкое запавшее переносье, широкие спинка и кончик носа, низкое прикрепление колумеллы (колумелла по типу паруса), макростомия, нависающая верхняя губа, крупные десны, микрогения, низкопосаженные ушные раковины с крупными горизонтально-расположенными мочками (а). Брахидактилия кистей и стоп, брахителефалангия, гипоплазия дистальных фаланг пальцев кистей, широкие I пальцы кистей, гипоплазия ногтей на IV и V пальцах правой стопы, I, IV и V пальцах левой стопы (б, в). Кожные свищи с двух сторон около подмышечных впадин, узкая грудная клетка (г).

Fig. 1. Phenotypic features of the patient: hereditary facial stigmata, macrocephaly, enlarged fontanelle (3×3 cm), skull bossing, hypertelorism, epicanthic fold, “mongoloid” eye shape, low wide nose bridge, wide nasal dorsum and nose tip, low-hanging columella, macrostomia, protruding upper lip, gingival enlargement, microgenia, low-set ears with large horizontally located lobes (a). Brachydactyly of the hands and feet, brachytelephalangy, hypoplasia of the distal phalanges of the fingers, wide index fingers, micronychia of the nails of the 4th and 5th right toes and of the 1st, 4th and 5th left toes (b, c). Bilateral axillary cutaneous fistulas, narrow chest (d).

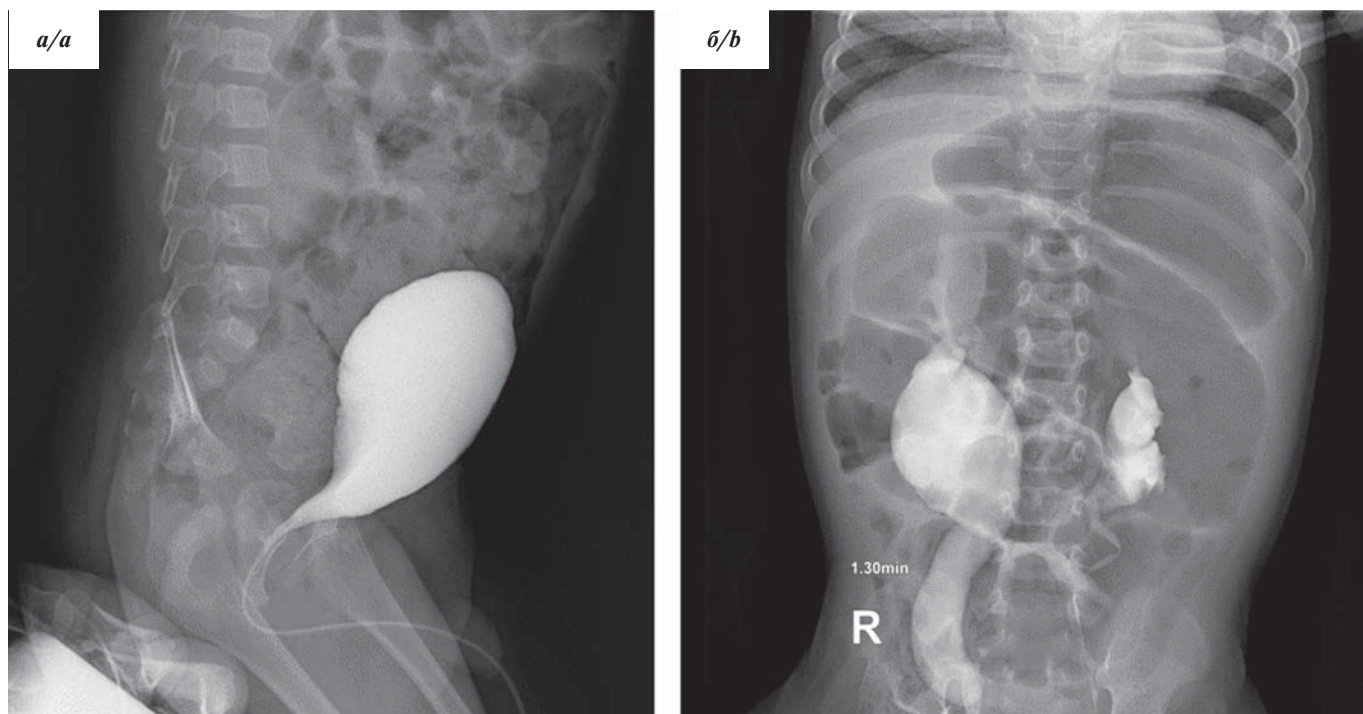


Рис. 2. Экскреторная урография, боковая (а) и прямая (б) проекции: рентгенологическая картина уретерогидронефроза справа со снижением функций, пиелоектазии слева, незаращения дужек в пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

Fig. 2. Excretory urography, lateral (a) and direct (b) views: radiological manifestations of unilateral ureterohydronephrosis of the right kidney with decreased renal function, pyelectasis of the left kidney, spina bifida occulta of the lumbosacral spine.

Газовая хроматография мочи: неспецифические изменения (повышение 3-гидроксисебадиновой кислоты в 2 раза, снижение гликолевой кислоты).

Секвенирование панели генов «Наследственные болезни обмена»: патогенных вариантов не выявлено.

Предварительный диагноз

На основании клинической картины, включающей задержку развития, врожденные пороки развития мочеполовой системы, болезнь Гиршпрунга, особенности лицевого фенотипа и брахителефангию, а также значительное повышение уровня щелочной фосфатазы крови, у ребенка заподозрена гиперфосфатазия с нарушением интеллектуального развития.

ДНК-диагностика

Ребенку проведено секвенирование полного экзона (hg38): в гене *PIGV* (NM_017837.4) выявлен ранее описанный патогенный миссенс-вариант с.1022C>A (p.Ala341Glu; chr1:26795056C>A) в гетерозиготном состоянии, а также ранее не описанный, вероятно патогенный вариант с.103_110del (p.Asp35Cysfs*32; chr1:26794133 CCCAGATCA>C), приводящий к сдвигу рамки считывания.

Патогенные варианты в гене *PIGV* описаны у пациентов с гиперфосфатазией с нарушением интеллектуального развития, тип 1 (OMIM 239300), с аутосом-

но-рецессивным типом наследования. Варианты были валидированы методом секвенирования по Сэнгеру, проведен семейный сегрегационный анализ: родители являются гетерозиготными носителями. Таким образом, выявленные генетические варианты расположены у пробанда в трансположении.

Диагноз

Принимая во внимание данные анамнеза (пренатально выявленный врожденный порок развития мочеполовой системы), клинической картины (множественные врожденные пороки развития: болезнь Гиршпрунга, мегауретер с двух сторон с эктопией устьев мочеточников, крипторхизм, задержка психомоторного развития, характерные стигмы дизэмбриогенеза, снижение слуха), лабораторных методов (повышение уровня щелочной фосфатазы до 1900 Ед/л), ДНК-диагностики (патогенный и вероятно патогенный варианты в гене *PIGV* в трансположении), ребенку установлен диагноз: «Гиперфосфатазия с нарушением интеллектуального развития, тип 1 (OMIM 239300) (синдром Мабри)».

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз следует проводить с микроцитогенетическими синдромами (характерны задержка психомоторного и физического развития, множественные врожденные пороки и лицевые диз-

морфии), а также моногенными синдромами с задержкой психомоторного развития, пороками развития желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы (в том числе болезнью Гиршпрунга), такими как синдром Мовата–Вильсон, синдром Шпритцена–Гольдберга, синдром Ваарденбурга.

Лечение

На данный момент специфической терапии не разработано. Лечение симптоматическое. Для некоторых типов гиперфосфатазии (типы 2, 3 и 4) эффективность в лечении эпилепсии показана при сочетании базисной противосудорожной терапии и высоких доз пиридоксина (В6) и фолиевой кислоты [4, 5].

Прогноз

В литературе имеется информация о продолжительности жизни первых пациентов с гиперфосфатазией, которых описал Мабри в 1970 году: оба пациента были живы и на момент написания статьи достигли возраста 66 лет и 72 лет соответственно [6]. Было установлено, что симптомы заболевания стабилизируются с течением времени, а также отмечается спонтанная ремиссия приступов во взрослом возрасте. Однако два других пациента, находясь на противосудорожной терапии, умерли во время тяжелых эпилептических приступов в 14 и 30 лет [6]. Ввиду высокой клинической гетерогенности описанных случаев однозначно спрогнозировать развитие заболевания для нашего пациента затруднительно. По данным литературы, продолжительность жизни может быть снижена до 20–30 лет за счет развития рефрактерной эпилепсии, а также тяжести симптомов, обусловленных врожденными пороками развития.

При повторном деторождении в семье риск развития наследственной патологии высокий — около 30% с учётом общепопуляционного риска. При планировании дальнейшего деторождения в семье рекомендованы применение вспомогательных репродуктивных технологий, а именно экстракорпорального оплодотворения с преимплантационным генетическим тестированием, или инвазивная пренатальная диагностика при наступлении самостоятельной беременности.

Обсуждение

Описанный в нашей работе тип гиперфосфатазии, обусловленный патогенными вариантами в гене *PIGV*, является одним из самых частых в группе гиперфосфатазий с нарушением интеллектуального развития. При данном типе наиболее ярко выражены фенотипические особенности (характерный лицевой фенотип и брахителефалангия), часто описываются множественные врожденные пороки развития аноректальной области и мочеполовой системы [7]. Изолированное повышение уровня щелочной фос-

фатазы до 1900 Ед/л (в 5,5 раза выше нормы) является специфическим биохимическим маркером синдрома Мабри и может сыграть решающую роль в диагностическом поиске. В среднем у пациентов с гиперфосфатазией концентрация щелочной фосфатазы в 6 раз превышает нормативные показатели (от 1,1 до 17 норм), в редких случаях находится в пределах нормальных значений, но при этом отмечаются другие характерные симптомы заболевания (гиперфосфатазия, типы 2 и 5) [2].

Заключение

В представленном нами клиническом случае дано подробное описание редкого наследственного заболевания обмена веществ — гиперфосфатазии с нарушением интеллектуального развития, тип 1. Полученные данные о клинической картине, лабораторных и инструментальных исследованиях у нашего пациента позволяют расширить знания о фенотипическом спектре гиперфосфатазии и подчеркнуть трудности дифференциальной диагностики этого заболевания. Диагностика редкого наследственного заболевания методом высокопроизводительного секвенирования с дальнейшей валидацией методом секвенирования по Сэнгеру позволяет установить диагноз, скорректировать тактику лечения, уточнить прогноз и осуществить профилактику повторных случаев рождения больных детей для каждой конкретной семьи.

Литература/References

1. Wu T, Yin F, Guang S, et al. The Glycosylphosphatidylinositol biosynthesis pathway in human diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):129. doi: 10.1186/s13023-020-01401-z
2. Knaus A, Pantel JT, Pendziwiat M, et al. Characterization of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects by clinical features, flow cytometry, and automated image analysis. *Genome Med*. 2018;10(1):3. doi: 10.1186/s13073-017-0510-5
3. Murakami Y, Kanzawa N, Saito K, et al. Mechanism for release of alkaline phosphatase caused by glycosylphosphatidylinositol deficiency in patients with hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *J Biol Chem*. 2012;287(9):6318–6325. doi: 10.1074/jbc.M111.331090
4. Bayat A, Aledo-Serrano A, Gil-Nagel A, et al. Pyridoxine or pyridoxal-5-phosphate treatment for seizures in glycosylphosphatidylinositol deficiency: a cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(6):789–798. doi: 10.1111/dmcn.15142
5. Messina M, Manea E, Cullup T, et al. Hyperphosphatasia with mental retardation syndrome 3: cerebrospinal fluid abnormalities and correction with pyridoxine and Folinic acid. *JIMD Rep*. 2022;64(1):42–52. doi: 10.1002/jmd2.12347
6. Thompson MD, Knaus A. Rare genetic developmental disabilities: Mabry syndrome (MIM 239300) Index Cases and Glycophosphatidylinositol (GPI) disorders. *Genes (Basel)*. 2024;15(5):619. doi: 10.3390/genes15050619
7. Horn D, Krawitz P, Mannhardt A, et al. Hyperphosphatasia-mental retardation syndrome due to *PIGV* mutations: expanded clinical spectrum. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(8):1917–1922. doi: 10.1002/ajmg.a.34102

Сведения об авторах:

Кондакова Ольга Борисовна, к.м.н., заведующая отделением медицинской генетики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kondakova.ob@nczd.ru;

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Гудкова Анастасия Павловна, ординатор 2-го года, медицинский регистратор лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, gudkova.ap@nczd.ru; **Гребенкин Дмитрий Игоревич**, врач-генетик отделения медицинской генетики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, grebenkin.di@nczd.ru; **Демьянов Семен Валерьевич**, врач-генетик отделения медицинской генетики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, demianov.sv@nczd.ru; **Давыдова Юлия Игоревна**, врач-генетик отделения медицинской генетики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, davydova.iui@nczd.ru; **Тарзан Арам Оганесович**, к.м.н., старший научный сотрудник, врач детский уролог-андролог общей

и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, tarzyan@nczd.ru; **Дьяконова Елена Юрьевна**, д.м.н., заведующая отделением общей и плановой хирургии НИИ детской хирургии, заведующая кафедрой детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, dyakonova@nczd.ru; **Пушков Александр Алексеевич**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, pushkovaa@nczd.ru; **Савостьянов Кирилл Викторович**, д.б.н., руководитель Медико-генетического центра и лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, savostyanovkv@nczd.ru