

1. *Almaramhy HH*. Incidence and spectrum of anorectal malformations in Western Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2012; 33 (12): 1334–1339.
2. *Gangopadhyay AN, Pandey V*. Anorectal malformation. Review article. *J. Indian Association of Pediatric Surgery.* 2015; 20 (1): 10–15.
3. *Kumar A, Agarwala S, Srinivas M, Bajpai M, Bhatnagar V, Gupta DK, Gupta AK, Mitra DK*. Anorectal malformations and their impact on survival. *Indian. J. Pediatr.* 2005; 72 (12): 1039–1042.
4. *Козлова С.И., Прытков А.Н., Демикова Н.С.* Мониторинг врожденных пороков развития. М.: РМАПО, 2000.
5. *Демикова Н.С. Кобринский Б.А.* Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализации в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001; 46 (4): 56–60.
6. <http://www.eurocat-network.eu/prevdata/>
7. *Wijers CH, van Rooij IA, Marcelis CL, Brunner HG, de Blaauw I, Roeleveld N*. Genetic and nongenetic etiology of nonsyndromic anorectal malformations: a systematic review. *Birth. Defects. Res. C Embryo Today.* 2014; 102: 382–400.
8. *Cuschieri A, EUROCAT Working Group*. Descriptive Epidemiology of Isolated Anal Anomalies: A Survey of 4.6 Million Birth in Europe. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 103: 207–215.
9. *Santulli TV, Schullinger JN, Kieswetter WB, Bill AH Jr*. Imperforate anus: a survey from the members of the Surgical section of the American Academy of Pediatrics. *J. Pediatr. Surg.* 1971; 6: 484–488.
10. *Boockock GR, Donnai D*. Anorectal malformations: familial aspects and associated anomalies. *Arch. Dis. Child.* 1987; 62: 576–579.
11. *Falcone Jr RA, Levitt MA, Peña A, Mates M*. Increased heritability of certain types of anorectal malformations. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42: 124–128.
12. *Cho S, Moore SP, Fangman T*. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2001; 155: 587–591.
13. *Saha SR, Roy AK, Saha S*. Incidence of associated congenital anomalies in anorectal malformations. *J. Indian. Med. Assoc.* 2005; 103 (12): 690–691.
14. *De Blaauw I, Wijers CHW, Schmidke E, Holland-Cunz S, Gamba P, Marcelis CLM, Reutter H, Aminoff D, Schipper M, Schwarzer N, Grasshoff-Derr S, Midrio P, Jenetzky E, van Rooij I*. First results of a European multi-center registry of patients with anorectal malformations. *J. Pediatr. Surg.* 2013; 48: 2530–2535.
15. *Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP*. Associated malformations in patients with anorectal anomalies. *Eur. J. Med. Genet.* 2007; 50 (4): 281–290.
16. *Casaccia G, Catalano OA, Bagolan P*. Congenital gastrointestinal anomalies in anorectal malformations: what relationship and management? *Congenit. Anom. (Kyoto).* 2009; 49: 93–96.
17. *Cuschieri A*. Anorectal anomalies associated with or as part of other anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 110: 122–130.
18. *Ratan SK, Rattan KN, Pandey RM, Mittal A, Magu S, Sodhi PK*. Associated congenital anomalies in patients with anorectal malformations: a need for developing a uniform practical approach. *J. Pediatr. Surg.* 2004; 39: 1706–1711.
19. *Moore SW, Alexander A, Silber D, Alves J, Hadley GP, Numanoglu A, Banieghbal B, Chitnis M*. The spectrum of anorectal malformations in Africa. *Pediatr. Surg. Int.* 2008; 24 (6): 677–683.
20. *Nah SA, Ong CC, Lakshmi NK, Yap TL, Jacobsen AS, Low Y*. Anomalies associated with anorectal malformations according to the Krickebeck anatomic classification. *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47 (12): 2273–2278.
21. *Bălănescu RN, Topor L, Moga A*. Anomalies Associated with Anorectal Malformations. *Chirurgia.* 2013; 108 (1): 38–42.
22. *Ciongradi I, Aprodu G, Olaru C, Ștefănescu G, Ioniuc I, Gimiga N, Iorga M., Sârbu I, Diaconescu S*. Anorectal Malformations in a Tertiary Pediatric Surgery Center from Romania: 20 Years of Experience. *J. of Surgery.* 2016; 12: 2–3.
23. *Moore SW*. Associations of anorectal malformations and related syndromes. *Pediatr. Surg. Int.* 2013; 29: 665–676.
24. *Mittal A, Airon RK, Magu S, Rattan KN, Ratan SK*. Associated anomalies with anorectal malformations. *Indian. J. Pediatr.* 2004; 71 (6): 509–514.
25. *Black CT, Sherman JO*. The association of low imperforate anus and Down's syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 1989; 24 (1): 92–94.
26. *Freeman SB, Torfs CP, Romitti PA, Royle MH, Druschel C, Hobbs CA, Sherman SL*. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin. Genet.* 2009; 75 (2): 180–184.
27. *Marcelis C, de Blaauw I, Brunner H*. Chromosomal anomalies in the etiology of anorectal malformations: A review. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2011; 155A (11): 2962–2970.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-69-73
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-69-73>

Е.А. Николаева, С.Ю. Кузнецова, В.Ю. Воинова, Ю.И. Давыдова, М.Н. Харабадзе

РЕДКАЯ ФОРМА ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЯМИ ГЕНА *SLC34A3*: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Контактная информация:

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н.,
руководитель отдела клинической генетики ОСП
«Научно-исследовательский клинический институт
педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва,
ул. Талдомская, 2
Тел.: (916) 950-41-77, E-mail: enikolaeva@pedklin.ru
Статья поступила 7.12.17,
принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Nikolaeva Ekaterina Aleksandrovna – MD., head
of Clinical Genetics Department, Clinical Research
Institute of Pediatrics named after acad.
Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National
Research Medical University
Адрес: Россия, 125412, г. Москва,
ул. Талдомская, 2
Tel.: (916) 950-41-77, E-mail: enikolaeva@pedklin.ru
Received on Dec. 7, 2017,
submitted for publication on Jun. 20, 2018.



Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (HHRH; МКБ-10 E83.3; OMIM № 241530) – редкая аутосомно-рецессивно наследуемая форма гипофосфатемического рахита, связанная с мутациями гена *SLC34A3*. В отличие от более частой формы гипофосфатемического рахита, обусловленного мутациями гена *PHEX*, при данном заболевании биохимическими особенностями являются гиперкальциурия при нормальном/сниженном содержании паратгормона и нормальном/повышенном уровне кальцитриола в крови, что необходимо учитывать при назначении медикаментозного лечения. Приводится клиническое наблюдение мальчика 13 лет, рожденного от родственного брака, первыми признаками рахитоподобного заболевания у которого служили вальгусная деформация нижних конечностей с 1,5 лет и ранний нефрокальциноз с 5 лет. При обследовании в генетической клинике, помимо перечисленных признаков, выявлены снижение показателей физического развития, боли в ногах, комбинированный грудно-поясничный сколиоз I степени, плоско-вальгусные стопы, выраженный остеопороз, а также нарушения фосфорного обмена (гипофосфатемия, гиперфосфатурия, высокий показатель щелочной фосфатазы крови), что свидетельствовало о наличии гипофосфатемического рахита. Однако отмечались гиперкальциурия, нормальные показатели кальцитриола и отсутствие гиперпаратиреоза, что обычно не наблюдается у детей с мутациями гена *PHEX*. Выявлена мутация p.Arg485Cys в 13 экзоне гена *SLC34A3* в гомозиготном состоянии, что позволило установить диагноз наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией. Выявление природы заболевания привело к изменению тактики проводимой терапевтической коррекции – отмене препаратов витамина D, который способен усилить кальциурию и усугубить жизнеугрожающее поражение почечной ткани. Представленное наблюдение демонстрирует, что молекулярно-генетическая верификация позволяет выявить редкие формы патологии, требующие изменения подхода к лечению ребенка.

Ключевые слова: наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, ген *SLC34A3*, дети, витамин D.

Цит.: Е.А. Николаева, С.Ю. Кузнецова, В.Ю. Воинова, Ю.И. Давыдова, М.Н. Харабадзе. Редкая форма гипофосфатемического рахита, обусловленного мутациями гена *SLC34A3*: особенности диагностики и лечения. *Педиатрия*. 2018; 97 (6): 69–73.

E.A. Nikolaeva, S.Yu. Kuznetsova, V.Yu. Voinova, Yu.I. Davydova, M.N. Kharabadze

A RARE FORM OF HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS DUE TO MUTATIONS IN THE *SLC34A3* GENE: DIAGNOSIS AND TREATMENT PECULIARITIES

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH; ICD10 E83.3; OMIM No. 241530) is a rare autosomal recessively inherited form of hypophosphatemic rickets associated with mutations of the *SLC34A3* gene. In contrast to the more frequent form of hypophosphatemic rickets due to *PHEX* gene mutations, biochemical peculiarities of this disease are hypercalciuria with normal/decreased parathyroid hormone and normal/increased levels of calcitriol in blood, which must be considered when prescribing medication treatment. The article presents clinical observation of a 13-year-old boy born of a consanguineous marriage. The first signs of a rickets-like disease were valgus deformity of the lower limbs from 1,5 years and early nephrocalcinosis from 5 years. Examination in the genetic clinic, in addition to the listed symptoms, revealed a decrease in physical development, pain in the legs, I-grade combined thoracolumbar scoliosis, flat-valgus feet, severe osteoporosis and phosphorus metabolism disorders (hypophosphatemia, hyperphosphaturia, high blood alkaline phosphatase). All these symptoms indicated the hypophosphatemic rickets. However, hypercalciuria, normal calcitriol indices and the absence of hyperparathyroidism were detected, which unusual for children with *PHEX* gene mutations. A p.Arg485Cys mutation in exon 13 of the *SLC34A3* gene in the homozygous state was found, which allowed to diagnose hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. Identification of the disease nature led to a change in therapeutic correction tactics – cancellation of vitamin D drugs, which can increase the calciuria and aggravate the life-threatening damage to renal tissue. The presented clinical case demonstrates that molecular-genetic verification allows to reveal rare forms of pathology requiring changes in treatment tactics.

Keywords: hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, *SLC34A3* gene, children, vitamin D.

Quote: E.A. Nikolaeva, S.Yu. Kuznetsova, V.Yu. Voinova, Yu.I. Davydova, M.N. Kharabadze. A rare form of hypophosphatemic rickets due to mutations in the *SLC34A3* gene: diagnosis and treatment peculiarities. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 69–73.

Гипофосфатемический рахит – гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся низкими показателями фосфора в крови, рахитоподобными изменениями скелета, задержкой роста детей, поражением других органов и систем организма [1, 2]. Наиболее часто (около 80% случаев) встречается X-сцепленная доминантная форма гипофосфатемического рахита, связанная с мутациями гена *PHEX* (Phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked), который экспрессируется в остеобластах, остеоцитах и одонтобластах и кодирует фосфатрегулирующий белок, относящийся к классу эндопептидаз. Частота заболевания составляет 1:20 000 детского населения [3, 4]. Патогенез обусловлен нарушением реабсорбции фосфатов и метаболизма витамина D; в последние годы многие звенья патогенеза X-сцепленного гипофосфатемического рахита связывают с активацией фактора роста фибробластов 23 (FGF23), обладающего фосфатурическим эффектом [4–6].

Кроме вышеуказанной формы, в группу гипофосфатемического рахита входит ряд других, более редко встречающихся заболеваний, вызванных дефектами генов *CLCN5*, *DMP1*, *ENPP1*, *KL*, *FGF23*, *SLC34A1*, *SLC34A3*, *FAM20C*, *SLC9A3R1*. Эти заболевания имеют сходную симптоматику, однако различаются некоторыми клиническими проявлениями, особенностями наследования, патогенеза и, главное, лечения.

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (ННРН; МКБ-10 E83.3; OMIM № 241530) обусловлен мутациями гена *SLC34A3* (Solute carrier family 34, member 3), который кодирует натрий-зависимый котранспортер фосфатов Пс типа (NaPi-Пс/NPT2c). Частота заболевания не установлена, ориентировочные данные указывают на крайне низкую частоту <1:1 000 000 населения [7], что, по-видимому, не соответствует действительности, а является следствием гиподиагностики этой формы гипофосфатемического рахита.

Сведения о заболевании впервые представили Р. Royer и соавт. (1962) и М. Tieder и соавт. (1979, 1985), которые в семьях бедуинов наблюдали пациентов с рахитоподобными нарушениями и высокой почечной экскрецией кальция [8–10]. В связи с аналогичной патологией у sibсов и наличием родственных браков был сделан вывод об аутосомно-рецессивном типе наследования болезни. В 2006 г. у больных были впервые выявлены гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации гена *SLC34A3* [11]. К настоящему времени идентифицировано около 70 патогенных и вероятно патогенных нуклеотидных замен в данном гене, большая часть представлена мелкими делециями. Ген картирован на длинном плече хромосомы 9 – в участке 9q34 и экспрессируется в основном на апикальной мембране клеток проксимальных почечных канальцев, а также в костях [11, 12].

Кодируемый геном *SLC34A3* белок-транспортер NaPi-Пс состоит из 599 аминокислот. В норме этот белок обеспечивает реабсорбцию фосфатов в проксимальных почечных канальцах, процесс контролируется паратиреоидным гормоном (ПТГ) и FGF23. Дефект белка NaPi-Пс ведет к нарушению тубулярной реабсорбции фосфора и повышенной его экскреции, в результате чего развивается гипофосфатемия. Потеря фосфатов с мочой обуславливает активацию 1-гидроксилазы, осуществляющей гидроксилирование 25-гидроксивитамина D₃ в 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол). Повышение уровня этого активного метаболита приводит к супрессии синтеза ПТГ, увеличению кишечной абсорбции кальция и снижению его реабсорбции в дистальных почечных канальцах с появлением гиперкальциурии (см. рисунок). Следствием указанных метаболических нарушений служат рано развивающиеся нефрокальциноз и нефролитиаз [12–14].

Первые признаки заболевания обычно манифестируют в детском возрасте: боли в ногах, мышечная слабость, нарушение походки, задержка становления статико-моторных функций и роста ребенка, рахитические деформации нижних конечностей. На рентгенограммах длинных трубчатых костей определяются остеопороз, увеличение метафизов. Почти у половины больных наблюдаются нефрокальциноз и нефролитиаз, которые в некоторых случаях служат первым клиническим признаком и предшествуют формированию рахитоподобных изменений скелета.

Характерные обменные нарушения: гипофосфатемия, гиперфосфатурия и гиперкальциурия, высокая активность щелочной фосфатазы (ЩФ). При этом отмечается нормальный уровень кальция, ПТГ и FGF23 в крови, нормальный или повышенный уровень 1,25(OH)₂D₃. Примечательно, что аналогичные, хотя и менее серьезные, метаболические нарушения (прежде всего, гиперкальциурия, гиперфосфатурия, увеличение содержания кальцитриола в крови) наблюдаются и у гетерозиготных носителей мутаций в гене *SLC34A3*. По данным D. Dasgupta и соавт. [14], у 16% (10 из 61) гетерозигот диагностируют нефрокальциноз или нефролитиаз, что значительно превышает популяционную частоту (5,6%).

Таким образом, клиническая картина наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией сходна с проявлениями других заболеваний этой группы, в т.ч. с симптоматикой самой частой формы – X-сцепленного гипофосфатемического рахита, связанного с мутациями гена *PHEX*. Различия касаются частоты встречаемости и сроков манифестации нефрокальциноза/литиаза. При X-сцепленном гипофосфатемическом рахите эти нарушения появляются позже и обычно рассматриваются как осложнения терапии препаратами витамина D. В то же время имеются существенные различия метаболических показателей. При мутациях гена *SLC34A3*, в отличие от мутаций гена *PHEX*,

отмечается гиперкальциурия при нормальном (или сниженном) содержании ПТГ и нормальном (или повышенном) уровне кальцитриола в крови, что необходимо учитывать при назначении медикаментозного лечения.

Ниже приводим наблюдение за ребенком, страдающим аутосомно-рецессивной формой гипофосфатемического рахита, связанного с дефектом гена *SLC34A3*. Установление природы заболевания привело к изменению тактики проводимой терапевтической коррекции.

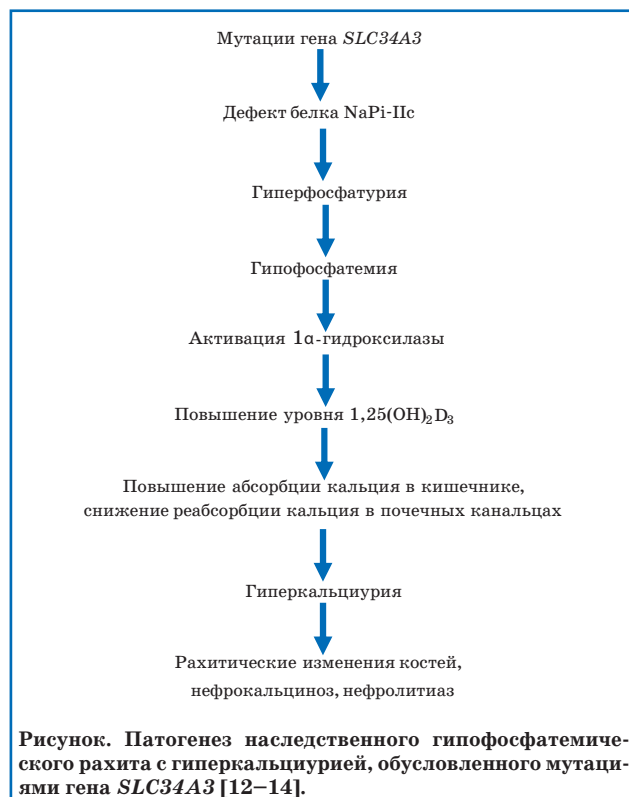
Мальчик М. поступил в отделение клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в возрасте 13 лет с жалобами на задержку роста, боли и деформацию нижних конечностей, низкую переносимость физической нагрузки. Анализ родословной: ребенок от родственного брака, родители и 2 родных брата (20 лет и 9 лет) здоровы; у двоюродного брата по материнской линии отмечаются деформация нижних конечностей и низкорослость.

Анамнез жизни: мальчик от III беременности (II беременность у матери закончилась смертью ребенка в родах), протекавшей на фоне анемии. Роды III, физиологические. Масса тела при рождении 3700 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. На первом году жизни развивался по возрасту.

Анамнез болезни: в возрасте 1 года отмечались признаки рахита (рахитические «четки» и «браслетки»). В возрасте 1,5 лет появилась вальгусная деформация нижних конечностей. Наблюдался педиатром по поводу рахита, периодически получал препараты витамина D в дозе 2000 ЕД/сут. В возрасте 5 лет при ультразвуковом исследовании были впервые выявлены изменения в почках и заподозрен нефрокальциноз. В дальнейшем наблюдался нефрологом по месту жительства с диагнозом: рахитоподобное заболевание, нефрокальциноз. Получал препараты витамина D, в т.ч. оксидевит 0,75 мкг/сут и комплекс неорганических фосфатов (редукто специал). В возрасте 13 лет для уточнения диагноза ребенок был направлен в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева.

При обследовании в клинике отмечено физическое развитие ниже среднего: рост 148 см (<10-го перцентиля), масса 37 кг (25–75-й перцентиль по росту). Наблюдались выраженная вальгусная деформация нижних конечностей, комбинированный грудно-поясничный сколиоз I степени, плоско-вальгусные стопы.

По данным ультразвукового исследования почек выявлены правосторонний нефроптоз, утолщение почечной паренхимы, симптом «белых пирамидок», кисты и кальцинаты (до 0,2 см) в медулярном слое паренхимы обеих почек. По данным денситометрии обнаружен выраженный остеопороз ($Z_{score} = -3$). Рентгенологическое исследование показало вальгусные кордантные деформации костей голени, остеопороз, расширение метафизов, наличие единичных поперечных полос склероза. В биохимическом анализе крови выявлены умеренная гипофосфатемия 1,2 мМоль/л (норма 1,3–2,26 мМоль/л), резкое повышение активности ЩФ до 2493 МЕ/л (норма 160–500 МЕ/л), нормальный уровень кальция (кальций



общий 2,46 ммоль/л, норма 2,02–2,6 ммоль/л; кальций ионизированный 1,28 ммоль/л, норма 1,13–1,32 ммоль/л) и ПТГ (18,5 пг/мл, норма 16–62 пг/мл) в крови, нормальные показатели метаболитов витамина D в крови: 25(OH)D₃ 25,3 нг/мл (норма 14–60 нг/мл), 1,25(OH)₂D₃ 46,7 пг/мл (норма 16–65 пг/мл). При исследовании мочи, наряду с гиперфосфатурией 4,2 мМоль/на Моль креатинина (норма 0,8–3,2 мМоль/на Моль креатинина), была обнаружена гиперкальциурия 0,83 мМоль/на Моль креатинина (норма 0,04–0,7 мМоль/на Моль креатинина).

Таким образом, у ребенка с задержкой роста, деформацией нижних конечностей, нарушением походки, рахитическими изменениями структуры костей, остеопорозом и нефрокальцинозом были выявлены нарушения фосфорного обмена (гипофосфатемия, гиперфосфатурия, высокий показатель ЩФ крови), что свидетельствовало о наличии гипофосфатемического рахита. В то же время было обращено внимание на нормальные показатели кальцитриола и отсутствие гиперпаратиреоза, которые обычно наблюдаются у детей с гипофосфатемическим рахитом, обусловленным мутациями гена *PHEX*. Результаты анализа родословной (родственный брак, наличие двоюродного сибса с аналогичными жалобами) указывали на возможное аутосомно-рецессивное, а не X-сцепленное наследование патологии.

Для уточнения формы болезни было осуществлено клиническое экзомное секвенирование ДНК (лаборатория «Геномед»). Мутации гена *PHEX* не идентифицированы. Выявлена ранее не описанная гомозиготная мутация в 13 экзоне гена *SLC34A3* (chr9:140130521C>T, rs145029982), приводящая к замене аминокислоты в 485 позиции белка (p.Arg485Cys,

NM_080877.2). Частота мутации в контрольной выборке ExAC составляет 0,0645%. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данную мутацию как вероятно патогенную.

На основании результатов генеалогического анализа, жалоб, анамнеза, клинической картины, данных параклинических и лабораторных исследований и экзомного секвенирования было сделано заключение о наличии у ребенка ауто-сомно-рецессивной формы гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией, обусловленного мутациями гена *SLC34A3*. Была проведена коррекция терапии – отмена препаратов витамина D. Ребенок продолжает получать комплекс неорганических фосфатов (редукто специал), оссеин-гидроксиапатитный комплекс (остеогенон), блемарен, препараты магния.

Заключение

У ребенка с гипофосфатемическим рахитом была выявлена редкая форма заболевания, ассоциированная с мутациями гена *SLC34A3*. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Однако наличие данной формы болезни можно было заподозрить на основании клинических результатов: вероятный ауто-сомно-рецессивный тип наследования, рано сформировавшийся нефрокальциноз, нормальный (приближающийся к верхней границе нормы) уровень в крови кальцитриола, нормальный (на нижней границе нормы) уровень ПТГ и гиперкальциурия служат отличительными признаками от значительно более часто встречающегося X-сцепленного гипофосфатемического

рахита, связанного с мутациями гена *PHEX*. Идентификация формы болезни дала основание для изменения тактики терапии; ребенку не рекомендуется прием витамина D, который способен усилить кальциурию и усугубить жизнеугрожающее поражение почечной ткани. Родственники пробанда нуждаются в дополнительном обследовании для установления гетерозиготного носительства мутации гена *SLC34A3* и мониторинга состояния почек – ультразвуковое исследование, определение фосфатурии и кальциурии.

Представленное наблюдение убеждает, что на современном уровне развития медицины во многих случаях для диагностики наследственного заболевания недостаточно опираться на клинические и рутинные лабораторные критерии. Молекулярно-генетическая верификация позволяет выявить редкие формы патологии, требующие иного подхода к медицинскому наблюдению за ребенком и членами его семьи.

Финансирование: работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения».

Конфликт интересов: не заявлен.

Nikolaeva E.A.  0000-0001-7146-7220

Kuznetsova S.Yu.  0000-0002-3275-1808

Voinova V.Yu.  0000-0001-8491-0228

Davydova Yu.I.  0000-0001-9747-1738

Kharabadze M.N.  0000-0003-3549-017X

Литература

- Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М.: Триада-Х, 2006: 194–224.
- Кузнецова С.Ю., Новиков П.В., Прошлякова Т.Ю., Захарова Е.Ю. Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность редкого (орфанного) заболевания – гипофосфатемического рахита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 58 (4): 14–19.
- Tenhouse HS. X-linked hypophosphataemia: a homologous disorder in humans and mice. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14 (2): 333–341. doi: 10.1093/ndt/14.2.333.
- Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P, Pombo M, Gil M, Bernabeu I, Diaz-Grande JM, Rey-Cordo L, Ariceta G, Rica I, Nieto J, Vilalta R, Martorell L, Vila-Cots J, Aleixandre F, Fontalba A, Soriano-Guillén L, García-Sagredo JM, García-Miñaur S, Rodríguez B, Juaristi S, García-Pardos C, Martínez-Peinado A, Millán JM, Medeira A, Moldovan O, Fernandez A, Loidi L. Genetic diagnosis of X-linked dominant Hypophosphatemic Rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)₂D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 116. doi: 10.1186/1471-2350-12-116.
- Gattineni J, Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (9): 1477–1487. doi: 10.1007/s00467-012-2103-2.
- Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J, Hernando N. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 (Suppl. 4): iv45–54. doi: 10.1093/ndt/gfu217.
- http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=17137&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=SLC34A3
- Royer P, Mathieu H, Gerbeaux S, Frederich A, Rodriguez-Soriano J, Dartois AM, Cuisinier P. L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte renale chez l'enfant. *Ann. Pediatr.* 1962; 38: 147–163.
- Tieder M, Stark H. Familial form of idiopathic hypercalciuria with nanism, bone and renal involvement in children. *Helv. Paediatr. Acta.* 1979; 34 (4): 359–367.
- Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I, Gabizon D, Liberman UA. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312 (10): 611–617. doi: 10.1056/NEJM198503073121003.
- Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredó-Osti JC, Bastepe M, Abu-Zahra H, Frappier D, Burkett K, Carpenter TO, Anderson D, Garabedian M, Sermet I, Fujiwara TM, Morgan K, Tenhouse HS, Juppner H. *SLC34A3* mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 78 (2): 179–192. doi: 10.1086/499409
- Wagner CA, Hernando N, Forster IC, Biber J. The *SLC34* family of sodium-dependent phosphate transporters. *Pflugers Arch.* 2014; 466 (1): 139–153. doi: 10.1007/s00424-013-1418-6.
- Mejia-Gaviria N, Gil-Peña H, Coto E Pérez-Menéndez TM, Santos F. Genetic and clinical peculiarities in a new family with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a case report. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2010; 5 (1). doi: 10.1186/1750-1172-5-1
- Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, Li Y, Simm PJ, Sharma A, Schlingmann K-P, Janner M, Biggin A, Lazier J, Gessner M, Chrysis D, Tuchman S, Baluarte HJ, Levine MA, Tiosano D, Inogna K, Hanley DA, Carpenter TO, Ichikawa S, Hoppe B, Konrad M, Säwendahl L, Munns CF, Lee H, Juppner H, Bergwitz C. Mutations in *SLC34A3/NPT2c* Are Associated with Kidney Stones and Nephrocalcinosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (10): 2366–2375. doi: 10.1681/ASN.2013101085