


тов крови для лечения, было рекомендовано выполнить вакцинацию от гепатита В.

Таким образом, ранняя диагностика дефицита FXIII важна для правильного выбора лечения и предотвращения тяжелых геморрагических осложнений. Определение уровня FXIII может быть оправдано, когда классические тесты коагуляционного гемостаза (протромбиновое время и АПТВ) не изменены при наличии гематомного типа кровоточивости. Эти тесты нечувствительны к дефектам стабилизации сгустка

и фибринолиза, поэтому для обнаружения дефицита FXIII необходим количественный анализ активности этого фактора.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Anmouh S.Y.  0000-0002-5482-7113

Mamaev A.N.  0000-0002-3313-7295

Blagitko N.E.  0000-0002-1066-077X

Kovarenko M.A.  0000-0002-5012-0364

## Литература

1. Mitchell JL, Mutch NJ. Let's cross-link: diverse functions of the promiscuous cellular transglutaminase factor XIII-A. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17 (1): 19–30.

2. Laki K, Lorand L. On the solubility of fibrin clots. *Science.* 1948; 108: 280.

3. Duckert F, Jung E, Shmerling D. A hithertoundescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thrombos. Diath. Haemorrh.* 1960; 5: 179–186.

4. Biswas A, Ivaskevicius V, Thomas A, Oldenburg J. Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. *Hamostaseologie.* 2014; 34 (2): 160–166. doi: 10.5482/HAEMO-13-08-0046. Epub 2014 Feb 7.

5. Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII Deficiency. *British Journal of Haematology.* 1999; 107: 468–484.

6. Yan MTS, Rydz N, Goodyear D, Sholzberg M. Acquired factor XIII deficiency: A review. *Transfus. Apher. Sci.* 2018; 57 (6): 724–730.

7. Mamaev A.H. Коагулопатии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 264.

8. Odame JE, Chan AK, Wu JK, Breakey VR. Blood Factor XIII deficiency management: a review of the literature. *Coagul. Fibrinolysis.* 2014; 25 (3): 199–205.

9. Korte W. Catridecacog: a breakthrough in the treatment of congenital factor XIII A-subunit deficiency? *J. Blood Med.* 2014; 5: 107–113. doi: 10.2147/JBM.S35395. eCollection 2014.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-284-289

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-284-289>

О.Б. Кольбе<sup>1</sup>, С.Г. Семин<sup>1</sup>, И.М. Османов<sup>2</sup>, Г.Б. Бекмурзаева<sup>2</sup>,  
Е.В. Тамбиева<sup>2</sup>, Е.Г. Куликова<sup>2</sup>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ, Москва, РФ



**Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет) – заболевание, связанное с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляющееся у детей фосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D. В статье представлены генетические и биохимические аспекты наследственных вариантов заболевания, основные дифференциально-диагностические критерии и принципы лечения. Приведено описание клинического случая гипофосфатемического рахита X-сцепленного доминантного типа наследования у 3-летней девочки.**

**Ключевые слова:** дети, гипофосфатемический рахит, регуляция реабсорбции фосфатов, витамин D.

**Цит.:** О.Б. Кольбе, С.Г. Семин, И.М. Османов, Г.Б. Бекмурзаева, Е.В. Тамбиева, Е.Г. Куликова. Клинический случай гипофосфатемического рахита. *Педиатрия.* 2019; 98 (4): 284–289.

### Контактная информация:

**Кольбе Ольга Борисовна** – к.м.н., доц. каф. пропедевтики детских болезней Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
**Адрес:** Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1  
**Тел.:** (903) 772-92-99, **E-mail:** kolbeob@gmail.com  
Статья поступила 12.12.18, принята к печати 15.05.19.

### Contact Information:

**Kolbe Olga Borisovna** – Ph.D., associate prof. of Propedeutics of Pediatric Diseases Department, Pirogov Russian National Research Medical University  
**Address:** Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1  
**Tel.:** (903) 772-92-99, **E-mail:** kolbeob@gmail.com  
Received on Dec. 12, 2018, submitted for publication on May 15, 2019.

## CLINICAL CASE OF HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University,

<sup>2</sup>Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia

**Hypophosphatemic rickets (phosphate diabetes) is a disease associated with a defect in phosphate reabsorption in proximal tubule, manifested in children by phosphaturia, hypophosphatemia, and pronounced rachitic changes resistant to ordinary vitamin D doses. The article presents genetic and biochemical aspects of the hereditary variants of the disease, the main differential diagnostic criteria and treatment principles. It describes the clinical case of X-linked dominant inheritance type hypophosphatemic rickets in a 3-year-old girl.**

**Keywords:** children, hypophosphatemic rickets, regulation of phosphate reabsorption, vitamin D.

**Quote:** O.B. Kolbe, S.G. Semin, I.M. Osmanov, G.B. Bekmurzaeva, E.V. Tambieva, E.G. Kulikova. Clinical case of hypophosphatemic rickets. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 284–289.

Гипофосфатемические рахиты – группа патофизиологически различных заболеваний. Выделяют наследственные и приобретенные формы гипофосфатемий. За последние годы были сделаны значительные шаги в понимании их генетических и биохимических основ. Однако терапия этих пациентов все еще неудовлетворительна и представляет, как и прежде, большую проблему.

Гипофосфатемический рахит (ГФР) (фосфат-диабет) – заболевание, связанное с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляющееся у детей фосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D [1].

Описано несколько наследственных форм болезней, протекающих с изолированным нарушением проксимальной реабсорбции фосфатов в почках:

- гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный;
- гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный;
- гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный;
- наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией.

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит является наиболее частой наследуемой формой заболевания с частотой встречаемости 1:20 000–1:50 000 живых новорожденных [2].

В норме транспорт фосфатов через люминальную мембрану проксимального канальца осуществляется натрий-фосфатными котранспортерами (sodium-phosphate transporter 2a, 2c – NPT2a, NPT2c), экспрессия которых модифицируется фактором роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor 23 – FGF23) и паратгормоном (ПГ) [3].

FGF23 способствует развитию фосфатурии посредством угнетения реабсорбции фосфатов, вследствие редукции NPT2a, NPT2c и подавления экспрессии 1- $\alpha$ -гидроксилазы с последующей супрессией циркулирующего 1,25(OH)<sub>2</sub>D [4].

ПГ также ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, инактивируя натрий-фосфатные котранспортеры, но в отличие от FGF23 одновременно индуцирует транскрипцию

1- $\alpha$ -гидроксилазы, стимулируя синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D в проксимальных канальцах, что ведет к повышению NPT2b-зависимой кишечной абсорбции фосфатов и подавлению транскрипции генов ПГ.

Мутации в фосфат-регулирующем гене гомологичном эндопептидазе в локусе Xp22.1 (*PHEX* – phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked) приводят к нарушению ферментных систем, осуществляющих протеолиз FGF23, при X-сцепленном доминантном гипофосфатемическом рахите. Избыток FGF23 обуславливает нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, что формирует характерный биохимический фенотип, проявляющийся фосфатурией, гипофосфатемией, низким или нормальным, но неадекватно сниженным относительно гипофосфатемии уровнем 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [5]. Несмотря на то, что к настоящему времени описано более 300 мутаций *PHEX*-гена (миссенс, нонсенс, делеции, сплайс-сайт мутации), отчетливые генотип-фенотипические корреляции не наблюдаются.

Причиной аутосомно-доминантного ГФР является непосредственное возникновение мутаций в гене *FGF23* на хромосоме 12p13.3, формирующих устойчивость фактора к протеолитическому расщеплению. Возникновению аутосомно-рецессивного ГФР способствуют мутации в гене дентин матриксного протеина 1 (dentin matrix protein 1 – *DMP1*) на хромосоме 4q21 или гене эктонуклеотид пирофосфатазы/фосфодиэстеразы 1 (endonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 – *ENPP1*) на хромосоме 6q22-q23, также способствующие повышению концентраций FGF23.

Аутосомно-рецессивный наследственный ГФР с гиперкальциурией развивается вследствие мутаций в гене *SLC44A3* на хромосоме 9q34, непосредственно кодирующем натрий-фосфатный котранспортер (NPT2c) люминальной мембраны проксимальных канальцев.

Наследственный ГФР манифестирует в возрасте 9–13 мес. Ведущими признаками заболевания являются рахитоподобные изменения скелета, преимущественно нижних конечностей, деформации могут быть не только варусными, но и вальгусными. Эти изменения сопровождаются задержкой физического развития и нарушением походки детей («утиная походка»). Поражения скелета носят прогрессирующий характер

и способствуют задержке статико-моторных функций ребенка [6].

Рентгенологические изменения костей выявляются через 3–4 мес после манифестации заболевания: генерализованный остеопороз, увеличение метафизов, метафизарные поверхности имеют неровные контуры, по мере прогрессирования заболевания появляются и более глубокие изменения.

Характерными биохимическими признаками заболевания являются: гипофосфатемия, фосфатурия, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ). Кальций сыворотки крови и 25(OH)D<sub>3</sub> в норме, уровень 1,25(OH)2D<sub>3</sub> низкий или нормальный, уровень ПГ нормальный или незначительно повышен. Отсутствует метаболический ацидоз. Почечные функции остаются сохраненными.

FGF23-зависимые формы ГФР необходимо дифференцировать с обычным витамин D-дефицитным рахитом, дистальным ренальным тубулярным ацидозом, синдромом Фанкони (де Тони-Дебре).

Наследственный ГФР с гиперкальциурией отличается от X-сцепленного доминантного ГФР повышенными уровнями 1,25(OH)2D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>, низким уровнем ПГ и высокой абсорбцией кальция в кишечнике.

Для большинства форм ГФР существует генетическое подтверждение.

Ультразвуковое исследование почек у нелеченых детей всегда в норме, но в ходе лечения 1,25-дигидрокси-витамином D<sub>3</sub> необходим динамический контроль УЗИ почек в связи с возможностью развития нефрокальциноза.

Стандартная терапия FGF23-зависимых ГФР (X-ГФР, аутосомно-доминантный ГФР, аутосомно-рецессивный ГФР) основана на одновременном назначении неорганических фосфатов и активных аналогов витамина D (чаще кальцитриол; также используется альфакальцидол) и направлена на клиническое излечение рахита, улучшение гистологии костной ткани. Раннее начало лечения позволяет избежать деформации костей.

Дозы и длительность лечения определяются выраженностью рахитических изменений, уровнем фосфатов в крови, возрастом пациентов. Более высокие дозы препаратов необходимы в начале терапии и в периоды интенсивного роста ребенка [7].

Оптимальные дозы фосфатов не определены. Обычно рекомендуется пероральный прием фосфата в дозе 30–40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4–5 приемов. Возможно повышение дозы фосфатов в периоды интенсивного роста (до 55–70 мг/кг в день по элементарному фосфору). Цель – достижение уровня фосфатов сыворотки 1–1,2 ммоль/л. В настоящее время применяется раствор неорганических фосфатов (однозамещенный фосфат натрия водный – 5 г и двухзамещенный фосфат натрия водный – 10 г на 250 мл воды), конечный раствор содержит 7,44 мг элементарного фосфора в 1 мл. Замещение фосфата предпочтительнее проводить в форме Phosphat Sandoz, так как в одной таблетке содержится 790 мг цитрата, предотвращающего развитие нефрокальциноза. Также возможен прием препарата Reducto-spezial (натрийди-

гидрогенфосфат и динатрий гидрогенфосфат). Однако оба препарата на территории РФ не зарегистрированы. Ориентировочная доза 1,25-дигидрокси-витамина D<sub>3</sub> – 0,02–0,05 мкг/кг/сут. С целью предотвращения формирования нефрокальциноза необходим динамический контроль экскреции кальция с мочой, содержания кальция, фосфора, активности ЩФ в сыворотке крови, УЗИ почек.

Роль лечения рекомбинантным гормоном роста оценивается противоречиво [8]. В ряде случаев при формировании необратимых изменений костей оказывается необходимой хирургическая коррекция, которая должна проводиться после закрытия эпифизарных зон роста. Одним из перспективных направлений в лечении X-сцепленной гипофосфатемии у детей с 1 года и подростков является использование принципиально нового препарата. Федеральное агентство по контролю за качеством лекарств в США (FDA) в 2018 г. одобрило препарат Crysivita (burosumab-twza), представляющий собой моноклональные антитела, связывающие и ингибирующие действие избытка FGF23 [9]. Безопасность и эффективность препарата Crysivita были доказаны в результате четырех клинических испытаний. В плацебо-контролируемом клиническом испытании у 94% пациентов, получавших препарат Crysivita 1 раз в месяц, показатели уровня фосфора крови достигли нормальных против 8% в группе плацебо. Среди детей, участвовавших в испытании и принимавших новую терапию 1 раз в 2 недели, нормальные показатели фосфора крови наблюдались у 94–100% добровольцев. У всех испытуемых показатели рентгенологических исследований улучшились вследствие получения терапии препаратом Crysivita. Препарат Crysivita (burosumab-twza) получил статус принципиально нового лекарственного средства, а также статус орфанного препарата [10].

Ниже приводим наше клиническое наблюдение пациентки Ш., 3 лет, находившейся в нефрологическом отделении ДГКБ им. З.А. Башляевой в декабре 2017 г. с диагнозом: гипофосфатемический рахит. Хроническая болезнь почек 1 стадии. Задержка физического развития. Девочка была направлена для уточнения диагноза из г. Петропавловска-Камчатский после осмотра врачами выездной бригады нашей больницы.

Анамнез жизни: возраст матери – 35 лет, отца – 45 лет. Ребенок от IV беременности (I и II – мед. аборт, III закончилась выкидышем на 8-й неделе). Беременность протекала с угрозой прерывания в течение всей беременности, со II триместра отмечалось увеличение СОЭ до 60 мм/ч и СРБ, в связи с чем получала антибактериальную терапию. С 30-й недели наблюдались отеки нижних конечностей, рук, утолщение плаценты. В течение всей беременности принимала фраксипарин, дюфастон – до 24–25-й недели. Роды I на 40–41-й неделе, оперативные. Околоплодные воды зеленые. Отмечалось послеродовое кровотечение (потеря крови около 2 л). Ребенок кричал сразу, оценка по шкале Апгар 8/9 балла. Масса тела при рождении 3180 г, длина 52 см. На смешанном вскармливании до 6 мес, прикорм введен с 5 месяцев. Принимала витамин D (Аквадетрим) по

1 капле в день с 1 мес до настоящей госпитализации. С рождения наблюдалась у невролога с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза, синдром вегето-висцеральных дисфункций, в год снята с учета. Наблюдалась у стоматолога: проводилось укорочение уздечки языка; у окулиста – по поводу непроходимости слезного канала справа, проведено зондирование. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, пневмония (в 2 года), отит. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. В год имела длину 72 см, массу тела – 8200 г. Прорезывание зубов – с 9 мес. С 1 года 9 месяцев наблюдается у эндокринолога с задержкой физического развития.

Наследственный анамнез: со слов матери, родственников с низким ростом и деформациями нижних конечностей нет. Уровень фосфора в крови у матери в пределах нормы.

Анамнез заболевания: осматривалась ортопедом в 1, 3 и 6 мес: патологии опорно-двигательного аппарата не было. В возрасте 9 мес диагностирована плосковальгусная деформация стоп. С 1 года начала ходить; появилась и стала прогрессировать деформация голеней; в 2 года диагностирована варусная деформация нижних конечностей. При лабораторном обследовании (по данным истории развития) постоянно повышена активность ЩФ, гипофосфатемия (уровень фосфора в сыворотке 0,78–0,93 ммоль/л при норме 1,29–2,26 ммоль/л). Уровень в крови кальция, витамина D, ТТГ, T<sub>4</sub> общ. и св., ПГ в пределах нормы. УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости и почек без патологии, биохимический анализ мочи ранее не проводили. По месту жительства проводилась терапия: ФЭТ – электрофорез с кальция хлоридом на зоны роста бедер и большеберцовых костей, ЛФК, массаж, плавание. Впервые консультирована нефрологом в возрасте 2 лет 9 мес. Выставлен предварительный диагноз: тубулопатия. Гипофосфатемический рахит. Рекомендовано обследование в условиях специализированного отделения.

При осмотре в отделении: вес 11,4 кг (перцентиль <3%), рост 86 см (перцентиль <3%). Состояние средней тяжести. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Рахитические изменения костей: выраженные лобные и теменные бугры, деформация костей предплечья, рахитические «браслетки», широкая и развернутая нижняя апертура грудной клетки, выраженный поясничный лордоз, О-образная деформация нижних конечностей, плоско-вальгусная деформация стоп (рис. 1), «утиная походка». При auscultation: в легких дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧД 24 в мин. Перкуторные границы сердца соответствуют возрасту. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 90/60 мм рт. ст., ЧСС 104 уд/мин. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме. Половые органы развиты по женскому типу, соответственно возрасту.

При обследовании: в клинических анализах крови отклонений не выявлено. Биохимические показатели сыворотки (общий белок, глобулины, альбумины, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды, актив-

ность печеночных трансаминаз, ЛДГ, железо, натрий, калий, хлориды, кальций общий и ионизированный, креатинин, мочевина, мочева кислота) не отличались от нормальных значений. Концентрация фосфора была снижена – 0,89 ммоль/л (при должных значениях 1,42–2,24 ммоль/л), активность ЩФ повышена (520 ед/л при норме 108–317 ед/л). Кислотно-основное состояние крови нарушено не было. Уровни гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона свидетельствовали об эутиреоидном состоянии железы. Уровень ПГ при 2-кратном определении соответствовал нормальным возрастным показателям (28 и 40,9 пг/мл при норме 12–88 пг/мл). Содержание витамина D в крови составило 22,4 нг/мл при норме 13,2–54,8 нг/мл.

В общих анализах мочи без патологии, рН мочи с колебаниями 5–7. В общих и суточных анализах мочи белка и глюкозы нет. Относительная плотность мочи колебалась от 1005 до 1020. Суточная экскреция с мочой калия, натрия, хлоридов, магния, кальция, фосфора, мочевой кислоты, креатинина, цистина, оксалатов была нормальной. Однако при расчете экскреции фосфора относительно креатинина она оказалась повышенной (16 при возрастной норме 1,2–8), что свидетельствовало о сниженной реабсорбции фосфора в проксимальных канальцах (% тубулярной реабсорбции фосфора составил 58 при норме 85–95%).

При офтальмологическом осмотре патологии не обнаружено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и щитовидной железы отклонений не выявило.

Рентгенография нижних конечностей: костные структуры без деструктивных изменений. Отмечаются



Рис. 1. Внешний вид пациентки Ш.

неоднородное снижение костной плотности в дистальной метафизарной зоне бедренных костей в медиальном отделе и заострение края с двух сторон. При этом отмечается множество ядер окостенения у края медиального надмыщелка бедренной кости с двух сторон. Продольная ось бедренной и большеберцовой кости дугообразно искривлена с выпуклостью в латеральную сторону. Отмечаются уплотнение и расширение медиального кортикального слоя большеберцовой кости с двух сторон. У проксимальной метафизарной зоны большеберцовой кости отмечаются заострение и уплотнение края с двух сторон. Соотношение в видимых суставах костных структур не нарушено с двух сторон. Рентгеновская суставная щель коленного сустава не сужена. Тазобедренные суставы симметричные. Шеечно-диафизарный угол визуально уменьшен – справа до  $128^{\circ}$ , слева до  $131^{\circ}$  (норма в 3 года  $145^{\circ}$ ). Заключение: рентгенологическая картина остеохондропатии большеберцовых и бедренных костей, возможно на фоне гипофосфатемии, варусная деформация большеберцовых костей и шейки бедренной кости (рис. 2).

Таким образом, у ребенка имели место следующие признаки заболевания:

- рахитоподобные изменения костей, особенно нижних конечностей, прогрессирующие после года;
- замедление процесса роста;
- метаболические нарушения: повышение активности ЩФ, гипофосфатемия, фосфатурия (относительно экскреции креатинина) при нормальном уровне кальция в крови и моче и нормальных уровнях витамина D и ПГ.

Перечисленные симптомы расценены нами как несомненное свидетельство ГФР. Для исключения атипичной формы целиакии (как возможной причины гипофосфатемии) были исследованы уровни антител к глиадину и тканевой трансглутаминазе – показатели соответствовали норме. Принимая во внимание сроки появления рахитических изменений костей и их прогрессирующий характер на фоне постоянного приема профилактических доз витамина D, нормальных показателей кальция, витамина D и ПГ в сыворотке, дифференциальный диагноз с витамин D-дефицитным и витамин D-зависимым рахитом не требовался. Отсутствие лабораторных симптомов других канальцевых дисфункций (гипокалиемии, ацидоза, протеинурии, аминоацидурии, глюкозурии, кальциурии) позволило исключить синдром Фанкони и дистальный ренальный тубулярный ацидоз.

С целью верификации диагноза было проведено молекулярно-генетическое исследование в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Методом массового параллельного секвенирования проведен анализ 166 генов, ответственных за костную патологию. Заключение: выявлены изменения в нуклеотидной последовательности в гене *PHEX* exon 17: c.G1715A: p.G572D в гетерозиготном состоянии. Алгоритмы вероятности патогенности расценивают данный вариант как вероятно патогенный. У обоих родителей данная замена в гене *PHEX* не обнаружена. Таким образом, на основании характерной клинической картины и данных лабораторно-инструмен-



Рис. 2 Рентгенограмма нижних конечностей пациентки Ш. (объяснения в тексте).

тальных исследований, несмотря на вероятностный характер диагноза при молекулярно-генетическом обследовании, был выставлен заключительный диагноз: Гипофосфатемический рахит. X-сцепленный доминантный тип наследования. Хроническая болезнь почек I стадии. Задержка физического развития. Ребенку были назначены препараты фосфора (редукто-специал 602/360 мг 1 табл. разделить на 3–4 приема), оссеин-гидроксиапатитное соединение – остеогенон ¼ табл. 2 раза в день, кальцитриол (оксидевит в дозе 0,25 мкг в сутки) под контролем экскреции кальция, фосфора с мочой, содержания кальция, фосфора, активности ЩФ в сыворотке крови, УЗИ почек. При контрольном обследовании через 3,5 мес (апрель 2018 г.): девочка стала активнее, меньше устает при ходьбе. Прибавила в росте 1 см, в массе – 400 г. Уменьшилась выраженность гипофосфатемии (содержание фосфора в сыворотке крови 0,99 ммоль/л при норме 1,42–2,24 ммоль/л) и фосфатурии (суточная экскреция с мочой фосфора по отношению к креатинину уменьшилась до 9,4 при норме 1,2–8, хотя % тубулярной реабсорбции фосфора оставался сниженным – 65%). Сохранялась повышенной активностью ЩФ – 569 ед/л при норме 108–317 ед/л. Содержание кальция в крови и экскреция его с мочой в пределах нормы. Уровень витамина D – 55 нг/мл при норме 30–160 нг/мл, ПГ – 64,8 пг/мл при норме 12–88 пг/мл. При УЗИ почек кальцинаты не определялись. Было решено продолжить терапию препаратами фосфора в той же дозе (35 мг/кг по элементарному фосфору), остеогеноном и увеличить дозу оксидевита до 0,5 мкг в сутки. Рекомендованы наблюдение ортопеда и консервативная терапия по поводу деформаций нижних конечностей: ЛФК, массаж, плавание. Консультирована клиническим генетиком НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева: диагноз гипофосфатемический рахит, проведена коррекция дозы оксидевита – увеличение до 1 мкг в сутки и прием вигантола 4000 ЕД в сутки. Повторное обследование через 4 мес (сентябрь 2018 г.):

девочка активная, масса 13 кг (+1200 г), длина 90 (+3) см. Уровень фосфора в сыворотке крови 1,04 ммоль/л при норме 1,42–2,24 ммоль/л, уровень ионизированного кальция на верхней границе нормы – 1,24–1,33 ммоль/л (норма 1,1–1,3 ммоль/л). Уменьшилась активность ЩФ до 408 ед/л при норме 132–315 ед/л. Экскреция с мочой кальция, оксалатов, уратов, в т.ч. и относительно креатинина, не повышена. Экскреция с мочой фосфора 46,58 ммоль/л (при норме 12,9–42 ммоль/л), суточная – не повышена, относительно креатинина – 9,8 при норме 1,2–8. УЗИ щитовидной железы, гликемия, тиреоидный профиль, уровень ПГ в крови – в норме. УЗИ почек: по периферии пирамидок определяется ободок повышенной эхогенности, что расценено нами как начальные проявления нефрокальциноза. Уровень витамина D в крови 142,3 нг/мл (норма 30–40 нг/мл). Учитывая вышеизложенное, для предотвращения прогрессирования нефрокальциноза была снижена доза оксидевида и витамина D<sub>3</sub> в 2 раза (0,5 мкг и 2 тыс ЕД в сутки соответственно) с последующей коррекцией через месяц по результатам уровня витамина D, кальция, фосфора, активности ЩФ в крови, экскреции кальция с мочой, состоянию паренхимы почек по данным УЗИ. Параллельно ребенок наблюдается ортопедом в ФГУ «ФБСМ» и получает назначенное консервативное лечение по коррекции деформаций конечностей.

Приведенное нами клиническое наблюдение демонстрирует наследственное рахитоподобное заболевание – ГФР, обусловленное мутацией в гене *PHEX*, возникшей у ребенка *de novo*. Несмотря на то, что ГФР является относительно распространенным орфанным заболеванием, приводящим к инвалидности, и представленная форма достаточно хорошо изучена, отсутствие настороженности врачей в отношении данной патологии привело к поздней диагностике и неадекватному лечению ребенка по месту жительства. В ходе дифференциальной диагностики заболеваний, проявляющихся клиническими признаками рахи-


та, задержкой роста, необходимо раннее выявление изменений показателей минерального обмена в крови (низкий уровень кальция, фосфора; повышение или снижение активности ЩФ; повышение или снижение уровня ПГ, витамина D) и биохимических показателей в моче (гиперкальциурия, гиперфосфатурия). Следует подчеркнуть, что при рутинном определении содержания фосфора в моче высока вероятность получения нормальных значений (как было и в нашем наблюдении), что противоречит патогенезу ГФР и может являться причиной неверной диагностики заболевания. Поэтому при выявлении гипофосфатемии для подтверждения гиперфосфатурии необходимо проводить расчет индексов тубулярной реабсорбции фосфатов или определять фосфор/креатининовый индекс в моче.


Совокупность клинических и биохимических маркеров позволяет проводить целенаправленный поиск мутаций в генах, ассоциированных с различными наследственными формами рахита, и определить верную лечебную тактику. Нами было подробно описано лечение ребенка с целью акцентировать внимание на сложности подбора оптимальных доз препаратов при достижении баланса положительного эффекта от терапии и развитии нефрокальциноза.

Таким образом, наследственные формы рахита остаются актуальной медико-социальной проблемой, требующей постоянного обновления знаний врачей различного профиля.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Kolbe O.B.  0000-0003-4024-6964

Semin S.G.  0000-0002-5063-6336

Osmanov I.M.  0000-0003-4024-6964

Bekmurzaeva G.B.  0000-0002-0168-2846

Tambieva E.V.  0000-0003-0157-7365

## Литература

1. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение тубулопатий. Гипофосфатемический рахит». П.В. Новиков, В.В. Длин, ред. М., 2014:12.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с тубулопатиями. А.А. Баранов, ред. М., 2015: 32.
3. *Gattineni J, Baum M.* Genetic disorders of phosphate regulation. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (9): 1477–1487.
4. *Lee JY, Imel EA.* The Changing Face of Hypophosphatemic Disorders in the FGF-23 Era. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2013; 10 (2): 367–379.
5. *Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Ruppe M, Brosnan P, Au K, Tran P.* Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: Tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)<sub>2</sub>D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC. Med. Genet.* 2011; 12: 116.
6. *Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Inso-gna KL.* A clinician guide to X-linked hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26 (7): 1381–1388.
7. *Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K.* Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr. Connect.* 2014; 3 (1): 13–30.
8. *Zivicnjak M, Schnabel D, Staude H, Kaitila I, Sochett E, Sipila I.* Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (12): 2097–2105
9. Food and Drug Administration. FDA approves first therapy for rare inherited form of rickets, xlinked hypophosphatemia. 2018. URL: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm604810.htm>. Available from Internet. Accessed 2018 May 4.
10. *Whyte M, Portale A, Imel E.* Burosumab (KRN23), a fully human anti-FGF23 monoclonal antibody for X-linked hypophosphatemia (XLH): final 64-week results of a randomized, open-label phase 2 study of 52 children. *J. Bone Miner. Res.* 2017; (Suppl. 1): 32. Abstract 1154. URL: <http://www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=e8810682-38f5-4b6a-83dd-c3f6c5490661>. Available from Internet. Accessed 2018 May 4.