

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
(ФГБНУ «МГНЦ»)

адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел. +74951110303, факс: +74993240702, e-mail: mgnc@med-gen.ru

Институт высшего и дополнительного профессионального образования
(ИВиДПО)

Кафедра генетики эндокринных заболеваний

К.С. Куликова, А.Н. Тюльпаков

Диагностика и ведение X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита

Учебно-методическое пособие

Москва
2023

УДК 616-056.7(078)
ББК 53.24я78
DOI 10.29039/978-5-94472-158-7-10-2023
К90

Авторы:

К.С. Куликова, к.м.н. – доцент кафедры генетики эндокринных болезней ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ», врач – детский эндокринолог ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

А.Н. Тюльпаков, д.м.н. – заведующий кафедрой генетики эндокринных болезней ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ».

Рецензенты:

О.А. Малиевский – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета, врач – детский эндокринолог Клиники БГМУ, главный детский специалист эндокринолог МЗ РФ по Приволжскому федеральному округу;

С.В. Папиж – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретённых болезней почек имени проф. М.С. Игнатовой, врач-нефролог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Диагностика и ведение X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита:

учебно-методическое пособие / К.С.Куликова, А.Н. Тюльпаков. –

М. : Изд-во Триумф, 2023. – 44 с. –

ISBN 978-5-94472-158-7

Настоящее учебно-методическое пособие посвящено практическим аспектам клинической, лабораторно-инструментальной, в том числе генетической диагностики X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита, и составлено в соответствии с ФГОС ВО по специальностям 31.08.30 «генетика», 31.08.06 «лабораторная генетика», 31.05.02 «педиатрия», 31.08.17 «детская эндокринология», 31.08.53 «эндокринология», 31.08.43. «нефрология», 31.08.66 «травматология и ортопедия», 31.05.03 «стоматология», 31.08.05 «клиническая лабораторная диагностика» и рабочими программами кафедры генетики эндокринных заболеваний ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ».

Пособие предназначено для ординаторов по указанным выше специальностям, аспирантов по научным специальностям 1.5.7. «генетика», 3.3.8. «клиническая лабораторная диагностика», 3.1.19. «эндокринология», 14.01.08. «педиатрия», 14.01.15. «травматология и ортопедия» и 3.1.7. «стоматология», а также для врачей-генетиков, врачей-педиатров, врачей-нефрологов, врачей-детских эндокринологов, врачей-травматологов-ортопедов, врачей-стоматологов, врачей – лабораторных генетиков и специалистов в области клинической лабораторной диагностики при обучении их по программам повышения квалификации.

Печатается по решению учебно-методической комиссии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» от 28 июня 2023 г.

© Коллектив авторов, 2023

© ФГБНУ «МГНЦ», 2023

Содержание

Список сокращений	4
Введение	5
Раздел 1. Этиопатогенез X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита	7
1.1. Структура и функция гена <i>PHEX</i>	7
1.2. Патогенез X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита	8
Раздел 2. Диагностика X-ГФР	11
2.1. Клиническая характеристика X-ГФР	11
2.2. План обследования пациента с подозрением на X-ГФР	12
2.3. Молекулярно-генетическая диагностика X-ГФР	21
2.4. Дифференциальная диагностика	23
<i>Практическая работа 1</i>	28
Раздел 3. Наблюдение и лечение пациентов с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом	30
3.1. Консервативное лечение	30
3.2. Хирургическое лечение	32
<i>Практическая работа 2</i>	34
Заключение	35
Ответы к заданиям	36
Список использованной литературы	37
Словарь терминов	42

Список сокращений

ГФР – гипофосфатемический рахит

Х-ГФР – X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит

ВПС – высокопроизводительное секвенирование

ВЧД – внутричерепное давление

ТРФ – тубулярная реабсорбция фосфатов

мТРФ – максимум тубулярной реабсорбции фосфатов

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

RSS – Rickets Severity Scale

ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23

АТ- ФРФ23 – антитела к фактору роста фибробластов 23

Са – кальций

Rg – рентгенограмма

Введение

Наследственные формы гипофосфатемического рахита представляют гетерогенную группу заболеваний, которые характеризуются нарушением минерализации костной ткани и другими полиорганными осложнениями в результате повышенного выведения фосфатов с мочой из-за нарушения процесса реабсорбции в почечных канальцах. Причиной врождённых форм ГФР являются дефекты в генах, которые регулируют кальций-фосфорный обмен. Ранняя диагностика данных заболеваний имеет крайне важное значение в предотвращении развития тяжёлых осложнений. Схожесть клинической картины различных форм наследственного рахита является одной из основных причин поздней постановки верного диагноза, что в свою очередь обуславливает необходимость постоянного совершенствования знаний специалистов в области диагностики наследственных заболеваний скелета.

Открыто более 10 генов, мутации в которых приводят к развитию ГФР. X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит относится к орфанным заболеваниям, однако это наиболее распространённая форма среди других вариантов ГФР. Данная форма рахита обусловлена мутациями в гене *PHEX*, и для постановки диагноза обязательным является проведение молекулярно-генетических исследований. В некоторых случаях генетическая диагностика X-ГФР предполагает использование различных методик, что говорит о необходимости владения знаниями о возможных вариантах молекулярно-генетической диагностики специалистами, которые участвуют в ведении данной группы пациентов. Определение молекулярно-генетических основ возникновения наследственного варианта ГФР в детском возрасте предоставляет возможность не только ранней диагностики заболевания, но и назначения патогенетически обоснованного лечения. Необходимость генетической верификации диагноза у пациентов с подозрением на наследственную форму рахита обусловлена и тем, что результат позволяет проводить медико-генетическое консультирование в вопросах дальнейшего планирования семьи.

Настоящее учебно-методическое пособие предназначено для освоения обучающимися этапов клинической и лабораторно-инструментальной диагностики X-ГФР, а также ознакомления с современными методами лечения данной патологии.

Учебно-методическое пособие подготовлено в соответствии с требованиями ФГОС ВО по специальностям 31.08.30 «генетика», 31.08.06 «лабораторная генетика», 31.05.02 «педиатрия», 31.08.17 «детская эндокринология», 31.08.53 «эндокринология», 31.08.43 «нефрология», 31.08.66 «травматология и ортопедия», 31.05.03 «стоматология», 31.08.05 «клиническая лабораторная диагностика», а также с учётом профессиональных стандартов врачей указанных выше специальностей; научными специальностями 1.5.7 «генетика», 3.3.8 «клиническая лабораторная диагностика», 3.1.19 «эндокринология», 14.01.08 «педиатрия», 14.01.15 «травматология и ортопедия» и 3.1.7 «стоматология» при подготовке научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Пособие состоит из введения, 3 разделов, которые содержат теоретические сведения и описание практических работ с ситуационными задачами, заключения, словаря терминов, ответов к задачам, списка рекомендуемой литературы. Основной целью настоящего пособия является совершенствование компетенций в области профилактической, диагностической, лечебной и реабилитационной деятельности врача-генетика, врача-педиатра, врача-нефролога, врача-детского эндокринолога, врача-ортопеда-травматолога, врача – лабораторного генетика и специалиста в области клинической лабораторной диагностики при установлении диагноза X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит. Кроме того, данное учебно-методическое пособие может быть использовано в практике врачей других медицинских специальностей, занимающихся диагностикой наследственных заболеваний скелета.

Раздел 1. Этиопатогенез X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (X-ГФР, OMIM 307800) – это наследственное обменное заболевание, характеризующееся недостаточной минерализацией костной ткани в зоне ростовых пластин и другими полиорганными осложнениями вследствие повышенного выведения фосфора с мочой в результате мутаций в гене *PHEX*.

Заболеваемость X-ГФР оценивается как 3,9 на 100 000 новорождённых, по данным европейских авторов, частота встречаемости данного заболевания составляет в среднем 1:20 000 [1]. В России около 6000 пациентов с X-ГФР.

Несмотря на незначительную частоту встречаемости, X-ГФР является одной из наиболее частых врождённых форм рахита.

Альтернативные названия заболевания: витамин-D-резистентный рахит, фосфат-диабет.

Англоязычное название заболевания: X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR), X-linked hypophosphatemia (XLH), Vitamin D-resistant rickets (VDRR).

ORPHA 89936

МКБ – 10: E83.3

1.1. Структура и функция гена *PHEX*

Развитие X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита обусловлено нарушением функции белка *PHEX*, кодируемого одноимённым геном.

Ген *PHEX* (фосфат-регулирующий ген с гомологией к эндопептидазам на X-хромосоме; Phosphate regulating gene with Homology to Endopeptidases located on the X chromosome) состоит из 22 экзонов, кодирует белок из 749 аминокислот, обладающий на 60–70% структурным и функциональным сходством с ферментами семейства M13 металлопептидаз, к которым относятся нейтральная эндопептидаза (NEP), эндотелин-превращающие факторы 1 и 2 (ECE-1 и ECE-2)

и Kell-антиген. Указанные белки являются мембранными гликопротеинами, принимающими участие в расщеплении пептидных гормонов. В структуре пептидаз выделяют короткий N-концевой фрагмент, гидрофобный трансмембранный домен и большой С-внеклеточный домен, в котором располагается участок белка с двумя Zn-связывающими мотивами и консервативными цистеиновыми остатками, играющий роль каталитического центра. Белок PHEX содержит 10 высококонсервативных остатков цистеина, которые необходимы для формирования структуры белка и его каталитической активности (рис. 1). Дефекты гена *PHEX* в 18, 21 и 22 экзонах, ведущие к потере цистеиновых остатков, нарушают вторичную структуру белка или его функциональную активность из-за потерь дисульфидных связей. Экспрессия гена *PHEX* выражена в остеобластах, одонтобластах, клетках яичников, лёгких, парашитовидных желез, мозга и мышц, но отсутствует в почках [2–4].

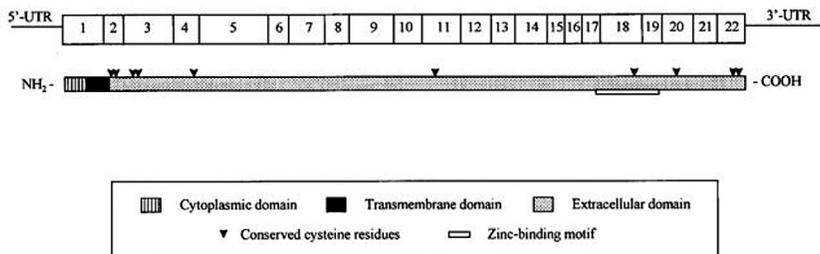


Рисунок 1. Схематичное изображение структуры гена *PHEX**
 *Harriet S Tenenhouse (с исправлениями).

1.2. Патогенез X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита

Ген *PHEX* картирован на X-хромосоме (Xp22.11). Предполагают, что продукт данного гена или другой промежуточный фактор, который пока не открыт, принимают участие в деградации фосфатонина – фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23 или FGF23). При инактивации этого гена концентрация ФРФ23 в крови в большинстве случаев возрастает, что приводит к снижению экспрессии генов

SLC34A1 и *SLC34A3*, кодирующих натрий-фосфорные котранспортеры 2-го типа (соответственно NaPi-2а и NaPi-2с). Эти котранспортеры регулируют реабсорбцию фосфора в проксимальных почечных канальцах; снижение их числа и активности ведёт к потере организмом фосфатов. ФРФ23 также подавляет активность 1 α -гидроксилазы (*CYP27B1*), которая участвует в гидроксилировании витамина D с образованием биологически активной формы – кальцитриола (1,25(OH)₂D), который способствует абсорбции фосфатов в кишечнике. Под действием ФРФ23 активируется 24-гидроксилаза (*CYP24A1*), данный фермент участвует в превращении кальцитриола в неактивные метаболиты. Таким образом, в результате мутаций в гене *PHEX* нарушаются процессы реабсорбции фосфатов в почечных канальцах и абсорбции фосфатов в кишечнике, что в совокупности приводит к повышенному выведению фосфора из организма и развитию хронической гипофосфатемии (рис. 2) [3–6].

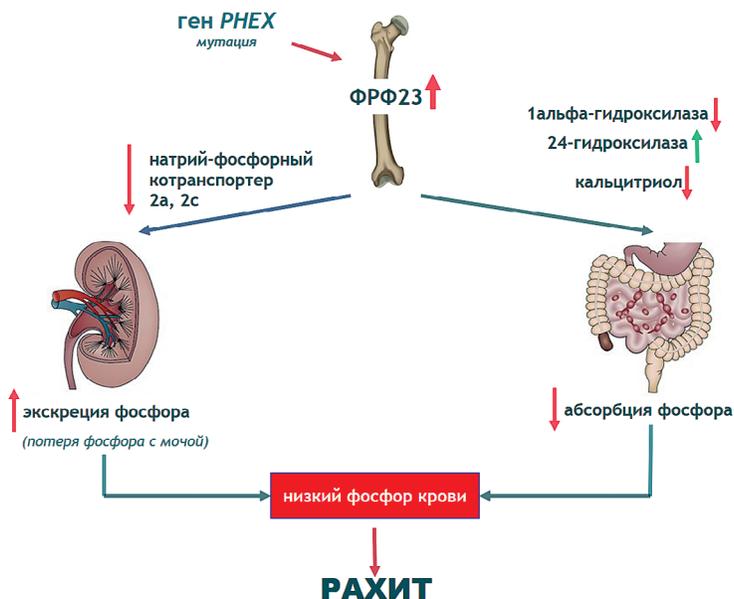


Рисунок 2. Патогенез X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита.

Внутриклеточный фосфат принимает участие в аккумуляции энергии в виде АТФ, является неотъемлемой частью молекул ДНК и РНК, а также субстратом киназ и фосфатаз в клетке; внеклеточный фосфат необходим для построения кристаллов гидроксиапатита костного матрикса. Резкое снижение концентрации фосфора в крови может приводить к острой миопатии, сердечной дисфункции, нарушению целостности мембран нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов. Следствием хронической недостаточности фосфора является нарушение минерализации костей и развитие рахита.

Раздел 2. Диагностика Х-ГФР

2.1. Клиническая характеристика Х-ГФР

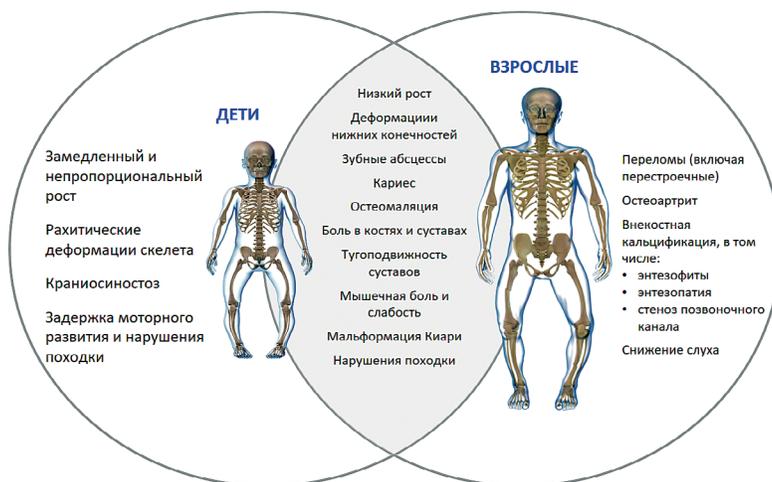
Обычно симптомы Х-ГФР проявляются в раннем детском возрасте (от 6 месяцев до 1,5 лет).

Основные симптомы заболевания в детском возрасте (рис. 3):

- долихоцефалическая форма черепа за счёт краниосиностоза и гипертрофии лобных бугров
- рахитические деформации грудной клетки (рахитические «чётки»)
- задержка роста или низкий рост
- боль в костях и мышцах
- быстрая утомляемость при ходьбе (ребёнок просится на руки или посидеть)
- позднее прорезывание зубов
- проблемы с зубами (выпадение, кариес, абсцессы)
- деформации ног (О-образная (или варусная) и Х-образная (или вальгусная))
- нарушение походки (походка по типу «утиной»)
- эпизоды головной боли по причине внутричерепной гипертензии на фоне краниосиностоза или аномалии Арнольда–Киари.

Проявления заболевания во взрослом возрасте (рис. 3):

- боль в костях, суставах и мышцах
- мышечная слабость
- проблемы с зубами (частые абсцессы, кариес, пародонтоз)
- переломы мелких костей (часто выявляются при случайно выполненном рентген-исследовании)
- слабая растяжимость связок и сухожилий
- нарушение ходьбы («переваливающаяся» или прихрамывающая походка)
- нарушение подвижности суставов (энтезопатии, артрозы)
- снижение слуха
- низкий рост
- артериальная гипертензия



По материи

Рисунок 3. Спектр клинических проявлений X-ГФР
 * Beck-Nielsen SS, et al. Orphanet J Rare Dis. 2019;14:58–82
 (с исправлениями).*

2.2. План обследования пациента с подозрением на X-ГФР

- Клиническое обследование.

Во время обследования пациента необходимо обратить внимание на характерные жалобы:

- замедление динамики роста (как правило, после первого года жизни);
- деформации скелета (деформации ног, рахитические «браслетки», рахитические «чётки», долихоцефалическая форма черепа);
- зубные абсцессы;
- быстрая утомляемость;
- боль в ногах при ходьбе.

Наиболее ярким проявление X-ГФР являются деформации ног, которые появляются и постепенно прогрессируют с момента начала ходьбы ребёнка (рис. 4).

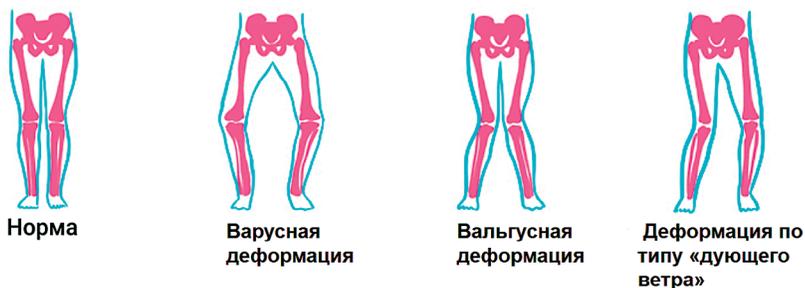


Рисунок 4. Типы деформаций нижних конечностей при рахите.

Нарушение роста конечностей при относительно сохранном росте туловища у пациентов с Х-ГФР приводит к непропорциональной низкорослости, поэтому важным этапом при осмотре является измерение роста ребёнка стоя и сидя.

При сборе анамнеза необходимо уточнить возраст появления первых симптомов, а также уточнить наличие близких родственников с аналогичными проявлениями. Учитывая, что Х-ГФР обусловлен мутациями в гене *PHEX*, который локализован на X-хромосоме, то в семье, где данное заболевание имеется у одного из родителей, риск унаследовать Х-ГФР может составлять от 50 до 100% (рис.5). У 20–30% пациентов заболевание обусловлено мутациями *de novo*, поэтому отсутствие семейного анамнеза не исключает наличие Х-ГФР.

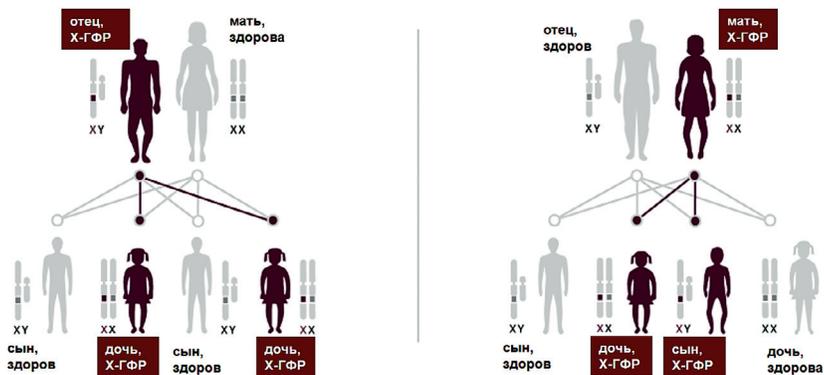


Рисунок 5. X-сцепленный доминантный тип наследования заболевания.

Симптоматика Х-ГФР переменна и может иметь разную степень выраженности.

- Лабораторное обследование

При подозрении на Х-ГФР следует выполнить оценку основных параметров кальций-фосфорного обмена в крови и моче.

В крови (анализ выполняется натощак или через 3 часа после еды):

- кальций, фосфор, креатинин, щелочная фосфатаза, паратгормон, 25(ОН) витамин D.

Следует помнить, что уровень фосфора и щелочной фосфатазы в крови имеют возрастные нормы [7].

Таблица 1. Нормальный уровень фосфора сыворотки крови (ммоль/л).*

возраст	женщины	мужчины
0–<15 день	1,80–3,40	1,80–3,40
15 дней–<1 год	1,54–2,72	1,54–2,72
1–<5 лет	1,38–2,19	1,38–2,19
5–<13 лет	1,33–1,92	1,33–1,92
13–<16 лет	1,02–1,79	1,14–1,99
16–<19 лет	0,95–1,62	0,95–1,62

*Референсные интервалы представлены при измерении уровня фосфора на аппарате Abbott ARCHИТЕСТс8000

Khosrow Adeli, Victoria Higgins, Karin Trajcevski & Nicole WhiteAl Habeeb (2017) The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 54:6, 358-413, DOI: 10.1080/10408363.2017.1379945

В моче (для анализа необходимо сдать разовую утреннюю порцию мочи в один день с биохимическим анализом крови):

- кальций, фосфор, креатинин.

Обязательным этапом диагностики является оценка тубулярной реабсорбции фосфатов, для этого используются специальные формулы (рис. 6) [8, 9].

$$\text{Тубулярная реабсорбция фосфатов (ТРФ или TRP*)} = \left(1 - \left(\frac{\text{Креатинин крови, ммоль/л}}{\text{Фосфор крови, ммоль/л}} \times \frac{\text{Фосфор мочи, ммоль/л}}{\text{Креатинин мочи, ммоль/л}} \right) \right) \times 100 \%$$

*TRP- Tubular reabsorption of phosphate

Рисунок 6. Формула для расчёта тубулярной реабсорбции фосфатов.

Норма ТРФ: 85–95 %

Для подсчёта максимума тубулярной реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации (мТРФ/СКФ) используются следующие формулы [9]:

- если $\text{ТРФ} \leq 0,86$ (86%), то $\text{мТРФ/СКФ} = \text{ТРФ} \times \text{фосфор сыв., ммоль/л}$
- если $\text{ТРФ} \geq 0,86$ (86%), то $\text{мТРФ/СКФ} = 0,3 \times \text{ТРФ} / \{(1 - 0,8 \times \text{ТРФ})\} \times \text{фосфор сыв., ммоль/л}$

Таблица 2. Референсные значения максимума тубулярной реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации (мТРФ/СКФ).

возраст	референсный интервал, ммоль/л
новорождённые	1,43 – 3,43
3 месяца	1,48 – 3,30
6 месяцев	1,15 – 2,6
2 – 15 лет	1,15 – 2,44

При Х-ГФР показатели почечной реабсорбции фосфатов (ТРФ, мТРФ/СКФ) низкие.

При обследовании пациента с ГФР важно оценить степень кальциурии. Как правило, при Х-ГФР до начала лечения гиперкальциурия отсутствует, однако наличие избыточного количества кальция в моче может говорить о другой форме ГФР с гиперкальциурией или, если у пациента подтверждён диагноз Х-ГФР и он получает терапию метаболитами витамина D, то гиперкальциурия может указывать на передозировку данными препаратами. Для оценки экскреции кальция с мочой у детей раннего возраста проводится анализ кальций-креатининового индекса, для этого необходимо выполнить анализ разовой утренней порции мочи на уровень кальция и креатинина [10].

Таблица 3. Нормальные значения кальций-креатининового индекса разовой порции мочи, моль/моль [10].

возраст	референсный интервал
<12 месяцев	<2,2
1 - 3 лет	<1,5
3 – 5 лет	< 1,1
5 – 7 лет	< 0,8
>7 лет	< 0,6

У более старших пациентов экскрецию кальция с мочой также можно оценить в суточной порции и для пациентов всех возрастных групп нормой считается кальций <0,1 ммоль/кг/сутки или <4 мг/кг/сутки.

- Инструментальное обследование

Рентгенограммы остаются «золотым» стандартом для точной диагностики и оценки тяжести рахита. Рентгенологические признаки рахита в зоне ростовой пластинки (метафиз) отражают нарушения в созревании и апоптозе хряща и в минерализации матрикса кости.

Для оценки характера поражения костной ткани и степени их выраженности необходимо выполнить рентгенографию длинных трубчатых костей (лучевой и локтевой костей, бедренные кости и кости голеней).

Для анализа выраженности рахитических изменений рекомендуется использовать балльную систему с подсчётом индекса «тяжести» рахита (Rickets Severity Scale, RSS), которая была разработана Thatcher TD в 2000 году и в 2019 году была доработана [11]. Rickets Severity Scale – это 10-балльная шкала, где 10 представляет самую крайнюю степень тяжести рахита, а 0 – отсутствие рентгенологических изменений, характерных для рахита. Данный индекс можно использовать для оценки эффективности проводимой терапии, при правильно подобранной терапии RSS будет снижаться. Известно, что значения RSS коррелируют со значениями щелочной фосфатазы, которая является биохимическим показателем рахитической активности.

Для оценки RSS необходимо выбрать одну самую поражённую верхнюю конечность и одну нижнюю конечность. Каждая кость выбранной конечности оценивается отдельно.

Алгоритм проведения оценки (версия 2019 г.):

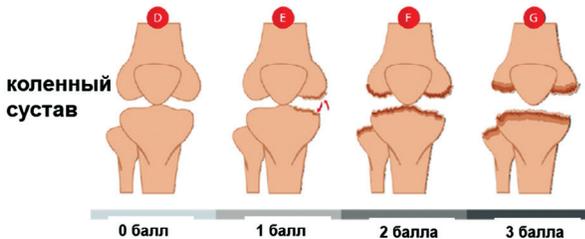
1) Кости верхних конечностей (локтевая и лучевая кости)

0 балл	нормальная зона ростовой пластинки без рахитических изменений
0,5 балла	прозрачный край метафиза без потёртостей или неровностей
1 балл	расширение пластинки роста, неровность метафизарного края, без бокаловидных вдавлений
1,5 балла	частичная вогнутость метафиза или неполное стирание края метафиза
2 балла	метафизы имеют бокаловидные вдавления и стёртость краёв
<i>Максимально : 2 кости по 2 балла = 4 балла</i>	

2) Кости нижних конечностей (бедренные кости и большеберцовые кости, рентгенография выполняется в прямой проекции).

Для подсчёта баллов необходимо выполнить оценку рахитических изменений метафизов (блок А), а затем оценить объём поражения ростовой пластинки или мыщелков (блок Б).

А	1 балл	частичное просветление/ гладкий край видимого метафиза
	2 балла	частичное просветление, гладкий край, метафиз не виден
	3 балла	полное просветление, эпифиз широко отдалён от дистального метафиза
<p><i>Умножаем полученные баллы для каждой кости (бедренная кость и большеберцовая кость) на коэффициент изменения ростовой пластинки или мыщелков, затем складываем показатели</i></p>		
Б	0,5	≤ 1 мыщелок или поражение не всей ростовой пластинки
	1	2 мыщелка или поражение всей ростовой пластинки
<p><i>Максимально: 2 кости по 3 балла = 6 баллов</i></p>		



Ниже приведены примеры подсчёта индекса RSS у пациентов с Х-ГФР (рис. 7, рис. 8).

Обязательным этапом диагностики является проведение ультразвукового исследования почек на предмет наличия признаков нефрокальциноза. Отложение солей кальция может наблюдаться как в корковом слое почки, так и в медуллярном. К ультразвуковым признакам медуллярного нефрокальциноза относятся: ободок повышенной эхогенности вокруг пирамидок (1 стадия); симптом «белых пирамид», тотальная гиперэхогенность пирамидок (2 стадия); тотальная гиперэхогенность пирамидок в сочетании с акустической тенью (3 стадия). [12].

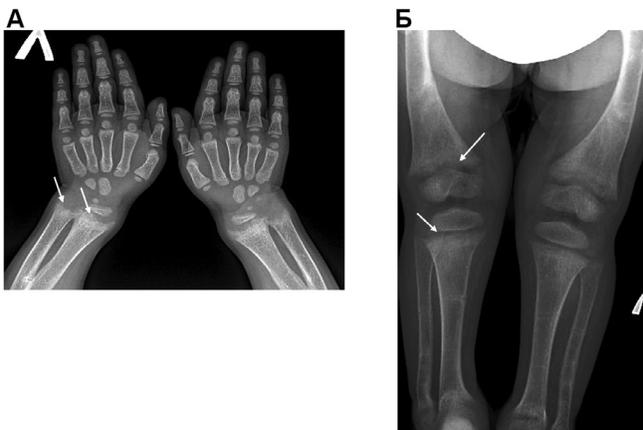


Рисунок 7. Рентгенограмма трубчатых костей пациента с X-ГФР.

А – рентгенограмма костей предплечий, белыми стрелками показаны поражённые зоны метафизов, выраженность рахитических изменений составляет 4 балла; **Б** – рентгенограмма бедренных костей и костей голени, белыми стрелками указаны поражённые зоны метафизов, выраженность рахитических изменений 6 баллов. Общий индекс RSS = 10 баллов.

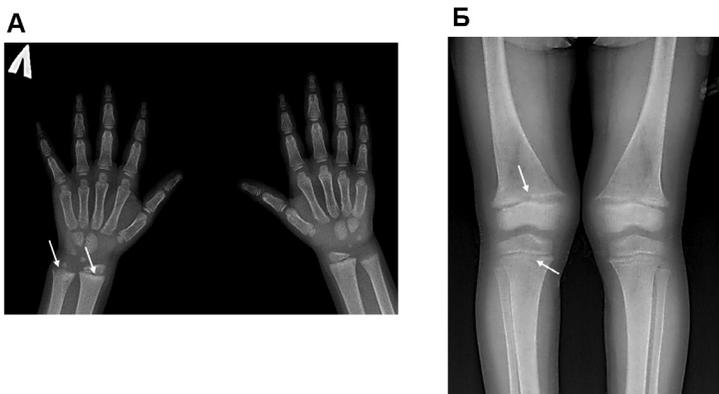


Рисунок 8. Рентгенограмма трубчатых костей пациента с X-ГФР.

А – рентгенограмма костей предплечий, белыми стрелками показаны поражённые зоны метафизов, выраженность рахитических изменений составляет 1,5 балла; **Б** – рентгенограмма бедренных костей и костей голени, белыми стрелками указаны поражённые зоны метафизов, выраженность рахитических изменений 1 балл. Общий индекс RSS = 2,5 балла.

Особенностью Х-ГФР является поражение зубов в виде формирования дентальных абсцессов. Данный симптом отсутствует при других формах ГФР. Причиной абсцессов является более широкий, чем обычно, канал пульпы, пародонтоз и слабоминерализованная эмаль, что приводит к проникновению инфекции в полость зуба и формированию очага воспаления. Данная особенность свойственна пациентам старше 3 лет, поэтому требуется тщательно проводить осмотр полости рта пациента с подозрением на Х-ГФР, как правило, для фиксации абсцессов проводится конусно-лицевая компьютерная томография верхней и нижней челюсти [13, 14].

Пациентам с Х-ГФР рекомендуется выполнить обследование на предмет наличия краниосиностоза, как следствие преждевременного сращения теменных и лобных костей. Краниосиностоз следует подозревать у детей в возрасте до 5 лет, у которых недостаточное увеличение окружности головы, аномальная форма головы (долихоцефалия) или неврологические симптомы, включая головную боль и рвоту на фоне повышения внутричерепного давления. Для диагностики проводится рентгенография черепа. Наиболее оптимальным методом диагностики является МРТ головного и спинного мозга, по результатам которого возможно определить рентгенологические признаки краниосиностоза, аномалии Арнольда–Киари I и сириномиелии (рис. 9) [15].

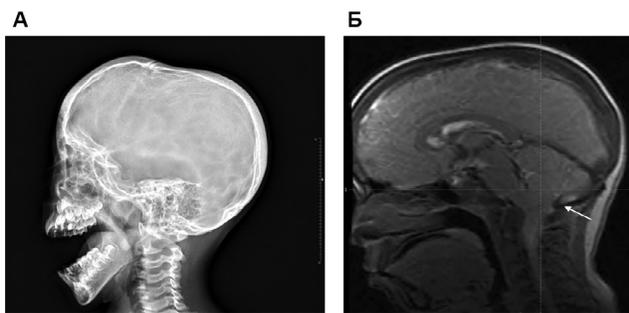


Рисунок 9. Рентгенологические снимки краниосиностоза и аномалии Арнольда–Киари I у пациента с Х-ГФР.

А – рентгенограмма в боковой проекции, на которой определяются долихоцефалическая форма черепа и пальцевые вдавления на внутренней поверхности костей черепа (признак внутричерепной гипертензии); **Б** – среднеса-

гиттальное МРТ изображение головы пациента, показывающее каудальное опущение миндалин мозжечка через большое затылочное отверстие (мальформация Арнольда–Киари 1) (белая стрелка).

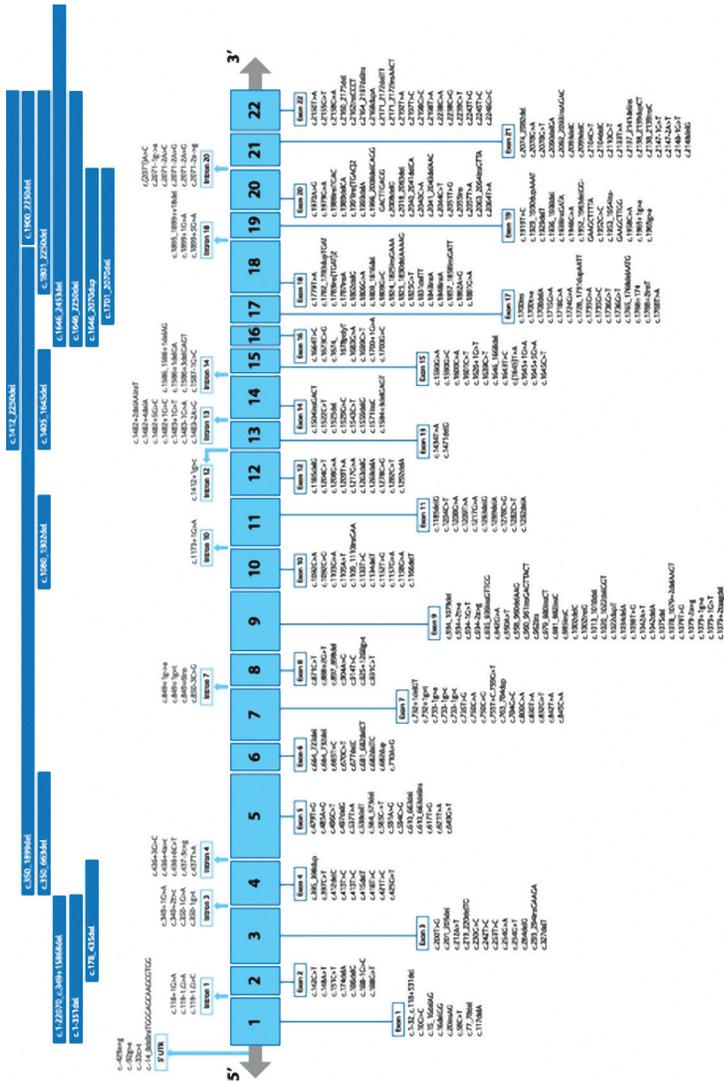
2.3. Молекулярно-генетическая диагностика

Для установления причины заболевания заключительным этапом диагностики является проведение молекулярно-генетического исследования. В гене *PHEX* отсутствуют «горячие точки», поэтому требуется анализировать нуклеотидную последовательность всех 22 экзонов и соответствующих экзон-интронных стыков. Исследование может быть проведено с использованием секвенирования по Сэнгеру или таргетного высокопроизводительного секвенирования (ВПС) [16, 17]. Преимуществом последнего является возможность включения в анализ, помимо гена *PHEX*, и других генов, ассоциированных с более редкими моногенными формами гипофосфатемического рахита (табл. 4). Следует помнить, что при секвенировании по Сэнгеру и ВПС не могут быть детектированы гетерозиготные делеции и дубликации, протяжённость которых превышает таргетные области. Учитывая данный факт, при отсутствии выявленных изменений у пациентов женского пола показано проведение анализа гена *PHEX* с использованием мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) или хромосомного микроматричного анализа (ХМА) экзонного уровня. При подозрении на глубокие интронные мутации может быть использовано полногеномное секвенирование. К редким причинам Х-ГФР относятся постзиготные мутации в гене *PHEX*, которые могут быть детектированы с помощью ВПС с большой глубиной покрытия [17, 18].

К настоящему времени у пациентов с Х-ГФР описано более 588 различных патогенных вариантов в гене *PHEX* (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>), которые распределены по всей длине гена (рис.10) [6, 18–28].

При выявлении ранее неописанных вариантов производится оценка их патогенности с использованием стандартных подходов [29, 30].

Рисунок 10. Схематичное изображение мутаций в гене PHEX*.



*Beck-Nielsen, S.S., Mughal, Z., Hafner, D. et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. Orphanet J Rare Dis 14, 58 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1014-8/>

2.4. Дифференциальная диагностика

Известно, что существуют несколько моногенных форм ГФР, обусловленные дефектами в различных генах, и на сегодняшний день открыто 14 генов-кандидатов [31]. Наследственные формы ГФР отличаются между собой типом наследования (табл.4) и дополнительными фенотипическими и биохимическими параметрами. Важно знать, что для проведения генетической диагностики ГФР практически во всех случаях ДНК пациента выделяют из лейкоцитов, за исключением пациентов с кожно-скелетным синдромом с гипофосфатемией и с синдромом МакКьюна–Олбрайта–Брайцева (МОБ), данные синдромы обусловлены соматическими мутациями в генах-кандидатах, поэтому поиск мутаций при подозрении на эти заболевания следует проводить в материале поражённых тканей. При кожно-скелетном синдроме анализ на наличие мутаций в генах *HRAS*, *KRAS*, *NRAS* выполняется после выделения ДНК из невуса или кости [32], в случае генетической верификации МОБ материалом для исследования может быть также невус или кость, но и ткань других поражённых органов при их удалении (например: щитовидная железа, надпочечники, гонады).

Таблица 4. Моногенные формы гипофосфатемического рахита.

Ген	Тип наследования	Название заболевания	ОМIM
<i>PHEX</i>	X-сцепленный доминантный	X-сцепленный доминантный ГФР	307800
<i>CLCN5</i>	X-сцепленный рецессивный	Болезнь Дента 1	300009
<i>FGF23</i>	Аутосомно-доминантный	ГФР аутосомно-доминантный	193100
<i>FGFR1</i>	Аутосомно-доминантный	Остеоглофоническая дисплазия	166250
<i>DMP1</i>	Аутосомно-рецессивный	ГФР аутосомно-рецессивный 1	241520
<i>ENPP1</i>	Аутосомно-рецессивный	ГФР аутосомно-рецессивный 2	613312

<i>SLC34A1</i>	Аутосомно-доминантный	Гипофосфатемический нефролитиаз/остеопороз 1	612286
<i>SLC34A3</i>	Аутосомно-рецессивный	ГФР с гиперкальциурией	241530
<i>SLC9A3R1</i>	Аутосомно-доминантный	Гипофосфатемический нефролитиаз/остеопороз 2	612287
<i>SLC2A2</i>	Аутосомно-рецессивный	Синдром Фанкони–Биккеля	227810
<i>FAM20C</i>	Аутосомно-рецессивный	Синдром Рейна	259775
<i>HRAS, KRAS, NRAS</i>	не наследуется, т.к. мутации соматические	Кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией/ Эпидермальный невус-синдром с гипофосфатемическим рахитом/Синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса	163200
<i>GNAS</i>	не наследуется, т.к. мутации соматические	Синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева	174800

Гипофосфатемия является одним из биохимических маркеров других наследственных форма рахита, дифференциальная диагностика которых приведена в таблице 5. Как известно, при всех формах врождённого рахита имеются рахитические деформации скелета, мышечная гипотония, патология зубов, однако эти формы отличаются биохимическими параметрами и некоторыми фенотипическими особенностями [33, 34].

Таблица 5. Дифференциальная диагностика наследственных форм рахита.

Параметр	Витамин- D-зависимый рахит 1А типа	Витамин- D-зависимый рахит 2А типа	Наследственный ГФР
Ген- кандидат	<i>CYP27B1</i>	<i>VDR</i>	<i>PHEX, CLCN5, FGF23 FGFR1, DMP1, ENPP1 SLC34A1, SLC34A3 SLC9A3R1, SLC2A2 FAM20C, HRAS, KRAS, NRAS</i>
Биохимические маркеры крови	↓Ca, ↓ фосфор, ↑↑ ЩФ, ↑↑ ПТГ, ↓1,25(OH) ₂ D ₃	↓Ca, ↓ фосфор, ↑↑ ЩФ, ↑↑ ПТГ, ↑1,25(OH) ₂ D ₃	N Ca, ↓ фосфор, ↑ ЩФ, N/↑ПТГ, N/↓25(OH)D ₃
Биохимические маркеры мочи	↓Ca, ↓ТРФ	↓Ca, ↓ТРФ	N/↑ Ca, ↓ТРФ
Особенности фенотипа	судороги, выраженная мышечная гипотония	судороги, выраженная мышечная гипотония, в некоторых случаях алопеция	долихоцефалия, мышечная слабость, деформации ног с момента начала ходьбы, возможны зубные абсцессы
Лечение	Альфакальцидол ± препараты кальция	Высокие дозы активных метаболитов витамина D (альфакальцидол или кальцитриол) ± препараты кальция	Препараты фосфора ± препараты активных форм витамина D; при X-ГФР – буросуаб

Также следует помнить, что гипофосфатемия может быть осложнением основного заболевания или состояния, например: при первичном гиперпаратиреозе, синдроме мальабсорбции или быть составляющим компонентом синдрома Фанкони. Тяжёлая гипофосфатемия с манифестацией во взрослом возрасте в ряде случаев является проявлением опухоль-индуцированной остеомалации [35].

Ниже приведена таблица дифференциальной диагностики гипофосфатемии при различных заболеваниях на основании лабораторных параметров (табл.6).

Таким образом, для постановки диагноза Х-ГФР следует изучить анамнез пациента, провести лабораторное и инструментальное обследование и обязательно выполнить молекулярно-генетическую диагностику (рис. 11).

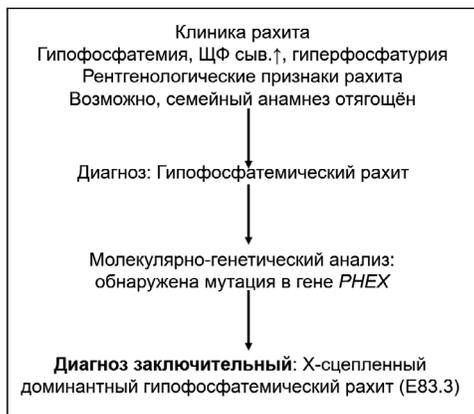


Рисунок 11. Алгоритм постановки диагноза Х-ГФР.

* *Florenzano et al.* Approach to patients with hypophosphataemia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:163–174 (с изменениями).

ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23; ГФР – гипофосфатемический рахит; ОИО – опухоль-индуцированная остеомалация; Са – кальций; ПТГ – паратгормон; ТРФ – тубулярная реабсорбция фосфатов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 6. Дифференциальная диагностика гипофосфатемии*.

Этиология гипофосфатемии	Фосфор, кровь	Кальций, кровь	ПТГ, кровь	25(ОН)D, кровь	1,25(ОН) ₂ D	ФРФ23, кровь	Кальций, моча	ТРФ, моча	СКФ
Алиментарные									
Дефицит фосфора или мальабсорбция	↓	N, ↓	N	N	N, ↑	N, ↓	N, ↑	↑	N
Дефицит витамина D	↓	N, ↓	↑	↓↓	N, ↓	↓	N, ↓	N, ↓	N
Эндокринные									
Первичный гиперпаратиреоз	↓	↑	↑↑	N	↑	↑	↑	↓	N, ↓
Нефрогенные									
С.Фанкони	↓	N	N, ↑	N, ↓	N	N, ↓	N, ↑	↓	N, ↓
Гипофосфатемический рахит									
ФРФ23-опосредованный									
ОИО, мутации в генах: <i>PHEX, FGF23, DMP1, HRAS, KRAS, NRAS, GNAS, FRFR1</i> ...	↓	N	N, ↑	N, ↓	N, ↓	↑	N, ↓	↓	N
ФРФ23-независимый									
ГФР с гиперкальциурией (мутация в гене <i>SLC34A1, SLC34A3</i>)	↓	N	N, ↓	N	↑	N, ↓	↑	↓	N

Практическая работа 1

Определение пациентов с диагностическими критериями X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита для направления на молекулярно-генетическое тестирование

Выберите пациентов, которым рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *PHEX*, исходя из приведённых ниже данных:

1. Мальчик, 7 лет. После начала самостоятельной ходьбы постепенно сформировалась О-образная деформация ног, по поводу которой дважды оперирован. В настоящее время у ребёнка отмечается низкий рост (ниже 3-перцентиля), имеются рахитические «чётки» и «браслетки», долихоцефалическая форма черепа. При обследовании у ребёнка в крови отмечается снижение уровня фосфора, умеренное повышение щелочной фосфатазы и паратгормона, в моче снижены показатели тубулярной реабсорбции фосфатов. По данным рентгенографии костей предплечий и костей нижних конечностей в зонах метафизов определяются бокаловидные вдавления. Семейный анамнез отягощён по материнской линии (у матери и у деда по материнской линии с раннего возраста О-образная деформация ног).

2. Женщина, 25 лет. Наблюдается по поводу первичного гиперпаратиреоза, в 20 лет оперирована – удалено четыре гиперплазированных паращитовидных железы. В настоящее время получает терапию препаратами кальция и альфакальцидолом. При обследовании в крови уровень кальция незначительно снижен, остальные показатели в норме. Семейный анамнез отягощён: отец оперирован по поводу инсулиномы.

3. Женщина, 26 лет. Обратилась в специализированный медико-генетический центр в связи с низким ростом, деформациями ног с целью генетического консультирования перед планируемой беременностью. Известно, что деформации ног сформировались с раннего возраста, по поводу чего неоднократно проводились ортопедические операции. При обследовании в детском возрасте было выявлено снижение уровня фосфора в крови и повышение щелочной фосфатазы. Девушка длительно получала высокие дозы витамина D. В связи с тем, что аналогичные деформации ног и низкий рост был у её ма-

тери, девушке первоначально был установлен диагноз метафизарная хондродисплазия.

4. Мальчик, 2 лет. Обратился вместе с законным представителем (мамой) в связи с невусами, расположенными по линиям Блашко, рахитическими деформациями скелета. Семейный анамнез не отягощён. Невусы у ребёнка отмечаются с рождения, рахитические деформации грудной клетки, рук и ног сформировались после 1 года. В настоящее время при обследовании отмечается значительное снижение уровня фосфора в крови, повышение щелочной фосфатазы, паратгормона.

Раздел 3. Наблюдение и лечение пациентов с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом

3.1. Консервативное лечение

Лечение X-ГФР возможно проводить по одной из схем [13, 14].

- Схема 1: назначение препаратов фосфорного буфера в сочетании с активными формами витамина D.

В состав препаратов фосфорного буфера входят фосфатные соли калия и натрия (калий дигидрофосфат, натрия фосфат двухосновный). Данные препараты назначаются в период активного роста ребёнка (до 14–16 лет). Рекомендуемая доза препаратов фосфора составляет 20–50 мг/кг/сутки в расчёте по элементарному фосфору, максимальная доза – 80 мг/кг/сутки. Следует избегать длительного применения высоких доз. Суточную дозу необходимо распределить на 4–6 приёмов в связи с тем, что препарат быстро выводится из организма. Дозу корректируют по выраженности рахитических изменений костной ткани (по данным Rg трубчатых костей), активности щелочной фосфатазы в крови и наличию или отсутствию нефрокальциноза. Уровень фосфора в крови на данной схеме лечения не является показателем эффективности, поэтому его не используют для коррекции дозы.

К активным метаболитам витамина D относятся альфакальцидол и кальцитриол. Рекомендуемая доза альфакальцидола 0,75–2 мкг/день (30–50 нг/кг/день) или кальцитриола 0,5–1 мкг/день (20–25 нг/кг/день). Альфакальцидол и кальцитриол не применяют одновременно, выбирают один из препаратов. Доза корректируется по уровню паратормона в крови и уровню кальция в моче.

Критерии эффективности лечения:

- улучшение динамики роста;
- улучшение физической активности ребёнка;
- предотвращение развития или прогрессии деформаций скелета;
- улучшение структуры костной ткани по данным рентгенографии;
- снижение активности щелочной фосфатазы (необязательна её полная нормализация!).

Особенность ведения взрослых пациентов с Х-ГФР заключается в назначении только препаратов активных форм витамина D (альфа-кальцидол или кальцитриол), что связано с меньшей потребностью взрослого организма в фосфоре и высоким риском развития нефрокальциноза или мочекаменной болезни.

Показаниями для назначения препаратов фосфора у взрослых пациентов с Х-ГФР являются:

- выраженная мышечная слабость (человек испытывает трудности при ходьбе и самообслуживании);
- предстоящие операции на костях или переломы (для улучшения восстановления костной ткани);
- возможно у женщин с Х-ГФР во время беременности.

Расчётная доза препаратов фосфора у взрослых пациентов составляет 600–1200 мг/сутки по элементарному фосфору.

Если пациенту с Х-ГФР назначены препараты фосфора и активные метаболиты витамина D, то в регулярном режиме требуется проведение динамического контроля параметров крови (кальций, креатинин, мочевины, паратгормон, щелочная фосфатаза), мочи (кальций, креатинин), УЗИ почек, рентгенографии трубчатых костей.

При наличии гиперкальциурии, нефрокальциноза или других побочных эффектов (диарея, тошнота) показано пересмотреть дозы препаратов в сторону их снижения или заменить лечением препаратами фосфора + активные метаболиты витамина D на патогенетическую терапию.

Важно знать, что данная схема лечения не является патогенетической.

- Схема 2: назначение препарата на основе моноклональных антител к фактору роста фибробластов 23 (буросуаб) [14, 39, 40]. Данная схема лечения является патогенетической. Антитела к ФРФ23 (АТ-ФРФ23) связываются с рецепторами к ФРФ23 и блокируют отрицательное действие ФРФ23 на натрий-фосфорные транспортёры в почечных канальцах, за счёт чего восстанавливается реабсорбция фосфатов в почках, что в итоге приводит к нормализации уровня фосфора в крови. По данным клинических исследований, данный препарат доказал свою эффективность в лечении Х-ГФР и в 2018 году был одобрен к применению. Вторым показанием к назначению данного

препарата является диагноз опухоль-индуцированная остеомаляция. В настоящее время бурсумаб проходит клиническое испытание для его применения при кожно-скелетном синдроме с гипофосфатемией. У детей с Х-ГФР стартовая доза бурсумаба составляет 0,8 мг/кг, максимальная – 2 мг/кг, препарат вводится подкожно 1 раз в 14 дней у пациентов до 18 лет и 1 раз в 4 недели у взрослых пациентов с Х-ГФР. Доза бурсумаба корректируется 1 раз в 4 недели по уровню фосфора в крови и рекомендуется придерживаться той дозы, на которой уровень фосфора в крови будет соответствовать нижнему значению референсного интервала с учётом возраста и пола пациента. При назначении бурсумаба необходимо полностью отменить терапию препаратами фосфора и активными формами витамина D.

Критерии эффективности на терапии бурсумабом:

- нормализация уровня фосфора и щелочной фосфатазы в крови;
- нормализация тубулярной реабсорбции фосфатов в моче;
- снижение выраженности или полное исчезновение рахитических изменений в структуре трубчатых костей;
- увеличение мышечной силы и физической активности.

По литературным данным, на фоне терапии АТ-ФРФ23 восстанавливается реабсорбция фосфатов в почках, на этом фоне полностью нормализуется уровень фосфора в крови, что ведёт к улучшению минерализации костной ткани и купированию других проявлений заболевания (болевого синдрома, мышечной слабости и др.), что в целом улучшает качество жизни пациента. Кроме того, предполагается, что бурсумаб имеет более низкий риск развития нефрокальциноза. Побочными эффектами данной терапии могут быть диспепсия, головокружение, мышечная боль (чаще после первых инъекций), гипертермия и аллергические реакции, на фоне передозировки – эктопическая кальцификация.

3.2. Хирургическое лечение

При выраженной деформации ног у пациентов с Х-ГФР показано проведение ортопедической коррекции.

Для пациентов с открытыми зонами роста (от 2 до 14–16 лет) рекомендуется применять методику управляемого роста или временного гемиепифизиодеза [14, 41]. Данный метод включает в себя постановку

ку 8-образных пластин на зоны роста бедренных и большеберцовых костей в месте максимальной деформации. Коррекция деформации при использовании этого метода может занимать от 8 месяцев до 3 лет, что зависит от динамики роста ребёнка и проводимого медикаментозного лечения.

У пациентов старше 14–15 лет и при закрытых зонах роста и оконченом росте для коррекции деформаций применяется методика остеотомий.



Рисунок 12. Схематичное изображение методики временного гемиепифизиодеза по коррекции варусной деформации ног.

При краниостенозе и наличии признаков внутричерепной гипертензии проводится краниопластика.

Показания к краниопластике:

- ✓ выраженное повышение ВЧД;
- ✓ частые приступы сильной головной боли;
- ✓ отёк диска зрительного нерва;
- ✓ рвота на фоне повышения ВЧД;
- ✓ косоглазие;
- ✓ пульсирующий передний родничок.

Решение о нейрохирургическом вмешательстве принимает нейрохирург.

Практическая работа 2

Определение тактики консервативного лечения для пациентов с диагностическими критериями X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита

Выберите пациентов, которым рекомендовано назначение консервативного лечения фосфорный буфер + альфакальцидол/ антитела к ФРФ23, исходя из приведённых ниже данных:

1. Мальчик, 7 лет. После начала самостоятельной ходьбы постепенно сформировалась О-образная деформация ног, по поводу которой дважды оперирован. В настоящее время у ребёнка отмечается низкий рост (ниже 3-перцентиля), имеются рахитические «чётки» и «браслетки», долихоцефалическая форма черепа. При обследовании у ребёнка в крови отмечается снижение уровня фосфора, умеренное повышение щелочной фосфатазы и паратгормона, в моче снижены показатели тубулярной реабсорбции фосфатов. По данным рентгенографии костей предплечий и костей нижних конечностей в зонах метафизов определяются бокаловидные вдавления. Семейный анамнез отягощён по материнской линии (у матери и у деда по материнской линии с раннего возраста О-образная деформация ног). По результатам генетического анализа обнаружена гемизиготная мутация в гене *PHEX*.

2. Девочка, 5 лет. Наблюдается по поводу рахитических деформаций скелета, алопеции и низкого роста. При обследовании выявлено снижение в крови уровня фосфора, кальция, значительное повышение уровня щелочной фосфатазы и паратгормона. По данным молекулярно-генетического исследования, в гене *VDR* обнаружена компаунд-гетерозиготная мутация.

3. Девочка, 8 месяцев. В сопровождении законного представителя (мама) обратилась с целью уточнения тактики лечения. В настоящее время жалобы на изменение формы черепа. При осмотре отмечается долихоцефалическая форма черепа. При обследовании в крови уровень фосфора снижен, повышен уровень щелочной фосфатазы, в моче зафиксирована гиперфосфатурия. У матери ребёнка с момента начала самостоятельной ходьбы сформировалась О-образная деформация ног, при обследовании в возрасте 3 лет был выявлен сниженный уровень фосфора в крови и повышение уровня щелочной фосфатазы,

в настоящее время рост матери 148 см. При молекулярно-генетическом анализе, выполненном ребёнку, обнаружена гетерозиготная мутация в гене *PHEX*.

4. Мальчик, 2 лет. Обратился вместе с законным представителем (мамой) в связи с низким ростом. Семейный анамнез неотягощён. Известно, что с рождения у ребёнка отмечались низкие темпы роста, в 1 год рост был 68 см. При осмотре отмечается укорочение верхних и нижних конечностей, гидроцефальной формы череп, седловидный нос, выраженный поясничный гиперлордоз. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена гетерозиготная мутация в гене *FGFR3*.

Заключение

Настоящее учебно-методическое руководство содержит необходимый теоретический минимум и описание методов, освоив которые, обучающиеся смогут выполнять клиническую и лабораторно-инструментальную диагностику X-ГФР и обосновывать клиническую интерпретацию результатов анализа.

Ответы к ситуационным задачам

Практическая работа 1. Правильные ответы: 1 и 3.

Практическая работа 2. Правильные ответы: 1 и 3.

Список использованной литературы

1. Beck-Nielsen, S. S., Brock-Jacobsen, B., Gram, J., Brixen, K. & Jensen, T. K. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur. J. Endocrinol.* 160, 491–497 (2009).
2. Harriet S. Tenenhouse X-linked hypophosphataemia: a homologous disorder in humans and mice. *Nephrol Dial Transplant* (1999) 14: 333–341.
3. Tenenhouse S, Sabbagh Yves Novel phosphate-regulating genes in the pathogenesis of renal phosphate wasting disorders. *Eur J Physiol* (2002) 444:317– 326 DOI 10.1007/s00424-002-0839-4.
4. Sabbagh Y., Boileau G., Campos M., Carmona A.K., Tenenhouse HS Structure and function of disease-causing missense mutations in the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2213–2222.
5. Liu, S. et al. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 291, E38–E49 (2006).
6. Beck-Nielsen, S.S., Mughal, Z., Haffner, D. et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 14, 58 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1014-8>.
7. Khosrow Adeli, Victoria Higgins, Karin Trajceviski & Nicole WhiteAl Habeeb (2017) The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54:6, 358-413, DOI: 10.1080/10408363.2017.1379945
8. J.H. Barth , R.G. Jones and R.B. Payne Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 79±81.
9. Payne R.B. Renal Tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem.* 1998; 35: 201-206.
10. Sandra Habbig et al. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney International* (2011) 80, 1278–1291; doi:10.1038/ki.2011.336.
11. Tom D. Thacher Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the

- radiographic Rickets Severity Score, *Bone* 122 (2019) 76–81, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.02.010>.
12. Папиж С.В., Длин В.В. Нефрокальциноз у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 1, 2010.
 13. Carpenter, T. O., Imel, E. A., Holm, I. A., Jan de Beur, S. M. & Insogna, K. L. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Res.* 26, 1381–1388 (2011).
 14. Dieter Haffner et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul;15(7):435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5.
 15. Vega, R. A. et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. *J. Neurosurg. Pediatr.* 17, 694–700 (2016).
 16. Куликова К.С., Колодкина А.А., Васильев Е.В., Петров В.М., Горбач Е.Н., Гофман Ф.Ф., Коркин А.Я., Петров М.А., Кенис В.М., Тюльпаков А.Н. Клинические, гормонально-биохимические и молекулярно-генетические характеристики 75 пациентов с гипофосфатемическим рахитом. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(2):31-36. doi.org/10.14341/probl201662231-36.
 17. Thiele S., Werner R., Stubbe A., Hiort O., Hoenpner W. Validation of a next-generation sequencing (NGS) panel to improve the diagnosis of X-linked hypophosphataemia (XLH) and other genetic disorders of renal phosphate wasting. *Eur J Endocrinol.* 2020 Nov;183(5):497-504. doi: 10.1530/EJE-20-0275. PMID: 33107440; PMCID: PMC7592643.
 18. Shoko Asano et al. A mosaic mutation of phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX) in X-linked hypophosphatemic rickets with mild bone phenotypes. *Endocr J.* 2021 Sep 28;68(9):1135-1141. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0809.
 19. Dixon, P.H. et al. Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 3615–3623 (1998).
 20. Tuynismaa, H., Kaitila, I., Nääntö-Salonen, K., Ala-Houhala, M. & Alitalo, T. Identification of fifteen novel PHEX gene mutations in

- Finnish patients with hypophosphatemic rickets. *Hum. Mutat.* 15, 383–384 (2000).
21. Ichikawa, S. et al. Mutational survey of the PHEX gene in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Bone* 43, 663–666 (2008).
 22. Ruppe, M.D. et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin. Endocrinol.* 74, 312–318 (2011).
 23. Morey, M. et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: Tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH) 2 D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med. Genet.* 12, 116 (2011).
 24. Kinoshita, Y. et al. Mutational analysis of patients with FGF23-related hypophosphatemic rickets. *Eur. J. Endocrinol.* 167, 165–172 (2012).
 25. Guven, A. et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *Clin. Endocrinol.* 87, 103–112 (2017).
 26. Beck-Nielsen, S. S., Brixen, K., Gram, J. & Brusgaard, K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J. Hum. Genet.* 57, 453–458 (2012).
 27. Goji, K., Ozaki, K., Sadewa, A.H., Nishio, H. & Matsuo, M. Somatic and germline mosaicism for a mutation of the PHEX gene can lead to genetic transmission of X-linked hypophosphatemic rickets that mimics an autosomal dominant trait. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 365–370 (2006).
 28. Christie, P.T., Harding, B., Nesbit, M.A., Whyte, M.P. & Thakker, R. V. X-Linked hypophosphatemia attributable to pseudoexons of the PHEX gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3840–3844 (2001).
 29. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
 30. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК

- человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика, 2019, Том 18, № 2. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., et al. Medical Genetics. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)] doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
31. Куликова К.С., Тюльпаков А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение. Ожирение и метаболизм. 2018;15(2):46-50. doi.org/10.14341/omet9672.
 32. Lim Y.H., Ovejero D., Derrick KM; Yale Center for Mendelian Genomics, Collins MT, Choate KA (2016) Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome (CSHS) is a multilineage somatic mosaic RASopathy. *J Am Acad Dermatol* 75(2):420–427. doi:10.1016/j.jaad.2015.11.012.
 33. Shore R.M., Chesney R.W. Rickets: Part I. *Pediatr Radiol.* 2013 Jan; 43(2):140-51. doi: 10.1007/s00247-012-2532-x
 34. Shore R.M., Chesney R.W. Rickets: Part II. *Pediatr Radiol.* 2013 Jan;43(2):152-72. doi: 10.1007/s00247-012-2536-6. Epub 2012 Nov 21.
 35. Florenzano P, Cipriani C., Roszko K.L., Fukumoto S., Collins M.T., Minisola S., Pepe J. Approach to patients with hypophosphatemia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Feb;8(2):163-174. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30426-7. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31924563.
 36. Carpenter, T.O. et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N. Engl. J. Med.* 378, 1987–1998 (2018).
 37. Carpenter, T.O. et al. Randomized trial of the antiFGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J. Clin. Invest.* 124, 1587–1597 (2014).
 38. Insogna, K.L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J. Bone Miner. Res.* 33, 1383–1393 (2018).
 39. Dahir K., Roberts M.S., Krolczyk S., Simmons J.H. X-linked hypophosphatemia: a new era in management. *J Endocr Soc.* 2020;4(12):bvaa151.

40. Ward L.M., Glorieux F.H., Whyte M.P., Munns C.F., Portale A.A., Högler W., Simmons J.H., Gottesman G.S., Padidela R., Namba N., Cheong H.I., Nilsson O., Mao M., Chen A., Skrinar A., Roberts M.S., Imel E.A. Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jul 14;107(8):e3241-e3253. doi: 10.1210/clinem/dgac296.
41. Danino B., Rödl R., Herzenberg J.E., Shabtai L., Grill F., Narayanan U., Segev E., Wientroub S. Guided growth: preliminary results of a multinational study of 967 physes in 537 patients. *J Child Orthop.* 2018 Feb 1;12(1):91-96. doi: 10.1302/1863-2548.12.170050.

Словарь терминов

Рахит – гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся нарушением минерализации костной ткани в зоне ростовых пластин и другими полиорганными осложнениями, в результате нарушений кальций-фосфорного обмена.

Деформация костей – это группа врождённых и приобретённых патологических состояний, которые сопровождаются изменениями длины, формы и оси конечностей.

ДНК-диагностика – последовательность действий с использованием методов молекулярной генетики, выполняемая для диагностики заболевания.

Мутация – изменение последовательности ДНК в геноме.

Куликова Кристина Сергеевна, Тюльпаков Анатолий Николаевич

**ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ
X-СЦЕПЛЕННОГО ДОМИНАНТНОГО
ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА**

под редакцией
кандидата медицинских наук, доцента К.С. Куликовой

Учебно-методическое пособие

Подписано в печать 16.10.2023 г.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Формат 60x90/16 Усл. печ. л. 2,8.
Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии «Издательство Триумф»
125493, г. Москва, ул. Михалковская, 63Б, строение 3
<https://www.triumph.ru>, e-mail: books@triumph.ru