

Н.Н. Картамышева, Т.В. Вашурина, О.И. Зробок, Т.С. Вознесенская, М.В. Матвеева, Т.В. Маргиева, Е.Н. Цыгина, М.С. Куриленко, Т.В. Сергеева, А.Н. Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

## Гипофосфатемический рахит

### Контактная информация:

Картамышева Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (499) 134-04-49

Статья поступила: 09.04.2013 г., принята к печати: 24.07.2013 г.

В статье описаны современные представления об этиологии и патогенезе различных вариантов гипофосфатемического рахита, а также основные подходы к диагностике и лечению указанного заболевания, представлен ряд клинических случаев из собственной практики.

**Ключевые слова:** обмен кальция и фосфора, тубулопатия, витамин D, паратгормон, гипофосфатемический рахит, диагностика, клиническое течение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 118–120)

118

Диагностика и лечение гипофосфатемического рахита как редкого наследственного заболевания в условиях достижений современной медицины приобретает новые перспективы. Этот факт имеет существенное значение для общей педиатрической практики, поскольку гипофосфатемический рахит, как и другие тубулопатии с рахитоподобным синдромом, часто скрывается под маской витамин-D-дефицитного рахита, что приводит к несвоевременной диагностике и неадекватной терапии.

Выделяют варианты гипофосфатемического рахита, обусловленного изолированной потерей фосфатов, и гипофосфатемический рахит в составе болезней со сложными канальцевыми дефектами, таких как синдром де Тони–Дебре–Фанкони, синдром Лоу, болезнь Дента и пр.

В последние годы все большее внимание привлекает изучение механизмов гипофосфатемии. Выделение генетических мутаций, лежащих в основе развития обозначенного выше состояния, открывает новые возможности в понимании патогенеза гипофосфатемического рахита и, как следствие, в поиске адекватной терапии этого заболевания.

В современной медицинской литературе описаны X-сцепленный гипофосфатемический рахит, обу-

словленный мутацией в фосфатрегулирующем гене *PHEX* (phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome); аутосомно-доминантный рахит, в основе которого лежит мутация в гене фактора роста фибробластов *FGF23*; аутосомно-рецессивный рахит с мутацией гена белка матрицы дентина 1 *DMP1*; аутосомно-рецессивный гиперкальциурический гипофосфатемический рахит с мутацией гена натрий-фосфатного транспортера *SLC34A3* [1–3].

Наиболее важную роль в патогенезе гипофосфатемии отводят *FGF23*. Высокие концентрации этого фактора уменьшают реабсорбцию фосфатов и подавляют активность  $\alpha$ -1-гидроксилазы, снижая, таким образом, уровни фосфатов и витамина D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] в крови. Предполагают, что *PHEX* и *DMP1* подавляют продукцию *FGF23*, однако, тонкие механизмы этих воздействий пока не изучены. Предполагается, что подавление *FGF23* посредством нейтрализующих *FGF23*-антител, а также применение ингибиторов FGF-рецепторов — один из наиболее оптимальных подходов к терапии гипофосфатемического рахита в будущем [4].

Самым известным и наиболее распространенным является **X-сцепленный гипофосфатемический рахит**. Симптомы этого заболевания проявляются в первые

N.N. Kartamysheva, T.V. Vashurina, O.I. Zrobok, T.S. Voznesenskaya, M.V. Matveeva, T.V. Margieva, E.N. Tsygina, M.S. Kurilenko, T.V. Sergeeva, A.N. Tsygin

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Hypophosphatemic Rickets

The article describes modern views on the etiology and pathogenesis of various variants of hypophosphatemic rickets and main approaches to diagnostics and treatment of this disease; it also presents a range of clinical cases from the authors' practice.

**Key words:** calcium and phosphorus metabolism, tubulopathy, vitamin D, parathormone, hypophosphatemic rickets, diagnostics, clinical course, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 118–120)

два года жизни. Характерны задержка роста, варусная деформация нижних конечностей, гипофосфатемия, фосфатурия. Уровень кальция при этом нормальный, содержание паратгормона нормальное или почти нормальное, концентрация  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  непропорционально низкая или нормальная. Гипофосфатемия развивается в течение первых нескольких месяцев жизни и является, таким образом, важным биохимическим тестом для младенцев, подозреваемых в наследовании мутаций генов, ответственных за развитие гипофосфатемического рахита. Рентгенологически выявляются бокаловидные расширения дистальных и проксимальных отделов трубчатых костей, разрежение кости.

**Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит** — очень редкое заболевание, его симптомы подобны проявлениям X-сцепленного рахита. Возраст формирования болезни может быть разным. Клинической особенностью у более старших пациентов женского пола считают выраженную мышечную слабость и боли в костях. У таких детей в сыворотке крови уровень кальция нормальный, фосфат низкий, содержание паратгормона и  $25(\text{OH})\text{D}$  нормальное. Уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  неадекватно нормальный.

Для лечения больных используют фосфаты *per os* 70–100 мг/кг в сут, разделенные на 4–6 доз,  $\alpha$ -кальцитриол по 25–50 нг/кг в день (максимально до 2 мкг/день) 1 раз в день под контролем содержания в крови фосфатов, кальция, щелочной фосфатазы, паратгормона, метаболитов витамина D, фосфатурии, кальциурии.

**Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит** — другая редкая форма заболевания, его клиническая картина также сходна с симптомами X-сцепленного рахита, но проявляется в более старшем возрасте и даже у взрослых. Отмечаются гипофосфатемия, фосфатурия, при этом непропорционально по отношению к гипофосфатемии низкий уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

У детей с **аутосомно-рецессивным гиперкальциурическим гипофосфатемическим рахитом** в сыворотке крови уровень кальция нормальный, концентрация фосфатов низкая, содержание паратгормона снижено. Уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  нормальный,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  — высокий в отличие от X-сцепленного гипофосфатемического рахита. Лечение таких больных состоит только в восполнении фосфата. При наследственном гипофосфатемическом рахите с гиперкальциурией основной дефект заключается в транспорте фосфата через канальцевые клетки. В ответ на гипофосфатемию стимулируется активность  $\alpha$ -1-гидроксилазы и, как следствие, повышается содержание  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , что приводит к возрастанию кишечной абсорбции кальция и фосфата, а затем к гиперкальциурии и подавлению паратиреоидного гормона. Важность понимания патогенеза этих изменений состоит в том, что одно только применение фосфата приводит к исправлению биохимических нарушений. Нет никакой потребности в назначении кальцитриола, поскольку повышенное содержание  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  обусловлено патогенетически [1–3].

Нельзя не указать, что гиперфосфатурия при гипофосфатемическом рахите подтверждается не всегда, наиболее вероятно ее выявление в ранние сроки. При нелеченом рахите с гипофосфатемией фосфатурию можно обнаружить при выравнивании фосфатов в крови, т.е. при гипофосфатемии достигается определенный порог, при котором фосфаты перестают теряться с мочой. Кроме того, при некоторых формах фосфатурию выявить вообще не удается [5].

Следует отметить, что при всех вариантах гипофосфатемического рахита отсутствуют изменения со стороны кислотно-щелочного состояния крови.

В отделении нефрологии ФГБУ «НЦЗД» РАМН наблюдаются 7 детей с гипофосфатемическим рахитом.

У 3 пациентов отягощен наследственный анамнез: у двух девочек мамы страдают этим заболеванием; у третьей — отец, а также по его линии бабушка, прабабушка и брат бабушки.

Как правило, первые симптомы заболевания у наблюдаемых были обнаружены на втором году жизни, когда дети научились ходить, в среднем в возрасте  $12,9 \pm 4,3$  мес: появились отставание в росте, формирование варусной деформации нижних конечностей. У одного ребенка в 6 мес была выявлена гипофосфатемия (девочка обследовалась по направлению ортопеда, у которого наблюдалась по поводу плоско-вальгусных стоп).

В анализах крови у всех детей выявлены нормальные показатели кальция, снижение уровня фосфатов в среднем до  $0,7 \pm 0,13$  ммоль/л; повышение содержания щелочной фосфатазы в среднем до  $973,8 \pm 630,8$  ед./л, у двух пациентов обнаружены очень высокие значения (возрастание более чем в 3 раза по сравнению с нормой). По мере лечения у всех детей отмечено улучшение показателей фосфатемии, однако гипофосфатемия у больных сохранялась (за исключением одного ребенка), в 4 случаях обнаружено снижение уровней щелочной фосфатазы до нормальных значений.

Содержание паратгормона в крови у 3 детей не отличалось от нормы (в последующем на фоне лечения у одного из них отмечено существенное снижение этого показателя, что потребовало уменьшения дозы кальцитриола). В 4 случаях выявлено относительно небольшое повышение уровня паратгормона в крови ( $97,7 \pm 24,6$  пг/мл).

Содержание суммарного  $25(\text{OH})\text{D}$  удалось определить только у двух пациентов, в обоих случаях этот показатель не отличался от нормальных значений. При исследовании мочи ни у одного из больных детей не выявлено изменений в уровне кальция; гиперфосфатурию удалось обнаружить в 4 случаях ( $\approx$  в 2 раза выше по сравнению с возрастными нормативами).

У 5 детей проведена денситометрия (после нескольких лет лечения): снижения костной минеральной плотности не выявлено, отмечена тенденция к превышению нормальных показателей.

Ни у одного из пациентов не обнаружено симптомов других тубулопатий, снижения скорости клубочковой фильтрации.

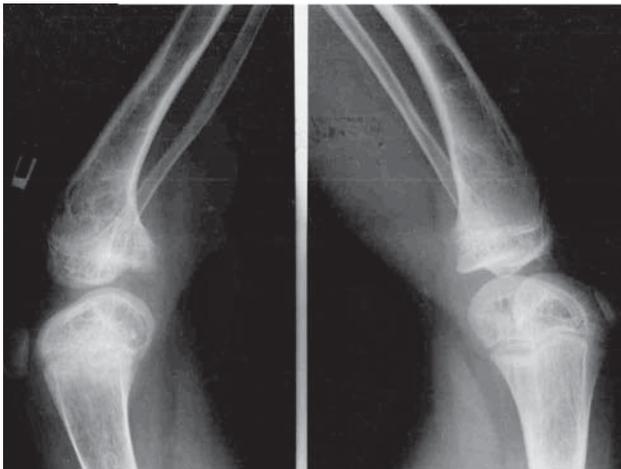
Все дети получают фосфаты, активные метаболиты витамина D. В России не выпускается официальный препарат фосфора. Используют раствор Жоли, состоящий из двусоснового фосфата натрия (136 г/л) и фосфорной кислоты (58,8 г/л). В мировой практике широко известен препарат Reducto-spezial, содержащий 602 мг дигидрофосфата калия и 360 мг гидрофосфата натрия в 1 таблетке. Государственная регистрация указанного препарата в Российской Федерации, очевидно, откроет новые возможности в лечении детей с гипофосфатемическим рахитом [6].

В 5 случаях проведены корректирующие операции на нижних конечностях. У 4 из этих пациентов диагноз был поставлен только на третьем–четвертом году жизни, и только с этого момента назначена адекватная терапия, у двоих детей лечение проводилось нерегулярно (рис. 1, 2).

**Рис. 1.** Девочка с гипофосфатемическим рахитом в дебюте заболевания (А) и после назначения патогенетической терапии и проведения корригирующих операций (Б)



**Рис. 2.** Рахитические деформации у ребенка с поздно установленным диагнозом после проведения корригирующих операций



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская нефрология: Практическое руководство. Под ред. Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра. 2010. 400 с.
2. Baroncelli G. I., Toschi B., Bertelloni S. Hypophosphatemic rickets. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19 (6): 460–467.
3. Pettifor M. John. What new in hypophosphatemic rickets? *Eur J Pediatr.* 2008; 167 (5): 493–499.
4. Wöhrle S., Henninger C., Bonny O. et al. Pharmacological inhibition of fibroblast growth factor (FGF) receptor signaling

О необходимости раннего назначения и непрерывного проведения адекватной терапии гипофосфатемического рахита убедительно свидетельствуют истории болезни наших пациенток.

Девочка А., 8 лет, наблюдается в отделении с диагнозом «Гипофосфатемический рахит. Хроническая болезнь почек, I стадия. Состояние после оперативной коррекции варусной деформации нижних конечностей».

У ребенка в возрасте 1 года отмечена варусная деформация нижних конечностей. Обследование не проводилось. В возрасте 3 лет в связи с прогрессированием деформации нижних конечностей девочка проконсультирована у ортопеда и направлена к нефрологу. Только в возрасте 3,5 лет был установлен гипофосфатемический рахит. По данным обследования отмечались гипофосфатемия до 0,52 ммоль/л, фосфатурия до 4,48 ммоль/сут. Признаков других тубулопатий не наблюдалось. В дальнейшем девочка нерегулярно получала терапию препаратом витамина D, фосфатами. В возрасте 4,5 лет проведена корригирующая остеотомия нижней трети правой бедренной кости, в 5 лет — корригирующая остеотомия левого бедра, через 10 мес — деторсионно-вальгизирующая остеотомия правой большеберцовой кости, еще через год — вальгизирующая межвертельная остеотомия левого бедра. На этом фоне деформация нижних конечностей сохраняется, физическое развитие остается ниже 3%, гипофосфатемия существенно не изменилась (0,63 ммоль/л).

Еще у двух девочек гипофосфатемический рахит установлен на втором году жизни, и тогда же начата терапия.

Одна из этих пациенток уже в течение 5 лет постоянно получает фосфаты и препараты активных метаболитов витамина D. На этом фоне отмечена существенная положительная динамика: варусная деформация нижних конечностей значительно уменьшилась, девочка выросла более чем на 30 см, уменьшилась выраженность гипофосфатемии (1,11 ммоль/л; в дебюте 0,76 ммоль/л). Вторая девочка наблюдается в отделении нефрологии в течение 1 года, постоянно принимает фосфаты и кальцитриол. На этом фоне варусная деформация нижних конечностей уменьшается, гипофосфатемии нет, достигнут нормальный уровень щелочной фосфатазы (в дебюте 637 ед./л).

Таким образом, следует подчеркнуть значимость ранней диагностики и регулярной терапии гипофосфатемического рахита, что во многом зависит от настороженности педиатров в отношении тубулопатий с рахитоподобным синдромом и своевременного направления детей с подозрением на эти заболевания к нефрологу.

ameliorates FGF23-mediated hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res.* 2013; 28 (4): 899–911.

5. Амбулаторная педиатрия. Амбулаторная нефрология. Под общей ред. А. А. Баранова и Т. В. Сергеевой. М.: Союз педиатров России. 2009. 156 с.

6. Намазова-Баранова Л. С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (4): 15–24.