

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 α -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, α -кальцитрол 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 α -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.

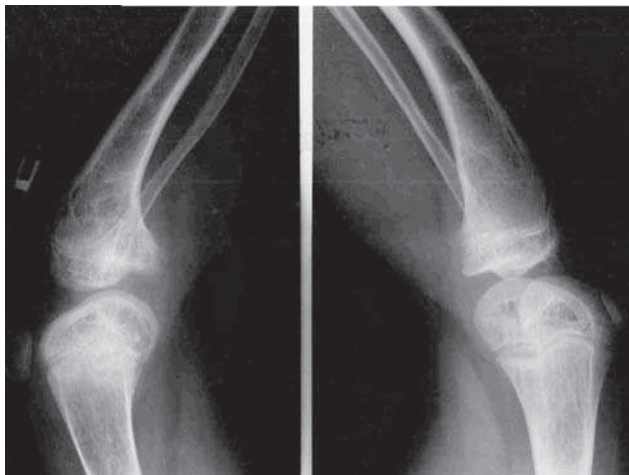
Все дети получают фосфаты, активные метаболиты витамина D. В России не выпускается официальный препарат фосфора. Используют раствор Жоли, состоящий из двусосновного фосфата натрия (136 г/л) и фосфорной кислоты (58,8 г/л). В мировой практике широко известен препарат Reducto-spezial, содержащий 602 мг 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 корригирующие 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



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 во 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.

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

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.