

А.С. Нечаева¹, Э.С. Григорян¹, Т.В. Турти^{1, 2, 3}, Т.Е. Привалова^{1, 2}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.А. Краснощекова⁴

¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ НИИОЗММ, Москва, Российская Федерация

⁴ МДГКБ, Москва, Российская Федерация

Гипофосфатемический рахит у пациентов из бихориальной биамниотической двойни: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Нечаева Анна Сергеевна, ординатор; ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +7 (963) 676-30-86, e-mail: nechaevolk2099@gmail.com

Обоснование. X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (X-сцепленная доминантная гипофосфатемия, X-linked hypophosphatemia; XLH) — это заболевание, вызванное мутациями в гене PHEX (расположен в локусе Хр22.1), который кодирует связанный с поверхностью клетки фермент, расщепляющий белок фосфатрегулирующую нейтральную эндопептидазу (PHEX), преимущественно экспрессируемый в остеобластах, остеоцитах и зубах. Это редкое генетическое заболевание, имеющее трудности ранней диагностики, при которой важен мультидисциплинарный подход. В настоящее время разработана новая таргетная терапия, показывающая первые результаты. В данной статье представлен случай семейной X-сцепленной гипофосфатемии. **Описание клинического случая.** Девочки из двойни, недоношенные, с низкой массой тела при рождении, имеющие осложнения в периоде новорожденности. В анамнезе жизни отмечались низкая динамика роста, позднее прорезывание зубов, задержка речевого развития, варусная деформация нижних конечностей. В биохимическом анализе крови зарегистрированы повышение уровня щелочной фосфатазы, гипофосфатемия, снижение уровня тубулярной реабсорбции фосфора. На рентгеновских снимках были зафиксированы характерные признаки рахита. В лечении применялись препараты фосфорного буфера, активная форма витамина D. Методом высокопроизводительного параллельного секвенирования по таргетной панели «Наследственные заболевания скелета» проведен анализ 166 генов, ответственных за костную патологию, выявлена мутация в гене PHEX. В возрасте 4 лет 8 мес был установлен клинический диагноз: «X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит. Гетерозиготная мутация с.1568+1G>A в гене PHEX. Соматическая низкорослость». Учитывая O-образную деформацию ног, девочкам была проведена корригирующая остеотомия на левую большеберцовую кость. В 6,5 лет — гемиепифизиодез. С 8 лет начато патогенетическое лечение не зарегистрированным на территории Российской Федерации препаратом моноклональных антител к фактору роста фибробластов 23 — бурсумабом. Динамика роста и лабораторных данных на фоне лечения положительная. **Заключение.** Для улучшения качества жизни пациентов важна своевременная диагностика редких форм рахитоподобных заболеваний.

Ключевые слова: клинический случай, гипофосфатемический рахит, деформации ног, фактор роста фибробластов 23, PHEX, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, бурсумаб

Для цитирования: Нечаева А.С., Григорян Э.С., Турти Т.В., Привалова Т.Е., Вашакмадзе Н.Д., Краснощекова Н.А. Гипофосфатемический рахит у пациентов из бихориальной биамниотической двойни: клинический случай. Педиатрическая фармакология. 2025;22(1):31–41. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2858>

ОБОСНОВАНИЕ

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (X-linked hypophosphatemia; XLH) — редкое генетическое прогрессирующее заболевание опорно-двигательного аппарата, встречается с частотой 1 на 20 тыс. новорожденных детей [1, 2]. Причиной заболевания служит мутация в гене PHEX, расположенном на X-хромосоме в локусе Хр22.1, кодирующем фосфатрегулирующую гомологичную мембранную эндопептидазу в остеобластах и цементобластах [3]. Нарушение вторичной структуры белка или его функциональной активности приводит к повышению уровня фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23; FGF-23) в сыворотке крови, продуцируемого преимущественно

osteocytes [4]. Избыток FGF-23 обуславливает снижение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, что проявляется фосфатурией, гипофосфатемией на фоне сниженного или нормального уровня 1,25(OH)₂D₃ (рис. 1) [2, 5].

XLH наследуется по X-доминантному типу. Описан широкий спектр мутаций, включая большое количество случаев, обусловленных мутациями PHEX de novo [6]. По данным литературы, у пациентов с XLH мутации в гене PHEX определяются в 50–90% случаев [3, 4]. На сегодняшний день известно более 423 различных дефектов этого гена [7].

Следует отметить, что в первые 3–4 мес жизни уровень фосфатов в сыворотке крови может быть в преде-

лах нормы, в связи с чем почечную потерю фосфатов следует оценивать путем расчета максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов на скорость клубочковой фильтрации (ТмР/СКФ) [1, 3]. Также следует учитывать, что нормальные уровни FGF-23 не исключают XLH, но должны интерпретироваться как недостаточно нормальные на фоне гипофосфатемии [3]. Концентрация кальция в сыворотке крови обычно находится в пределах нижней границы нормы, реабсорбция кальция из мочи может быть низкой из-за нарушения синтеза активной формы — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и, следовательно, снижения абсорбции кальция в кишечнике. В отличие от кальципенического рахита, уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) обычно находятся на верхней границе нормы или даже немного повышены. Циркулирующие уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ низкие или несоответственно нормальные на фоне гипофосфатемии [2, 4].

XLH клинически проявляется в возрасте от 6 до 18 мес тяжелым рахитом с признаками остеомаляции и гиперплазии остеоидной ткани. Также характерны деформации черепа (долихоцефалия с лобными и теменными буграми или брахицефалия), расширение нижней апертуры грудной клетки с выраженной «гаррисоновой бороздой», утолщение реберно-хрящевых соединений («четки») и лучезапястных суставов («браслетки»). Возможно развитие краниосиностоза из-за аномального сращения сагиттального шва черепа с риском развития повышения внутричерепного давления. Формируются варусные или вальгусные деформации нижних конечностей [8]. С течением времени,

обычно после 5–6 мес жизни, нарастает отставание массо-ростовых показателей с превышением массы относительно роста [3, 7, 9].

Первым клиническим признаком, приводящим к диагностике X-сцепленной гипофосфатемии, часто является поражение зубов с абсцессами и дефектами минерализации дентина [4, 8]. У детей подросткового возраста могут отмечаться ранний остеоартроз, энтезопатии, псевдопереломы, зубные абсцессы, сообщалось также о нейросенсорной потере слуха, что обусловлено остеоосклерозом и сужением внутреннего слухового прохода [7–9]. В отдельных случаях люди с XLH могут страдать стенозом позвоночного канала, мальформацией Киари I, синингомиелией и/или повышенным внутричерепным давлением [9].

Рентгенологически обнаруживаются расширенные и размытые метафизарные зоны в костях конечностей с чашеобразной деформацией, остеопороз, поднадкостничные переломы в местах наибольшего искривления костей ног (зоны Лоозера), утолщение кортикального слоя по медиальному краю костей. В дальнейшем могут возникать боли в костях, связанные с артрозами, и перелавливающаяся походка из-за деформации тазовых костей [7].

Диагноз устанавливается у пробанда с характерными клиническими, биохимическими и рентгенологическими данными путем идентификации гемизиготного патогенного варианта *PHEX* у пробанда-мужчины или гетерозиготного патогенного варианта *PHEX* у пробанда-женщины при молекулярно-генетическом тестировании [9].

Anna S. Nechaeva¹, Emma S. Grigoryan¹, Tatiana V. Turti^{1,2,3}, Tatiana E. Privalova^{1,2}, Nato D. Vashakmadze^{1,2}, Nina A. Krasnoshchekova⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

⁴ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Hypophosphatemic Rickets in Patients from Bichoric Biamniotic Twins: A Case Report

Background. X-linked dominant hypophosphatemic rickets (X-linked hypophosphatemia, XLH) is a disease caused by mutations in the *PHEX* gene (located at the Xp22.1 locus), which encodes an enzyme bound to the cell surface that cleaves the protein phosphate-regulating neutral endopeptidase *PHEX*, predominantly expressed in osteoblasts, osteocytes and teeth. This is a rare genetic disease that has difficulties in early diagnosis, in which a multidisciplinary approach is important. Currently, a new targeted therapy has been developed, showing the first results. This article presents a case of familial X-linked hypophosphatemia.

Case Report. Twin girls, premature babies, with low birth weight, having complications during the newborn period. There was low growth, late teething, delayed speech development, and varus deformity of the lower extremities in past medical history. A biochemical blood test showed an increase in the level of alkaline phosphatase, hypophosphatemia, and a decrease in the level of tubular phosphorus reabsorption. The characteristic signs of rickets were recorded on the X-rays. Phosphorous buffer preparations, the active form of vitamin D, were used in the treatment. The analysis of 166 genes responsible for bone pathology was carried out using high-performance parallel sequencing using the target panel "Hereditary diseases of the skeleton", and a mutation in the *PHEX* gene was identified. At the age of 4 years and 8 months, a clinical diagnosis was established: X-linked dominant hypophosphatemic rickets. Heterozygous mutation c.1568+1G>A in the *PHEX* gene. Somatic stunting. Taking into account the O-shaped deformity of the legs, the girls underwent corrective osteotomy on the left tibia. At 6.5 years of age, haemiepiphysiodesis. At the age of 8, pathogenetic treatment with the preparation of monoclonal antibodies to fibroblast growth factor-23 — Burosumab, unregistered in the territory of the Russian Federation, was started. The dynamics of growth and laboratory data on the background of treatment is positive. **Conclusion.** Timely diagnosis of rare forms of rickets-like diseases is important to improve the quality of life of patients.

Keywords: case report, hypophosphatemic rickets, deformities of the legs, fibroblast growth factor-23, *PHEX*, hypophosphatemia, hyperphosphaturia, Burosumab

For citation: Nechaeva Anna S., Grigoryan Emma S., Turti Tatiyana V., Privalova Tatiana E., Vashakmadze Nato D., Krasnoshchekova Nina A. Hypophosphatemic Rickets in Patients from Bichoric Biamniotic Twins: A Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):31–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2858>

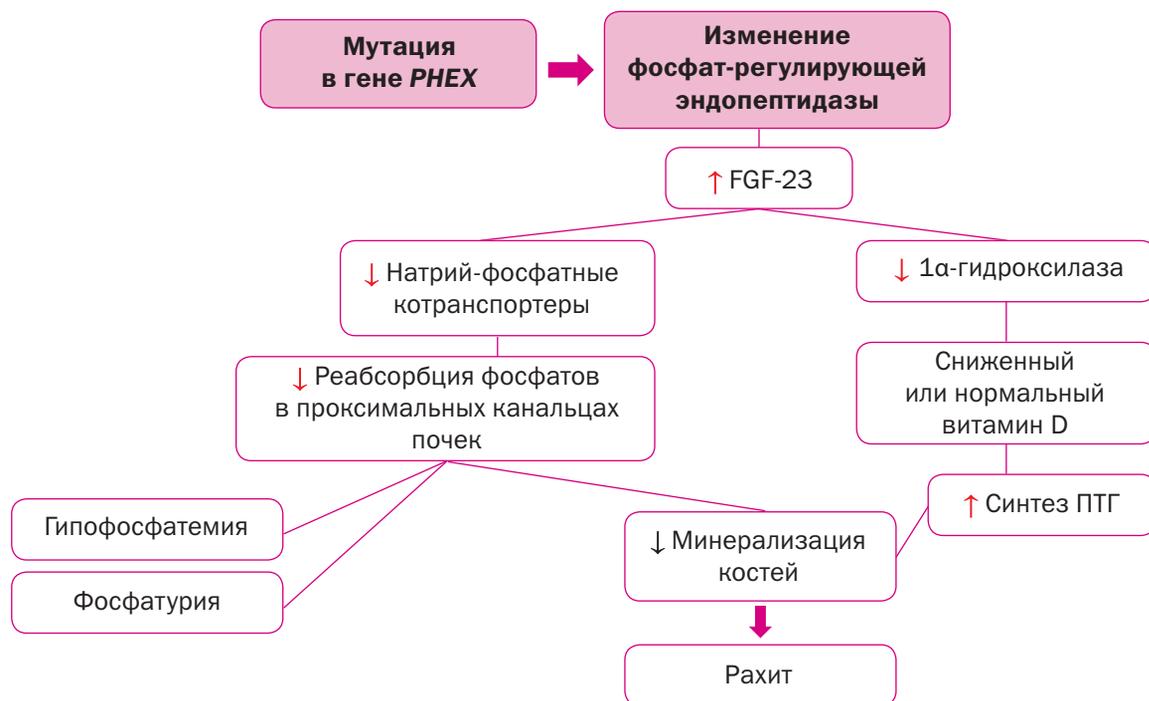


Рис. 1. Патогенез гипофосфатемического рахита

Примечание. FGF — фактор роста фибробластов; ПТГ — паратиреоидный гормон.

Fig. 1. Pathogenesis of hypophosphatemic rickets

Note. FGF — fibroblast growth factor; PTH (ПТГ) — parathyroid hormone.

В лечении применяется традиционная комбинированная терапия препаратами неорганических фосфатов и активных аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол). 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 [1, 3, 10]. Разработано и в некоторых странах официально внедрено новое поколение препаратов — моноклональные антитела к FGF-23 (AT-FGF-23) [3, 7, 10].

Оперативное хирургическое лечение деформаций нижних конечностей показано при тяжелых нарушениях, затрагивающих структуру тазобедренных и коленных суставов, а также при значительном ограничении подвижности [10]. Сложные корректирующие остеотомии рекомендуется отложить до завершения формирования скелета и проводить в более старшем возрасте с целью предотвращения рецидивов и осложнений, нередко возникающих при оперативных вмешательствах в ранние сроки. В настоящее время современные хирургические методы включают в себя малоинвазивные вмешательства, направленные на управление ростом костей, которые можно проводить на ранних стадиях заболевания [10]. При наличии открытых зон роста оптимальным методом считается временный эпифизиодез [1–3].

Важное место в лечении и реабилитации пациентов с XLH, в том числе после операции, отводится лечебной физкультуре и физиотерапии для поддержания максимального объема движения в суставах, увеличения мышечной силы и выносливости. Физическая активность пациентов с XLH должна быть адаптирована к возможностям пациента [7]. Лечебная физкультура и физиотерапия играют важную роль в лечении и реабилитации пациентов с XLH, в том числе в послеоперационном периоде. Они направлены на сохранение максималь-

ной амплитуды движений в суставах, укрепление мышц и повышение выносливости. Физическая активность должна быть адаптирована к индивидуальным возможностям пациента [7, 10].

Цель описания настоящего клинического случая — повысить настороженность врачей в отношении ранней диагностики редкого заболевания, представить клинико-диагностические критерии, показать эффективность применения препарата нового поколения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациентах

Девочки А. и И. родились в сентябре 2014 г. Беременность первая, бихориальная, биамниотическая, протекала на всем протяжении с угрозой прерывания, на 15-й нед отмечалось кровотечение, роды на 32-й нед путем экстренного кесарева сечения.

Из генеалогического анамнеза известно: брак не близкородственный. Заболевания в семье, связанные с опорно-двигательной системой, отрицают. Рост матери — 170 см, рост отца — 183 см.

Пациентка А. — I из двойни, закричала сразу, оценка по шкале APGAR — 6/7 баллов, масса тела при рождении — 1570 г, длина тела — 40 см. Наблюдалась с диагнозом: «Асфиксия легкой степени при рождении. Недоношенность 32 нед. Маловесный к гестационному возрасту, внутрижелудочковое кровоизлияние 1 ст., гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, желтушно-анемическая форма средней степени тяжести».

Пациентка И. — II из двойни, закричала сразу, оценка по шкале APGAR — 6/7 баллов, масса тела при рождении — 1660 г, длина тела — 41 см. Клинический диагноз: «Асфиксия легкой степени при рождении. Недоношенность 32 нед. Гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, желтушно-анемическая

форма средней степени тяжести». Дети были на искусственной вентиляции легких в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных до 7 сут жизни, далее находились в отделении патологии новорожденных до 1,5 мес жизни. Грудное вскармливание — до 4 мес, затем переведены на молочную смесь, прикорм введен с 8 мес, мясо — с 9 мес жизни.

Раннее развитие девочек: голову удерживают с 3–4 мес, переворачиваться со спины на живот начали с 5–6 мес, ползать — с 7 мес, вставать у опоры — с 8 мес, самостоятельно ходить — с 1 года 1 мес жизни. Отмечалось позднее прорезывание зубов — в 1 год. С 2,5 лет жизни зарегистрировано наличие свищей зубов. После 1 года 1 мес, когда дети начали самостоятельно ходить, мамой отмечались О-образное искривление нижних конечностей и переваливающаяся походка. Девочки наблюдались неврологом с задержкой речевого развития.

В 3 года 10 мес (июль 2018 г.) дети были госпитализированы в отделение психоневрологии в связи с нарушением речи. По данным обследования, в биохимическом анализе крови впервые зарегистрировано: уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) пациентки А. — 1209 Ед/л; пациентки И. — 1016 Ед/л (табл. 1). При рентгенографии тазобедренных суставов выявлена метафизарная дисплазия. Диагноз при выписке у обеих девочек: «Синдромальная генетическая патология (гипофосфатемия?). Задержка речевого развития. Общее недоразвитие речи II уровня».

Отмечалась очень низкая динамика роста — по 2–3 см/год.

В возрасте 4 лет 1 мес (октябрь 2018 г.) была проведена плановая госпитализация по направлению генетика КДЦ МДГКБ в отделение наследственных нарушений обмена веществ МДГКБ. Масса тела девочек А. и И. при поступлении — 12,0 и 12,5 кг, рост — 84 и 86 см соответственно. Жалобы на частые кариесы и свищи зубов, деформацию конечностей, быструю утомляемость. При осмотре — дислалия, фенотипические особенности (плоская переносица, гипертелоризм, отсутствие мочки уха, сглаженность козелка, лопухость), О-образная деформация нижних конечностей.

Диагностика заболевания

По результатам проведенного лабораторного обследования у пациенток выявлено снижение уровня тубуляр-

ной реабсорбции фосфора (TRP) в почках — TRP = 46,6% (девочка И.), TRP = 54% (девочка А.) при референсных значениях TRP = 85–95%, гипофосфатемия — до 0,97 ммоль/л.

На рентгенограммах кистей рук — костная плотность диффузно снижена, отмечались наличие кистообразных просветлений в локтевых и лучевых костях, костях запястья, в пястных костях и фалангах пальцев до 5 × 4 мм, «изъеденность», размытость контуров метафизов локтевой и лучевой костей с прерыванием кортикального слоя. Учитывая выявленные изменения, на основании жалоб, анамнеза, клинической картины на консилиуме пациенткам был установлен **предварительный диагноз** «Гипофосфатемический рахит».

Диагностические процедуры

С целью верификации диагноза был сдан анализ крови на поиск мутаций в генах, ответственных за развитие XLH, а также метафизарных дисплазий с гипофосфатемией (тип Янсена), методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS) по целевой панели «Наследственные заболевания скелета». В октябре 2018 г. на базе ФГБНУ МГНЦ проведено молекулярно-генетическое обследование по панели «Костная патология» — выявлены изменения нуклеотидной последовательности *PHEX* NM_000444:exon14:c.1586+1G>A в гетерозиготном состоянии у обеих девочек. Мутация описана в Human Gene Mutation Database (CS157376). Мутации в гене *PHEX* обуславливают развитие XLH с доминантным типом наследования. В 4 года 8 мес (март 2019 г.) на базе ФГБНУ МГНЦ подтверждена выявленная мутация по Сенгеру у обеих девочек.

В возрасте 4 года 8 мес был установлен **клинический диагноз**: «E83.3 X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит. Гетерозиготная мутация c.1568+1G>A в гене *PHEX*. Соматическая низкорослость. (сопутствующий диагноз: смешанный астигматизм, амблиопия слабой степени)».

Оптимальными сроками своевременной диагностики и начала терапии считается период до закрытия зон роста и начала формирования тяжелых деформаций скелета, приводящих к инвалидизации, мышечной слабости, абсцессам зубов. В нашем случае лечение препаратами фосфорного буфера и активными формами витамина D девочки начали получать сразу, как только был заподо-

Таблица 1. Лабораторные показатели

Table 1. Laboratory values

Показатели, ед. измерения	4 года		7 лет		8,5 лет		9,5 лет	
	А.	И.	А.	И.	А.	И.	А.	И.
ЩФ, ЕД/л (160,00–381,00)	1209	1016	790	785	393	399	272	301
Фосфор, ммоль/л (1,28–1,98)	0,97	0,97	0,9	0,92	1,27	1,09	1,01	1,06
Кальций, ммоль/л (2,20–2,70)	2,24	2,4	2,3	2,3	2,38	2,44	2,30	2,39
Креатинин, мкмоль/л (45,00–105,00)	32	34	25	24	38	37,9	41	43
ПТГ, пг/мл (15–65)	198,0	195,1	44,84	32,34	75,61	82,0	86,96	47,21

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза; ПТГ — паратиреоидный гормон.

Note. AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; PTH (ПТГ) — parathyroid hormone.

зрен XLH, еще до генетического подтверждения мутации. Отмечались удовлетворительные результаты лечения, т.е. сохранение хорошей динамики роста и отсутствие прогрессии деформаций ног. Пациенткам была рекомендована плановая госпитализация 1 раз в 3 мес с проведением контрольных обследований.

Декабрь 2020 г.: проведена оценка соматотропного гормона (СТГ) с нагрузкой — стимуляционная проба с клоидином: максимальный выброс составил 15,6 нг/мл и 15,7 нг/мл (пациентки И. и А. соответственно). Это свидетельствует о нормальном уровне секреции СТГ.

По данным табл. 1, в анализах крови отмечался высокий уровень ЩФ с тенденцией к снижению, гипофосфатемия с уменьшением в динамике, нормализация кальциемии и уровня ПТГ.

Февраль 2024 г.: индекс TRP с тенденцией к нормализации — 79,8 % (девочка И.), 83,5% (девочка А.).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику XLH необходимо проводить с алиментарным дефицитом витамина D и/или кальция, другими тубулопатиями, при которых также имеются клинические проявления рахита (синдром Фанкони, почечный тубулярный ацидоз), а также с наследственным нарушением метаболизма витамина D (витамин-D-зависимый рахит, гипофосфатазия) [3, 10] (табл. 2).

Витамин-D-дефицитный (или алиментарный, классический) рахит связан с нарушением дифференцировки хондроцитов, минерализации зон роста и остеоида у детей, вызванным дефицитом витамина D и/или недостаточным поступлением кальция. Дефицит витамина D

вызывает рахит у младенцев и детей, а также остеомаляцию во всех возрастных группах. Данное состояние может развиваться у любого ребенка — в случае если не обеспечивается достаточное потребление витамина D в форме лекарственных средств, биологически активных добавок или в виде обогащенных пищевых продуктов, особенно при наличии предрасполагающих факторов, в том числе при ограниченном воздействии солнечного света и/или у детей с хроническими заболеваниями [11].

Рассматривая синдром де Тони – Дебре – Фанкони, как первичный идиопатический, так и вторичный на фоне наследственных заболеваний, таких как цистиноз, галактоземия, гликогеноз (тип I), болезнь Коновалова – Вильсона, или вследствие применения некоторых лекарственных средств или солей тяжелых металлов, стоит отметить, что при всех данных патологиях наблюдается дисфункция проксимальных почечных канальцев, что приводит к нарушению процесса реабсорбции и, как следствие, к выраженной потере с мочой глюкозы, аминокислот, фосфора, натрия, кальция и воды. Выраженная гипофосфатемия с гипокальциемией на фоне фосфатурии и кальциурии определяет тяжелые костные деформации и задержку роста [12]. Тяжесть течения обусловлена основным заболеванием, приводящим к этому синдрому, и может проявляться также полиурией, дегидратацией, мышечной слабостью, отсутствием аппетита, плохой прибавкой в массе тела и отставанием в умственном развитии.

Витамин-D-зависимый рахит — врожденное и генетически детерминированное заболевание. Оно обусловлено либо дефектом 25(OH)D-1 α -гидроксилазы при I типе,

Таблица 2. Сравнительная характеристика рахитоподобных заболеваний

Table 2. Comparative characteristics of rickets-like diseases

	FGF-23	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	ПТГ	Ca	Ca/Cre	Pi	ЩФ	TRP	Мутация гена
XLH	Повышен	N/повышен	N/снижен/умеренно повышен	N/умеренно повышен	N/снижен	N/повышен	Снижен	Повышена	Снижена	<i>PHEX</i>
Синдром Фанкони	Снижен/N	N	N	Повышен	N/снижен	Повышен	Снижен	Повышена	Снижена	<i>FRTS1, SLC34A1, ENHADH, HNF4A</i>
Витамин-D-зависимый рахит Ia, b типа	N	N/повышен при Ia типе, снижен при Ib типе	Снижен	Повышен	Снижен/умеренно снижен при Ib типе	Повышен	Снижен/умеренно снижен при Ib типе	Повышена	Снижен/N	<i>CYP27B1, CYP2R1</i>
Витамин-D-зависимый рахит IIa, b типа	N/снижен при IIa	N/снижен	Повышен	Резко повышен	От нормального до низкого уровня (при IIb типе)	N/повышен	От нормального до низкого уровня (при IIb типе)	Повышена	От нормального до низкого уровня (при IIb типе)	<i>VDR, CYP3A4</i>
ГФФ	N	N	N	N/снижен	N/повышен	Повышен	N/повышен	Снижена	N	<i>ALPL</i>
Алиментарный рахит	N	Снижен/N	Варьирует	Повышен	N/снижен	Снижен	N/снижен	Повышена	Снижен	Нет мутации

Примечание. FGF-23 — фактор роста фибробластов 23; 25(OH)D — кальцидиол; 1,25(OH)₂D — кальцитриол; ПТГ — паратиреоидный гормон; Ca — уровень кальция в сыворотке крови; Ca/Cre — экскреция кальция к креатинину мочи; Pi — уровень фосфора в сыворотке крови; ЩФ — щелочная фосфатаза; TRP — индекс тубулярной реабсорбции фосфора; N — показатель в пределах референсных значений, XLH — X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит; ГФФ — гипофосфатазия.

Note. FGF-23 (ФРФ-23) — fibroblast growth factor 23; 25(OH)D — calcidiol; 1,25(OH)₂D — calcitriol; PTH (ПТГ) — parathyroid hormone; Ca — serum calcium level; Ca/Cre — excretion of calcium to urinary creatinine; Pi — serum phosphorus level; AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; TRP — index of tubular phosphorus reabsorption; N — index within the reference values; XLH — X-linked dominant hypophosphatemic rickets; HPP (ГФФ) — hypophosphatasia.

либо нарушением чувствительности органов-мишеней к витамину D при II типе [12].

Симптомы заболевания, такие как выраженная мышечная слабость, деформация костей скелета и черепа, задержка роста, позднее прорезывание зубов и отставание в психомоторном развитии, проявляются уже в первый год жизни.

При лабораторном обследовании наблюдается картина гипокальциемии и гипофосфатемии, высокого показателя ПТГ, увеличивающегося на фоне снижения уровня кальция в крови, фосфатурии, аминоацидурии, глюкозурии и канальцевого ацидоза вследствие повышенной экскреции бикарбонатов [2]. Рентгенологически выявляется выраженный системный остеопороз, истончение кортикального слоя трубчатых костей, расширение зон роста и увеличение метафизов, задержка появления ядер окостенения [12].

Почечный тубулярный ацидоз — это клинко-лабораторный симптомокомплекс, возникающий вследствие нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальных извитых канальцах, или нарушенной экскреции ионов водорода в почках, или патологической продукции альдостерона либо чувствительности к нему, что обуславливает дисрегуляцию кислотно-основного состояния почек и смещение pH крови в кислую сторону.

Патогенез рахитических изменений в данном случае носит третичный характер и обусловлен гипокальциемией, которая стимулирует выработку ПТГ и, как следствие, развитие клинических признаков вторичного гиперпаратиреоза, при котором наблюдаются резорбтивные процессы в костной ткани и рахитоподобные изменения в костях. Важными отличительными аспектами будут являться выраженный метаболический ацидоз крови при лабораторном исследовании, а также низкие уровни гидрокарбонатов и pH, повышение содержания хлора, гипокалиемия, гипо- или нормокальциемия и гипофосфатемия [2].

Медицинские вмешательства

Консервативное лечение

С октября 2018 г. после установления предварительного диагноза «Гипофосфатемический рахит» было начато лечение: препарат фосфорного буфера 30–40 мг/кг/сут, холекальциферол в профилактической дозе.

При контрольном обследовании в июле 2019 г. выявлено уплотнение чашечно-лоханочной системы, и с целью профилактики мочекаменной болезни в терапию введена цитратная смесь. У девочки И. диагностирована ХБП: 1-я стадия. Цитратную смесь не принимают с 2020 г.

22.12.2021 проведен консилиум, по итогам которого разрешен к индивидуальному ввозу и применению не зарегистрированный на территории Российской Федерации патогенетический препарат — AT-FGF-23 (буросуаб) в дозировке 0,8 мг/кг на введение. Коррекция дозировки осуществляется по уровню фосфора в крови (1 раз в 14 дней) и переносимости препарата.

Препараты фосфора и альфакальцидола отменены с августа 2022 г., за неделю до введения первой дозы AT-FGF-23. В сентябре 2022 г. проведена коррекция дозы до 1,2 мг/кг на введение. С апреля 2023 г. дозировка препарата увеличена до 1,6 мг/кг на введение.

В феврале 2024 г. в ходе врачебного консилиума в связи с периодом активного роста детей при сохранении рахитических изменений ростковых зон трубчатых костей (оценка степени тяжести рахита — RSS (Rickets Severity Scale) = 1,5 балла), положительной динамикой на фоне терапии с целью лучшего купирования рахити-

ческого процесса пациенткам была повышена доза препарата до 2,0 мг/кг на введение.

Хирургическое лечение

В 5 лет (октябрь 2019 г.), учитывая O-образную деформацию ног, девочкам была проведена корригирующая остеотомия с установкой аппарата Илизарова на левую большеберцовую кость.

В марте 2020 г. и апреле 2020 г. девочки находились в отделении травматологии и ортопедии в связи с инфицированными ранами левой голени, остеомиелитом костей левой голени. В апреле 2020 г. аппарат Илизарова снят. По результатам рентгенографии от апреля 2020 г. структура костей левой голени разрежена после постановки аппарата Илизарова, полной консолидации переломов после остеотомии не произошло. В январе 2021 г. детям выполнено оперативное вмешательство — гемиэпифизиодез справа у пациентки А., справа и слева — у пациентки И.

По данным рентгенографии трубчатых костей от января 2023 г. отмечаются положительная динамика, снижение выраженности рахитического процесса (выраженность рахита в костях предплечий — 0 баллов, в бедренных и большеберцовых костях — 0,5 балла у девочки И., 1 балл — у девочки А., RSS = 0,5 балла у девочки И., 1 балл — у девочки А. (в декабре 2021 г. — 1 балл у девочки И., 1,5 балла — у девочки А.). Май 2023 г. — снятие части пластины (пациентка А.)).

В феврале 2024 г. (9 лет) по данным рентгенографии кистей костный возраст пациентки И. соответствует 7–7,5 годам, пациентки А. — 6–6,5 годам (по TW-20 — 5,5 годам). На рентгенограммах костей нижних конечностей состояние после эпифизиодеза трубчатых костей; в дистальном метафизе правой малоберцовой кости по латеральной поверхности определяется пластина (девочка И.); в дистальной метаэпифизарной зоне правой большеберцовой кости визуализируется пластина (девочка А.); варусная деформация, умеренный гипертрофический остеопороз, также имеются подвывихи коленных суставов.

Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика клинического состояния: со слов родителей, дети стали выносливее, меньше устают, нет ограничений в физической активности, отсутствует прогрессирование скелетных деформаций. Отмечается хорошая динамика роста (табл. 3), однако сохраняются выраженная задержка роста (девочка А. — SDS = –4,06, девочка И. — SDS = –3,29), укорочение правой ноги у обеих пациенток. Наблюдается тенденция к нормализации лабораторных данных, признаки нефрокальциноза, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) почек, без отрицательной динамики, по данным рентгенографии трубчатых костей — сохраняются рахитические изменения ростковых зон трубчатых костей и отставание костного возраста на 2–3 года. Дети продолжают пожизненно получать терапию, наблюдаться профильными специалистами (травматолог, эндокринолог, стоматолог), проходить плановую госпитализацию (1 раз в 14 дней) с возможной корректировкой дозы препарата (рис. 2).

Прогноз

С учетом обоснованного патогенетического лечения, проводимого в полном объеме, клинко-лабораторная динамика положительная, прогноз для жизни благоприятный.

Таблица 3. Динамика роста
Table 3. Growth dynamics

Рост	Девочка А.	Девочка И.
При рождении	40 см	41 см
4 года	84 см (SDS роста: -3,97)	86 см (SDS роста: -3,48)
6 лет	93,5 см (SDS роста: -4,12)	96,5 см (SDS роста: -3,54)
7 лет	96,6 см (SDS роста -3,99)	100,2 см (SDS роста: -3,33)
8,6 года	102,4 см, (SDS роста: -4,27)	107,0 см (SDS роста: -3,48)
9,6 года	106 см (SDS роста: -4,14)	111 см (SDS роста: -3,46)



Рис. 2. Фото от сентября 2024 г. (10 лет), пациентки А. и И. соответственно
Fig. 2. Photo from September 2024 (10 years old), patients A. and I., respectively

Временная шкала

Хронология течения болезни, ее ключевые события и прогноз для пациенток А. и И. представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

У детей диагноз XLH следует рассматривать при наличии клинических и/или рентгенологических признаков рахита, замедленной скорости роста, гипофосфатемии, связанной с потерей фосфатов почками, при отсутствии дефицита витамина D и/или кальция [4]. Следует отметить, что своевременная диагностика имеет крайне важное и определяющее значение как для роста и развития ребенка, так и для предупреждения развития осложнений [1, 10]. В данном клиническом случае обследование пациенток началось в довольно поздние сроки (в 4 года 1 мес), когда у девочек наблюдались отставание в росте (более 3 сигмальных отклонений), при объективном осмотре — выраженные костные деформации, а также явные рентгенологические признаки рахитических процессов. Согласно российским клиническим рекомендациям, детям, имеющим начальные признаки активного рахита, особенно с недоношенностью в анамнезе, необходимо определять уровень витамина D и проводить дифференциальную диагностику с наследственными формами рахитоподобных заболеваний, в том числе и с X-сцепленной доминантной гипофосфатемией [13].

Проявления заболевания и степень тяжести могут различаться у разных членов семьи, унаследовавших патогенный вариант *PHEX* [7]. Низкий рост сохраняется у большинства пациентов, и отклонение от нормы усиливается по мере того, как дети взрослеют и проходят половое созревание; средний рост взрослого человека обычно ниже -2 SDS от среднего значения для популяции [9]. Опираясь на данные табл. 3, можно сделать вывод о том, что рост девочек отстает от среднего в популяции более чем на -2 SDS (девочка А. — SDS = -4,06, девочка И. — SDS = -3,29) даже при соблюдении патогенетической терапии, что соответствует данной патологии. Стоит отметить, что пациентки в данном клиническом примере родились недоношенными (девочка А. также была маловесной), нормального роста, с низкими ростовыми прибавками с рождения.

Если патогенный вариант *PHEX* идентифицирован у одного члена семьи, возможно пренатальное и преимплантационное генетическое тестирование на XLH [9]. Генетическое консультирование родителей пациенток проводилось, однако по результатам массового параллельного секвенирования на 166 генов, ответственных за костную патологию, мутаций не было выявлено.

Ранняя диагностика и адекватная терапия XLH являются основополагающими для профилактики серьезных осложнений, к которым относят патологию костно-

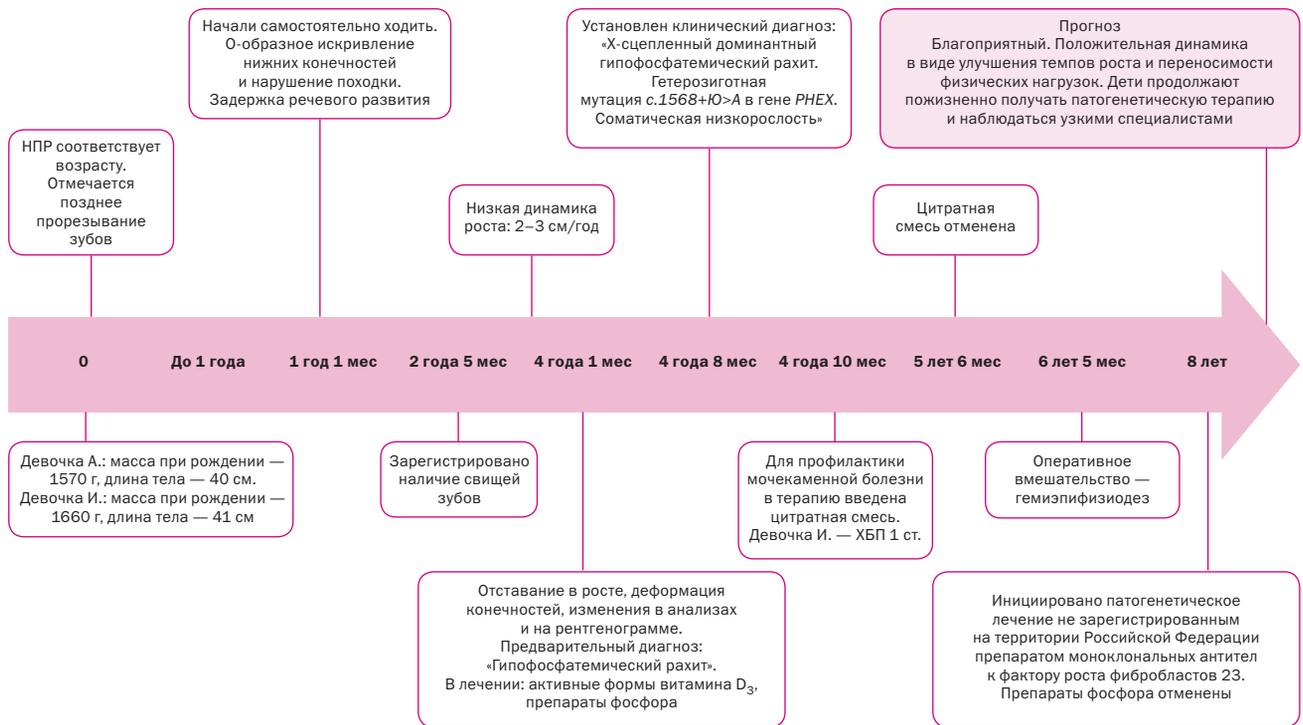


Рис. 3. Пациентки А. и И.: хронология течения болезни, ключевые события и прогноз
Примечание. НПР — нервно-психическое развитие; ХБП — хроническая болезнь почек.

Fig. 3. Patients A. and I.: chronology of the course of the disease, key events and prognosis
Note. NPD (НПР) — neuropsychic development; CKD (ХБП) — chronic kidney disease.

мышечной системы в виде деформаций костной ткани, приводящих к различным искривлениям костей и низкорослости; мышечную слабость, ограничивающую подвижность ребенка, а также абсцессы и кариес зубов. Эти проявления определяют тяжесть XLH и часто становятся причиной инвалидизации пациентов [1, 3, 10].

Разнообразие и вариабельность клинических проявлений XLH обуславливают его мультисистемность и требуют привлечения узких специалистов (врачей-педиатров, генетиков, эндокринологов, травматологов-ортопедов, стоматологов, хирургов) для комплексного ведения пациентов [8]. Общее понимание проблемы всеми специалистами — ключевой фактор достижения контроля над заболеванием и, соответственно, повышения качества жизни пациентов [1, 10]. В представленном клиническом случае благодаря мультидисциплинарному подходу удалось разработать и реализовать согласованную стратегию ведения и тактику лечения пациентов.

Исторически XLH классифицировали как «рахит, резистентный к витамину D, или витамин-D-резистентный рахит» именно на основании неэффективности использования витамина D с пищей в качестве лечения. С учетом современных знаний в области молекулярной генетики этот термин теряет свою актуальность, поскольку нет никаких доказательств резистентности к витамину D, а скорее, учитывая факторы патогенеза, следует говорить о неэффективности применения витамина D, поскольку образование кальцитриола не происходит в связи со снижением активности соответствующего фермента. Традиционная терапия XLH в течение многих лет включала в себя лечение активными формами витамина D, такими как кальцитриол или альфакальцидол, в сочетании с высокими дозами фосфатных солей, которые борются с целевыми эффектами FGF-23, снижая его уровень и нормализуя $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови

[4, 9]. Задача данного лечения — остановить развитие патологических процессов в костно-мышечной системе, а именно: снизить прогрессирование деформации костей и выраженность мышечной слабости, способствовать росту организма и улучшить состояние зубов [1, 10]. Тем не менее, результаты эффективности стандартной терапии сложно отнести к удовлетворительным [3, 10]. Имеются убедительные доказательства того, что результаты роста улучшаются, когда традиционное лечение начинается в возрасте до одного года [14]. Например, в нашем клиническом случае традиционная терапия началась только в возрасте 4 лет, что значительно уменьшило ее положительный эффект.

Проблемы данного лечения также включают в себя трудности с соблюдением схем, требующих многократного введения доз каждый день, и возникновение частых побочных явлений, связанных с препаратами фосфорного буфера. А именно диспептических расстройств (тошнота, рвота, диарея), развития нефрокальциноза и вторичного гиперпаратиреоза [4, 10]. В целом лечение XLH требует частого лабораторного контроля и корректировки дозы для оптимизации эффекта и минимизации побочных явлений у растущих детей [4].

Традиционная терапия пытается устранить последствия избытка FGF-23 (низкий уровень фосфатов и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$), но не блокирует его эффекты, и фактически многочисленные исследования продемонстрировали увеличение FGF-23 во время традиционной терапии XLH [15]. Такая терапия не улучшает канальцевую реабсорбцию фосфора у пациентов с этим заболеванием [14].

На сегодняшний день обнадеживающие результаты демонстрируют клинические исследования бурсумаба — препарата, содержащего моноклональные антитела нового поколения IgG1, направленные прицельно

на FGF-23 и приводящие к его ингибированию. У детей с X-сцепленной гипофосфатемией эта таргетная терапия способствует улучшению реабсорбции фосфатов почками, нормализации уровня фосфатов в крови, снижению выраженности рахита и костных болей, а также улучшению ростовых показателей и физической активности ребенка. При этом эффективность бурсумаба заметно превышает показатели традиционного лечения [16]. Влияние препарата на зубную эмаль пока изучено недостаточно, и остается спорным вопрос, приводит ли нормализация уровня фосфатов к улучшению состояния зубов [4]. В 2018 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и Управление по санитарному надзору за качеством продуктов и медикаментов США (FDA) одобрили применение препарата моноклональных антител у пациентов с XLH в случаях неэффективности и/или непереносимости стандартной терапии, а также при развитии осложнений на фоне традиционного лечения [1, 3, 4, 10]. В нашем клиническом случае развитие нефрокальциноза у девочек на фоне длительного приема фосфатов препятствовало увеличению дозы для купирования рахитического процесса в костях, и в этой связи назначение бурсумаба было обоснованным и целесообразным.

На фоне получаемой патогенетической терапии у пациенток сохраняется умеренно выраженная варусная деформация нижних конечностей, наблюдается положительная динамика роста, но сохраняется отставание более чем на $-2SD$ относительно показателей в популяции. По данным рентгенографии — несоответствие костного возраста паспортному (девочка А. — 5,5 лет при паспортном возрасте 9 лет 5 мес; девочка И. — 6,4 года при паспортном возрасте 9 лет 5 мес), в трубчатых костях сохраняются рахитические изменения ростковых зон трубчатых костей (индекс RSS = 1 балл у обеих пациенток). В биохимическом анализе крови (выполненном за 1 день до инъекции) — низко-нормальный уровень фосфора, при удовлетворительных / умеренно повышенных уровнях ЩФ и ПТГ. По данным УЗИ почек — сохраняются эхографические признаки нефрокальциноза у обеих девочек.

Вышеуказанные данные являются следствием позднего начала терапии бурсумабом (в 8 лет) и непродолжительной длительности терапии к настоящему времени (в течение полутора лет), что сказывается на результатах обследования и подтверждает крайнюю важность своевременной диагностики и определения верной тактики лечения [14].

Препарат моноклональных антител не рекомендуется применять во время беременности. Польза фосфатов и активных аналогов витамина D у беременных женщин с XLH остается дискуссионной [9].

Препарат моноклональных антител улучшает течение рахита в большей степени, чем традиционная терапия, его инъекции через каждые 2 нед легче вводить по сравнению с несколькими принимаемыми внутрь дозами традиционной терапии в день, и, следовательно, это эффективный вариант лечения для детей независимо от степени тяжести рахита (является единственной патогенетической терапией XLH, одобренной FDA) [16]. Однако для безопасности и эффективности как традиционной, так и патогенетической терапии необходим частый лабораторный мониторинг [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует важность врачебной осведомленности о редких формах

рахитических заболеваний, трудности их дифференциальной диагностики. Важны своевременная диагностика и назначение терапии для улучшения качества жизни, предупреждения развития осложнений, в том числе и лекарственных.

В раннем детском возрасте в случае неэффективности лечения активного рахита препаратами витамина D необходима настороженность в отношении редких форм рахитоподобных заболеваний с последующей их ранней диагностикой. При установленном диагнозе важен подбор современной эффективной пожизненной терапии с постоянным динамическим контролем показателей при плановой госпитализации для предупреждения развития осложнений. Также необходим мультидисциплинарный подход с наблюдением профильных специалистов (ортопед, эндокринолог, стоматолог, офтальмолог).

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено. Данные пациенток обезличены.

INFORMED CONSENT

Received. Patient data are impersonal.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность главному врачу МДГКБ ДЗМ к.м.н. В.В. Гореву, лечащему врачу Н.А. Краснощековой, а также всем специалистам, оказавшим помощь и поддержку в период лечения пациента.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the head physician of the Morozov Children's City Clinical Hospital Ph.D. of Medical Sciences Valleriy. V. Gorev, the attending physician Nina A. Krasnoshchekova and specialists who provided assistance and support during the patient's treatment.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Нечаева — осмотр пациента в динамике, сбор анамнеза у родителей ребенка, сбор и анализ медицинских данных, изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор статистических данных, табличное и графическое представление результатов, систематизация полученных результатов, составление статьи, итоговая переработка статьи.

Э.С. Григорян — поисково-аналитическая работа, изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, систематизация полученных результатов, табличное и графическое представление результатов, составление статьи, итоговая переработка статьи.

Т.В. Турти — разработка концепции статьи, критический анализ литературы, утверждение окончательного варианта статьи.

Т.Е. Привалова — итоговая переработка статьи, формирование выводов исследования, критический анализ статьи и литературы.

Н.Д. Вашакмадзе — анализ медицинской документации, критический анализ статьи и литературы, утверждение окончательного варианта статьи.

Н.А. Краснощекова — лечащий врач, лечебно-профилактическая работа, формирование выводов исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna S. Nechaeva — dynamic examination of patients, collection of child's medical history, collection and analysis of medical data, study and analysis of national and foreign literature, systematization of the results obtained, compilation of the article, final processing of the article.

Emma S. Grigoryan — collection and analysis of medical data, study and analysis of national and foreign literature, systematization of the results obtained, compilation of the article, final processing of the article.

Tatiana V. Turti — development of the concept of the article, critical analysis of the literature, approval of the final version of the article.

Tatiana E. Privalova — final revision of the article, formation of conclusions of the article, critical analysis of the article and literature.

Nato D. Vashakmadze — analysis of medical documentation, critical analysis of the article and literature, approval of the final version of the article.

Nina A. Krasnoshchekova — attending doctor, medical and preventive work, formation of conclusions of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kamenický P, Briot K, Munns CF, Linglart A. X-linked hypophosphataemia. *Lancet*. 2024;404(10455):887–901. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01305-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01305-9)
2. Куликова К.С. *Наследственные формы рахита: пособие для врачей*. — М.; 2016. — С. 9–11 [Kulikova KS. *Nasledstvennye formy rakhita*: Manual for doctors. Moscow; 2016. pp. 9–11.] Доступно по: <https://rickets.ru/sites/rickets/files/downloads/for-specialists--handbook.pdf>. Ссылка активна на 03.02.2025.
3. Мальцев С.В., Сафина А.И., Михайлова Т.В. Гипофосфатемический рахит у детей — клинические и генетические аспекты, подходы к терапии // *Практическая медицина*. — 2021. — Т. 19. — № 1. — С. 38–49. — doi: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-1-38-49> [Maltsev SV, Safina AI, Mikhailova TV. Hypophosphatemic rickets of children — clinical and genetic aspects, approaches to therapy. *Practical medicine*. 2021;19(1):38–49.] (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-1-38-49>
4. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Evidence-based guideline. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(7):435–455. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>
5. Romagnoli C, Iantomasi T, Brandi ML. Impact of X-Linked Hypophosphatemia on Muscle Symptoms. *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2415. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13122415>
6. Linglart A, Imel EA, Whyte MP, et al. Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):813–824. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab729>
7. Laurent MR, Harvengt P, Mortier GR, Böckenhauer D. X-Linked Hypophosphatemia. In: *GeneReviews [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2023. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22319799>. Accessed on February 03, 2025.
8. Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. *J Endocr Soc*. 2020;4(12):bvaa151. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa151>

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.С. Нечаева

<https://orcid.org/0009-0003-7966-9590>

Э.С. Григорян

<https://orcid.org/0009-0000-4028-3584>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Н.А. Краснощекова

<https://orcid.org/0000-0003-2255-6096>

9. Imel EA. Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19(3):271–277. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-021-00669-9>
10. Куликова К.С., Тюльпаков А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 46–50. — doi: <https://doi.org/10.14341/omet9672> [Kulikova KS, Tulpakov AN. Hypophosphatemic rickets: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):46–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/omet9672>]
11. *Недостаточность витамина D. Рахит: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Российская ассоциация эндокринологов; Ассоциация медицинских генетиков; Национальная ассоциация детских реабилитологов*. — 2024. — 64 с. [*Nedostatochnost' vitamina D. Rakhit*: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Russian Association of Endocrinologists; Association of Medical Geneticists; National Association of Children's Rehabilitologists. 2024. 64 p. (In Russ).]
12. *Детская нефрология: учебник / под ред. П.В. Шумилова, Э.К. Петросян, О.Л. Чугнуовой*. — М.: МЕДпресс-информ; 2018. — С. 403–407. [*Detskaya nefrologiya*: Textbook. Shumilov PV, Petrosyan EK, Chugunova OL, eds. Moscow: MEDpress-inform; 2018. pp. 403–407. (In Russ).]
13. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: A randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10189):2416–2427. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30654-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30654-3)
14. Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3591–3597. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030036>
15. Abdullah A, Wuerschling SN, Kollmuss M, et al. X-Linked Hypophosphatemia: Does Targeted Therapy Modify Dental Impairment? *J Clin Med*. 2023;12(24):7546. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12247546>
16. Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8):e3241–e3253. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac296>

Статья поступила: 08.11.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 08.11.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Нечаева Анна Сергеевна [*Anna S. Nechaeva*, MD]; **адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7
[**address:** 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (963) 676-30-86;
e-mail: nechaevolk2099@gmail.com

Григорян Эмма Степановна [*Emma S. Grigoryan*, MD]; **e-mail:** wordemilay@mail.ru

Турти Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [*Tatyana V. Turti*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** turtit@mail.ru;
eLibrary SPIN: 5536-2226

Привалова Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [*Tatiana E. Privalova*, MD, PhD]; **e-mail:** privalova-tatyana@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 7879-4299

Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н., профессор [*Nato D. Vashakmadze*, MD, PhD, Professor];
e-mail: nato-nato@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2906-9190

Краснощекова Нина Александровна [*Nina A. Krasnoshchekova*, MD]; **e-mail:** dardjin@yandex.ru