

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, О.В. Любимова, Н.Л. Леви, М.О. Амирян, Т.В. Карпова, 2021  
УДК 616.391-056.7-053.2 : 616.613-003.7]-02 : 575.224.22

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-52-60

*Ж.Г. Левиашвили\**, *Н.Д. Савенкова*, *О.В. Любимова*, *Н.Л. Леви*,  
*М.О. Амирян*, *Т.В. Карпова*

## ОРФАННЫЙ НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ С ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЕЙ, НЕФРОКАЛЬЦИНОЗОМ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ ГЕНА *SLC34A3* (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

Орфанный наследственный гипофосфатемический рахит (ГР) с гиперкальциурией (ОМIM: 241530; ORPHA:157215) с аутомно-рецессивным типом наследования встречается с распространенностью предположительно 1:250 000 детского населения. Наследственный ГР с гиперкальциурией впервые описан M.Tieder et al. (1985). Синдром обусловлен гетерозиготной или гомозиготной мутациями в гене *SLC34A3*, картированном на хромосоме 9q34.3, кодирующим натрий-фосфатный котранспортер II типа (NaPi-IIc). Мутации приводят к потере функции NaPi-IIc и нарушению реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе нефрона почек. Наследственный ГР с гиперкальциурией характеризуется снижением реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах нефронов, проявляется гиперфосфатурией, гиперкальциурией, гипофосфатемией, повышением концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , снижением циркулирующего в крови паратиреоидного гормона (ПТГ), остеомалацией, задержкой роста, низкорослостью. В статье представлены характеристики фенотипа и генотипа наследственного ГР с гиперкальциурией, критерии диагностики и стратегия лечения. Приведено описание клинического случая наследственного ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом вследствие мутации гена *SLC34A3*.

**Ключевые слова:** гипофосфатемический рахит, гиперкальциурия, нефрокальциноз, ген *SLC34A3*, дети

*Zh.G. Leviashvili\**, *N.D. Savenkova*, *O.V. Lyubimova*, *N.L. Levi*,  
*M.O. Amiryanyan*, *T.V. Karpova*

## ORPHANIC HEREDITARY HYPOPHOSPHATEMIC RACHIT WITH HYPERCALCIURIA, NEPHROCALCINOSIS ON ACCOUNT OF MUTATION GENE *SLC34A3* (REVIEW AND CASE REPORT)

Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

### ABSTRACT

Orphan Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria (HHRH) (OMIM: 241530; ORPHA: 157215) with an autosomal recessive mode of inheritance occurs with an estimated prevalence of 1: 250,000 in the child population. HHRH was first described by M. Tieder, et al. (1985). The syndrome is caused by heterozygous or homozygous mutations in the *SLC34A3* gene mapped to chromosome 9q34.3, which encodes a type II sodium phosphate cotransporter (NaPiIIc). Mutations result in loss of NaPi-IIc function and impairment of phosphate reabsorption in the proximal renal nephron. HHRH is characterized by a decrease in phosphate reabsorption in the proximal nephron tubules, manifested by hyperphosphaturia, hypercalciuria, hypophosphatemia, an increase in the concentration of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , a decrease in parathyroid hormone (PTH) circulating in the blood, osteomalacia, inhibition of growth, low corrosiveness, low corrosiveness. The article presents the characteristics of

### Контактная информация:

\* Левиашвили Ж.Г. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-66; E-mail Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

### Corresponding author:

\*Leviashvili Zh.G., 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya d. 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812) 4165266; E-mail Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

the phenotype and genotype of HHRH, diagnostic criteria and treatment strategy. A description of a clinical case of HHRH with hypercalciuria, nephrocalcinosis and urolithiasis due to mutation of the *SLC34A3* gene is presented.

**Keywords:** hypophosphatemic rickets, hypercalciuria, nephrocalcinosis, *SLC34A3* gene, children

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Любимова О.В., Леви Н.Л., Амирян М.О., Карпова Т.В. Орфанный наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, нефрокальцинозом вследствие мутации гена *SLC34A3* (Обзор литературы и клиническое наблюдение). *Нефрология* 2021;25(3):52-60. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-52-60

For citation: Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D., Lyubimova O.V., Levi N.L., Karpova T.V. Orphanic hereditary hypophosphatemic rachit with hypercalciuria, nephrocalcinosis on account of mutation gene *SLC34A3* (Review and case report). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):52-60 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-52-60

## ВВЕДЕНИЕ

Наследственный ГР с гиперкальциурией Hereditary Hypophosphatemic Rickets with hypercalciuria (HHRH), OMIM: 241530; ORPHA:157215 – является орфанным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования с распространенностью 1:1 000 000 детского населения [1–3].

Наследственный ГР с гиперкальциурией обусловлен чаще сложной гетерозиготной или комбинированной мутациями в гене *SLC34A3*, картированном на хромосоме 9q34.3, кодирующим натрий-фосфатный ко-транспортёр (NaPi-Iic) в проксимальном отделе нефрона. Эти мутации приводят к потере функции NaPi-IIIc [1–3]. Мутация в гене *SLC34A3*, кодирующем NaPi-IIIc, обуславливает нарушение реабсорбции фосфатов и повышение экскреции фосфатов с мочой [2, 3, 4]. В почках экспрессируются три класса натрий-фосфатных ко-транспортёров: ко-транспортёр I типа NaPi-I (SLC17A1), ко-транспортёры II типа: NaPi-IIa (SLC34A1), NaPi-IIIc (SLC34A3) и ко-транспортёр III типа PiT2 (SLC20A2). NaPi-IIa и NaPi-IIIc экспрессируются исключительно на щеточной каемке проксимальных канальцев почек, где реабсорбируется основная часть отфильтрованного фосфата [3–5]. NaPi-IIIc ко-транспортёр является одним из трех известных транспортёров фосфата в проксимальных канальцах (NaPi-IIa, NaPi-IIIc и PiT2), экспрессируется в проксимальных канальцах нефрона, реабсорбирует двухвалентный фосфат ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) из фильтрата в обмен на ионы натрия, его дисфункция приводит к нарушению фосфатного гомеостаза [6–8]. Гомозиготная делеция в *SLC34A3*, c.228delC приводит к полной потере функции кодируемого ко-транспортёра NaPi-IIIc [3, 8]. Идентифицировано, по крайней мере, 40 отдельных патогенных вариантов мутаций гена *SLC34A3* [2, 3, 8]. Носители одного варианта *SLC34A3* обнаруживают промежуточный фенотип с повышенной частотой почечных конкрементов по сравнению с общей популяцией [6]. D. Dasgupta et al. (2014) [6] установили, что

лица с мутациями, затрагивающими оба аллеля *SLC34A3*, имели значительно повышенный риск образования конкрементов или медуллярного нефрокальциноза, 46% по сравнению с 6% здоровых членов семьи, несущих только *SLC34A3* аллель дикого типа ( $p = 0,005$ ). Аллельные гены (от греч. *allelon* – взаимно) – это гены, занимающие одинаковые локусы в гомологичных хромосомах и отвечающие за развитие альтернативных признаков. Аллельные гены представляют собой разные формы одного и того же гена. Обычно аллельных генов два: один – ген «дикого типа», доминантный и второй – его мутантная форма, рецессивный. Кальцификации почек чаще встречались у гетерозиготных носителей (16%;  $p = 0,003$  по сравнению с общей популяцией) и с большей вероятностью – у компаунд-гетерозиготных или гомозиготных носителей со сниженным уровнем фосфата в сыворотке, сниженной канальцевой реабсорбцией фосфата и повышенным  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [6]. Наследственный ГР с гиперкальциурией был впервые описан в бедуинском племени M. Tieder et al. (1985) [1, 3, 9, 10]. Эпидемиологически наследственный ГР с гиперкальциурией поражает все расы, хотя большинство зарегистрированных случаев имеют кавказское и ближневосточное происхождение [3, 8]. Патогенез наследственного ГР с гиперкальциурией вследствие мутации гена *SLC34A3* представлен на рисунке [3].

Наследственный ГР с гиперкальциурией в результате нарушения реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах нефронов проявляется гиперфосфатурией, гиперкальциурией, гипофосфатемией, повышением концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , снижением циркулирующего в крови ПТГ, остеопорозом, задержкой роста, низкорослостью [1–3, 11, 12].

Высокие уровни  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  обуславливают повышенную абсорбцию кальция в кишечнике, преходящую гиперкальциемию, снижение ПТГ и компенсаторную гиперкальциурию. Снижение зависимой от уровня ПТГ реабсорбции кальция

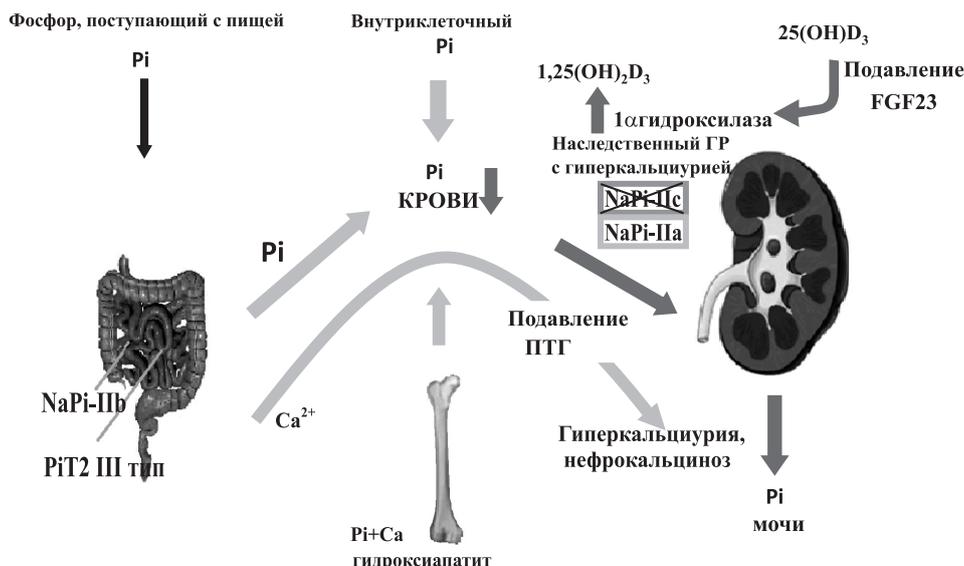


Рисунок. Патофизиология [3]: фосфор, поступивший с пищей, всасывается в кишечнике. Фосфор накапливается вместе с кальцием в виде гидроксиапатита в костях. Баланс определяется концентрацией фосфора, циркулирующего в крови. Ко-транспортер II типа NaPi-IIb (SLC34A2) и ко-транспортер III типа PiT2 (SLC20A2), представленные в тонком кишечнике, участвуют в трансцеллюлярной кишечной абсорбции фосфора из пищи (30%), которая регулируется 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Потеря функции NaPi-IIc в проксимальном отделе нефрона приводит к гипофосфатемии, что соответственно приводит к подавлению FGF23 и повышению 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, который увеличивает абсорбцию фосфата из пищи в кишечнике. Избыток 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> вызывает абсорбтивную гиперкальциурию, характерную для наследственного ГР с гиперкальциурией [3]

Figure. Pathophysiology [3]: Phosphorus ingested with food is absorbed in the intestine. Phosphorus accumulates with calcium as hydroxyapatite in bones. The balance is determined by the concentration of phosphorus circulating in the blood. The type II cotransporter NaPi-IIb (SLC34A2) and the type III cotransporter PiT2 (SLC20A2), are present in the small intestine and are involved in the transcellular intestinal absorption of Pi from food (30%), which is regulated by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Loss of NaPi-IIc function in the proximal nephron leads to hypophosphatemia, which consequently leads to suppression of FGF23 and an increase in 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, which increases the absorption of phosphate from food in the intestine. An excess of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> induces the absorptive hypercalciuria characteristic of HHRH [3]

в дистальных почечных канальцах приводит к формированию нефрокальциноза и конкрементов в почках примерно у половины пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией [6, 8, 13–16].

Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) секретируется остеоцитами при повышении уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Физиологической функцией FGF23 является регулирование концентрации фосфата в крови. FGF23 действует на почки, снижая экспрессию NaPi-IIc, реабсорбцию фосфата, вызывая потерю фосфата с мочой [17]. Низкий уровень FGF23 в крови отличает наследственный ГР с ги-

перкальциурией от других гипофосфатемий, связанных с мочевой потерей фосфатов [17].

Характеристика генотипа и фенотипа аутосомно-рецессивной (AR) гипофосфатемии представлена в табл. 1.

В первые годы жизни у пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией обычно отмечаются рахит, боли в костях, задержка роста и деформации нижних конечностей. У пациентов с этой тубулопатией также может развиваться рецидивирующий нефролитиаз и/или медуллярный нефрокальциноз. Однако у гетерозиготных носителей мутаций гена *SLC34A3* рахитическая

Таблица 1 / Table 1

**Характеристика генотипа и фенотипа аутосомно-рецессивной (AR) гипофосфатемии [по 1, 2]**  
**Characterization of the genotype and phenotype of autosomal recessive (AR) hypophosphatemia [by 1, 2]**

Фенотип	Ген-дефект	OMIM	ORPHA	Продукт гена	FGF23	Клиника
АРГР тип I (ARHR type I)	<i>DMP1</i>	241520	289176	<i>DMP1</i>	↑/ N	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, ПТГ N/↑, 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> – N/↓, рахит
АРГР тип II (ARHR type II)	<i>ENPP1</i>	613312	289176	<i>ENPP1</i>	↑/ N	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия ПТГ N/↑, 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> – N/↓, рахит
Наследственный ГР с гиперкальциурией (HHRH)	<i>SLC34A3</i>	241530	157215	NaPi-IIc	↓/N	Гипофосфатемия, ПТГ↓, 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ↑, рахит, гиперфосфатурия, гиперкальциурия
Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия тип 2	<i>SLC34A1</i>	616963	300547	NaPi-IIa	↓/ N	Гипофосфатемия, уролитиаз, остеопороз

деформация нижних конечностей обычно отсутствует, заболевание может проявляться только нефрокальцинозом и /или нефролитиазом [3, 8].

В детском возрасте наследственный ГР с гиперкальциурией проявляется рахитом, задержкой роста, низкорослостью, деформацией нижних конечностей с рецидивирующим нефролитиазом и /или медуллярным нефрокальцинозом [3, 18–21]. Клинические проявления рахита (деформация нижних конечностей) могут быть умеренными либо полностью отсутствовать у детей раннего возраста и манифестировать в более старшем возрасте [3, 8, 18].

У пациентов зрелого возраста наиболее частыми симптомами наследственного ГР с гиперкальциурией являются нефролитиаз и боли в костях. Наличие почечных кальцификатов встречается реже и часто объясняется неправильным лечением с использованием препаратов витамина D. Диагностика редкого наследственного ГР с гиперкальциурией имеет важное значение для адекватной терапии [3, 8, 18].

Гипофосфатемия, обусловленная изолированным дефектом транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек, является характерной при X-сцепленном ГР (XLH), аутосомно-доминантном ГР (ADHR), наследственном ГР с гиперкальциурией (HHRH), гипофосфатемической болезнью, аутосомно-рецессивном ГР без гиперкальциурии, а также опухолевой остеомалиции (ТЮ) с повышением FGF23. Мутации генов при XLH, ADHR, HHRH идентифицированы как *PHEX*, *FGF23*, *SLC34A3* [22]. В отличие от других форм ГР при наследственном ГР с гиперкальциурией вследствие мутации гена *SLC34A3* назначение только препаратов фосфатного буфера длительно, не менее 6 мес, может привести к полной ремиссии заболевания [3, 8, 10, 14]. С целью диагностики наследственного ГР с гиперкальциурией и нефрокальцинозом у педиатрических и взрослых пациентов показано молекулярно-генетическое исследование [10–15].

Приводим клиническое наблюдение мальчика (7 лет 2 мес) с наследственным ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй нормально протекавшей беременности, вторых срочных физиологических родов, масса тела при рождении 4200 г, длина 53 см, грудное вскармливание до 1 года, рос и развивался соответственно возрасту. В семейном анамнезе рахит или другие метаболические заболевания костей отсутствуют. Мальчик в возрасте 5 лет 11 мес го-

спитализирован в клиническую больницу по месту жительства с приступом почечной колики, при обследовании диагностирован конкремент в мочевом пузыре, выполнена эпицистолитотомия. На амбулаторном этапе получал курсы антибиотиков, уросептиков, фитотерапии, витаминов группы В. При обследовании в 6 лет 3 мес выявлены конкременты в правом мочеточнике, назначена консервативная терапия, установлен уретральный катетер. В возрасте 6 лет 4 мес экстренно госпитализирован с приступом почечной колики, проведена уретеролитотомия, эпицистолитотомия.

Впервые поступил в специализированное нефрологическое отделение клиники СПбГПМУ в возрасте 6 лет 5 мес с целью уточнения причин рецидивирующего нефроуролитиаза и лечения. При обследовании констатировано: физическое развитие гармоничное, соответствующее возрасту, рахитических деформаций не отмечено, тонус мышц удовлетворительный.

Динамика основных клинико-лабораторных показателей представлена в табл. 2.

У ребенка выявлены умеренная гипофосфатемия (0,8–1,21 ммоль/л), кальций, щелочная фосфатаза, электролиты К, Na, Cl, Mg в пределах нормальных значений. Значительно сниженными были уровни ПТГ (3,5–6,6 пг/мл) и 25(OH)D<sub>3</sub> (12–29 нг/мл), повышенным 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (0,023 при норме 0,015–0,021 мкг/мл), кислотно-основное состояние в пределах нормы (рН 7,38; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23,5 ммоль/л; BE –0,8 ммоль/л). СКФ по формуле Schwartz 111 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Расчет реабсорбции фосфатов показал снижение максимальной реабсорбции фосфатов (МКРФ) – 1,08; соотношения МКРФ/СКФ (TmP/GFR) – 0,99 ммоль/л; канальцевая реабсорбция фосфатов (КРФ %), фракционная экскреция фосфатов (ФЭФ) в пределах нормы, суточная экскреция кальция повышена – 7,3–10,1 мг/кг/сут (при норме до 5 мг/кг/сут), фосфатурия в пределах допустимой нормы – 15,3–21,6 мг/кг/сут (при норме до 20 мг/кг/сут). Мочевые индексы Ca/Cr (1,5–2,1 ммоль/ммоль) P/Cr (2,41–5,0 ммоль/ммоль) повышены. Костный возраст по рентгенографии кисти соответствует паспортному, признаков остеопороза не выявлено. По результатам УЗИ почек и мочевого пузыря выявлено расширение чашечно-лоханочной системы почек с обеих сторон, стенки уплотнены, деформированы, расширен левый мочеточник, двусторонняя уретеропиелокаликоэктазия. Почки увеличены в объеме (УЗ-метрический объем почек – 93,6x34,6x29,5 мм; 50,63 см<sup>3</sup> – правая; 86,6x34,3x34 мм, 53,53 см<sup>3</sup>

Таблица 2 / Table 2

**Динамика основных клинико-лабораторных показателей у пациента**  
**Dynamics of the main clinical and laboratory parameters in a patient**

Единица измерения	Референс. значения	I госп, 6 лет 5 мес	II госп, 6 лет 10 мес	III госп, 7 лет 2 мес
Длина тела (см)	110–120	114	117	119
Масса тела (кг)	18,3–20,6	18	19	20
Кальций крови (ммоль/л)	2,2–2,7	2,27	2,50	2,44
Фосфор крови (ммоль/л)	1,3–2,3	<b>0,8</b>	<b>1,21</b>	1,36
Щелочная фосфатаза (ед/л)	156–369	169	295	284
Креатинин (ммоль/л)	0,027–0,062	0,046	0,052	0,052
25(ОН)D <sub>3</sub> (нг/мл)	25–80	<b>12</b>	29	<b>19</b>
1,25(ОН) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (мкг/мл)	0,015–0,021	–	–	0,025
ПТГ (пг/мл)	12,0–95,0	<b>6,6</b>	<b>3,5</b>	<b>4,8</b>
Ca/Cr индекс (ммоль/ ммоль)	0,04–0,08	–	2,1	1,5
P/Cr индекс (ммоль/ ммоль)	1,2–3,6	–	2,41	5,0
<b>КРФ</b> (%)	80–85	–	89,63	80,85
<b>МКРФ</b> (ТмР ммоль/л)	1,98–1,64	–	<b>1,08</b>	<b>1,10</b>
<b>МКРФ/СКФ</b> (ТмР/GFR) ммоль/л	1,15–2,44	–	0,95	<b>0,99</b>
<b>ФЭФ</b> (%)	16,8	–	10,37	<b>19,15</b>
<b>СКФ</b> (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	133,0 ± 27,0	120,00	115,00	111,00
Суточная экскреция Са (мг/сут)		<b>132,0</b>	<b>150,0</b>	<b>202,2</b>
Суточная экскреция Са (мг/кг/сут)	<5	<b>7,3</b>	<b>7,9</b>	<b>10,11</b>
Суточная экскреция Рi (г/сут)		0,18		0,41
Суточная экскреция Рi (мг/кг/сут)	<20,0	16,7	15,3	21,6
Суточная экскреция белка (г/л)	–	0,1	0,41	0,04
Суточная экскреция оксалатов (мг/кг)		1,9	5,3	0,81
Суточная экскреция оксалатов мг/сут		34,0		16,2
Суточная экскреция уратов (мг/кг)		11,1	17,05	10
Суточная экскреция уратов мг/сут		0,2		0,2
Диурез (мл/сут)		780	760	500
Состав мочевого конкремента (%)	<b>№1</b> вевеллит 10, карбонатапатит фосфат 30, вевделлит 60		<b>№2</b> вевеллит 10, брушит 50, вевделлит 40	

– левая), синдром гиперэкзогенности пирамид. Микролиты – в полостной системе. Признаки нефрокальциноза, двусторонний медулярный нефрокальциноз – мозговое вещество представлено гиперэкзогенными пирамидками, на фоне которых визуализируются гиперэкзогенные мелкоочечные включения. Периферия пирамидки свободна от включений, уплотнений, формируя гипозоногенный ободок. Кровоток в почках не изменен.

Учитывая гиперкальциурию, гиперфосфатурию, оксалурию, умеренную переходящую гипофосфатемию, отсутствие рахитических костных деформаций, нормальный уровень щелочной фосфатазы, наличие конкрементов, потребовавших проведения эпицистолитотомии/уретеролитотомии, результаты анализа удаленного конкремента, представленного кристаллами оксалата кальция и ассоциацией: карбонатапатитфосфата 30%, вевеллита 10%, вевделлита 60%, характерных для оксалатного уролитиаза, установленный ранее диагноз первичная гипероксалурия 1–2-го типа (?) признан неубедительным. Для дифферен-

циального диагноза первичной гипероксалурии с наследственным ГР с гиперкальциурией, идиопатической инфантильной гиперкальциемии 2-го типа проведено молекулярно-генетическое исследование. Назначены блемарен, гипотиазид 12,5 мг/сут, панангин, витамин В<sub>6</sub>, магний В<sub>6</sub>.

По результатам биоинформативного анализа данных секвенирования ДНК, обнаружена гетерозиготная мутация с.1382G>A (p.Trp461Ter) в 13-м экзоне и с.1094-3C>T в 10-м интроне гена *SLC34A3*. Выявленная гомозиготная мутация в гене *SLC34A3* является наиболее вероятной причиной заболевания наследственным ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом с аутосомно-рецессивным типом наследования (NHRH 241530).

Результат исследования ДНК методом клинического секвенирования позволил верифицировать диагноз: наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом вследствие мутации в гене *SLC34A3* с аутосомно-рецессивным типом

наследования с сохранной функцией почек (СКФ 111 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Хронический вторичный пиелонефрит, рецидивирующее течение.

Клинико-генетический диагноз орфанного заболевания позволил получить новую информацию о патогенезе, обосновать стратегию терапии.

Назначена диета с высоким содержанием фосфатов. Рекомендованы отруби пшеничные, овсяные, орехи, кунжут, сыры, кисломолочные продукты, творог, фасоль, бобовые, рыба (селедка, скумбрия, лосось, палтус, осетр, минтай, мойва, треска, кальмар), мясо (говядина, баранина, индейка), желток, печень, почки (говяжьи), продукты, богатые магнием (арбуз, крупы – овес, гречка).

Препараты фосфатного буфера – «Reducto speciale» 30 мг/кг/сут, блемарен, нефропротективная терапия – коэнзим Q в возрастных дозах.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

У ребенка ведущими симптомами орфанного наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом вследствие мутации гена *SLC34A3*, кодирующего NaPi3c ко-транспортер, являются гиперфосфатурия, гиперкальциурия, гипофосфатемия, повышение концентрации 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, снижение циркулирующего в крови ПТГ. У пациента с двусторонним медулярным нефрокальцинозом, рецидивирующим нефро- и уролитиазом, проведено оперативное лечение (уретеролитотомия, эпицистолитотомия) в возрасте 5 лет 11 мес и 6 лет 3 мес.

В отечественной литературе С.В. Папиж, З.Х. Баширова, 2018 [21] описали клиническое наблюдение пациента (10 лет) с наследственным ГР с гиперкальциурией. По данным литературы, эпидемиологически большинство зарегистрированных случаев имеют кавказское и ближневосточное происхождение [3, 8]. Мальчик в нашем клиническом наблюдении имеет кавказское происхождение.

Отличительной особенностью аутосомно-рецессивного ГР с гиперкальциурией является повышение в плазме кальцитриола и экскреции кальция с мочой, это свидетельствует о необходимости измерения уровня в плазме кальцитриола и экскреции кальция с мочой всем пациентам до начала медикаментозного лечения [1–3, 14]. Избыточная продукция 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, гиперкальциурия, низкий ПТГ и гипофосфатемия являются диагностическими признаками наследственного ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом [1–3,

14]. Дефицит витамина D может маскировать эти данные, поэтому требуется определение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [8]. По современным данным, высокий 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> предполагает наличие FGF23-независимого дефекта, ведущего к аномальным уровням фосфатов в сыворотке, позволяет исключить FGF23-зависимые формы ГР [17, 22].

Выявленные у мальчика гиперкальциурия, гиперфосфатурия, оксалурия, преходящая гипофосфатемия, отсутствие рахитических костных деформаций, нормальный уровень щелочной фосфатазы, а также результаты химического состава конкремента (кристаллы оксалата кальция, ассоциация карбонатапатит фосфата 30%, вевеллита 10%, ведделлита 60%), соответствующие оксалатному уролитиазу, не позволили установить диагноз первичная гипероксалурия.

Дифференциальный диагноз проводился с идиопатической инфантильной гиперкальциемией (ОММ 616963) вследствие мутации гена *SLC34A1*, кодирующего NaPi-1a ко-транспортер, обуславливающего нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе нефрона. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия характеризуется гипофосфатемией, фосфатурией, гиперкальциемией, высоким 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и низким уровнем ПТГ в крови, гиперкальциурией и нефрокальцинозом, повышением мочевого P/Cr индекса [24–28]. У мальчика наследственный ГР с гиперкальциурией обусловлен потерей функции NaPi-1c ко-транспортера вследствие мутации в гене *SLC34A3*, подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием, что исключает идиопатическую инфантильную гиперкальциемию 2-го типа вследствие мутации гена *SLC34A1*, кодирующего NaPi-1a ко-транспортер.

Образование нефрокальциноза обусловлено высоким 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, что приводит к повышенной абсорбции кальция в кишечнике, подавлению ПТГ и компенсаторной гиперкальциурии. Снижение зависимой от уровня ПТГ реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах приводит развитию конкрементов в почках и/или нефрокальцинозу, примерно, у половины пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией [3, 6, 18–21, 26]. Кристаллы гидроксиапатита способны индуцировать гетерогенную нуклеацию кристаллов оксалата кальция, способствуя, тем самым, дальнейшему росту кристаллов и камнеобразованию. Ассоциация карбонатапатит-веделлит (ведделлит) косвенно указывает на оксалатный уролитиаз [3, 26].

Для объективной оценки у детей с кальциурией, нефрокальцинозом следует определять неорганический фосфат, кальций в крови, активность щелочной фосфатазы, костного возраста по рентгенограмме кистей, активных метаболитов  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ПТГ, КОС, суточную экскрецию кальция и фосфатов с мочой, ФЭФ, КРФ, МКРФ, расчет кальций/креатининового и фосфор/креатининового индексов в биохимическом анализе мочи (разовой порции), отношения МКРФ/СКФ (самый информативный показатель полноты реабсорбции фосфата и потерь фосфата с мочой является МКРФ/СКФ) [29, 30].

По данным литературы, случайно обнаруженная гиперкальциемия требует расширения исследований, включая молекулярно-генетическое тестирование, для точной диагностики наследственного ГР с гиперкальциурией и нефрокальцинозом [31–34].

Детям с наследственным ГР с гиперкальциурией проводится основная терапия только фосфатами, без назначения активных метаболитов витамина D – кальцитриола и препаратов кальция [3, 8, 10, 14, 17]. Терапия фосфатами (Reducto Spezial 602 мг/360 мг в дозе 30 мг/кг/сут) у мальчика привела к нормализации сывороточного фосфата,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и снижению гиперкальциурии. Оценка эффективности проводимой терапии будет продолжена в динамическом наблюдении.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы описали орфанный синдром – наследственный ГР с гиперкальциурией нефрокальцинозом и уролитиазом (ОМIM: 241530; ORPHA:157215) с аутомно-рецессивным типом наследования вследствие мутации гена *SLC34A3*.

Исследование клинического фенотипа и генотипа является стандартом диагностики наследственного ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом нефроуролитиазом с сохранной функцией почек. Отличительной особенностью наследственного аутомно-рецессивного ГР с гиперкальциурией является повышение в плазме кальцитриола  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и экскреции кальция с мочой, что диктует необходимость измерения уровня в крови  $25(\text{OH})\text{D}$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и экскреции кальция с мочой всем пациентам до начала медикаментозного лечения. Гипофосфатемия, повышенный  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и низкий ПТГ, гиперкальциурия, нефрокальциноз являются фенотипическими признаками наследственного ГР с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом. Клинические проявления рахита с деформацией нижних конеч-

ностей могут быть умеренными либо полностью отсутствовать у детей раннего возраста и манифестировать в более старшем возрасте. Генотип определяется молекулярно-генетическим исследованием, установившим мутацию гена *SLC34A3*, ответственного за развитие орфанного синдрома ORPHA:157215. Назначение пациентам терапии только фосфатами (Reducto Spezial 602 мг/360 мг) с исключением активных метаболитов витамина D и препаратов кальция предотвращает прогрессирование нефрокальциноза.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. ORPHA [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=15721](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=15721) [Electronic resource]. 2021
2. OMIM <https://www.omim.org/entry/241530> [Electronic resource] 2021
3. Bergwitz C, Miyamoto KI. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Pflugers Arch* 2019;471(1):149–163. doi: 10.1007/s00424-018-2184-2
4. Miyamoto K, Segawa H, Ito M, Kuwahata M Physiological regulation of renal sodium-dependent phosphate cotransporters. *Jpn J Physiol* 2004; 54 (2): 93–102. doi: 10.2170/jjphysiol.54.93
5. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredano-Osti JC et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006;78(2):179–192. doi: 10.1086/499409
6. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, Li Y et al. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(10):2366–2375. doi: 10.1681/ASN.2013101085
7. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Hernando N. Renal phosphate handling and inherited disorders of phosphate reabsorption: an update. *Pediatr Nephrol* 2019;34(4):549–559. doi: 10.1007/s00467-017-3873-3
8. Colazo JM, Reasoner SA, Holt G, Faugere MCM, Dahir KM. Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria (HHRH) Presenting with Genu Valgum Deformity: Treatment with Phosphate Supplementation and Surgical Correction. *Case Rep Endocrinol* 2020 9; 2020:1047327. doi: 10.1155/2020/1047327
9. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985 7; 312 (10): 611–617. doi: 10.1056/NEJM198503073 121003
10. Савенкова НД, Левиашвили ЖГ. Наследственные тубулопатии с ведущим синдромом нефрокальциноза В: НД Савенкова, ред. Наследственные болезни почек у детей Левша. СПб, СПб, 2020; 207–223
11. Savenkova ND, Leviashvili ZhG. Tubulopathy with the leading rickets syndrome: hypophosphatemic rickets in children B: N.D. Savenkova ed. Hereditary kidney disease in children. Levsha. SPb (Saint-Petersburg). 2020; 207–223 (In Russ.)
12. Chen A, Ro H, Mundra VRR, Joseph K et al. Description of 5 Novel SLC34A3/NPT2c Mutations Causing Hereditary Hypophosphatemic Rickets With Hypercalciuria. *Kidney Int Rep*. 2019 17; 4(8):1179–1186. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.004
13. Tang AR, Hinz LE, Khan A, Kline GA. Phosphate matters when investigating hypercalcemia: a mutation in SLC34A3 causing HHRH. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019 26; 2019(1):1–6. doi: 10.1530/EDM-19-0058
14. Ichikawa S, Tuchman S, Padgett LR, Gray AK et al. Intronic deletions in the SLC34A3 gene: a cautionary tale for mutation analysis of hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *Bone* 2014; 59:53–56. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.018.
15. Левиашвили ЖГ. Тубулопатии с ведущим синдромом

рахита: гипофосфатемический рахит у детей В: НД Савенкова, ред. Наследственные болезни почек у детей. Левша. СПб, 2020; 90–133

Leviashvili ZhG. Tubulopathy with the leading rickets syndrome: hypophosphatemic rickets in children В: N.D. Savenkova ed. Hereditary kidney disease in children. Levsha. SPb (Saint-Petersburg). 2020; 90–133 (In Russ.)

15. Liu L, Gao X, Ma Y, Jia S et al. [Clinical feature and variant analysis of a case with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2020 10; 37(6):637–640. *Chinese*. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.06.010.

16. Dreimane D, Chen A, Bergwitz C. The Description of a novel SLC34A3.c.671delT mutation causing hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria in two adolescent boys and response to recombinant human growth hormone. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020 12;12:1759720X20912862. doi: 10.1177/1759720X20912862

17. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(2):125–36. doi: 10.1530/EJE-15-0515

18. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3):429–435. doi: 10.1359/JBMR.0301264

19. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguiberry G, Rasoulpour M, Estrada E. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis—identification of a novel SLC34A3/NaPi-IIc mutation. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(3):626–633. doi: 10.1002/ajmg.a.33832

20. Pesta DH, Tsigotis DN, Befroy DE, Caballero D et al. Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis. *FASEB J* 2016; 30(10):3378–3387. doi: 10.1096/fj.201600473R

21. Папиж СВ, Баширова ЗР. Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (клиническое наблюдение). *Нефрология* 2018; 22(2):88–96. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-88-96>

Papizh SV, Bashirova ZR. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (case report). *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2018; 22(2):88–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-88-96>

22. Acar S, BinEssa HA, Demir K, Al-Rijjal RA et al. Clinical and genetic characteristics of 15 families with hereditary hypophosphatemia: Novel Mutations in PHEX and SLC34A3. *PLoS One* 2018 5; 13(3):e0193388. doi: 10.1371/journal.pone.0193388

23. Gohil A, Imel EA. FGF23 and Associated Disorders of Phosphate Wasting. *Pediatr Endocrinol Rev* 2019; 17(1):17–34

24. Taguchi K, Yasui T, Milliner DS, Hoppe B, Chi T. Genetic Risk Factors for Idiopathic Urolithiasis: A Systematic Review of the Literature and Causal Network Analysis. *Eur Urol Focus* 2017; 3(1):72–81. doi: 10.1016/j.euf.2017.04.010

25. Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, Pivari F et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol* 2014; 40(6):499–506. doi: 10.1159/000369833

26. Rodriguez Cuellar CI, Wang PZT, Freundlich M, Filler G. Educational review: role of the pediatric nephrologists in the work-up and management of kidney stones. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(3):383–397. doi: 10.1007/s00467-018-4179-9

27. Папиж СВ. Гиперкальциемия у детей. *Нефрология* 2020; 24(2):42–51. doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51

Papizh S.V. Hypercalcemia in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020; 24(2):42–51 (In Russ.). doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51

28. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Левша, СПб., 2015. [www.levshaprint.ru](http://www.levshaprint.ru) с 104

Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Spravochnik po nasledstvennym sindromam s patologiej почек u detej. Levsha, SPb, 2015.

[www.levshaprint.ru](http://www.levshaprint.ru) с 104

29. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; 16: 2(7929):309–310. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92736-1

30. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД, Мусаева АВ, Белов ДЮ. Показатели неорганического фосфата, паратиреоидного гормона крови и почечной канальцевой реабсорбции фосфатов у детей с наследственным гипофосфатемическим рахитом. *Нефрология* 2014; (18) 3: 45–56

Leviashvili ZhG, Savenkova ND, Musaeva AV, Belov DYU. Indicators of inorganic phosphate, blood parathyroid hormone and renal tubular phosphate reabsorption in children with hereditary hypophosphatemic rickets. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2014; (18) 3: 45–56 (In Russ.)

31. Haito-Sugino S, Ito M, Ohi A, Shiozaki Y et al. Processing and stability of type IIc sodium-dependent phosphate cotransporter mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012 1; 302(9):C1316–1330. doi: 10.1152/ajpcell.00314.2011

32. Dhir G, Li D, Hakonarson H, Levine MA. Late-onset hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH) due to mutation of SLC34A3/NPT2c. *Bone* 2017; 97:15–19. doi: 10.1016/j.bone.2016.12.001

33. Daga A, Majmundar AJ, Braun DA, Gee HY et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 2018; 93(1):204–213. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.025

34. Chi Y, Zhao Z, He X, Sun Y et al. A compound heterozygous mutation in SLC34A3 causes hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria in a Chinese patient. *Bone* 2014; 59:114–121. doi: 10.1016/j.bone.2013.11.008

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.**

#### Сведения об авторах:

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Любимова Ольга Викторовна 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, нефрологическое отделение клиники университета, врач-ординатор. E-mail: ovl1312@mail.ru. ORCID:0000-0003-0518-0445

Леви Нази Львовна 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, старший медицинский лаборант. E-mail: nazilevi@gmail.com. ORCID:0000-0002-86162849

Амирян Маргарита Оганесовна 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии,

старший медицинский лаборант. Тел.:+7(812)416-52-86; E-mail: Ritysic@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7998-2849

Карпова Татьяна Викторовна  
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, нефрологическое отделение клиники университета, зав. отделением. E-mail: Tatmed19@ya.ru. ORCID: 0000-0001-6723-247X

**About the authors:**

Prof. Leviashvili Zhanna Gavrilovna, MD, PhD, PROF.DMedSci  
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya d. 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: (812) 4165286; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Prof. Savenkova Nadezhda Dmitrievna, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of faculty pediatrics. Phone: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Lyubimova Olga Viktorovna, MD  
Head of the Nephrology Department of the University Clinic  
Affiliations:194100, Russia, Saint Petersburg, Litovskaya str.,

2. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: ov11312@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0518-0445

Levi Nazi Lvovna Senior  
Affiliations: 194100, Russia, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, Medical Laboratory Assistant. E-mail: Nazi-levi@gmail.com. ORCID: 0000-0002-86162849

Amiryan Margarita Oganeevna, MD  
Affiliations: 194100, Russia, St.Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, Senior Medical Laboratory Assistant. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Ritysic@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7998-2849

Karpova Tatiana Victorovna, MD  
194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Nephrology Unit of the University Clinic, head. E-mail:Tatmed19@ya.ru. ORCID: 0000-0001-6723-247X

Поступила в редакцию: 27.01.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 27.01.2021

Accepted for publication: 26.03.2021