

© Ж.Г.Левашвили, Н.Д.Савенкова, А.В.Мусаева, Д.Ю.Белов, 2014
УДК 616.71-007.151-053.1:631.859

Ж.Г. Левашвили¹, Н.Д. Савенкова¹, А.В. Мусаева¹, Д.Ю. Белов¹

ПОКАЗАТЕЛИ НЕОРГАНИЧЕСКОГО ФОСФАТА, ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА КРОВИ И ПОЧЕЧНОЙ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ ФОСФАТОВ У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИМ РАХИТОМ

Zh.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, A.V. Musayeva, D.Yu. Belov

INDICES OF INORGANIC PHOSPHATE, PARATHYREOID HORMONE OF BLOOD AND RENAL TUBULAR REABSORPTION OF PHOSPHATE IN CHILDREN WITH HEREDITARY HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить рост, показатели неорганического фосфата, ПТГ, $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крови, почечной канальцевой реабсорбции, СКФ у детей с наследственным ГР. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** Обследовано 80 пациентов из 79 семей с наследственным ГР. Определены 38 X-сцепленный и АД ГР, из них в 4 гипопаратиреоидная костная болезнь, 42 АР ГР, из них в 4 ГР с гиперкальциурией. Использованы расчетные формулы ФЭФ, КРФ, МКРФ, U P/Cr , U Ca/Cr индексы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 80 пациентов с ГР центильные величины длины тела (см) у 33 мальчиков и у 47 девочек от 1 до 17 лет находились в «низком» уровне – зоне №2 (10% центиля). Выявлены отставание в росте, более выраженное у мальчиков, с аутосомно-рецессивным ГР. Неорганический фосфат крови у 80 пациентов с ГР ($1,00 \pm 0,09$ ммоль/л) достоверно ниже нормы, высокая активность щелочной фосфатазы $1149,63 \pm 76,07$ ед/л, фосфатурия $28,91 \pm 2,65$ мг/кг/сут. Показатели КРФ ($67,46 \pm 3,40\%$), МКРФ ($0,69 \pm 0,09$ ммоль/л) снижены. ФЭФ повышена ($31,54 \pm 5,64\%$), выявлена корреляционная зависимость между уровнем фосфата крови и ФЭФ. Показатели U P/Cr у детей с ГР снижены $1,38 \pm 0,28$ ($n 0,76 \pm 0,31$). U Ca/Cr выше нормы у детей с АР с гиперкальциурией. В крови ПТГ и уровень $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из 80 пациентов с ГР нормальные у 76 (соответственно $49,7 \pm 4,4$, $30,3 \pm 8,3$ и $44,5$ пг/мл), $p > 0,05$, у детей с ГР с гиперкальциурией снижен ($28,5 \pm 0,8$ пг/мл и $44,5$ пг/мл соответственно). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Расчетные формулы оценки ФЭФ, КРФ, МКРФ, U P/Cr индекса, являются информативными показателями дефекта транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек, так как учитывают их концентрацию в плазме, уровень креатинина в крови и моче.

Ключевые слова: гипопаратиреоидный рахит, дети, канальцевая реабсорбция фосфатов,

ABSTRACT

THE AIM OF STUDY: To evaluate the growth, indices of inorganic phosphate, parathyroid hormone, $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in blood, renal tubular reabsorption, glomerular filtration rate (GFR) in children suffering from hereditary hypophosphatemic rickets (HR). **PATIENTS AND METHODS:** Examined are 80 patients from 79 families with hereditary HR. Detected are 38 X-linked and AD HR cases, of which 4 cases having hypophosphatemic bone disease, 42 AR HR cases, of which 4 cases having HR with hypercalciuria. Used are the formulas for calculation of indices of FEP, TRP, TmP, U P/Cr , U Ca/Cr . **RESULTS:** Of the 80 patients with HR, the centile values of body length (cm) in 33 boys and in 47 girls aged 1 to 17 years were in the “low” level - zone No. 2 (10% of the centile). A considerable growth retardation is detected, more pronounced in boys, with AR HR. The inorganic phosphate of blood in the 80 patients with HR (1.00 ± 0.09 mmol/l) is reliably less than normal, high activity of alkaline phosphatase 1149.63 ± 76.07 U/l, phosphaturia 28.91 ± 2.65 mg/kg/day. The indices of tubular reabsorption of phosphate (TRP) ($67.46 \pm 3.40\%$), maximum tubular reabsorption of phosphate (TmP) (0.69 ± 0.09 mmol/l) are less than normal. The fractional phosphate excretion (FPE) is higher than normal ($31.54 \pm 5.64\%$), a correlation dependence between the level of phosphate of blood and the FEP is discovered. The indices of U P/Cr in children with HR were 1.38 ± 0.28 ($n 0.76 \pm 0.31$). The index of U Ca/Cr is less than normal in 3 groups, higher than normal in the group of children with AR with hypercalciuria. Of the 80 patients with HR, the level of PTH and $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in blood was no different from the normal indices in 76 (49.7 ± 4.4 pg/ml, 30.3 ± 8.3 and 44.5 pg/ml), $p > 0.05$, in those with HR with hypercalciuria is less than normal (28.5 ± 0.8 pg/ml and 44.5 pg/ml). **CONCLUSION:** The evaluation of indices of FEP, TRP, TmP, U P/Cr using the calculation formulas is very informative of defect of transport of phosphates in proximal renal tubules, as it takes into account their concentration in plasma, and the level of creatinine in blood and in urine.

Key words: Hypophosphatemic rickets, children, tubular phosphate reabsorption.

Левашвили Ж.Г. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Тел.: (812) 416 52 86, E-mail: jannalevi@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатемический рахит (в отечественной литературе синоним фосфат-диабет) – наследственная тубулопатия, в основе которой лежит нарушение клеточно-специфических транспортных систем фосфатов в проксимальных канальцах почек [1–5].

Наиболее полно генетические болезни, вызванные повреждением почечной реабсорбции фосфатов, представлены в классификации С.А. Wagner и соавт. (2009) (табл. 1) [1].

А. Sharma и соавт. (2009) дали подробную характеристику гипофосфатемических и гиперфосфатемических нарушений у пациентов (табл. 2) [2].

Наследственный гипофосфатемический рахит (ГР)

Х-сцепленный гипофосфатемический рахит – тубулопатия с частотой встречаемости один случай на 20 000 детей [1]. Ген PHEX картирован на Хр22.1 хромосоме, кодирует протеин-расщепляющий фермент, мутации гена приводят к повреждению функции эндопептидазы костной ткани [5–10]. Мутации в гене PHEX (костной ткани) косвенно влияют на выработку фактора роста фибробластов FGF23 [11]. Гипофосфатемия, низкорослость с варусной деформацией нижних конечностей или остеомалиция являются основными клиническими симптомами. Мышечная слабость не характерна для пациентов [12].

Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (AD) проявляется с раннего возраста. Характеризуется нормальным или сниженным уровнем циркулирующего в крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриола). В результате мутации гена FGF23 нарушается ингибирование NaPi-IIa , NaPi-IIc ко-транспортёров FGF23 гормоном, действующим через FGF-специфические рецепторы вместе с белком ко-фактором klotho [5, 12–16]. У пациентов после закрытия зон роста отмечаются боли в костях, мышечная слабость и переломы [12, 17].

Гипофосфатемическая костная болезнь характеризуется не выраженными гипофосфатемией и фосфатурией, задержкой роста, варусной деформацией нижних конечностей, не требующими хирургической коррекции. Этот вариант ГР поддается лечению метаболитами витамина D_3 [1, 5, 6].

Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит (AR) обусловлен мутациями гена DMP1, кодирующего специфический костный протеин, регулирующий транскрипцию недифференцированных остеобластов [4, 19, 20, 21]. Характеризуется гиперфосфатурией, гипофосфатемией, нормальным уровнем циркулирующего в крови паратгормона и концентрацией кальцитриола [5, 7, 19, 20].

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, аутосомно-рецессивный. Мутации в гене SLC34A3, кодирующем натрий-фосфатный ко-транспортёр 2-го типа (Na/PiIIc) в клетках проксимальных канальцев почек, обуславливают фосфатурию [21, 22]. Отличается от других форм наследственного ГР повышением кальцитриола в крови и гиперкальциурией, снижением циркулирующего паратгормона в крови [23, 24]. Гиперкальциурию объясняют высоким уровнем кальцитриола [13, 25].

Лечение гипофосфатемического рахита у детей направлено на заместительную терапию фосфатами и усиление активности нормального костеобразования с помощью витамина D, ортопедическую коррекцию многоплоскостной деформации нижних конечностей [4, 13, 18, 19, 26, 27]. V.S. Jagtap et al. (2012) детям с наследственным ГР с гиперкальциурией рекомендуют не назначать кальцитриол, учитывая гиперкальциурию, предрасположенность к нефрокальцинозу, и проводить основную терапию фосфатами [28].

Цель: оценить рост, показатели неорганического фосфата (НФК), паратгормона (ПТГ), $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцидиол) в крови, почечной канальцевой реабсорбции фосфатов, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у детей с наследственным ГР.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 детей из 79 семей с наследственным ГР. Пациентов с ГР разделены на три возрастные группы: 1–3 лет – 22 (27,5%); 4–9 лет – 30 (37,5%); 10–16 лет – 28 (35%). Диагностика ГР у детей проводилась по международным стандартам: рахит с О-образной варусной деформацией нижних конечностей и задержкой роста, гипофосфатемия, повышение щелочной фосфатазы в крови, фосфатурия, высокая почечная экскреция фосфатов, снижение тубулярной реабсорбции фосфатов, снижение максимальной реабсорбции фосфатов, резистентность к терапии стандартными дозами витамина D.

Для систематизации групп пациентов с ГР использованы международные классификации (С. А. Wagner и соавт., 2009; А. Sharma и соавт., 2009) [1, 2]. С целью установления типа наследования ГР проведен генеалогический анализ. При генеалогическом анализе семей графическое оформление родословных проводилось с использованием стандартных символов и условных обозначений [29]. Х-сцепленный доминантный тип наследования ГР диагностировали у пробанда с типичным клинико-

Таблица 1

Генетические болезни, вызванные повреждением почечной реабсорбции фосфатов
(C. A. Wagner, N. Hernando, I. C. Forster, J. Biber and H. Murer, 2009) [1]

Ген	Хромосома/ OMIM	Название болезни	Симптомы	Н а с л е д - ственность	Тканевое распре- деление белка
SLC34A1 NaPi-IIa	5q35		Гипофосфатемия, уролитиаз, остеопороз?	AD или AR	Почки (проксимальные канальцы), мозг
SLC34A3 NaPi-IIc	9q34 OMIM 24 1530	Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (HHRH) Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, гиперкальциурия, рахит, нормальный или сниженный 1,25-(OH) ₂ D ₃	AR	Почки (проксимальные канальцы)
PHEX	Xp22. 2-p22.1 OMIM 307800	X- сцепленный гипофосфатемический рахит (XLH) X-linked hypophosphatemia	Гиперфосфатурия, гипофосфатемия, рахит, остеомалация, нормальный вит D, высокий FGF23	X-сцепл	Большой частью в кости
FGF23	12p13.3 OMIM 193100 OMIM 211900	Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ADHR) Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets Семейный опухолевой кальциноз (FTC) Тумор индуцированная остеомалация (ТЮ)	Гиперфосфатурия, гипофосфатемия, рахит/ остеомалация, нормальный вит D, высокий FGF23	AD	
GALNT3	2q24-q31 OMIM 211900	Семейный опухолевой нефрокальциноз (FTC)	Гиперфосфатемия, гетеротопическое окостенение	AR	Поджелудочная железа, яички
GNAS1	20q13.2 OMIM 174800	Фиброзная дисплазия Fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome)	Гиперфосфатурия повышение FGF-23 уровни, polyostotic фиброзная дисплазия, пигментация тиреотоксикоз	AD мозаицизм	Повсеместно встречающийся
sFRP4	7p14-p13 OMIM 606570	Тумор-индуцированная остеомалация	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомалация	Спонтанный?	Опухоль, кости
FGF7	15q15-q21.1 OMIM 148180	Тумор-индуцированная остеомалация (ТЮ)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомалация	Спонтанный?	Тумор
MEPE	4q21.1 OMIM 605912	Тумор-индуцированная остеомалация (ТЮ)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомалация	Спонтанный?	Тумор, кости
FGFR1	OMIM 166250	Osteoglophonic дисплазия	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомалация, краниосиностоз	AD AD?	Почки, кости
DMP1	4q21 OMIM 241520	Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит (ARHR) Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets Аутосомно-рецессивная гипофосфатемия (ARHP) Autosomal-recessive hypophosphatemia	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомалация	AR	Почки, сердце, кости
?	OMIM 146350	Гипофосфатемическая костная болезнь (HBD) Hypophosphatemic Bone disease	Гипофосфатемия, задержка роста, варусная деформация нижних конечностей, нерахитические изменения костей, почечная потеря фосфатов	A-D?	

Таблица 2

**Генетические дефекты, лежащие в основе гипофосфатемических
и гиперфосфатемических нарушений**
(A. Scharma, H. Jupnerr, V. Thakker, 2009) [2]

	FGF-23	TRP or TmP/GFR	1,25(OH) ₂ D	PTH- парати- реоидный гормон	Са крови	Са мочи	Мутантный ген
Гипофосфатемические нарушения							
XLH – X - сцеплен- ный	В ы с о к и й / нормальный	Низкий	Низкий нормальный	Н о р м а л ь - ный/ высокий	Нормаль- ный	Нормаль- ный	PHEX
ADHR аутосомно- доминантный	В ы с о к и й / нормальный	Низкий	Низкий, нормаль- ный	Нормальный	Нормаль- ный	Нормаль- ный	FGF23
ARHP аутосомно- рецессивный	В ы с о к и й / нормальный	Низкий	Низкий/ нормальный	Нормальный	Нормаль- ный	Нормаль- ный	DMP1
HNRH	Низкий/ нормальный	Низкий	Низкий	Низкий	Нормаль- ный	Высокий	NPT2c
Гиперфосфатемические нарушения							
Кальциноз	Интakтный низкий С - к о н е ц , очень высо- кий	Высокий	Нормальный высокий	Низкий	Нормаль- ный/ высокий	Высокий	FGF23 or GALNT3 (гликозилтрансфе- раза)
	Крайне высо- кий интак- тный С-конец	Высокий	Нормальный / низ- кий	Высокий	Нормаль- ный / высокий	Высокий	Klotho
Изолированный гипопаратиреои- дизм	Нормальный/ высокий	Высокий	Низкий / нормаль- ный	Н и з к и й / нормаль- ный	Низкий	Высокий или нор- мальный	К а л ь ц и й - чувствительный рецептор ПТГ или GOMB и неизвестный генетический дефект
Псевдогипо- паратиреоидизм Type Ia (RHP-Ia) or Ib (RHP- Ib)	Нормальный/ высокий	Высокий	Низкий/ нормальный	Высокий	Низкий	Низкий	RHP-Ia: GNAS зако- дированный экзон Gsoc Стирание в преде- лах направленного потока GNAS

лабораторным симптомокомплексом при наличии таких же проявлений болезни у родственников первой и второй степени родства. Если больна мать, то рождение больных детей вне зависимости от пола составляет 50%, если больным являлся отец, то все дочери больны, а сыновья здоровы при X-сцепленном доминантном типе наследования [29]. Аутосомно-доминантный тип наследования ГР диагностировали у пробанда с типичным клинико-лабораторным симптомокомплексом, при наличии таких же проявлений болезни у родственников женского и мужского пола первой и второй степени родства. Соотношение больных и здоровых независимо от пола составляет 1:1 в браке между больным и здоровым [29]. Аутосомно-доминантное наследование могло быть результатом мутации de novo. В случаях, когда у родственников первой и второй степени родства не выявлено признаков ГР, предположительно тип наследования гипофосфате-

мического рахита у пробанда (мужского и женского пола) расценивали как аутосомно-рецессивный.

Для оценки почечной канальцевой реабсорбции фосфатов использованы формулы [3, 4, 30, 31, 38]:

Фракционная экскреция фосфатов (ФЭФ) – FPE (%) = $(U_{ph} \times P_{cr} \times 100) / (P_{ph} \times U_{cr})$. При понижении фосфата в плазме показатель ниже 5%, показатель выше 5% при наличии сниженного фосфата в плазме говорит о почечной потере фосфатов (норма от 5 до 20 %) [31].

Максимальная канальцевая реабсорбции фосфатов, (МКРФ) – MTRP (ммоль/л) = $P_{ph} - (U_{ph} \times P_{cr}) / U_{cr}$.

Канальцевая реабсорбция фосфатов (КРФ) – TPR (%) = $1 - (U_{ph} \times P_{cr} / P_{ph} \times U_{cr}) \times 100$, где КРФ% = $1 - (U_{ph} \text{—концентрация фосфата в моче} \times P_{cr} \text{—концентрация креатинина в сыворотке}) / (P_{ph} \text{—концентрация фосфата в сыворотке} \times U_{cr} \text{—концентрация креатинина в моче}) \times 100$.

Индексы фосфат/креатининовый (U P/Cr), кальций/креатининовый (U Ca/Cr) сравнивались с показателями у здоровых детей в различных возрастных группах [32, 33].

Для сравнения у детей в возрастном аспекте использованы нормативные данные (J. Brodehl (1994) в модификация по M.G. Bianchetti, A. Bettinelli (2008), V. Langlois (2008)) [3, 38].

СКФ определена по клиренсу эндогенного креатинина в пробе Реберга.

Статистическая обработка данных проводилась параметрическими и непараметрическими методами с применением пакета программ «Statistica for Windows», версия 6,0 и ресурсом анализа данных для программы Microsoft Excel версии 2010. Проверка гипотез о равенстве двух средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. В сомнительных случаях для проверки гипотезы использовался критерий согласия χ^2 и дисперсный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение 80 пациентов с ГР по полу: 33 (41,25%) мальчика, 47 (58,75%) девочек в возрасте от 1 года до 18 лет (соотношение 1:1,5).

По результатам генеалогического метода исследования 79 семей с ГР установлены аутосомно-рецессивное наследование – у 42(52,5%) детей, Х-сцепленное наследование и аутосомно-доминантное – у 38(47,5%). Из 42 детей с аутосомно-рецессивным ГР диагностированы наследственный ГР с гиперкальциурией у 4(9,5%)

пациентов: из них 3 девочки и 1 мальчик; у 38 (90,5%) пациентов – ГР без кальциурии, из них 11 мальчиков и 27 девочек.

В соответствии с международной классификацией [1–3] выделены:

Х-сцепленный ГР и аутосомно-доминантный ГР у 34 пациентов (42,5%). Учитывая недостаточную информацию по родословным и отсутствие генетического тестирования, пациенты с аутосомно-доминантным и Х-сцепленным типом наследования объединены в одну группу:

- гипофосфатемическая костная болезнь у 4 пациентов (5%);

- аутосомно-рецессивный ГР (аутосомно-рецессивная гипофосфатемия) у 38 (47,5%) пациентов;

- наследственный ГР с гиперкальциурией, аутосомно-рецессивный у 4 (5%) пациентов.

Возраст 80 детей к манифестации варусной деформации нижних конечностей составил от 1 до 2 лет у 55 (68,75%), от 2 до 5 лет у 25 (31,25%).

Возраст детей к моменту установления диагноза ГР: до 1 – 3 лет – у 48 (60%), 3–5 лет – у 20 (25%), к 6–9 годам – у 10 (12,5%), к 14 годам – у 2 (2,5%).

Исследование пациентов с ГР проведено в трех возрастных группах: 1–3 лет – 22 (27,5%) из них 9 девочек, 13 мальчиков; 4–9 лет – 30 (37,5%), из них 19 девочек, 11 мальчиков; 10–16 лет – 28 (35%), из них 19 девочек, 9 мальчиков.

У 80 пациентов с ГР выявлены характерные симптомы: рахитические изменения костей, варусная деформация нижних конечностей, «утиная

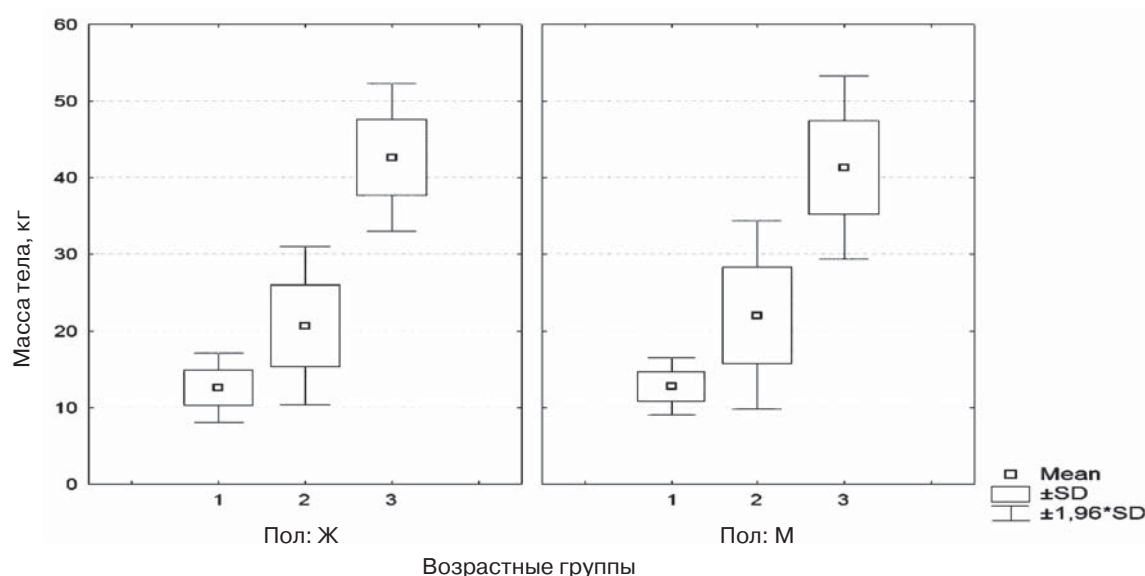


Рис.1. Средние значения, стандартное отклонение и доверительные интервалы показателей массы тела в зависимости от пола в трех возрастных группах пациентов с ГР.

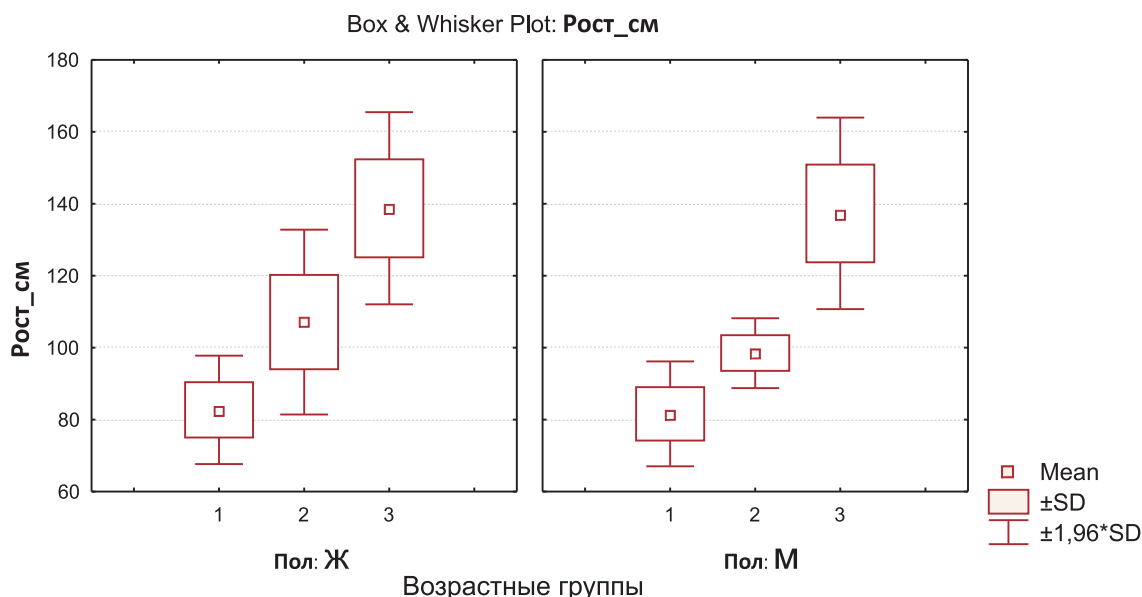


Рис. 2. Средние значения, стандартное отклонение и доверительные интервалы показателей роста в зависимости от пола в трех возрастных группах пациентов с ГР.

походка», низкий рост, гипофосфатемия, фосфатурия, повышение активности щелочной фосфатазы, резистентности к стандартным дозам витамина D₂, D₃ в 100%, гиперкальциурия более 5 мг/кг/сут в 5%, снижение циркулирующего паратиреоидного гормона в 5%.

При оценке физического развития из 80 пациентов с ГР центильные величины длины тела (см) у 33 мальчиков и у 47 девочек от 1 до 17 лет с наследственным ГР находились в «низком» уровне – зоне №2 (от 2-го до 10-го центиля).

Результаты сравнительной оценки весоростовых показателей у 80 детей с ГР демонстрируют значительное отставание в росте, больше снижен рост у мальчиков с аутосомно-рецессивным ГР в третьей возрастной группе. Масса тела у девочек в третьей возрастной группе выше, чем у мальчиков (рис. 1, 2).

Результаты оценки неорганического фосфата крови, фракционной экскреции фосфата, канальцевой реабсорбции фосфатов, максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов у 80 больных представлены в таблице 5.

Показатели неорганического фосфата крови у 80 пациентов с ГР достоверно ниже ($1,00 \pm 0,09$ ммоль/л), чем у здоровых. Как видно из таблицы 5, показатели КРФ, МКРФ у 80 детей с ГР статистически достоверно ниже нормальных. КРФ, МКРФ значительно снижены в сравнении с нормальными значениями ($p < 0,01$). ФЭФ у пациентов во всех возрастных группах повышена. Результаты сравнительной оценки фосфатурии, гипофосфатемии среди пациентов с аутосомно-доминантным, X-сцепленным доминантным ГР и с аутосомно-рецессивным ГР не показали статистически значимых различий ($p > 0,05$).

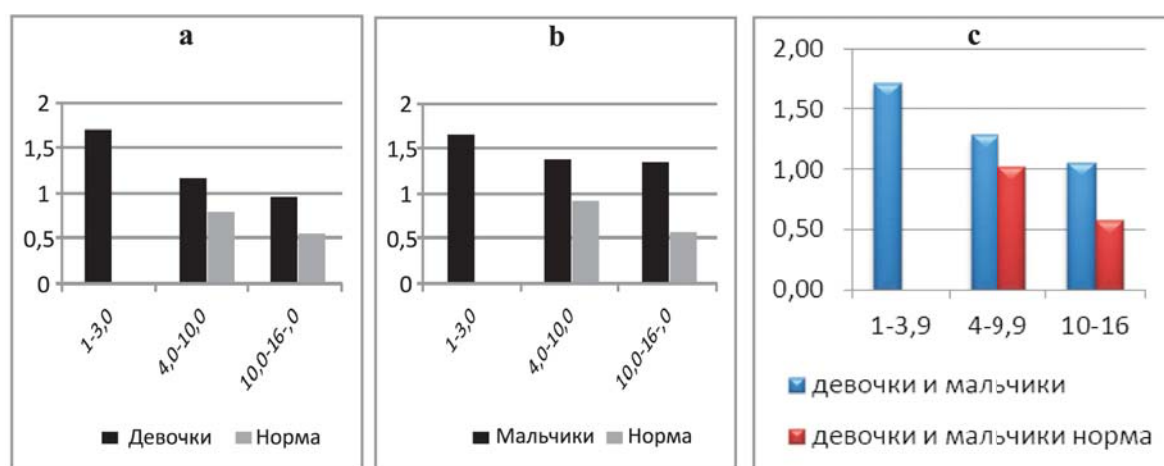


Рис. 3. Фосфат-креатининовый (U P/Cr) индекс среди девочек (а), мальчиков (б) и пациентов в общей группе ГР (с).

Таблица 3

Уровни неорганического фосфата крови, суточной экскреции фосфатов, фракционной экскреции фосфатов, канальцевой реабсорбции фосфатов, максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов у 80 пациентов с ГР ($M \pm m$)

Возраст	1–3 лет		4–9 лет		10–16 лет	
Пол	Девочки (n=9)	Мальчики (n=13)	Девочки (n=19)	Мальчики (n=11)	Девочки (n=10)	Мальчики (n=16)
НФК, ммоль/л	1,14±0,10	1,15±0,11	1,07±0,09	0,83±0,05	0,87±0,07	0,95±0,12
Норма	1,55±0,19		1,44±0,17		1,41±0,18	
Стюд.(t)	4,10	3,64	4,11	12,20	7,71	3,83
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Uph, мг/кг/сут	25,54±1,68	28,98±2,16	24,39±0,98	33,41±6,06	23,49±0,65	37,67±4,37
Норма	20,00±2,00		20,00±2,00		20,00±2,00	
Стюд.(t)	3,30	4,16	4,48	2,21	5,37	4,03
p	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
ФЭФ, %	27,19±4,15	28,47±4,50	30,92±4,66	38,51±8,39	27,48±4,80	36,66±7,31
Норма, %	5-25		5-25		5-25	
Стюд.(t)	2,94	2,99	3,42	2,80	2,60	2,96
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КРФ, %	56,81±5,32	75,68±2,84	73,33±3,04	63,10±4,30	66,73±3,35	69,13±1,54
Норма, %	85%		85%		85%	
Стюд.(t)	5,30	3,38	3,84	5,09	5,45	10,31
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
МКРФ, ммоль/л	0,61±0,13	0,70±0,08	0,75±0,08	0,79±0,09	0,69±0,06	0,59±0,13
Норма	1,37±0,20		1,32±0,17		1,30±0,17	
Стюд.(t)	5,85	8,38	7,13	5,89	10,17	5,46
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Оценка показателей фосфат/креатининового (U P/Cr) индекса у 80 пациентов с наследственным ГР выявила неоднозначные результаты (рис. 3).

Фосфат / креатининовый индекс у 80 детей с ГР статистически достоверно выше у мальчиков, чем у девочек ($1,47 \pm 0,95$; $1,29 \pm 0,16$ соответственно, $p > 0,05$). Установлено, что из 80 пациентов у 76 (92,6%) кальциурия не превышает возрастную норму 5 мг/кг/сут ($p > 0,05$), у 4 (7,4%) выявлена гиперкальциурия более 5 мг/кг/сут.

Оценка кальций/креатининового индекса (U Ca/Cr) у 80 пациентов демонстрирует уменьшение с возрастом этого показателя как у больных, так и у

здоровых детей, однако отмечено выраженное снижение у мальчиков во второй и третьей возрастных группах (рис. 4).

Оценка фосфат/креатининового индекса (U P/Cr) выявила выраженное повышение в 3 группах, в группе с AR с кальциурией снижение данного показателя в сравнении с нормой. Кальций/креатининовый индекс (U Ca/Cr) снижен в 3 группах детей и несколько повышен в группе AR с гиперкальциурией (рис. 5).

Выявлены корреляционные связи, прямая (с положительным коэффициентом корреляции) и обратная (отрицательным коэффициентом кор-

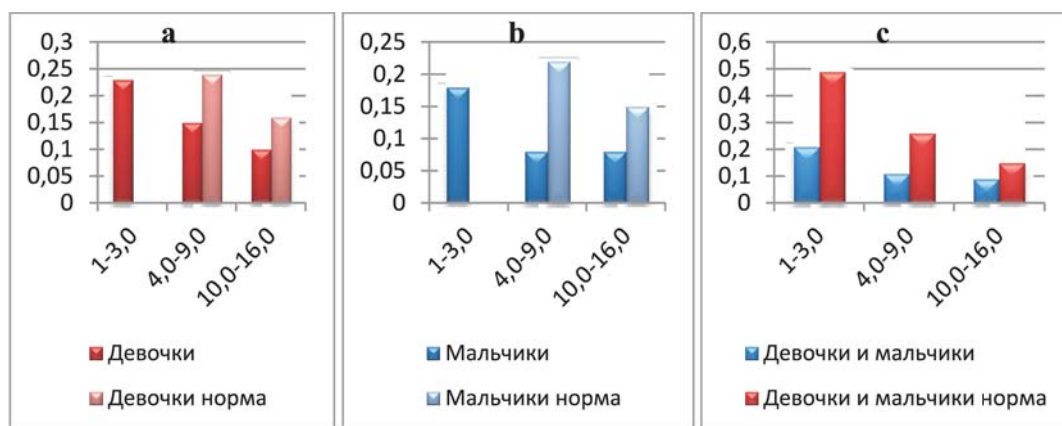


Рис. 4. Кальций/креатининовый индекс (U Ca/Cr) среди девочек (а), мальчиков (б) и пациентов в общей группе ГР(с).

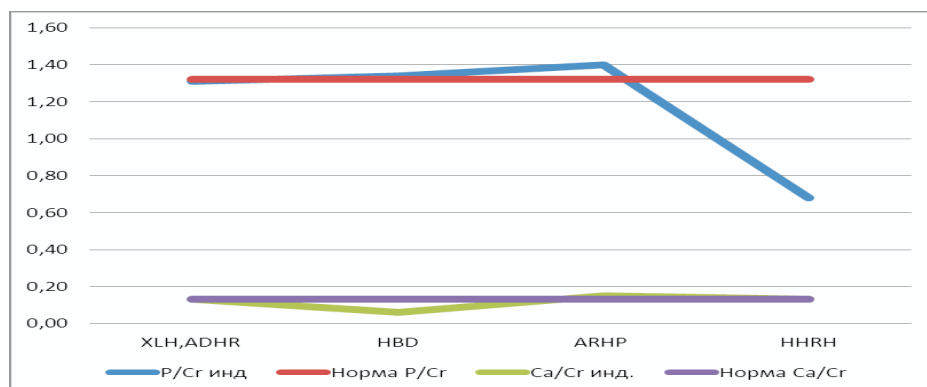


Рис. 5. Фосфат/креатининовый (U P/Cr), кальций/креатининовый индексы (U Ca/Cr) в группах детей с ГР.

реляции), различной силы у детей с AD и AR ГР. Отмечена обратная корреляционная связь между уровнем неорганического фосфора крови и ФЭФ ($r=0,35$, $p=0,03$, чем ближе к норме уровень неорганического фосфора крови, тем ниже ФЭФ). Положительная взаимосвязь между уровнем фосфора в суточной моче и ФЭФ ($r=0,65$, $p=0,005$) у детей с AD ГР. Имеет место положительная средняя корреляционная связь между P/Cr и фосфатурией ($r=0,46$, $p=0,003$) у пациентов с X-сцепленным и AD ГР (рис. 6).

У детей с AR ГР отмечены обратные корреляционные связи: между возрастом и уровнем неорганического фосфата крови ($r=-0,34$, $p=0,026$) (рис. 7), неорганическим фосфатом крови и КРФ ($r=-0,52$, $p=0,003$), суточной экскрецией фосфатов и МКРФ ($r=-0,32$, $p=0,037$). U P/Cr ($r=-0,35$, $p=0,022$), U Ca/Cr ($r=-0,32$, $p=0,041$) индексами и возрастом.

Положительная связь получена между возрастом и МКРФ ($r=0,64$, $p=0,005$) (рис 7), КРФ и МКРФ ($r=0,57$, $p=0,00$), уровнем неорганического фосфата крови и МКРФ ($r=0,65$, $p=0,000$). Выявлена взаимосвязь между P/Cr и уровнем фосфата в суточной

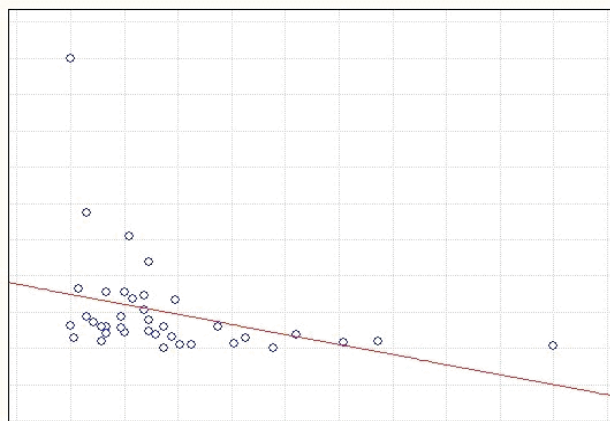


Рис. 6. Корреляционная зависимость (обратная, сильная) между уровнем неорганического фосфора крови и ФЭФ у пациентов с X-сцепленным и AD ГР.

моче ($r=0,76$, $p=0,006$ высокая, сильная), P/Cr и Ca/Cr индексами ($r=0,50$, $p=0,001$ средняя).

Оценка отношения канальцевой реабсорбции фосфатов (КРФ) к суточной экскреции фосфатов (Uph): КРФ / Uph показала высокие цифры у 20 детей, не получающих терапию фосфатами и витамином D (71,13/84,12; 69,82/44,57 соответственно) в сравнении с пациентами, находящимися на длительной терапии (отмечалось увеличение КРФ и снижение почечной потери фосфатов).

Уровни кальция сыворотки крови $2,37 \pm 0,03$ ммоль/л у 76 больных с ГР не отличаются от нормальных показателей ($p>0,05$). В группе с AR у пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией отмечается статистически достоверное снижение сывороточного кальция ($2,21 \pm 0,02$ ммоль/л) в сравнении с нормальными значениями (2,3–2,75 ммоль/л). Отмечено снижение уровня ионизированного кальция Ca^{+} у 32 пациентов ($1,09 \pm 0,03$) с нормализацией в результате терапии. Активность щелочной фосфатазы ($1149,63 \pm 76,07$ ЕД/л) в крови у 80 больных с ГР достоверно выше, чем у здоровых ($p<0,01$).

Паратиреоидный гормон в крови из 80 пациентов у 76 с ГР в группах с X-сцепленным аутосомно-доминантным, с аутосомно-рецессивным без гиперкальциурии без отклонений от нормы (соответственно $49,7 \pm 4,4$, $30,3 \pm 8,3$ и $44,5$ пг/мл; $p>0,05$); у 4 пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией снижен ($28,5 \pm 0,8$; $30,3 \pm 8,3$ и $44,5$ пг/мл соответственно).

Исследование гормонального статуса щитовидной железы (ТЗ $1,48 \pm 0,8$ нмоль/л, Т4 общий $107,67 \pm 18,1$ нмоль/л, свободный $14,8 \pm 4,9$ пмоль/л, ТТГ $2,04 \pm 0,2$ мкМЕ/мл) у 80 пациентов с ГР не выявило статистически значимых различий в сравнении с нормой ($p \geq 0,05$).

Уровень $25(OH)_2D_3$ в крови у пациентов составил: с X-сцепленным и аутосомно-доминантным ГР $92,9 \pm 24,6$ нг/мл; с гипофосфатемической

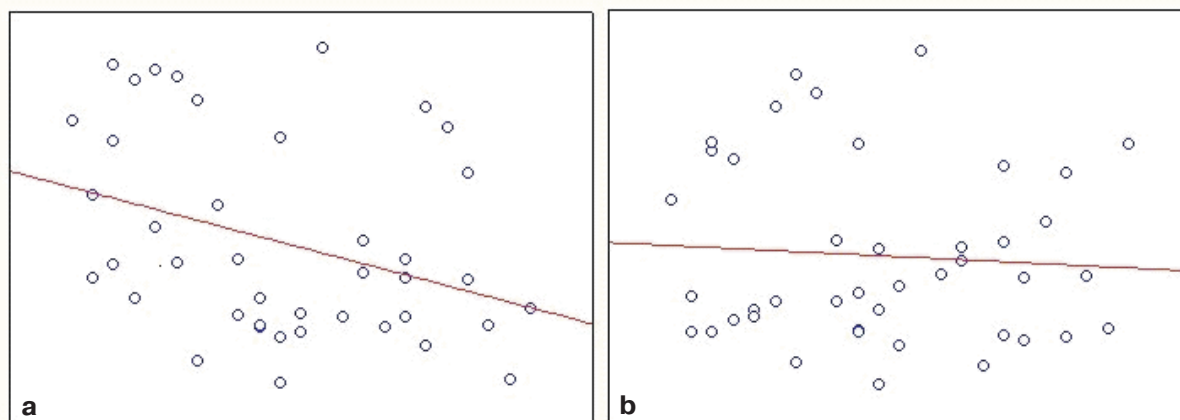


Рис. 7. Корреляционная зависимость между возрастом и уровнем неорганического фосфата крови (а), возрастом и МКРФ (б) у пациентов с АР ГР.

костной болезнью $50,1 \pm 22,3$ нг/мл; с аутосомно-рецессивным ГР без гиперкальциурии $58,68 \pm 25,7$ нг/мл; с наследственным ГР с гиперкальциурией $70,1 \pm 13,1$ нг/мл в сравнении с нормальными показателями (65 нг/мл, $p \geq 0,05$).

Параметры КОС у 80 пациентов с ГР без отклонений от нормы. Канальцевый метаболический ацидоз выявлен из 80 пациентов у 25 (31,25%) с гипофосфатемией, не получавших адекватную терапию фосфатами и метаболитами витамина D, с нормализацией КОС в результате лечения фосфатным буфером и метаболитами витамина D.

Результаты исследования функции почек у пациентов с ГР демонстрируют сохранную функцию. СКФ у 80 пациентов с ГР, рассчитанная по клиренсу эндогенного креатинина в пробе Реберга, составила в среднем $113 \pm 18,2$ мл/мин, канальцевая реабсорбция воды – $97,0 \pm 0,9\%$, достоверных различий среди пациентов с ГР аутосомно-доминантным, Х-сцепленным доминантным, гипофосфатемической костной болезнью, аутосомно-рецессивным и аутосомно-рецессивным с гиперкальциурией не установлено ($p \geq 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты обследования 80 пациентов с наследственным ГР в возрасте от 1 года до 16 лет. Среди 80 детей с ГР отмечено преобладание лиц женского пола, что согласуется с опубликованными данными [7, 26].

В соответствии с систематикой С.А. Wagner, N. Hernando и соавт. (2009) выделены ГР Х-сцепленный и аутосомно-доминантный, гипофосфатемическая костная болезнь, аутосомно-рецессивный ГР (аутосомно-рецессивная гипофосфатемия), наследственный ГР с гиперкальциурией у детей [1].

В нашем наблюдении в 4 семьях (у 4 пробандов и их больных родителей) пациентов с

гипофосфатемической болезнью костей не выявлено выраженных гипофосфатемии, фосфатурии, О-образных деформаций нижних конечностей и статико-динамических нарушений, требующих корригирующей остеотомии. Анализ родословных семей позволил предположить АД-тип наследования. Описание клинических проявлений гипофосфатемической костной болезни у детей с АД-типом наследования дано С.А. Wagner et al. [6, 14].

Наследственный ГР с гиперкальциурией у 4 из 42 детей с АР-типом наследования при отсутствии аналогичных проявлений у родителей характеризовался типичной клиникой ГР, но с гиперкальциурией и снижением уровня ПТГ в крови. На клинко-генетические особенности этого варианта ГР у детей указывают С. Bergwitz et al. (2006), А. Sharma et al. (2009), С.А. Wagner et al. (2009) [2, 4, 21].

Гипофосфатемическая костная болезнь (НБД) и наследственный ГР с гиперкальциурией (НННН) являются редкими формами, в литературе менее 100 зарегистрированных случаев [13].

Варусные деформации нижних конечностей, задержка роста у 80 пациентов с ГР сформировались с 1 года до 2 лет, реже с 2 до 3 лет, такие же данные представили М. Zivicnjak (2011), П.В. Новиков (2006) [7, 26].

Возраст детей к моменту установления диагноза ГР варьировал от 1 года до 14 лет (у 2 пациентов), в основном диагноз установлен к 5 (85%) годам. Диагноз ГР у детей с аутосомно-доминантным типом наследования ставился в раннем возрасте с учетом аналогичных изменений у родителей в дошкольном, реже в школьном возрасте – у детей с аутосомно-рецессивным ГР. Факт поздней диагностики ГР у детей отмечен и другими авторами [7, 18].

Оценка физического развития у 80 пациентов с ГР выявила низкий рост, варусную деформа-

цию нижних конечностей, диспропорциональное телосложение. Результаты демонстрируют значительное отставание в росте, больше снижен рост у мальчиков с аутосомно-рецессивным ГР в предпубертатном периоде. Масса тела у девочек в предпубертатный период повышена в отличие от мальчиков. Аналогичные результаты представлены М. Zivcunjak (2011) [7], F. Santos (2013). S.G. Reusz (1997) отмечена выраженная диспропорция конечностей и туловища у детей с Х-сцепленным ГР [34, 35].

Фосфатурия и гипофосфатемия являются основными лабораторными диагностическими признаками у пациентов с ГР. Как указывает M.G. Penido (2012), при присутствии необходимых объемов фосфата осуществляются процессы апоптоза зрелых хондроцитов в пластине роста. Без достаточного количества фосфатов хондроциты не войдут в апоптоз, образование новой кости будет заблокировано, что приводит к рахиту и задержке роста. В остальной части скелета гипофосфатемия обуславливает остеомалацию из-за недостаточного формирования гидроксиапатита [36]. Результаты сравнительной оценки гипофосфатемии, фосфатурии среди пациентов с аутосомно-доминантным, Х-сцепленным доминантным и с аутосомно-рецессивным ГР не показали статистически значимых различий.

Неорганический фосфат крови у пациентов с ГР значительно ниже, чем у здоровых детей. Получены положительные корреляции между уровнем неорганического фосфата крови и активностью щелочной фосфатазы, чем ниже уровень фосфатов в крови, тем выше активность щелочной фосфатазы.

Выявлены повышение ФЭФ у пациентов во всех возрастных группах, положительная прямая сильная корреляционная связь между суточной экскрецией фосфатов и ФЭФ у детей с АД ГР. КРФ, МКРФ у 80 больных с ГР ниже, чем нормальные показатели. Положительные корреляционные связи различной силы (сильные, средние, прямые) получены между показателями неорганического фосфата крови и МКРФ, неорганического фосфата крови и ФЭФ. Низкие показатели МКРФ, высокие ФЭФ коррелируют с гипофосфатемией что соответствует данным исследований [1, 4]. Снижение КРФ, МКРФ обусловлено первичным дефектом реабсорбции фосфата в почечных канальцах у детей с ГР.

Фосфат/креатининовый индекс (U P/Cr) статистически достоверно выше у мальчиков, чем у девочек. Оценка U P/Cr индекса в группах выявила выраженное повышение в 3 группах, в группе с

наследственным ГР с кальциурией – снижение данного показателя по сравнению с нормой. Кальций/креатининовый индекс снижается с возрастом как у больных, так и у здоровых детей, однако отмечено выраженное снижение у мальчиков в возрасте 4–16 лет. Кальций/креатининовый индекс снижен в 3 группах. Высокий U Ca/Cr индекс в группе детей AR с гиперкальциурией позволяет отнести их в группу риска с повышенной кристаллизацией и развитием нефролитиаза. Риск кристаллизации при повышении U Ca/Cr индекса прослежен С. Saez-Torres et al. (2013) [33].

Уровни циркулирующего паратиреоидного гормона в крови у пациентов с Х-сцепленным и АД ГР, с AR ГР статистически не различались в сравнении с нормальными показателями.

У пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией снижен уровень ПТГ в сравнении с нормальными показателями (С.А. Wagner, 2009; A. Sharma, 2009; Sermet-Gaudelus et al., 2001) [1, 2, 25]. Мы также выявили снижение ПТГ у детей с наследственным ГР с гиперкальциурией, что является отличительной особенностью и может использоваться в диагностике.

При оценке данных кальция сыворотки крови выявлено статистически достоверное снижение у пациентов, не получавших терапию. Как известно, уровень ПТГ повышается при гипокальциемии, при гипофосфатемии – значения в пределах нормы. Повышение уровня ПТГ в крови и нормализация уровней кальция сыворотки крови и ионизированного кальция получено в результате лечения препаратами кальция и кальцитриола, что демонстрирует исследование А.В.Мусаевой [19, 20, 26].

Уровень $25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови у пациентов с ГР не отличался от нормальных показателей.

Результаты исследования СКФ у пациентов с ГР показывают сохранную функцию. СКФ по клиренсу эндогенного креатинина у 80 пациентов с ГР не нарушена. Достоверных различий СКФ и канальцевой реабсорбции воды среди 4 групп пациентов с ГР не установлено.

По результатам КОС выявлен канальцевый метаболический ацидоз у пациентов, не получавших адекватную терапию и поэтому имевших тяжелую гипофосфатемию, с нормализацией в результате лечения фосфатным буфером и метаболитами витамина D. Развитие метаболического ацидоза при гипофосфатемии у детей с ГР мы объясняем участием фосфатов в буферной системе крови и буферной системе мочи [19]. J. Rodriguez-Soriano (2002) указал на развитие вторичного дистального ПКА I типа при Х-сцепленном ГР [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные у пациентов с ГР фосфатурия, повышение фракционной экскреции фосфатов, снижение канальцевой реабсорбции фосфатов, максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов, гипофосфатемия при отсутствии повышения в крови паратиреоидного гормона свидетельствуют о выраженных нарушениях транспорта фосфатов в проксимальных канальцах нефрона.

Рекомендуем внедрить в практику расчетные методы канальцевой реабсорбции фосфатов: КРФ, МКРФ, ФЭФ; индексы: фосфат/креатининовый (U P/Cr), кальций/креатининовый (U Ca/Cr). Расчетный метод является информативным показателем дефекта транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек, чем оценка суточной фосфатурии, позволяет более точно судить о нарушении реабсорбции фосфатов, так как учитывает их концентрацию в плазме, уровень креатинина в крови и в моче. Алгоритм диагностики ГР у детей включает: определение суточной фосфатурии, фракционной экскреции фосфатов, канальцевой реабсорбции фосфатов и максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов, суточной кальциурии, фосфат/креатининового и кальций/креатининового индекса, уровней в крови фосфата и кальция, щелочной фосфатазы, активных метаболитов 25(OH)₂D₃ и 1,25(OH)₂D₃, циркулирующего паратиреоидного гормона, КОС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wagner C.A., Nati Hernando, Ian C. Forster, Jurg Biber and Heini Murer Homeostasis Calcium and Phosphorus. *Pediatric Nephrology* 2009; 1: 205-231
2. Sharma A., Thakker R., Juppner H. Genetic Disorders of Calcium and Phosphate Homeostasis. *Pediatric Nephrology*. Springer. 2009; 1: 267-305.
3. Bianchetti M. G. and Bettinelli A. Differential Diagnosis and management of fluid, electrolyte, and acid-base disorders. In Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology* MOSBY, chapter 27; 2008; 395-431
4. Wagner C.A., N. Hernando, I.C. Forster, J. Biber, H. Murer. Genetic defects in renal phosphate handling. In Lifton RP, Gibisch GH, Somlo S, Seldin DW, eds. *Genetic diseases of the kidney* 2008; 5 (43): 715-734
5. Савенкова НД, Мусаева АВ, Левиашвили Ж.Г. Гипофосфатемический рахит, обусловленный нарушением почечной канальцевой реабсорбции фосфатов у детей. *Нефрология* 2011; 15(4): 51-58
6. Юрьева Э.А., Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С., Тубулопатии В: Игнатова М.С., ред. *Детская нефрология* Медицинское информационное агентство М., 2011; 362-370
7. Zivicnjak M., D. Schnabel, H. Billing, H. Staude, G. Filler, U. Querfeld, M. Schumacher, A. Pyper, Carmen Schroder. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. Hypophosphatemic Rickets Study Group of the «Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie» and «Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie» *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26(2): 223-231
8. Liu S, Guo R, Quarles LD. Cloning and characterization of the proximal murine PHEX promoter. *Endocrinology* 2001; 142:3987
9. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, et al. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet* 2009; 125:401
10. Yuan B, Takaiwa M, Clemens TL, et al. Aberrant PHEX function in osteoblasts and osteocytes alone underlies murine X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2008; 118:722
11. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, et al. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet* 2009; 125:401
12. Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol* 2007; 194:1
13. Rauch F, Scheinman SJ., Agus ZS., Drezen MK., Hereditary Hypophosphatemic Rickets and Tumor-induced Osteomalacia. In R H. Stems, J L. Kirkland, and AG. Hoppin *Hereditary Hypophosphatemic Rickets and Tumor-induced Osteomalacia* [Up-dated 2013 19 June Web. 06 Feb. 2014]
14. Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol* 2007; 194:1
15. Popovtzen M. Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity. In Schrier RW, ed *Renal and Electrolyte disorders*. W.Kluwer, L.W. Wilkins, 2010; 166-228
16. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001; 60:2079
17. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; 143:3179
18. Мусаева А.В., Катмнез детей и подростков с витамин D-резистентным гипофосфатемическим рахитом Автореферат диссертации к.м.н. СПб 2012; 22
19. Mucaeva A.V., Savencova N.D., Leviashvili Zh.G. Long-Term follow-up of patients from 39 families with hypophosphatemia associated with increased urine phosphorus excretion 43rd Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology 2-5 September 2009
20. Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006; 38: 1310
21. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, 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: 179- 192
22. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 2006; 78:193
23. Tieder M, Arie R, Bab I, et al. A new kindred with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: implications for correct diagnosis and treatment. *Nephron* 1992; 62:176
24. Tieder M, Modai D, Samuel R, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985; 312:611
25. Sermet-Gaudelus I., Garabedian M., Dechaux M. et al. Hereditary hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria: Report of New Kindred *Nephron*. 2001; 88: 83-86
26. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М.: Трида-Х, 2006; 194-223
27. Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Мусаева А.В., Левиашвили Ж.Г. Гипофосфатемический рахит – фосфат диабет В: Папаян А.В., Савенкова Н.Д., *Клиническая нефрология детского возраста* СПб: «Левша. Санкт-Петербург» 2008; 204- 208
28. Jagtap VS., Sarathi V., Lila AR., Bandgar T., Menon P., Shah NS., Hypophosphatemic rickets *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(2): 177–182.
29. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. *Генетика в практике педиатра: Руководство для врачей*. Феникс, СПб., 2009; 29-35

30. Chocron S, A. Madrid, M. Munoz, E. Lara, R. Vilalta, JL. Nieto, Hypophosphatemic rickets X-linked family: Treated with cinacalcet or paricalcitol *Pediatric Nephrology*. 2013; 28 (9):1894-1895
31. Assadi F., Hypophosphatemia An Evidence-based Problem-Solving Approach to Clinical Cases *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2010; 4 (3): 196
32. Slev P.R., Bunker A.M., Owen W.E., Roberts W.L., Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein *Pediatric Nephrology* 2010; 25 (9): 1707-1710
33. Saez-Torres C., Grases F., Rodrigo D., Garcia-Raja A.M., Gomez C., Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis *Pediatric Nephrology* 2013; 28 (4): 639-645
34. Santos F., Fuente R., Mejia N., Mantecon L., Gil-Pena H., Ordonez F.A., Hypophosphatemia and growth *Pediatric Nephrology*. 2013; 28 (4): 595-603
35. Reusz G.S., Miltényi G., Stubnya G., Szabó A., Horváth C., Byrd D. J., Péter F., Tulassay T. X-linked hypophosphatemia: effects of treatment with recombinant human growth hormone *Pediatric Nephrology* 1997; 11(5): 573-577
36. Penido M. G., Alon U S., Phosphate homeostasis and its role in bone health *Pediatric Nephrology* 2012; 27 (11): 2039-2048
37. Rodrigues-Soriano. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, (13): 2160-2170
38. Langlois V., Laboratory Evaluation at Different Ages In Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology* MOSBY, 2008; (2): 39-54

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 23.01.2014 г.

Принята в печать: 04.04.2014 г.