

© С.В.Папизж, З.Р.Баширова, 2018
УДК 616.71-007.151-056.7 : 616.152.41-008.61
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-88-96

С.В. Папизж, З.Р. Баширова*

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ С ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Отдел наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

S.V. Papizh, Z.R. Bashirova

HEREDITARY HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS WITH HYPERCALCIURIA (CASE REPORT)

Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys of Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией – аутомно-рецессивное заболевание, патогенетической основой которого является нарушение реабсорбции фосфора в проксимальном отделе нефрона с последующим развитием гипофосфатемии, гиперкальциурии, повышением уровня кальцитриола, снижением уровня паратиреоидного гормона, остеопорозом и костными деформациями. Заболевание относится к группе гипофосфатемических рахитов, обусловлено мутацией в гене *SLC34A3*, кодирующим натрий-фосфорный ко-транспортёр NaPi-IIc, ответственный за реабсорбцию фосфора в проксимальном отделе нефрона. В данной статье мы приводим клиническое наблюдение за ребенком с неклассическими проявлениями наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией. Непостоянный характер гипофосфатемии, нормальные значения максимального тубулярного транспорта фосфора, отсутствие повышения сывороточной концентрации кальцитриола, рахитических изменений и нарушения минеральной плотности костной ткани в течение длительного периода наблюдения не позволяли клинически идентифицировать у ребенка один из вариантов гипофосфатемического рахита. Диагноз был подтвержден благодаря результатам полного секвенирования экзона – выявлена ранее неописанная компаунд-гетерозиготная мутация с.1382G>A (p.Trp461Ter) в 13-м экзоне и с.1094-3C>T в 10-м интроне гена *SLC34A3*. Верификация диагноза позволила пересмотреть подходы к терапии: при наследственном гипофосфатемическом рахите рекомендуется использование только препаратов фосфора, а назначение препаратов витамина D противопоказано в связи с его повышенной эндогенной продукцией.

Ключевые слова: гипофосфатемический рахит, гиперкальциурия, нефрокальциноз

ABSTRACT

Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is a very rare autosomal recessive disease, pathogenic base of which is phosphorus reabsorption disorder in proximal nephron with following development of hypophosphatemia, hypercalciuria, calcitriol level increase, decrease of parathyroid hormone, osteopenia and bony deformity. This disease refers to hypophosphatemic rickets, due to mutations in the *SLC34A3* gene that encodes the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc, which is responsible for phosphorus reabsorption in the proximal nephron. In this article, we present a clinical observation for a child with atypical manifestations of hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. The clinical examination showed non constant hypophosphatemia, normal values of maximum tubular phosphate transport, absence of calcitriol serum concentrations increase, rachitic changes and bone mineral disorders during a long period of observation. It didn't allow clinically to identify one of the variants of hypophosphatemic rickets in a child. The diagnosis was confirmed by the results of complete exome sequencing which revealed previously undescribed compound heterozygous mutation c.1382G>A (p.Trp461Ter) in exon 13 and p.1094-3C>T in intron 10 of the *SLC34A3* gene. A correct diagnosis allowed us to reconsider the approaches of the treatment: in hereditary rickets recommended only phosphorus supplementation and prescription of vitamin D due to its increased endogenous production.

Keywords: hypophosphatemic rickets, hypercalciuria, nephrocalcinosis

*Папизж С.В. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская д. 2. Тел.: +7(495) 483-21-83, E-mail: papizhsveta@mail.ru

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (OMIM 241530) – ультра-редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением реабсорбции фосфора в проксимальном отделе нефрона, что приводит к гипофосфатемии, повышению уровня кальцитриола, гиперкальциурии, остеопорозу и костным деформациям.

Впервые данное заболевание было описано в 1985 году М. Tieder и соавт. у 6 представителей близкородственного бедуинского племени, у которых имели место выраженные костные деформации и гиперкальциурия [1, 2].

Распространенность наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией составляет менее 1 случая на 1 000 000 детского населения (www.orpha.net). В настоящее время в литературе описано менее 50 клинических наблюдений за пациентами с данной патологией [3]. Однако, учитывая гетерогенность клинической симптоматики, что может приводить к гиподиагностике, не исключается более высокая распространенность заболевания [4].

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией обусловлен мутацией в гене *SLC34A3* (OMIM 609826), кодирующим натрий-фосфорный ко-транспортёр NaPi-IIc, локализованный на апикальной поверхности проксимального отдела нефрона и ответственный за реабсорбцию фосфора. Ген *SLC34A3* был карти-

рован в 2006 г. С. Bergwitz и соавт. на длинном плече 9 хромосомы в положении 34.3 (9q34.3), содержит 13 экзонов [5, 6]. В настоящее время описано 38 различных мутаций (The Human Gene Mutation Database URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=SLC34A3>). У большинства пациентов выявляются гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации. Однако гетерозиготные носители мутаций в гене *SLC34A3* также могут иметь различную клиническую симптоматику, в частности гиперкальциурию, нефрокальциноз и/или уролитиаз; остеопороз и костные деформации встречаются значительно реже [3].

Патогенетической основой заболевания является нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальном канальце с развитием гипофосфатемии, которая, в свою очередь, посредством стимулирующего влияния на 1α -гидроксилазу приводит к повышенному синтезу биологически активного метаболита витамина D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Результатом являются увеличение кишечной абсорбции кальция и снижение уровня паратгормона (ПТГ). Увеличение экскреции кальция с мочой за счет сниженной ПТГ-зависимой реабсорбции кальция в дистальном отделе нефрона обуславливает развитие нефрокальциноза, уролитиаза (рис. 1) [7, 8]. Повышение сывороточного уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сочетании с гиперкальциурией является отличительной чертой наследственного гипофосфатемического рахита [9].

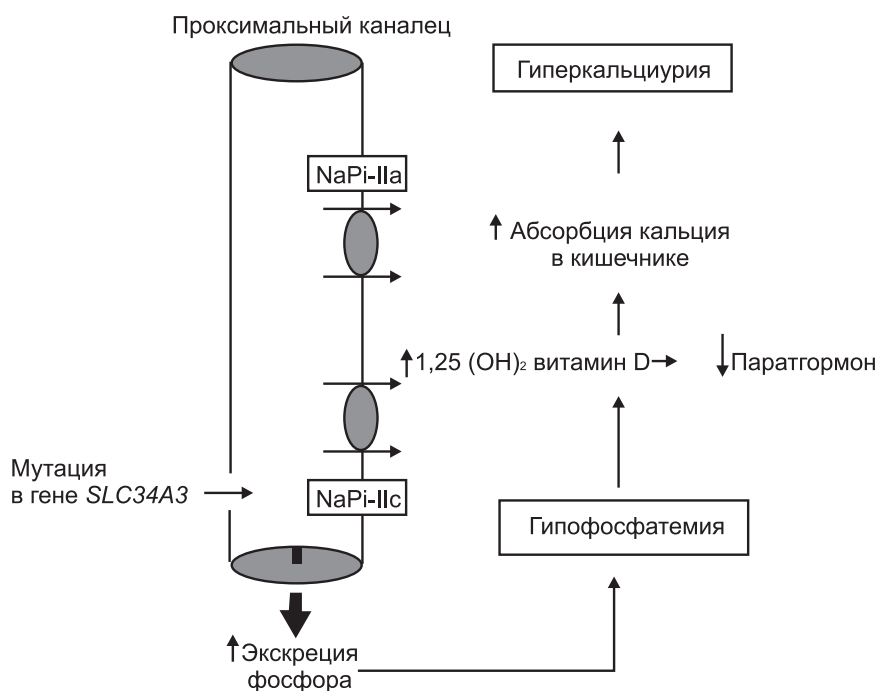


Рис. 1. Патогенез наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией [7, 8].

NaPi-IIa – натрий-фосфорный ко-транспортёр, тип IIa; NaPi-IIc – натрий-фосфорный ко-транспортёр, тип IIc, $1,25(\text{OH})_2$ витамин D – кальцитриол.

Клиническая картина заболевания характеризуется наличием различной степени выраженности костных деформаций (от полного отсутствия до значительной), низкорослости, остеопороза, болей в костях, иногда переломов конечностей, редко эпизодов почечной колики [3]. Диагностика заболевания основывается на выявлении у пациентов с гипофосфатемическим рахитом повышенной экскреции с мочой кальция (табл. 1) и УЗ-признаки нефрокальциноза и/или уролитиаза до назначения препаратов фосфора и активных метаболитов витамина D.

Результаты биохимического исследования крови демонстрируют гипофосфатемию, гиперкальциемию, которые могут носить как постоянный, так и непостоянный характер; повышение активности щелочной фосфатазы при исследовании гормонального профиля выявляется повышение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, снижение уровня ПТГ [11]. В биохимическом анализе мочи, кроме гиперкальциурии, выявляется повышение экскреции фосфора со снижением его фракционной реабсорбции. Наиболее точным показателем для оценки потерь фосфора с мочой является максимальный тубулярный транспорт фосфора – максимальная реабсорбция фосфора по отношению к скорости клубочковой фильтрации ($\text{TmP/GFR} = \text{фосфор крови} - \text{фосфор мочи} \times \text{креатинин крови/креатинин мочи}$), который имеет свои возрастные нормативы (табл. 2) [12].

По данным УЗИ почек возможно выявление различной степени нефрокальциноза (1–3 степень) и/или уролитиаз. Результаты рентгенографии или МРТ трубчатых костей, рентгеноденситометрия позволяют диагностировать степень выраженности нарушения минерализации костной ткани, что является важным терапевтическим ориентиром в дальнейшем.

Лечение наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией направлено на коррекцию уровня фосфора крови и кальция мочи, а также минеральной плотности костей. Учитывая молекулярный дефект, лежащий в основе развития данного заболевания и приводящий к независимо-му от фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) повышению экскреции фосфора с мочой, терапевтические подходы к лечению этой патологии требуют иной направленности [13]. Для лечения гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией достаточно назначения только препаратов фосфора, которые приводят к улучшению симптоматики.

Приводим клиническое наблюдение за пациентом с наследственным гипофосфатемическим

рахитом с гиперкальциурией, у которого нефрокальциноз и гиперкальциурия в течение длительного периода наблюдения были основными проявлениями заболевания. Гипофосфатемия носила непостоянный характер, а рахитические деформации и нарушение минерализации костной ткани появились только в подростковом периоде, в связи с чем верификация заболевания стала возможной только благодаря результатам полного секвенирования экзона.

Описание случая

Мальчик М.Ц., 7 лет, поступил в отделение нефрологии НИКИ педиатрии для дообследования в связи с выявленным по результатам УЗИ почек синдромом «белых пирамид». Наследственность по патологии органов мочевой системы не отягощена. Ребенок от неродственного брака, от 5-й беременности (1-я беременность – здоровый мальчик; 2–4-я беременности – мед. аборт), от 2 физиологических родов на 37-й неделе гестации, родился с нормальными массо-ростовыми показателями [масса тела 3050 г (50-й перцентиль), длина 50 см (25–50-й перцентиль)], раннее развитие в соответствии с возрастными нормами.

Таблица 1

Экскреция кальция с мочой, референсные значения [10]

Возраст	Референсные значения	
	ммоль/ммоль креатинина	мг/мг креатинина
<6 мес	< 2,42	<0,81
7–12 мес	0,09 – 2,2	
1–2 года	0,07 – 1,5	<0,53
2–3 года	0,06 – 1,4	
3–5 лет	0,05 – 1,1	<0,39
5–7 лет	0,04 – 0,8	<0,28
>7 лет	0,04 – 0,7	<0,21

Таблица 2

Максимальный тубулярный транспорт фосфора, референсные значения

Возраст	Пол	Референсные значения	
		мг/дл	ммоль/л
Новорожденные	м/д	3,6 – 8,6	1,43 – 3,43
3 мес	м/д	3,7 – 8,25	1,48 – 3,30
6 мес	м/д	2,9 – 6,5	1,15 – 2,60
2–15 лет	м/д	2,9 – 6,5	1,15 – 2,44
25–35 лет	мужчины	2,5 – 3,4	1,00 – 1,35
25–35 лет	женщины	2,4 – 3,6	0,96 – 1,44
45–55 лет	мужчины	2,2 – 3,4	0,90 – 1,35
45–55 лет	женщины	2,2 – 3,6	0,88 – 1,42
65–75 лет	мужчины/женщины	2,0 – 3,4	0,80 – 1,35

Примечание: м – мальчики, д – девочки.

При плановом диспансерном обследовании с проведением УЗИ почек в возрасте 6 лет впервые был выявлен симптом «белых пирамид», в биохимическом анализе крови – гиперкальциемия до 2,68 ммоль/л, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) до 821 Ед/л, уровень неорганического фосфата в пределах нормы (1,5 ммоль/л); в биохимическом анализе мочи повышение экскреции кальция ($\text{Ca/Cr} = 1,4$ ммоль/ммоль при норме менее 0,7); мочевого синдрома не было.

При первичном обследовании мальчика в НИКИ педиатрии в возрасте 7 лет: физическое развитие среднее гармоничное (50–75% по росту, 50% по массе), костных деформаций не было, тонус всех групп мышц в норме, полидипсии/полиурии не отмечалось (1566 мл/м²/сут). В биохимическом анализе крови имели место непостоянная гиперкальциемия (общий кальций 2,4–2,75 ммоль/л), непостоянная гипофосфатемия (неорганический фосфат 1,16–1,91 ммоль/л), повышение активности ЩФ (840–1118 Ед/л), экскреторная функция почек была сохранна (рСКФ 115 мл/мин/1,73 м²). Нарушений параметров белкового, липидного и углеводного обмена в крови у ребенка не наблюдалось. Кислотно-основное состояние и электролиты крови были в пределах нормы (рН 7,42, ВЕ 2,7, HCO_3^- 22,2 ммоль/л, калий 4,3 ммоль/л, ионизированный кальций 1,14 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л). При исследовании гормонального профиля было выявлено снижение уровня ПТГ (3,2 при норме 16–62 пг/мл), гормоны щитовидной железы в норме (ТТГ 2,4 мкМЕ/мл), уровень 1,25(ОН)₂D на верхней границе нормы (0,021 при норме 0,015–0,021 мкг/мл). Мочевого синдрома не наблюдалось, низкомолекулярной протеинурии выявлено не было (β_2 -микроглобулин 105 при норме до 300 нг/мл). В биохимическом анализе мочи были выявлены гиперкальциурия ($\text{Ca/Cr} = 0,86$ ммоль/ммоль), гиперфосфатурия ($\text{P/Cr} = 3,94$ при норме 1,2–3,6 ммоль/ммоль) при нормальном значении максимального тубулярного транспорта фосфора ($\text{TmP/GFR} = 1,17$ при норме 1,15–2,44 ммоль/л). При УЗИ: почки не увеличены в размерах, отмечены диффузные изменения паренхимы в виде утолщения, повышения эхогенности пирамидок с единичными гиперэхогенными включениями, размерами 0,14–0,25 см без акустической тени, что было расценено как медулярный нефрокальциноз 2 степени. По данными рентгенографии кистей и голени костный возраст соответствовал паспортному, признаков остеопороза выявлено не было (индекс Барнета–Нордена 43% при норме не менее 43%, индекс Бернарда–Лавала

0,49 при норме 0,48±0,09). Ребенок был осмотрен окулистом – патологии не выявлено.

Учитывая то, что ведущими клиническими симптомами были гиперкальциурия и медулярный нефрокальциноз, а гиперкальциемия и гипофосфатемия носили непостоянный характер, фосфатурия была незначительной при нормальном значении максимального тубулярного транспорта фосфора, состояние было расценено как идиопатическая гиперкальциурия. К терапии с целью коррекции гиперкальциурии был подключен гипотиазид в дозе 0,56 мг/кг/сут, на фоне чего удалось купировать гиперкальциурию ($\text{Ca/Cr} = 0,53$ ммоль/ммоль) без повышения уровня кальция в крови (Ca общий 2,47 ммоль/л).

Для исключения семейного характера патологии были обследованы родители и старший sibс. По результатам обследования у матери ребенка была выявлена непостоянная гипофосфатемия (до 0,68 ммоль/л), суточная экскреция кальция и фосфора были в пределах нормы ($\text{Ca/Cr} = 0,68$, $\text{P/Cr} = 2,31$); у отца и старшего sibса кальций-фосфорных нарушений в биохимических анализах крови и мочи выявлено не было. По данным УЗИ почек у родителей и старшего sibса признаков нефрокальциноза и уролитиаза не наблюдалось.

В динамике наблюдения транзиторная гипофосфатемия (до 1,19 ммоль/л) у ребенка сохранялась в течение первых 2 лет наблюдения, в дальнейшем уровень сывороточного фосфора нормализовался без пероральной дотации фосфатов (рис. 2).

Уровень кальция в крови сохранялся в пределах референсных значений, активность ЩФ была стабильно повышена (983–1423 при норме до 644 Ед/л), уровень ПТГ был снижен на протяжении всего периода наблюдения (8–12 при норме 16–60 нг/мл). В динамике наблюдения по мере роста ребенка наблюдалось появление транзиторной гиперкальциурии, что требовало повышения дозы гипотиазида (с 0,56 до 1,1 мг/кг/сут) с достижением нормализации суточной экскреции кальция. Сохранялось торпидное повышение суточной экскреции фосфора с мочой ($\text{P/Cr} = 4,7$ –5,5 ммоль/ммоль) при нормальном уровне максимальной реабсорбции фосфатов по отношению к СКФ ($\text{TmP/GFR} = 1,17$ –1,23 при норме 1,15–2,44 ммоль/л).

Через 3 года с момента начала наблюдения в возрасте 10 лет у ребенка впервые, по данным рентгеноденситометрии, была выявлена остеопения поясничного отдела позвоночника (L_{1-4}) (Z score –1,1). Диффузного снижения минеральной

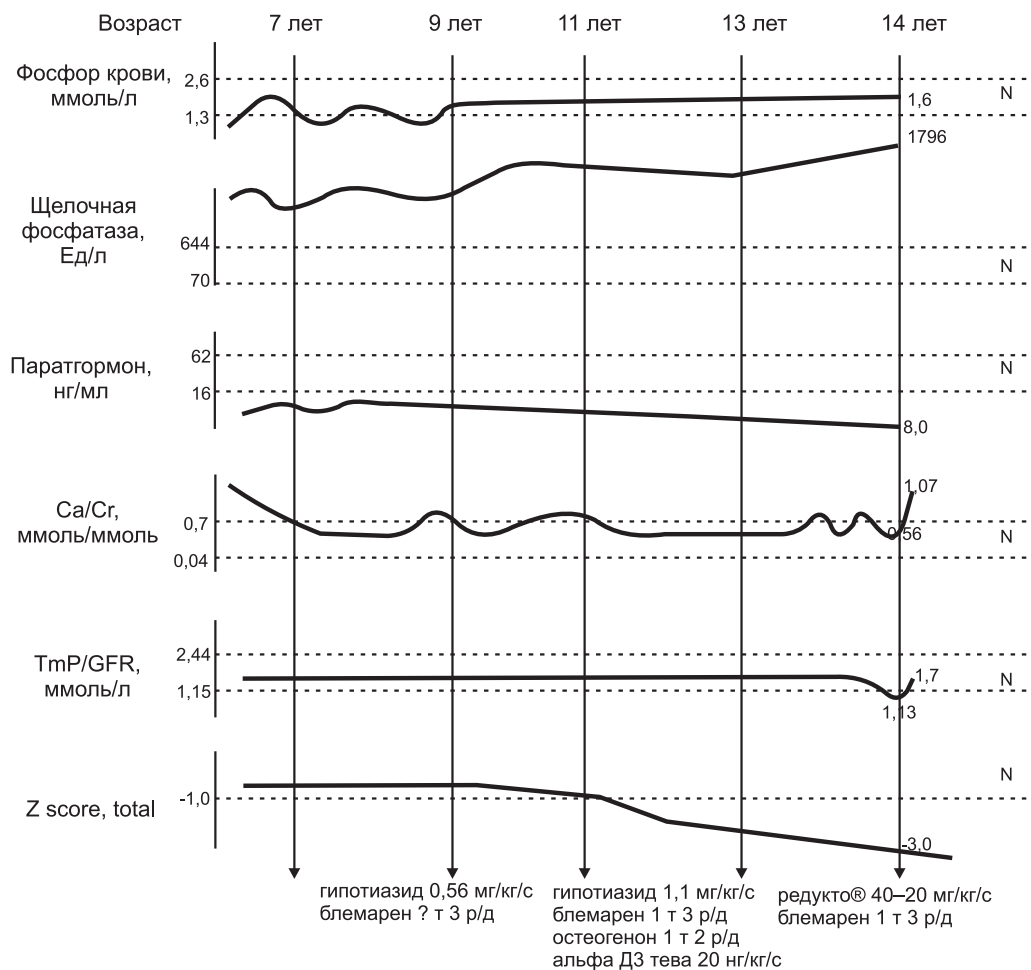


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей на фоне проводимой терапии у ребенка с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией.

N – норма, Ca/Cr – экскреция кальция с мочой по отношению к креатинину мочи, TmP/GFR – максимальная реабсорбция фосфора по отношению к скорости клубочковой фильтрации.

плотности костной ткани выявлено не было (Z score –0,7), при этом по результатам рентгенографии кистей и голеней имели место признаки остеопороза со снижением индекса Барнета–Нордена до 35% (при норме не менее 43%), и индекса Бернарда–Лавалья до 0,33 (при норме $0,48 \pm 0,09$).

В возрасте 12 лет (через 5 лет от начала наблюдения) впервые была выявлена вальгусная деформация нижних конечностей, сколиоз грудного отдела позвоночника с вторичным укорочением правой ноги, появление системной остеопении по данным рентгеноденситометрии (Z score –1,8). По данным УЗИ почек сохранялся медулярный нефрокальциноз 2 степени без видимой отрицательной динамики. Ребенок продолжал получать терапию гипотиазидом в дозе 1,1 мг/кг/сут, с антикристаллообразующей целью был подключен «Блемарен» с поддержанием pH мочи 6,8–7,2, с целью коррекции метаболизма костной ткани рекомендован был прием остеогенона и небольших доз витамина D («Альфа D₃ Тева», 20 нг/кг/сут).

В возрасте 13 лет ребенку было проведено полное секвенирование экзома, по результатам которого были выявлены две не описанные ранее гетерозиготные мутации в 13-м экзоне с.1382G>A (p.Trp461Ter) и 10-м интроне с.1094-3C>T, которые являются *вероятно патогенными* на основании программы *предсказания* патогенности вариантов *in silico* «Polyphen2» («PolyPhen2-HDIV», «PolyPhen2-HVAR»). Выявленные мутации были валидированы секвенированием по Сенгеру.

Учитывая данные клинико-лабораторного и инструментального обследования в течение длительного периода наблюдения, а также результаты полного секвенирования экзома у ребенка, был диагностирован наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, что потребовало пересмотра терапевтических подходов к лечению данного пациента. К терапии был подключен препарат фосфора – «Редукто» в дозе 40 мг/кг/сут, продолжена терапия «Блемареном». От назначения активных метаболитов витамина D

решено было воздержаться, учитывая патогенетические особенности заболевания. Рекомендации по лечению препаратами фосфора родителями выполнялись в неполном объеме, доза препарата через 2 мес терапии была снижена до 20 мг/кг/сут, которую ребенок получал в течение 1 года.

Через 1 год от начала пероральной дотации половинной дозы фосфатов значимого клинического эффекта достигнуто не было – сохранялись костные изменения в виде груднопоясничного сколиоза, вальгусной деформации нижних конечностей, имело место нарастание активности ЩФ (до 1796 Ед/л), уровень неорганического фосфата крови был в пределах нормы (1,3–1,41 ммоль/л), экскреторная функция почек сохранна (рСКФ 133,4 мл/мин/1,73 м²). Уровень ПТГ был снижен (8,0 нг/мл). По данным биохимического анализа мочи, имела место непостоянная гиперкальциурия ($\text{Ca/Cr}=0,53\text{--}1,23$ ммоль/ммоль), впервые было выявлено снижение максимальной реабсорбции фосфора по отношению к СКФ ($\text{TmP/GFR}=1,13$ ммоль/л). УЗИ почек – сохранялся нефрокальциноз 2 степени без отрицательной динамики по сравнению с результатами предыдущих исследований. При этом результаты рентгеноденситометрии демонстрировали отрицательную динамику в виде появления системного остеопороза (Z score $-3,0$) без признаков прогрессирующего снижения индексов Барнета–Нордена (38% при норме не менее 43%) и Бернарда–Лавалья (0,4 при норме $0,48\pm 0,09$) по данным рентгенографии кистей и голеней. Доза препарата фосфора «Редукто» была увеличена до 40 мг/кг/сут, что в краткосрочный период (еще на момент стационарного обследования) привело к купированию гиперкальциурии ($\text{Ca/Cr}=0,43\text{--}0,5$ ммоль/ммоль), а эффективность в отношении минерализации костной ткани будет оценена при дальнейшем катамнестическом наблюдении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущими клиническими симптомами у ребенка при поступлении были двусторонний медуллярный нефрокальциноз и гиперкальциурия, непостоянная умеренная гиперкальциемия. На первом этапе нами были исключены заболевания, протекающие с данной клинической симптоматикой и нарушением кислотно-основного состояния (КОС): синдром Бартера 1–5 типа, синдром Гительмана, почечный тубулярный ацидоз 1–3 типа, так как у нашего пациента КОС и электролиты крови были в пределах нормы.

Отсутствие фенотипических особенностей (лицо «эльфа»), нормальные темпы физического

и психомоторного развития, а также отсутствие врожденных пороков сердца по результатам ЭХО-КГ позволили нам исключить *синдром Вильямса*.

Умеренная непостоянная гиперкальциемия в сочетании с гиперкальциурией и сниженным уровнем ПТГ в сыворотке крови, а также отсутствие подобных изменений в семье позволили нам исключить такие заболевания, как *семейную гиперкальциемию с гипокальциурией, семейный изолированный гиперпаратиреозидизм*.

Учитывая то, что уровень магния крови и его фракционная экскреция с мочой у нашего пациента были в пределах референсных значений, а заболевание носило не прогрессирующий характер (стабильная рСКФ в течение 7-летнего периода наблюдения) позволили нам исключить *семейную ренальную гипомagneзиемию с гиперкальциурией и нефрокальцинозом*.

Отсутствие низкомолекулярной протеинурии (β_2 -микроглобулим мочи был в пределах нормы), глазных аномалий, клинико-лабораторных данных за синдром Фанкони, который включает в себя кроме гиперкальциурии и гипофосфатемии, имевших место у нашего ребенка, еще и полиурию/полидипсию, глюкозурию, аминоацидурию, позволило нам исключить широкую группу заболеваний, протекающих с синдромом Фанкони (*болезнь Дента, 1–2-й тип; синдром Лоу; нефропатический цистиноз; тирозинемия; галактоземия; синдром Фанкони–Биккеля; болезнь Вильсона–Коновалова и др.*).

Сочетание медуллярного нефрокальциноза, гиперкальциурии с гипофосфатемией, гиперфосфатурией, остеопорозом и костными деформациями, появившимися в более поздние сроки от начала наблюдения, требовали широкого дифференциально-диагностического поиска среди заболеваний, объединенных в группу гипофосфатемического рахита, таких как *X-сцепленный гипофосфатемический рахит* (OMIM 307800), обусловленный мутацией в гене *PHEX*; *аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит* (OMIM 193100) с мутацией в гене, кодирующем *FGF23*; *аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит тип 1* (OMIM 241520) и *тип 2* (OMIM 613312), мутации в генах *DMP1* и *ENPP1* соответственно; *гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреозидизмом* (OMIM 612089) с мутацией в гене *α -Klotho*, наследственный *гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией* (OMIM 241530) с мутацией в гене *SLC34A3* и *гипофосфатемия с нефрокальцинозом/остеопорозом* (OMIM 612286), мутация в гене *SLC34A1* (табл. 3).

Наличие гиперкальциурии и нефрокальциноза до назначения препаратов фосфора и высоких доз активных метаболитов витамина D в этой группе заболеваний характерно только для наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией и гипофосфатемии с нефрокальцинозом/остеопорозом и не характерно для других заболеваний этой группы, что позволило нам ограничить наш дифференциально-диагностический круг на этих двух заболеваниях [13]. Гипофосфатемия с нефрокальцинозом/остеопорозом и наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией клинически протекают идентично, однако обусловлены мутациями в разных натрий-фосфорных ко-транспортерах [NaPi-IIa (*SLC34A1*) и NaPi-IIc (*SLC34A3*) соответственно], которые экспрессируются на апикальной поверхности проксимальных канальцев почек и участвуют в реабсорбции более чем 70% профильтрованного фосфата [5, 15]. Кроме того, большинство заболеваний из группы гипофосфатемического рахита относятся к группе так называемых FGF-23-зависимых рахитов, при которых повышение FGF-23 играет непосредственную роль в патогенезе заболеваний [13]. При наследственном гипофосфатемическом рахите с гиперкальциурией и гипофосфатемии с нефрокальцинозом/остеопорозом уровень FGF-23 остается нормальным и не участвует в патогенетических механизмах реализации заболевания [13]. Определение сыровоточного уровня FGF-23 у нашего ребенка позволило бы на начальном этапе сузить дифференциальный поиск. Однако провести это исследование нам не удалось в связи с отсутствием лабораторных возможностей (нет лабораторий, в которых бы прово-

дилось данное исследование). Подтвердить диагноз у мальчика удалось только благодаря результатам полного секвенирования экзона: выявленная ранее неописанная компаунд-гетерозиготная мутация в гене *SLC34A3* [с.1382G>A (p.Trp461Ter) и с.1094-3C>T] позволила подтвердить у ребенка наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией.

Родителям ребенка не проводилось молекулярно-генетическое исследование для выявления у них мутаций в гене *SLC34A3*, которые были выявлены у нашего пациента, однако, учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания и выявление у матери ребенка непостоянной гипофосфатемии, предполагается, что родители являются гетерозиготными носителями данных мутаций. По результатам наиболее крупного исследования, включавшего в себя 133 члена 27 семей с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией, было выявлено, что у гетерозиготных носителей мутации в гене *SLC34A3* (45,9% случаев, n=61) с высокой частотой выявлялась различная клиническая симптоматика, в частности, гиперкальциурия, гипофосфатемия, нефрокальциноз и/или уролитиаз [3].

Особенностью течения заболевания у нашего пациента были непостоянный характер гипофосфатемии, нормальные значения максимального тубулярного транспорта фосфора, отсутствие рахитических изменений и нарушения минеральной плотности костной ткани в течение длительного периода наблюдения, что не позволило предполагать у ребенка один из вариантов гипофосфатемического рахита. Кроме того, уровень кальци-

Таблица 3

Типы гипофосфатемического рахита – биохимические и гормональные характеристики, модификация R. Areses-Trapote [14]

Гипофосфатемический рахит	Ген	↓р крови	↑ЩФ	↑FGF23	↓TmP/GFR	1,25 (OH) ₂ D	ПТГ	↑Ca/Cr
Х-сцепленный	PHEX	+	+	+	+	N/↓	N/↑	-
Аутосомно-доминантный	FGF23	+	+	+	+	N/↓	N/↑	-
Аутосомно-рецессивный, тип 1–2	DHP1 ENPP1	+	+	+	+	N/↓	N/↑	-
Гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреозом	KLOTHO	+	+	+	+	N/↓	↑↑↑	-
Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией	SLC34A3	+	+	-	+	↑	↓	+
Гипофосфатемия с нефрокальцинозом/остеопорозом	SLC34A1	+	+	-	+	↑	↓	+
Болезнь Дента	CLCN5	+	+	+	+	N/↓	N/↑	+
Синдром Лоу	OCRL	+	+	+	+	N/↓	N/↑	+

Примечание. P – фосфор, ЩФ – щелочная фосфатаза, FGF-23 – фактор роста фибробластов-23, TmP/GFR – максимальная реабсорбция фосфатов по отношению к скорости клубочковой фильтрации, 1,25 (OH)₂ витамин D – кальцитриол, Ca/Cr – экскреция кальция к креатинину мочи.

триола был на верхней границе нормы, что также затруднило диагностику и позволило нам на этапе выявления остеопении назначить терапию активными метаболитами витамина D. Имеющиеся в литературе клинические описания также демонстрируют вариабельность клинической симптоматики даже у членов одной семьи [3, 8, 16, 17].

Ранняя диагностика наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией необходима для своевременного назначения терапии, которая принципиально отличается от терапии, назначаемой при FGF-23-зависимых формах гипофосфатемического рахита [13, 18]. Если для лечения FGF-23-зависимых рахитов назначаются препараты фосфора в сочетании с высокими дозами активных метаболитов витамина D, то для лечения гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией рекомендуется использование только препаратов фосфора в дозе 30–40 мг/кг/сут, а назначение препаратов витамина D противопоказано в связи с его повышенной эндогенной продукцией.

Изолированная терапия препаратами фосфора у пациентов с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией повышает уровень фосфора крови и, как правило, успешно справляется с повышением минерализации костной ткани. Нормализация сывороточного фосфора с последующей нормализацией кальцитриола способствует купированию абсорбтивной гиперкальциурии и, в отдаленном периоде, может способствовать снижению степени выраженности нефрокальциноза [1, 2].

Учитывая изолированную терапию препаратами фосфора, у пациентов с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией следует опасаться развития вторичного и третичного гиперпаратиреоза по аналогии с пациентами с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом, если они получают изолированную терапию препаратами фосфора [18]. Тем не менее, предполагается, что у пациентов с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией прерывистое повышение уровня фосфора крови на терапии препаратами фосфора в сочетании с эндогенно повышенным уровнем кальцитриола предотвращает повышение уровня ПТГ [9]. Однако в настоящее время нет долгосрочных данных о результатах изолированной терапии препаратами фосфора у пациентов с данной патологией, их влияния на функцию паращитовидных желез, риск развития и прогрессирования нефрокальциноза и/или уролитиаза, коррекцию остеопороза [19].

У нашего пациента на терапии гипотиазидом, которая проводилась до верификации диагноза, отмечалось прогрессирование заболевания в виде появления костных деформаций и системного остеопороза. Оценить эффект от изолированной терапии препаратами фосфора, которую ребенок начал получать после изучения результатов молекулярно-генетического исследования, в настоящее время не представляется возможным, учитывая прием низких доз препарата и короткий период наблюдения.

Прогноз течения заболевания у больных с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией в полной мере зависит от сроков диагностики заболевания и назначения препаратов фосфора. В случае коррекции гипофосфатемии, гиперкальциурии и остеопороза прогноз можно считать благоприятным. При сохранении перечисленной выше симптоматики значительно возрастает вероятность прогрессирования заболевания как за счет усугубления степени выраженности нефрокальциноза и, как следствие, снижения фильтрационной функции почек, так и за счет прогрессирования костных изменений, ведущих к инвалидизации этой группы пациентов.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики редкой формы гипофосфатемического рахита и необходимость ранней диагностики заболевания с проведением молекулярно-генетического исследования для своевременного назначения терапии, предупреждения ятрогенных осложнений и улучшения прогноза заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tieder M, Modai D, Samuel R et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985; 312: 611–617 doi:10.1056/NEJM198503073121003
2. Tieder M, Modai D, Shaked U. et al. «Idiopathic» hypercalciuria and hereditary hypophosphatemic rickets. Two phenotypical expressions of a common genetic defect. *N Engl J Med* 1987; 316: 125–129 doi:10.1056/NEJM198701153160302
3. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M et al. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. *Am Soc Nephrol* 2014; 25(10): 2366–2375 doi: 10.1681/ASN.2013101085
4. Papizh S, Prikhodina L, Vladimirova T et al. Clinical and genetic heterogeneity of early-onset nephrocalcinosis in children. *Ped Nephrol* 2017; 32: 1758 doi: 10.1007/s00467-017-3753-x
5. 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 NaP-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006; 78(2): 179–192 doi: 10.1086/499409
6. Negri AL. Hereditary hypophosphatemic rickets: New genes in the bone-kidney axis. *Nephrology* 2007; 12: 317–320 doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00824.x

7. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguiberry G. et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis-identification of a novel SLC34A3/NaPi-IIc mutation. *Am J Med Genet* 2011; 155A: 626–633 doi: 10.1002/ajmg.a.33832
8. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/Type IIc sodium-phosphate cotransporter: Presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4433–4438 doi: 10.1210/jc.2009-1535
9. Yu Y, Sanderson SR, Reyes M et al. Novel NaPi-IIc mutations causing HHRH and idiopathic hypercalciuria in several unrelated families: long-term follow-up in one kindred. *Bone* 2012; 50(5): 1100–1106 doi: 10.1016/j.bone.2012.02.015
10. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011; 80(12): 1278–1291 doi: 10.1038/ki.2011.336
11. Miyamoto K, Segawa H, Ito M, Kuwahata M. Physiological regulation of renal sodium-dependent phosphate cotransporters. *Jpn J Physiol* 2004; 54: 93–102 doi: 10.2170/jjphysiol.54.93
12. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 201–206 doi: 10.1177/000456329803500203
13. Pettifor JM, Thandrayen K. Hypophosphatemic Rickets: Unraveling the Role of FGF23. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 297–306 doi: 10.1007/s00223-012-9651-0
14. Areses-Trapote R, López-García JA, Ubetagoyena-Arrieta M. et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a case report. *Nefrologia* 2012; 32(4): 529–534 doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Apr.11321.
15. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A et al. Growth-related renal type II Na/P_i cotransporter. *J Biol Chem* 2002; 277: 19665–19672 doi: 10.1074/jbc.M200943200
16. Mejia-Gaviria N, Gil-Peña H, Coto E et al. Genetic and clinical peculiarities in a new family with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a case report. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 1 doi: 10.1186/1750-1172
17. Kremke B, Bergwitz C, Ahrens W et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/NaPi-IIc can be masked by vitamin D deficiency and can be associated with renal calcifications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 49–56 doi: 10.1055/s-2008-1076716
18. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1381–1388. doi: 10.1002/jbmr.340
19. Li Y, Caballero D, Ponsetto J et al. Response of *Npt2a* knockout mice to dietary calcium and phosphorus. *PLoS One* 2017; 12(4): e0176232 doi: 10.1371/journal.pone.0176232

Сведения об авторах:

Папиз Светлана Валентиновна, канд. мед. наук
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, старший научный сотрудник. Тел.: +7(495) 483-21-83, E-mail: papijsveta@mail.ru
Svetlana V. Papizh MD, PhD
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832183, E-mail: papijsveta@mail.ru

Баширова Зилия Рамилевна
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, научный сотрудник. Тел.: +7(495) 483-21-83, E-mail: bashirova@pedklin.ru
Zilya R. Bashirova MD
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832183, E-mail: bashirova@pedklin.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.12.2017
Принята в печать: 01.02.2018
Article received: 20.12.2017
Accepted for publication: 01.02.2018