

© Н.Д.Савенкова, А.В.Мусаева, Ж.Г.Левиашвили, 2011
УДК 616.71-007.151-053.32-02:616.612

Н.Д. Савенкова¹, А.В. Мусаева¹, Ж.Г. Левиашвили¹

ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ НАРУШЕНИЕМ ПОЧЕЧНОЙ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ ФОСФАТОВ У ДЕТЕЙ

N.D. Savenkova, A.V. Musaeva, G.G. Leviashvili

HYPOPHOSPHATHEMIC RICKETS ASSOCIATED WITH RENAL TUBULAR PHOSPHATE REABSORPTION

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

Данный обзор обобщает современные представления о генетике, механизмах развития, клинике, диагностике и лечении гипофосфатемического рахита, обусловленного нарушением почечной канальцевой реабсорбции фосфатов у детей.

Ключевые слова: гипофосфатемический рахит, почечная канальцевая реабсорбция фосфатов, дети.

ADSTRACT

This review is a conclusion of up-to-date conceptions about genetics, development mechanisms, clinical picture, diagnostics and treatment of hypophosphathemic rickets determined by renal tubular phosphate reabsorption impairment.

Key words: hypophosphathemic rickets, renal tubular phosphate reabsorption children.

Актуальность

Гипофосфатемический рахит с фосфатурией (фосфат диабет) у детей является общей клинической проблемой педиатрической нефрологии и ортопедии. Актуальность проблемы гипофосфатемического рахита у детей обусловлена наследственным нарушением транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек, приводящим к фосфатурии, гипофосфатемии и рахиту, необходимостью пожизненной терапии, неспособностью существующих в настоящее время методов консервативного и оперативного лечения устранить клинические проявления тубулопатии и костные деформации.

Фосфатный гомеостаз

Одной из важных физиологических функций почек является поддержание фосфатного гомеостаза [1–5]. В плазме крови фосфаты представлены в виде свободных ионов (около 84–85%), связанных с белками (10%), в комплексе с кальцием, магнием, натрием (1%) [4]. При pH 7,4 в плазме крови 80% фосфатов существует в форме HPO_4^{2-} , 20% – в форме $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ [1–4]. При нормальном уровне скорости клубочковой фильтрации 125 мл/мин через клубочковый фильтр фильтруется 90% фосфатов, реабсорбируется более 80%

фосфатов в проксимальном канальце почек [1–5]. В организме взрослого человека с массой тела 70 кг содержится 10 г/кг неорганического фосфата, из них 85% в костях, 14% в мускулатуре и 1% в экстрацеллюлярной жидкости [4].

Выделяют 3 группы гормонов, регулирующих фосфатный гомеостаз [4].

Три группы гормонов, регулирующих фосфатный гомеостаз

- Кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; 1,25 дегидрооксистероид витамин D) стимулирует интестинальную абсорбцию фосфатов.

- Паратиреоидный гормон (ПТГ) – подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата и является причиной фосфатурии.

- «Phosphatonins» – фосфатурические факторы, помимо паратгормона, такие как фактор роста фибробластов-23, frizzled-related protein-4, фосфолипидопептид экстрацеллюлярного матрикса.

Главными гормональными регуляторами почечного-канальцевого транспорта фосфатов считают паратиреоидный гормон и витамин D_3 [1–6].

Влияние паратиреоидного гормона. Изменения уровня фосфатов в плазме вовлечены в регулирование секреции ПТГ [3, 5]. Существует прямая связь между уровнем сывороточного фосфата и скоростью секреции ПТГ: высокий уровень фосфатов сыворотки способствует увеличению, а

Савенкова Н.Д. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, ГОУ ВПО СПбГПМА.Тел/факс: (812) 542-91-08; E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

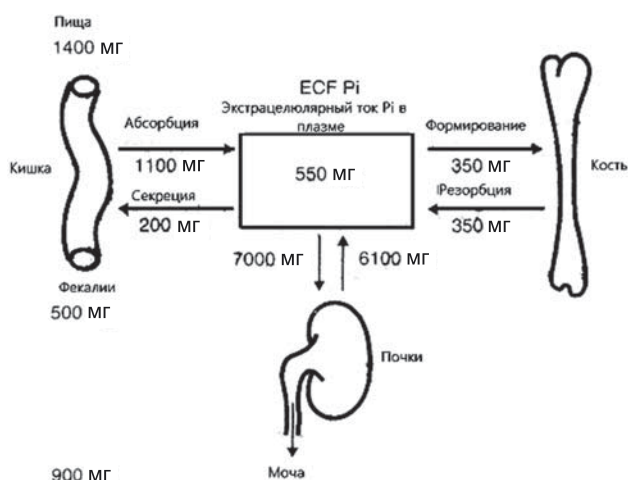


Рис. 1. Обмен фосфора в норме в организме взрослого человека при нулевом фосфорном балансе (по А. Portale [3]).

низкий уровень – снижению синтеза и секреции ПТГ [2–5]. ПТГ подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата и регулирует канальцевый транспорт бикарбоната и магния.

Сывороточная концентрация кальция поддерживается в очень узком диапазоне за счет механизма отрицательной обратной связи. Кальций сыворотки крови является важным физиологическим фактором, определяющим скорость секреции ПТГ. Понижение внеклеточной концентрации кальция приводит к повышению синтеза и секреции ПТГ. ПТГ стимулирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из $25(\text{OH})\text{D}_3$ в проксимальных извитых канальцах почек [3–5]. Как известно $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ усиливает абсорбцию кальция в кишечнике. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах и тем самым снижает экскрецию кальция с мочой. Повышение Са в крови подавляет секрецию ПТГ клетками паращитовидных желез [1–5].

Активная форма метаболита витамина D. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриол образуется в почечных проксимальных канальцах из $25(\text{OH})\text{D}$ -кальцидиола в результате L-гидроксилирования. Активность фермента 1-альфа-гидроксилазы регулируется уровнями паратиреоидного гормона, фосфатов, кальцитонина плазмы и другими факторами [3–6]. Основные эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриола состоят в повышении всасывания кальция и фосфора в тонкой кишке, торможении секреции паратиреоидного гормона, усилении реабсорбции кальция и фосфора в почечных канальцах, ускорении минерализации костей [3–6]. Интестинальная абсорбция фосфатов регулируется кальцитриолом – $(1,25(\text{OH})_2\text{D}_3)$ и количеством фосфатов в пищевом рационе [3–6].

Кальцитонин – синтезируется в парафолликулярных С-клетках щитовидной железы. Секреция кальцитонина усиливается при повышении концентрации кальция в крови и регулируется гастроэнтеропанкреатическими гормонами и гастрином [3–5]. Кальцитонин является антагонистом паратиреоидного гормона. Кальцитонин тормозит резорбцию костной ткани, снижая активность остеокластов. Кальцитонин усиливает экскрецию кальция с мочой, подавляя почечную канальцевую реабсорбцию, тормозит всасывание кальция в тонкой кишке [3–6].

Три органа (почки, кости, кишечник) принимают участие в поддержании фосфатного гомеостаза [1–7]. Обмен фосфора представлен на рис. 1 по А. Portale (2009) [3].

Фосфатурические факторы. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) представляет собой протеин с молекулярной массой 26 кДа, воздействует на клетку через специфические рецепторы (FGFRs). Фактор роста фибробластов (FGF-23) – гормон, влияющий на транспорт фосфатов в почках посредством ингибирования NaPi-IIa и NaPi-IIc типов котранспортеров [3, 5, 6, 8]. FGF-23 уменьшает экспрессию интестинального котранспортера NaPi-IIb [6, 8]. FGF-23 оказывает фосфатурический эффект, стимулирует секрецию паратгормона, тормозит 1-альфа-гидроксилазную активность, приводя к снижению почечного синтеза кальцитриола и его уровня в сыворотке крови [3, 5, 6, 8].

Ген FGF-23 картирован на хромосоме 12p13.3 [6, 8]. Аутосомно-доминантные формы гипофосфатемического рахита связаны с мутациями в гене FGF-23, картированного на хромосоме 12p13.3 [6, 8].

Натрий-фосфатные котранспортеры. Известны 3 типа натрий-фосфатных котранспортеров Na/Pi-I , Na/Pi-II , Na/Pi-III . Из них Na/Pi-I и Na/Pi-II -типы котранспортеров экспрессируются преимущественно в почках на щеточной каемке клеток проксимальных канальцев [3, 5, 6, 9–11]. Апикальные натрий-зависимые котранспортеры (Na/Pi-II , Na/Pi-IIa и Na/Pi-IIc , Na/Pi-III) обуславливают транспорт Pi через апикальную мембрану клеток проксимальных канальцев нефрона, поддерживая нормальный фосфатный гомеостаз [3, 5, 6, 9–11].

Na/Pi-IIb -котранспортер, не выделенный в почках, осуществляет транспортный механизм абсорбции фосфора в кишечнике [3].

В противоположность Na/Pi -котранспортеру II типа, Na/Pi -котранспортер I типа производит энергезависимый транспорт лишь при высоких концентрациях внеклеточного фосфора. Исследования показали, что Na/Pi-I функционирует как канал про-

нищаемости для фосфора, хлора, органических анионов [5, 6, 9–11]. Na/Pi-котранспортер II типа – самый распространенный, является основной мишенью регуляции посредством метаболических и гормональных факторов, включая витамин D и фосфор продуктов питания, ПТГ, «фосфатонины» – FGF-23 [5, 6, 9–12]. Избыток фосфора в пищевом рационе и ПТГ ингибируют, а недостаток фосфора стимулирует повышение Na/PiIIa и Na/PiIIc белков котранспортеров на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев почек [4,5]. FGF-23 ингибирует Na/PiIIa и Na/PiIIc типы котранспортеров [4, 5, 8].

Na/Pi котранспортер II типа обеспечивает почечную реабсорбцию фосфатов как $\text{HPO}_4^{2-}/3\text{Na}^+$ транспорта фосфатов посредством Na/PiIIa, так и транспорта фосфатов $\text{HPO}_4^{2-}/2\text{Na}^+$ посредством NaPiIIc [5].

Na/Pi-котранспортер III типа является посредником фосфатного электрогенного транспорта $\text{H}_2\text{PO}_4^-/2\text{Na}^+$ через PiT-2 [5].

Na/Pi-котранспортер IIa типа проявляет быстрый ответ на пищевой фосфор [5]. Функция Na/Pi IIa котранспортера тесно связана с Na^+/H^+ обменником-регулятором фактора-1 (NHERF1) – мембранным белком, который играет важную роль в связывании и закреплении Na/PiIIa на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев почек [5, 6]. Фосфорилирование NHERF1, вследствие воздействия ПТГ, приводит к снижению связывания Na/PiIIa с последующим его эндоцитозом и деградацией. В результате снижается реабсорбция фосфатов и увеличивается их экскреция с мочой [5, 6]. Утрата функции мутированного NaPiIIc гена, кодирующего Na/PiIIc котранспортер, приводит к потере фосфора с мочой у больных с аутосомно-рецессивной формой гипофосфатемического рахита с гиперкальциемией [5, 6, 9–11].

Выделяют факторы, повышающие и снижающие почечную канальцевую реабсорбцию фосфатов [5, 6] (табл. 1).

Методы оценки почечной канальцевой реабсорбции фосфатов:

Уровень фосфора в сыворотке крови находится в диапазоне 0,97–1,8 ммоль/л [1–7]. Для оценки почечной реабсорбции фосфатов определяют фракционный клиренс фосфатов, максимальную реабсорбцию фосфатов, канальцевую реабсорбцию фосфатов [4].

• *Фракционный клиренс фосфатов* используется в практике для оценки ренальной тубулярной реабсорбции [4, 7]. Фракционная экскреция фосфатов (ФЭФ) определяется по формуле [4]:

$$\text{ФЭФ} = (\text{UPh} \times \text{PCr}) : (\text{PPh} \times \text{UCr})$$

Таблица 1

Факторы, влияющие на реабсорбцию фосфатов в проксимальном канальце почек (по С.А Wagner и соавт [6])

Факторы, снижающие реабсорбцию Pi	Факторы, повышающие реабсорбцию Pi
Паратиреоидный гормон Атриальный натрий Уретический гормон Глюкокортикоиды Допамин Фосфатурический фактор: Фактор роста фибробластов-23 Фактор роста фибробластов-7 МЕРЕ Другие	Паратэктомия 1- α 25(OH)2D3 Гормон роста Инсулин-зависимый Фактор роста Регулирование пищи Острый (минуты, часы) Хронический (часы, дни) Участие нескольких системных факторов

• *Максимальная реабсорбция фосфатов (ммоль/л)*

$$\text{MPФ} = \text{PPh} - [(\text{UPh} \times \text{PCr}) : \text{UCr}]$$

• *Канальцевая (тубулярная) реабсорбция фосфатов.* Канальцевая реабсорбция фосфатов (TRP – tubular phosphate reabsorption) – самый информативный показатель полноты реабсорбции фосфатов и потерь фосфата с мочой [4,7]. Канальцевая реабсорбция фосфатов в % рассчитывается по формуле [4]:

$$\text{КРФ, \%} = 1 - [(\text{UPh} \times \text{Pcr}) : (\text{PPh} \times \text{Ucr})] \times 100.$$

В норме канальцевая реабсорбция фосфата превышает 80% [4]. Этот показатель отражает полноту реабсорбции фосфата. Для определения концентраций фосфата и креатинина мочу собирают по утрам натощак, через 2 ч после приема жидкости. Кровь для определения концентраций фосфата и креатинина берут через 1 ч после приема жидкости [4,7]. Уменьшение канальцевой реабсорбции фосфата обусловлено повышением ПТГ или первичным дефектом реабсорбции фосфата в почечных канальцах.

Таблица 2

Уровни циркулирующего неорганического фосфата в крови, фракционной экскреции фосфатов, максимальной канальцевой реабсорбции у детей (по J. Brodehl [4] в модификации M.G. Bianchetti, A. Bettinelli [7])

Возраст	Неорганический фосфат крови (ммоль/л)	Фракционная экскреция фосфата 10^{-2}	Максимальная тубулярная реабсорбция фосфата (ммоль/л)
0–3 мес	1,62–2,40	11,9–38,7	1,02–2,0
4–6 мес	1,78–2,21	3,4–34,9	1,27–1,88
6–12 мес	1,38–2,15	10,3–20,0	1,13–1,86
1–2 года	1,32–1,93	3,50–23,3	1,05–1,74
3–4 года	1,02–1,92	18,8	0,90–1,78
5–6 лет	1,13–1,73	0,60–15,0	1,02–1,62
7–8 лет	1,06–1,80	16,8	0,98–1,64
9–10 лет	1,18–1,70	1,80–14,1	1,0–1,58
11–12 лет	1,04–1,79	1,80–12,1	0,97–1,68
13–15 лет	0,97–1,80	12,6	0,91–1,68

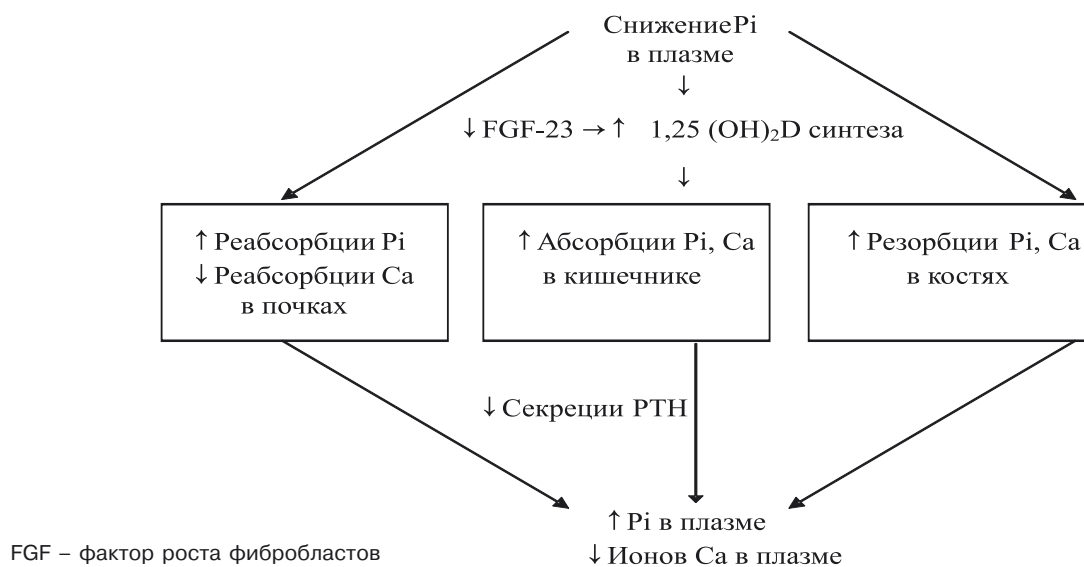


Рис. 2. Гомеостатический ответ на гипофосфатемию по A. Portale [3].

В табл. 2 представлены уровни циркулирующего неорганического фосфата в крови, фракционной экскреции фосфатов, максимальной канальцевой реабсорбции у детей в возрастном аспекте по J. Brodehl (1994) в модификация M.G. Bianchetti, A. Bettinelli [4, 7].

Гипофосфатемия. Выделяют три главных механизма гипофосфатемии у детей [4]:

- Снижение поступления фосфата с пищей или снижение интестинальной абсорбции фосфата.
- Внутреннее перераспределение (диабетический кетоацидоз, респираторный алкалоз, остеопенический синдром при остеопении).
- Повышение потери фосфата с мочой.

У пациентов с гипофосфатемией, обусловленной снижением интестинальной абсорбции фосфатов или internal redistribution, фракционная реабсорбция фосфатов и максимальная тубулярная реабсорбция фосфатов нормальные в отличие от пациентов с гипофосфатемией, обусловленной повышенной потерей фосфатов с мочой [4–6].

На рис. 2. представлен гомеостатический ответ на гипофосфатемию по A. Portale [3].

Вследствие повреждения почечной реабсорбции фосфатов возникают нарушения в виде гипо- и гиперфосфатемии, рахита, остеомалиции, нефролитиаза, кальцификации тканей [2–6, 11]. C. A. Wagner и соавт. [6] приводят генетические болезни, обусловленные повреждением почечного транспорта фосфатов (табл. 3).

Диагностика нарушений фосфатного гомеостаза при гипофосфатемическом рахите у детей:

1. Рахитические изменения костей скелета с О-образной деформацией нижних конечностей, низкий рост, неуверенная, утиная походка, боли в кос-

тях, резистентность к стандартным дозам витамина D. Данные оценки ортопедического статуса, рентгенологического исследования костей и денситометрии.

2. Гипофосфатемия 0,6–0,9 ммоль/л (норма 0,97–1,8 ммоль/л).

3. Повышение щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

4. Гиперфосфатурия.

5. Снижение тубулярной реабсорбции фосфатов.

6. Снижение максимальной реабсорбции фосфатов.

7. Экскреция кальция с мочой не превышает 1–5 мг/кг/сут.

8. Гиперкальциурия более 5 мг/кг/сут (при наследственном гипофосфатемическом рахите с кальциурией).

9. Кальций/креатининовый индекс – нормальный, повышен при наследственном гипофосфатемическом рахите с кальциурией.

A. Sharma и соавт. [11] приводят характерные биохимические изменения у пациентов с наследственным гипофосфатемическим рахитом. Как видно из табл. 4, биохимические изменения, описываемые ранее в литературе и приведенные A. Sharma и соавт. [11], носят неоднозначный характер. Это можно объяснить тем, что в результате молекулярно-генетических исследований установлены конкретные генетические дефекты и доказана клинико-генетическая гетерогенность гипофосфатемического рахита у детей.

Гипофосфатемический рахит с фосфатурией у детей

X-сцепленный гипофосфатемический рахит, X-linked Hypophosphatemia, X-linked

Hypophosphathemic Rickets (OMIM 307800) обусловлен мутациями гена PHEX, картированного на X-хромосоме Xp22.2–Xp22.1, кодирующего фосфатрегулирующую эндопептидазу [6, 11, 15]. X-сцепленный гипофосфатемический рахит – наследственное нарушение фосфатного гомеостаза, характеризующееся низкорослостью, рахитом,

остеомаляцией, гипофосфатемией, нарушенной реабсорбцией фосфатов и угнетением 1 альфа-гидроксирования 25(OH) витамина D₃ [6, 11, 13, 15]. Скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина и кислотно-основное состояние (КОС) крови у пациентов не нарушены. J. Rodriques-Soriano [14] отмечает, что при X-сцеп-

Таблица 3

**Гены заболеваний, вызывающих нарушения почечного транспорта фосфатов
(по С. А. Wagne и соавт. [6])**

Ген	Хромосома/ OMIM	Название болезни	Симптомы	Наследственность	Тканевое распределение белка
SLC34A1 (NaPi-IIa)	5q35		Гипофосфатемия, уролитиаз, остеопороз?	AD или AR	Почки (проксимальные каналы), мозг
SLC34A3 (NaPi-IIc)	9q34 OMIM 24 1530	Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (NHRH)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, гиперкальциурия, рахит, нормальный или сниженный 1,25-(OH)2D3	AR	Почки (проксимальные каналы)
PHEX	Xp22.2-p22.1 OMIM 307800	X-сцепленный гипофосфатемический рахит (XLH)	Гиперфосфатурия, гипофосфатемия, рахит, остеомаляция, нормальный витамин D, высокий FGF23	X-сцепленный	Большая часть в кости
FGF23	12p13.3 OMIM 193 100 OMIM 2 11 900	Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ADHR) Семейный опухолевой кальциноз (FTC) – опухоль индуцированная остеомаляция (TIO)	Гиперфосфатурия, гипофосфатемия, рахит/остеомаляция. Нормальный витамин D, высокий FGF23	Аутосомно-доминантный	
GALNT3	2q24-q31 OMIM 2 11 900	Семейный опухолевой нефрокальциноз (FTC)	Гиперфосфатемия, гетеротическое окостенение	A-R	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	A-D мозаицизм	Повсеместно встречающийся
sFRP4	7p14-p13 OMIM 606570	Опухоль индуцированная остеомаляция	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомаляция	спонтанный ?	Опухоль, кости
FGF7	15q15-q21.1 OMIM 148180	Опухоль индуцированная остеомаляция (TIO)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомаляция	спонтанный ?	Опухоль
MEPE	4q21.1 OMIM 605912	Опухоль индуцированная остеомаляция (TIO)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомаляция	? спонтанный	Опухоль, кости
FGFR1	OMIM 166250	Osteoglophonic дисплазия	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомаляция, краиосиностоз	Аутосомно-доминантный ?	Почки, кости
DMP1	4q21 OMIM 241520	Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит (ARHR) Аутосомно-рецессивная гипофосфатемия (ARHP)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, остеомаляция	Аутосомно-рецессивный	Почки, сердце, кости
?	OMIM 146350	Гипофосфатемическая болезнь костей (HBD)	Гипофосфатемия, задержка роста, варусная деформация нижних конечностей, нерахитические изменения костей, почечная потеря фосфатов	A-D?	

Таблица 4

Биохимические изменения и генетические дефекты при различных наследственных гипофосфатемических нарушениях (Sharma A. и соавт. [11])

Гипофосфатемический рахит	FGF-23	T R P o r TmP/GFR	1,25(OH) ₂ D	Парат- гормон	Кальций сыворотки	Кальций мочи	Мутация гена
Х-сцепленный гипофосфатемический рахит (XLH)	Повышен/ не- соот. норме	Снижена	Снижен/ не- соотв. норма	Норма/по- вышен	Норма	Норма	RHFX
Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ADHR)	Повышен / не- соотв. норме	Снижена	Снижен/ не- соотв. норма	Норма	Норма	Норма	FGF23
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит (ARHR)	Повышен / не- соотв. норме	Снижена	Снижен/ не- соотв. норма	Норма	Норма	Норма	DMP1
Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (NHRH)	Снижен/норма	Снижена	Высокий	Снижен	Норма	Высокий	NPT2c

ленном гипофосфатемическом рахите возможно развитие вторичного дистального почечного канальцевого ацидоза I типа. Мы отмечали сдвиг КОС в сторону ацидоза у пациентов, не получающих терапии, с нормализацией КОС в результате назначения фосфатного буфера и активных метаболитов витамина D₃.

M.Zivicnjak и соавт. [13] представили результаты оценки длины тела, роста сидя, длины рук и ног у 76 детей, получающих лечение фосфатами и кальцитриолом. Авторы не выявили связи между ростом ноги и туловища у пациентов в течение препубертатного периода, отметив характерную для Х-сцепленной гипофосфатемии диспропорцию между длиной туловища и ноги [13]. Исследования M.G. Seikaly, M. Baum (1997) показали, что у детей с Х-сцепленной гипофосфатемией низкий рост не обусловлен дефектом секреции соматотропного гормона [13].

Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит, Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets (OMIM 193100) – обусловлен дефектом транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек, фосфатурией и гипофосфатемическим рахитом, ассоциированным с нормальным или сниженным уровнем 1,25(OH)₂D₃, нормальным уровнем циркулирующего в крови паратгормона [6,11,16]. Мутации в гене FGF-23, картированном на хромосоме 12p13.3, вызывают нарушения почечной канальцевой реабсорбции фосфатов и гиперфосфатурию, снижение кишечной абсорбции фосфатов [6, 11, 16, 17]. У взрослых пациентов гипофосфатемический рахит характеризуется остеомалацией [6].

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, Hereditary Hypophosphatemic Rickets with hypercalciuria (OMIM 241530) с аутосомно-рецессивным типом

наследования обусловлен мутациями гена SLC34A3, картированного на хромосоме 9q34, кодирующего NaPi-IIc котранспортер [6, 11, 18, 19]. Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией характеризуется гиперфосфатурией, гиперкальциурией, гипофосфатемией, повышением сывороточной концентрации кальцитриола (1,25(OH)₂D₃, снижением циркулирующего в крови паратиреоидного гормона, повышением интестинальной абсорбции кальция и нарастанием экскреции кальция с мочой (гиперкальциурией), рахитом, остеомалацией [6, 11, 20–22].

Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит (без кальциурии), аутосомно-рецессивная гипофосфатемия, Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets, Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets (OMIM 241520). Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит обусловлен мутациями гена DMP1, картированного на хромосоме 4q21, кодирующего DMP1 протеин [6, 11]. Dentin matrix protein1 (DMP1) является специфическим костным протеином, участвующим в регуляции транскрипции недифференцированных остеобластов [11]. Аутосомно-рецессивная гипофосфатемия характеризуется снижением реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляется гиперфосфатурией, гипофосфатемией, сниженной или нормальной концентрацией кальцитриола (1,25(OH)₂D₃, нормальными показателями циркулирующего в крови паратгормона [6, 11]. Гиперкальциурии у пациентов с аутосомно-рецессивной гипофосфатемией не выявляют.

Гипофосфатемическая болезнь кости или гипофосфатемическая костная болезнь, Hypophosphatemic bone disease (OMIM 146350). Гипофосфатемическая болезнь костей характери-

зуется задержкой роста, варусной деформацией нижних конечностей, нерахитическими изменениями костей, ренальной фосфатурией [6, 11, 16]. Предполагается, что гипофосфатемическая костная болезнь связана с аллельными вариантами гена FGF-23 или других факторов FGF [6, 11, 16]. Клинические проявления болезни характеризуются невыраженными задержкой роста и искривлением нижних конечностей, гипофосфатемией и гиперфосфатурией. У родителей клинических признаков рахита не отмечают, но иногда выявляют гипофосфатемию [11]. *Нефролитиаз и остеопороз, ассоциированные с гипофосфатемией, Hypophosphatemia and Urolithiasis*. Гипофосфатемия, нефроуролитиаз и остеопороз с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования являются результатом мутации гена SLC34A1, картированного на хромосоме 5 q35, кодирующего котранспортер NaPi-типа IIa [6].

Тумор индуцированная остеомалация, Tumor induced osteomalacia (OMIM 605912). Мутации в гене MEPE, картированном на хромосоме 4q21.1, обуславливают развитие опухоль-индуцированной фосфатурии, гипофосфатемии, остеомалации [6, 23, 24].

«*Osteoglophonic*» дисплазия, *osteoglophonic dysplasia* (OMIM 166250) обусловлена мутациями рецептора фактора роста фибробластов 1-FGFR1 [6, 26]. Роль рецептора FGFR1 в регуляции почечного транспорта фосфатов полностью не изучена. У пациентов выявляют выраженную гипофосфатемию и гиперфосфатурию, остеомалацию, краниосиностоз, высокий уровень в крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [6, 26].

Прогноз. Функция почек у детей и взрослых пациентов не нарушена. Возникающая статодинамическая недостаточность нижних конечностей ограничивает физические возможности пациентов с наследственным гипофосфатемическим рахитом.

Лечение гипофосфатемического рахита с фосфатурией

Терапия фосфатами и кальцитриолом. Пациенты (взрослые и дети) с гипофосфатемическим рахитом нуждаются в пожизненной терапии препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D [13, 26–29]. Детям с гипофосфатемическим рахитом и фосфатурией с раннего возраста показана терапия фосфатами и активными метаболитами витамина D. Препараты фосфора: фосфатный буфер, Reducto Spezial. Активные метаболиты витамина D: оксидевит (1α -оксивитамин D_3) – 0,5–2,0 мкг/сут, кальцидиол (1α -гидроксивитамин D_3) 1,0–1,5 мкг/сут, кальцитриол 1,25 гидроксивитамин D_3 , рокальтрол 0,25–0,5 мкг/сут. Терапия кальцитриолом дает наилучший эффект

при гипофосфатемическом рахите у детей.

Рекомбинантный гормон роста человека. M.G. Seikaly, M. Baum (1997) показали эффективность терапии рекомбинантным гормоном роста у детей с гипофосфатемическим рахитом [30]. Соматотропный гормон обладает стимулирующим эффектом в отношении хондроцитов и остеобластов, опосредованно повышает ренальную тубулярную реабсорбцию и уровень фосфатов в крови.

Хирургическое ортопедическое лечение пациентов с фосфат-диабетом полностью не устраняет деформацию нижних конечностей, причем пациенты переносят несколько ортопедических операций (от 5 до 15).

Нерешенные проблемы гипофосфатемического рахита у детей

Следует отметить, что пациентам с наследственным гипофосфатемическим рахитом в детском возрасте нередко проводятся операции без обследования у нефролога и установления диагноза. В случаях отсутствия адекватной консервативной терапии препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D после ортопедической операции у детей прогрессируют деформации нижних конечностей и статодинамическая недостаточность. До сих пор нет убедительных данных о том, что операция, нередко проводимая детям с гипофосфатемическим рахитом в раннем и дошкольном возрасте до назначения терапии фосфатным буфером и кальцитриолом, является эффективной. Проблему прогноза гипофосфатемического рахита решает терапия препаратами фосфора и кальцитриола, которая должна проводиться у детей с раннего возраста пожизненно. При постоянном лечении пациентов с гипофосфатемическим рахитом препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D обязательно проведение контроля кальция, фосфора, $25(\text{OH})_2\text{D}$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, циркулирующего паратгормона в крови, КОС, суточной экскреции фосфатов и кальция с мочой. Серьезной проблемой для обеспечения адекватной терапии препаратами фосфора является отсутствие в аптеках фосфатного буфера и современного препарата «Reducto Spezial». Возможно, что с учетом молекулярно-генетических исследований в будущем будут предложены новые решения проблемы терапии гипофосфатемического рахита у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наточин ЮВ. Клиническая физиология почек у детей. В: Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 19–56
2. Bastepe M, Juppier H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of

phosphate regulation. *Rev Endocr Metabol Disord* 2008 9:171-180

3. Portale A, Perwad F. Homeostasis calcium and phosphorus. In Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikama N, eds. *Pediatric Nephrology*. Springer, 2009, Vol 1; 205-265

4. Bianchetti M Bettinelli A. Differential diagnosis and management of fluid, electrolyte, and acid – base disorders. In Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. MOSBY, 2008; 395-431

5. Popovtzen M. Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity. In Schrier RW, ed. *Renal and Electrolyte Disorders*. Wolters Kluwer. Lippincott Williams, 2010; 166-228

6. Wagner CA, Hernando N, Forster IC et al. Genetic defects in renal phosphate handling. In Lifton RP, Gibisch GH, Somlo S, Seldin DW, eds. *Genetic Diseases of the Kidney*. 2009; 715-734

7. Brodehl J. Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 645

8. Bai X, Miao D, Li J, Goltzman D, Karaplis AC. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology* 2004; 145: 5269-5279

9. Bacconi A, Virkki LV, Biber J, Murer H, Forster LC. Renouncing electroneutrality is not free of charge: switching on electro-genicity in a Na⁺-coupled phosphate cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12606-12611

10. Bachmann S, Schlichting U, Geist B et al. Kidney-specific inactivation of the megalin gene impairs trafficking of renal inorganic sodium phosphate cotransporter (NaPi-IIa). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 892-900

11. Sharma A, Thakker R, Juppner H. Genetic disorders of calcium and phosphate homeostasis. In Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikama N, eds. *Pediatric Nephrology*. Springer, 2009, Vol 1; 267-305

12. Berndt T, Berndt TJ, Bielez B et al. Secreted frizzled-related protein-4 reduces sodium-phosphate co-transporter abundance and activity in proximal tubule cells. *Pflugers Arch* 2006; 451: 579-587

13. Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H et al Age –related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 223-231

14. Rodrigues-Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2160-2170

15. Seikaly MG, Baum M. Stimulation of growth hormone secretion in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 751 – 752

16. Consortium Consortium ADHR: Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nature Genet* 2000; 26: 345-348

17. Econs MJ, McEnery PT, Lennon F, Speer MC. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J Clin Invest* 1997; 100: 2653-2657

18. Bergwitz C, Roslin N, Tieder M et al. SLC 34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaP(i) in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 179-192

19. 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: 193-201

20. Tieder M, Modai D, Samuel R et al . Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: *N Engl J Med* 1985; 312: 611-617

21. Sermet-Gaudelus I, Garabedian M, Dechaux M et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: report of new kindred. *Nephron* 2001; 88: 83-86

22. 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: 176-181

23. Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R et al. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics* 2000; 67: 54-68

24. Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G et al. MEPE has properties of an osteoblastic phosphatonin and minihibin. *Bone* 2004; 34: 303-319

25. White KE, Cabral JM, Davis SI et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 361-367

26. Rasmussen H, Pecher M, Anast C et al. Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1-alpha –hydroxvitamin D₃. *J Pediatr* 1981; 99: 16-25

27. Новиков ПВ. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. Москва-Триада-Х, 2006; 194-223

28. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Гипофосфатемический рахит. В *Тубулопатии в практике педиатра. Руководство для врачей*. «Левша. Санкт-Петербург», СПб., 2006: 33-40

29. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ, Мусаева АВ. Гипофосфатемический рахит – фосфат-диабет. В *Клиническая нефрология детского возраста*. «Левша. Санкт-Петербург», СПб., 2008; 204-207

30. Seikaly MG, Brown R, Baum M. The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1997; 100: 879-884

Поступила в редакцию 13.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.