

Куликова К.С.

Наследственные формы рахита

Пособие для врачей

ФГБУ Эндокринологический научный центр
НИИ Детской эндокринологии, Минздрава России

Куликова К.С.

Наследственные формы рахита

Пособие для врачей

Москва, 2016

Список сокращений

ВДЗР — витамин-Д-зависимый рахит
ВДЗР 1А, 1В — витамин-Д-зависимый рахит 1А типа и 1В типа
ВДЗР 2А, 2В — витамин-Д-зависимый рахит 2А типа и 2В типа
ВДРР — витамин-Д-резистентный рахит
Витамин Д, Витамин D — холекальциферол
ГФФ — гипофосфатазия
ГФР — гипофосфатемический рахит
ПТГ — паратгормон
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ЩФ — тканенеспецифическая щелочная фосфатаза
Са — кальций
CLCN5 — ген хлор-проводящего ионного канала 5
CYP27B1 — ген 1альфа-гидроксилаза
DMP1 — ген дентин матричного протеина 1
ENPP1 — ген эктонуклеотид/пирофосфатазы- фосфодиэстеразы 1
FAM20C — ген из семейства генов с соответствующей последовательностью типа 20C
FGF23 — ген фактора роста фибробластов 23
PHEX — фосфат-регулирующий ген с гомологией к эндопептидазам на X-хромосоме
Pi, Ph — фосфор неорганический
VDR — рецептор витамина Д
SLC34A1 — ген натрий фосфорный котранспортера 2а типа
SLC34A3 — ген натрий фосфорный котранспортера 2с типа
SD — стандартное отклонение
TRP — тубулярная реабсорбция фосфатов
TmP/GFR — максимум тубулярной реабсорбции фосфатов к СКФ
1,25(OH) ₂ D ₃ — 1,25-дигидроксиголекальциферол, кальцитриол
1(OH)D ₃ — 1-ОН-гидроксиголекальциферол, альфакальцидол

Содержание

Введение	6
Определение	7
Формы рахита	8–31
Витамин-Д-зависимый рахит	
Витамин-Д-зависимый рахит 1А типа	
Витамин-Д-зависимый рахит 1В типа	
Витамин-Д-зависимый рахит 2А типа	
Витамин-Д-зависимый рахит 2В типа	
Гипофосфатемический рахит (Витамин-Д-резистентный рахит)	
Гипофосфатемический рахит	
Принципы лечения при гипофосфатемическом рахите	
Гипофосфатазия (ГФФ)	
Клинические случаи	32–41
<i>Клинический пример 1. Дефект гена CYP27B1</i>	
<i>Клинический пример 2. Дефект гена PHEX</i>	
Приложения	42–51
<i>Приложение 1.</i>	
Оценка степени тяжести рахита	
<i>Приложение 2.</i>	
Оценка индексов реабсорбции фосфора	
Оценка экскреции кальция	
Дифференциально-диагностические признаки наследственных форм рахита	

Введение

Наследственные формы рахита остаются актуальной медикосоциальной проблемой, требующей постоянного обновления знаний, как эндокринологов, так и педиатров, нефрологов, хирургов-ортопедов, генетиков и др. Это обусловлено тем, что клиническая картина рахита имеет значительную гетерогенность и может проявляться, помимо выраженных деформаций скелета, задержкой физического развития, гипотонией, нарушением акта дыхания, судорожным синдромом, частыми переломами, ранним выпадением зубов, алопецией и др. В некоторых случаях несвоевременность диагностики, а соответственно, отсутствие адекватной терапии, обуславливает прогрессию заболевания с высоким риском развития тяжелых инвалидизирующих осложнений и возможным летальным исходом в раннем детском возрасте.

Определение

Рахит — это синдром, характеризующийся деформациями скелета вследствие нарушения минерализации хрящевой ткани ростовых пластинок трубчатых костей. Как правило, развитие подобных изменений костной ткани наблюдается в период активного роста человека, однако нарушения минерализации могут быть зафиксированы и у взрослых, что обозначается термином остеомалация.

Некоторые формы рахита имеют наследственную природу. К ним относятся:

1. Витамин-D-зависимый рахит:

Витамин-D-зависимый рахит I типа (ВДЗР I типа)

Витамин-D-зависимый рахит II типа (ВДЗР II типа)

2. Витамин-D-резистентный гипофосфатемический рахит (ГФР)

3. Гипофосфатазия (ГФФ)

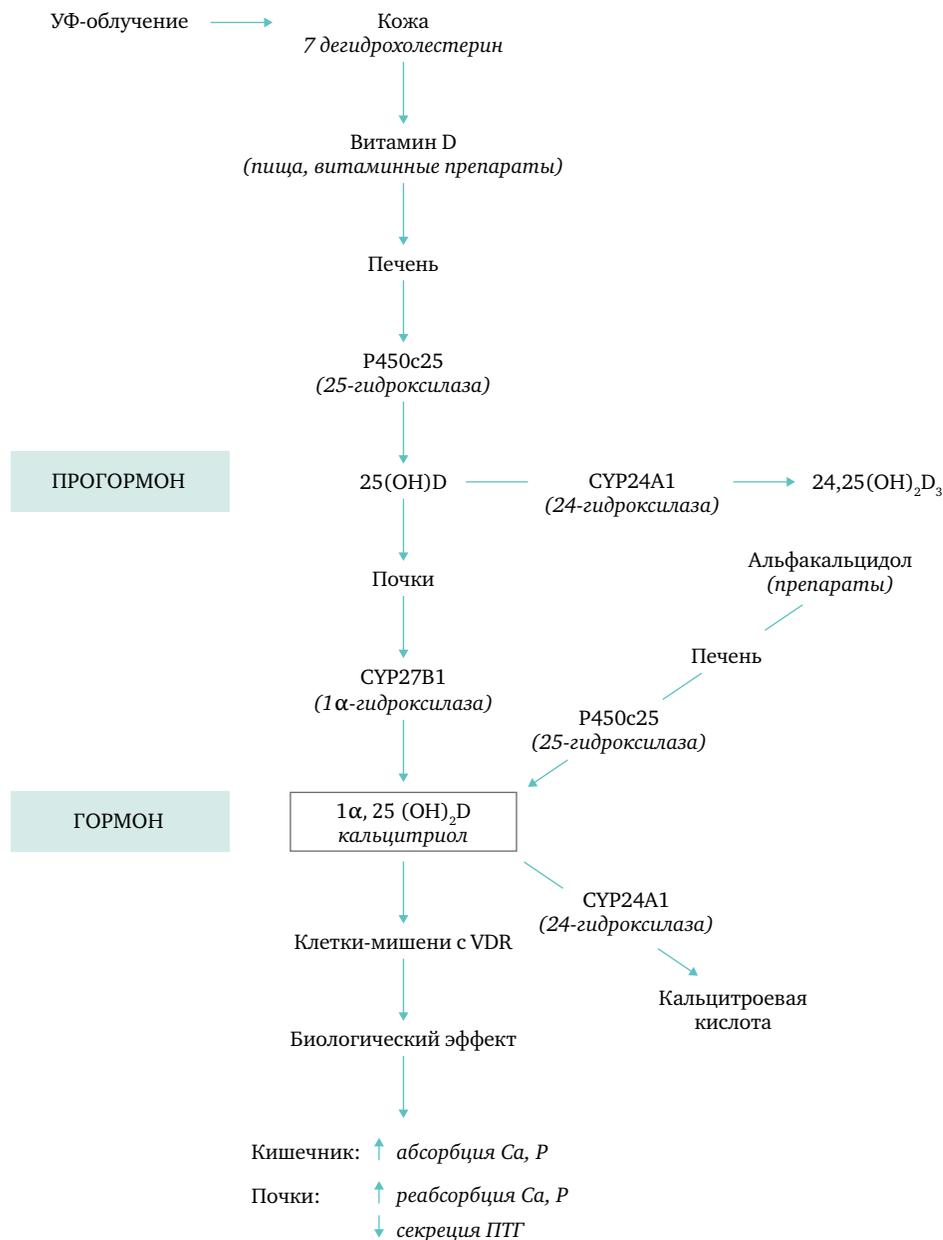
Формы рахита

Витамин-Д-зависимый рахит

Гипофосфатемический рахит

Гипофосфатазия (ГФ)

Витамин-Д-зависимый рахит



Витамин-Д-зависимый рахит 1А типа (ВДЗР 1А)

Альтернативные названия	Витамин-Д-зависимый рахит 1А типа (ВДЗР 1А); Изолированный 1альфа-25-гидрокси витамин Д-дефицитный рахит; Дефицит 1альфа-гидроксилазы 25-гидроксихолекальциферола; Дефицит 1альфа-гидроксилазы витамина Д; Псевдо-витамин-Д-дефицитный рахит (ПВДРР1А).
Англоязычные названия	Vitamin D-dependent rickets type 1A (VDDR-1A), 1- α , 25-hydroxy D3 deficiency, selective; 25-hydroxycholecalciferol-1 hydroxylase deficiency; 1- α -hydroxylase deficiency; Vitamin-D-dependency, type 1 (VDD 1); Pseudo-vitamin-D-deficiency rickets, type 1A (PDDR1A).
MIM	264700
Генетика	Мутация гена CYP27B1
Ген	картирован на 12q14.1; OMIM: 609506
Номер по классификации Orphanet	120994
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Эпидемиология	Относится к редким наследственным заболеваниям. К настоящему времени точных данных о частоте заболевания нет. Известно, что мутация 958delG гена CYP27B1 среди франко-канадского населения провинции Саскчеван оценивается как 1 на 2358 родившихся, носительство 1 на 26 новорожденных.
Патогенез	Дефицит 1альфа-гидроксилазы (P450c1 α) в почечных канальцах в результате мутаций гена CYP27B1 ведет к нарушению гидроксигирования 25(OH) — витамина D, таким образом, нарушается синтез биологически активной формы витамина D, кальцитриола (1,25(OH) ₂ D). Недостаточность кальцитриола в организме является причиной снижения всасывания кальция и фосфора в кишечнике и реабсорбции кальция в почках. Снижение кальция в крови приводит к нарушению мышечного сокращения и минерализации костей и зубов.

Клинические проявления	<ol style="list-style-type: none"> 1. Рахитические деформации скелета различной степени выраженности (развернутая нижняя апертура грудной клетки, рахитические утолщения в области хрящевой и костной частей ребер по типу «четок», в области лучезапястных суставов по типу «браслеток», гипертрофия лобных и теменных бугров; О-образные деформации ног). 2. Выраженная гипотония мышц (до полной потери приобретенных навыков: ребенок перестает ползать, ходить, садиться, держать голову). 3. Судорожный синдром (тонические подергивания мышц конечностей, ларингоспазм, бронхообструкция, эпилептические пароксизмы). 4. Переломы трубчатых костей. 5. Отставание в физическом развитии, которое наиболее выражено со второго полугодия. 6. Позднее прорезывание зубов или их ранее выпадение.
Диагностика	<p><i>В крови:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — низкий уровень кальция, — низкий уровень фосфора, — резкое повышение активности ЩФ, — высокий уровень ПТГ, — низкая концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при нормальном или повышенном уровне $25(\text{OH})\text{D}$. <p><i>Рентгенологическая картина:</i> разряжение структуры метафизов костей верхних или нижних конечностей, при этом они имеют бокаловидную форму, при тяжелом течении заболевания - «изъеденность» контуров метафизов.</p> <p>Тяжесть рахита оценивается по индексу RSS (Rickets Severity Scale, Thacher T., 2000) (Приложение 1).</p> <p><i>Молекулярно-генетическая диагностика:</i> поиск мутаций гена CYP27B1.</p>
Дифференциальная диагностика	Проводится с витамин-Д-зависимым рахитом 1В и 2А типа.

Лечение	<p>Назначение активных метаболитов витамина D (альфакальцидола ($1\alpha(\text{OH})\text{D}$) или кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$)), а также возможно назначение препаратов кальция. На фоне проводимого лечения и подбора адекватных доз препаратов клинические признаки заболевания полностью редуцируются, в крови отмечается нормализация показателей фосфорно-кальциевого обмена. Важно знать, что при данной форме рахита возможно наступление спонтанной ремиссии заболевания, на фоне которой терапия может быть полностью отменена.</p>
Критерии компенсации	<p>Нормализация уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и паратгормона в сыворотке крови, а также регресс проявлений рахита, купирование судорог и улучшение динамики роста.</p>
Прогноз	Благоприятный

Витамин-Д-зависимый рахит 1В типа (ВДЗР 1В)

Альтернативные названия	<p>Витамин-Д-зависимый рахит 1В типа (ВДЗР 1В); Изолированный 25-гидрокси витамин Д дефицитный рахит; Псевдовитамин Д-дефицитный рахит в результате недостаточности 25-гидроксилазы (ПВДР 1В).</p>
Англоязычные названия	<p>Vitamin D-dependent rickets type 1B (VDDR-1B), 25-hydroxyvitamin D3 deficiency, selective; Pseudovitamin D3 deficiency rickets due to 25-hydroxylase deficiency.</p>
MIM	600081
Генетика	Мутация гена CYP2R1
Ген	Картирован на 11p15.2; OMIM: 608713
Номер по классификации Orphanet	289157
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Эпидемиология	<p>Относится к крайне редким наследственным формам рахита. Точных данных о частоте заболевания нет. В мире описан единичный случай с генетически подтвержденным диагнозом.</p>

Патогенез	Дефицит 25-гидроксилаза (P450c25) в ткани печени в результате мутаций гена CYP2R1 ведет к нарушению гидроксилирования холекальциферола в С-25 положении, таким образом, нарушается синтез промежуточной формы: кальцидиола — витамина — гормона D(25(OH)D). Предполагается, что недостаточность кальцидиола в организме является причиной снижения всасывания кальция и фосфора в кишечнике и реабсорбции кальция в почках. Снижение Ca и Ph в крови приводит к нарушению мышечного сокращения и минерализации костей скелета и зубов.
Клинические проявления	При данной форме рахита аналогичны тем, которые наблюдаются при ВДЗР 1А типа.
Диагностика	<p><i>В крови:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — снижение уровня кальция, — снижение уровня фосфора, — повышение активности ЩФ, — высокий уровень ПТГ, — низкая концентрация в крови 25(OH)D₃. <p>По имеющимся данным, степень гипокальциемии и гипофосфатемии при ВДЗР 1В менее выражены, чем при ВДЗР 1А.</p> <p><i>Рентгенологическая картина:</i> при данной форме рахита аналогична той, что имеется при ВДЗР 1А.</p> <p><i>Молекулярно-генетическая диагностика:</i> поиск мутаций гена CYP2R1. При отсутствии дефектов в данном гене, возможен поиск мутаций в генах CYP27A1, CYP2D25, CYP2C11, CYP3A4, CYP2D25 и CYP2J.</p>
Лечение	Назначение фармакологических доз витамина D2 и D3.

Критерии компенсации	Нормализация уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и паратгормона в сыворотке крови, а также регресс проявлений рахита, купирование судорог и улучшение динамики роста.
Прогноз	Благоприятный
Витамин-Д-зависимый рахит 2А типа (ВДЗР 2А)	
Альтернативные названия	Витамин-Д-зависимый рахит 2А типа (ВДЗР 2А) с или без алопеции; Наследственный витамин-Д-резистентный рахит (НВДРР); Генерализованная резистентность к 1,25(OH) витамину Д; Псевдовитамин D-дефицитный рахит, тип 2А (ПДДР 2А); Гипокальциемический витамин-Д-резистентный рахит; Синдром рахит-алопеция.
Англоязычные названия	Vitamin D-dependent rickets type 2A (VDDR2A) with or without alopecia; HEREDITARY VITAMIN D-RESISTANT (HVDRR); GENERALIZED RESISTANCE TO 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D; Pseudovitamin D-deficiency rickets, type IIA (PDDR IIA); HYPOCALCEMIC VITAMIN D-RESISTANT RICKETS (HVDRR); RICKETS-ALOPECIA SYNDROME.
MIM	277440
Генетика	Мутация гена VDR
Ген	Картирован на 12q13.11; OMIM: 601769
Номер по классификации Orphanet	93160
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный

Эпидемиология	Относится к редким наследственным формам рахита. Точных данных о частоте заболевания нет. В мире описано более 100 случаев с генетически подтвержденным диагнозом.
Патогенез	Биологическое действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ опосредовано через рецепторы витамина D (VDR). В результате мутаций гена VDR чувствительность тканей-мишеней к действию витамина D снижается или полностью отсутствует, что в свою очередь приводит к невозможности абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, а также реабсорбции кальция в почках. Таким образом, резистентность к $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ приводит к гипокальциемии, которая является ведущей причиной развития рахита. При дефектах в ДНК-связанном домене VDR у пациентов имеется сочетание рахита и алопеции.
Клинические проявления	<ol style="list-style-type: none"> 1. Выраженная диффузная гипотония мышц 2. Нарушение дыхания. 3. Судорожный синдром (судороги скелетных мышц; бронхоспазм). 4. Рахитические деформации скелета различной степени выраженности. 5. Переломы трубчатых костей. 6. Значительное отставание в физическом развитии, наиболее выраженное со второго полугодия жизни. 7. Возможно, алопеция (очаговая или тотальная).
Диагностика	<p><i>В крови:</i> В крови: — низкий уровень кальция, — низкий уровень фосфора, — повышение активности ЩФ, — резко повышенный уровень ПТТ, — высокая концентрация в крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.</p> <p><i>Рентгенологическая картина:</i> при данной форме рахита аналогична той, что имеется при ВДЗР 1А.</p>

	<i>Молекулярно-генетическая диагностика:</i> поиск мутаций гена CYP2R1. При отсутствии дефектов в данном гене, возможен поиск мутаций в генах CYP27A1, CYP2D25, CYP2C11, CYP3A4, CYP2D25 и CYP2J.
Дифференциальная диагностика	Проводится с витамин-Д-зависимым рахитом 1А и 1В типа.
Лечение	<p>Назначение гидроксилированных форм витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) в сочетании или без с препаратами кальция. Дозы гидроксилированных форм витамина D могут быть очень высокими до 7–10 мкг/сутки.</p> <p>При невозможности нормализации уровня кальция показано назначение непрерывной внутривенной инфузии глюконата кальция, для купирования судорог — введение хлористого кальция.</p> <p>Для непрерывной введения раствора кальция используются инфузионные порт-системы.</p>
Критерии компенсации	Нормализация уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и паратгормона в сыворотке крови, а также регресс проявлений рахита, купирование судорог и улучшение динамики роста.
Прогноз	В большинстве случаев прогноз благоприятный, в редких — неблагоприятный по причине развития сепсиса при длительной катетеризации центральных вен или тяжелой дыхательной недостаточности и застойной пневмонии.

Витамин-Д-зависимый рахит 2В типа (ВДЗР 2В)

Альтернативные названия	Витамин-Д-зависимый рахит 2В типа (ВДЗР 2В) с нормальным рецептором витамина D.
Англоязычные названия	Vitamin D-dependent rickets type 2B (VDDR2B); Vitamin D-dependent rickets type 2B with normal vitamin D receptor.
MIM	600785

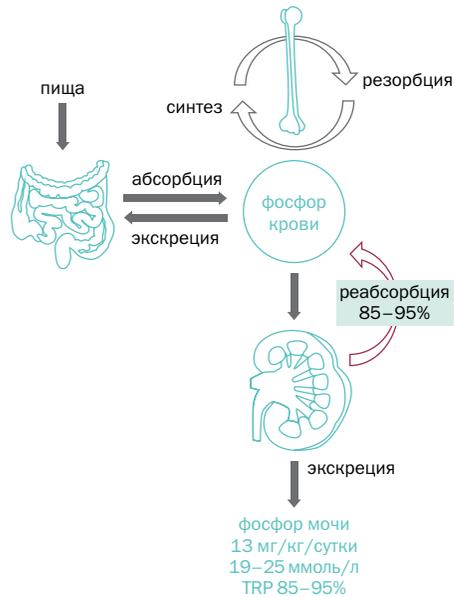
Генетика	Нарушение трансактивации генов-мишеней при нормальном рецепторе витамина D.
Номер по классификации Orphanet	?
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Эпидемиология	Относится к редким наследственным заболеваниям. Описано два клинических случая в мире (Колумбия).
Патогенез	<i>В норме:</i> биологическое действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ опосредовано через рецепторы витамина D (VDR). При взаимодействии VDR $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ запускается транскрипция генов-мишеней, которые экспрессированы в тканях организма, за счет чего и осуществляется в том числе регуляция абсорбции кальция в кишечнике. В каскаде данных реакций принимают участие регуляторные белки, которые могут подавлять трансактивацию генов-мишеней, блокируя ответ на действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. <i>При патологии:</i> экспрессия генов регуляторных белков может быть повышена, за счет чего формируется резистентность к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ без нарушения структуры VDR, как в случае ВДЗР-2А типа.
Клинические проявления	Клинические проявления рахита менее выражены, чем при ВДЗР-2А типа: 1. Деформации скелета. 2. Мышечная гипотония. 3. Возможно, алопеция (очаговая или тотальная).
Диагностика	<i>В крови:</i> — уровень Са от нормального до низкого; — повышение активности ЩФ; — повышение уровня ПТГ; — высокая концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. <i>Рентгенологическая картина:</i> разряжение структуры метафизов костей верхних или нижних конечностей, бокаловидные вдавления, при тяжелом течении заболевания — «изъеденность» контуров метафизов и мышечков, расширение зоны между эпифизом и метафизом трубчатых костей.

	Оценка тяжести рахита проводится по индексу RSS (Rickets Severity Scale, Thacher T., 2000) (Приложение 1). <i>Молекулярно-генетическая диагностика:</i> поиск мутаций гена VDR, при отсутствии дефектов — проведение исследований на экспрессию белка REBiP (hnRNPC1/C2).
Дифференциальная диагностика	Проводится с витамин-D-зависимым рахитом 1А, 1В и 2А типа.
Лечение	Назначение гидроксированных форм витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) в сочетании или без с препаратами кальция и фосфора.

Гипофосфатемический рахит (Витамин-Д- резистентный рахит)

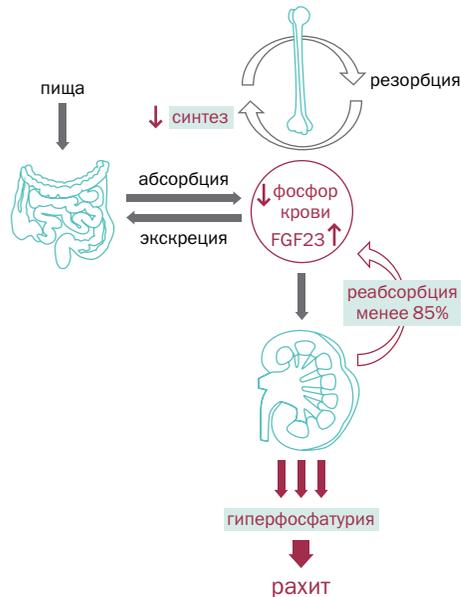
Обмен фосфора в организме

Норма



Гипофосфатемический рахит

Поломка гена (более 10), чаще гена PHEX



Гипофосфатемический рахит

Альтернативные названия

Тип наследования

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (ген PHEX);
X-сцепленный рецессивный гипофосфатемический рахит или X-сцепленный гиперкальциурический нефролитиаз или синдром Дента 1 (ген CLCN5);
Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ген FGF23);
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 1 и 2 типа (ген DMP1, ENPP1, FAM20C);
Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (ген SLC34A3);
Гипофосфатемический рахит и гиперпаратиреоз (ген KL);
Гипофосфатемический рахит с нефролитиазом/остеопорозом (гены SLC34A1, SLC9A3R1);
Синдром Рейна (ген FAM20C).

Англоязычные названия

Hypophosphatemic rickets;
Vitamin D-Resistant Rickets (VDHR); X-Linked Hypophosphatemic rickets (XLHR), OMIM: 307800;
X-linked recessive hypophosphatemic rickets (XLR) or X-linked hypercalciuric nephrolithiasis or Dent disease 1, OMIM: 300554;
Autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR), OMIM: 193100;
Autosomal recessive hypophosphatemic rickets-1 (ARHR1), OMIM: 241520;
Autosomal recessive hypophosphatemic rickets-2 (ARHR2), OMIM: 613312; Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH), OMIM: 241530;
Hypophosphatemic rickets and hyperparathyroidism, OMIM: %146350;
Hypophosphatemic nephrolithiasis/osteoporosis-1,2 (NPHLOP1), OMIM: 612286 и OMIM: 612287;
Raine syndrome, OMIM: 259775.

Генетика

Мутации различных генов:
PHEX (OMIM: 300550), Xp22.11
CLCN5 (OMIM: 30008), Xp.11.23-p11.22
FGF23 (OMIM: 605380), 12p13.3
DMP1 (OMIM: 600980), 4q22.1
ENPP1 (OMIM: 173335), 6q23.2
FAM20C (OMIM: 611061), 7p22.3
SLC34A3 (Npt2c) (OMIM: 609826), 9q34.3
Klotho (KL) (OMIM: 612089), 13q13.1
SLC34A1 (Npt2) (OMIM: 182309), 5q35.3
SLC9A3R1 (OMIM: 604990), 17q25.1

Номер по классификации Orphanet	X-сцепленный доминантный ГФР — 124239; X-сцепленный рецессивный ГФР — 1652; Аутосомно-доминантный ГФР — 89937; Аутосомно-рецессивный ГФР 1 типа и 2 типа — 289176; ГФР с нефролитиазом/остеопорозом 1 типа — 244305; Синдром Рейна — 1832.
Эпидемиология	Относятся к редким наследственным заболеваниям. X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (ген PHEX) встречается с частотой 1:20 000 новорожденных. Частота остальных форм неизвестна.
Патогенез	Мутации в генах приводят к нарушению реабсорбции фосфора (т.е. обратного всасывания фосфора из первичной мочи в кровь) в проксимальных почечных канальцах, что ведет к потере фосфора из организма. Недостаток фосфора является причиной нарушения минерализации костей скелета и зубов, снижения обеспечения мышц АТФ, что в совокупности способствует развитию рахита. При данном заболевании может снижаться активность 1альфа-гидроксилазы (CYP27b1) в почках, поэтому нарушается образование из неактивной формы витамина Д (т.е. холекальциферола) той формы, которая является биологически активной, т.е. кальцитриола (1,25(OH) ₂ D), в связи с чем назначение препаратов нативного витамина Д (холекальциферол, рыбий жир, аквадетрим, вигантол) является малоэффективным. При некоторых формах наряду с потерей фосфора нарушается регуляция синтеза паратгормона и 1,25(OH) ₂ D ₃ , что приводит к развитию гиперпаратиреоза, гиперкальциемии с формированием нефрокальциноза.

Клинические проявления	<ol style="list-style-type: none"> 1. Рахитические деформации грудной клетки, гипертрофия лобных бугров на первом году жизни. 2. Прогрессирующие деформации ног с момента начала ходьбы; «переваливающаяся» или «утиная» походка. 3. Мышечная гипотония. 4. Задержка роста. 5. Диспропорциональное телосложение за счет укорочения нижнего сегмента. 6. Боль в костях. 7. Позднее прорезывание зубов или ранее выпадение по причине кариеса и прикорневых абсцессов. <p><i>Во взрослом возрасте:</i> — выраженный болевой синдром в области тазобедренных, коленных и голеностопных суставов и их тугоподвижность (артроз); — нефрокальциноз; — кальцификация связок; — малотравматические переломы костей ног, рук на фоне остеопороза; — возможно полное отсутствие собственных зубов из-за абсцессов; — снижение слуха по причине кальцификации связок в среднем ухе; — головокружение, потеря сознания из-за стеноза позвоночного канала и компрессии сосудов и нервов при кальцификации связок позвоночника.</p>
Фенотипические особенности	<p><i>При аутосомно-рецессивной форме ГФР в составе синдрома Рейна (мутация гена FAM20C) имеются:</i> долихоцефалия, утолщение затылочной кожной складки, узкая глазная щель, стеноз хоан, низко посаженные уши, утолщение дистальных фаланг всех пальцев кистей, двусторонняя клинодактилия пятых пальцев, вдавленная переносица, микрогнатия, маленький рот, гиперплазия десен, аркообразное небо, узкая грудная клетка.</p> <p><i>При аутосомно-рецессивной форме ГФР в составе синдрома остеоглофонической дисплазии (мутации в генах FGFR1 или SLC9A3R1) имеются:</i> краниостеноз, вдавленная спинка носа, гипоплазия верхней челюсти, гипертрофия надбровных дуг, брахидактилия и карликовость.</p>

Диагностика

В крови:

- низкий уровень фосфора (при всех формах ГФР);
- повышение активности ЩФ;
- нормальный уровень кальция;
- нормальный/умеренно повышенный уровень ПТГ;
- нормальный, сниженный или умеренно повышенный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (зависит от молекулярной основы заболевания);
- для синдрома Дента характерно: снижения скорости клубочковой фильтрации, высокий уровень креатинина и/или мочевины.

Референсные значения фосфора крови приведены в Приложении 2.

В моче:

- гиперфосфатурия (при всех формах ГФР);
- Определение гиперфосфатурии проводится по специальным формулам для расчета тубулярной реабсорбции фосфатов (TRP, %) и пересчет данного показателя на скорость клубочковой фильтрации (TRP/GFR, ммоль/л) (Приложение 2).*

Определение фосфора в разовой или суточной порции мочи является неинформативным.

- возможно, гиперкальциурии;
- Оценка экскреции кальция с мочой у детей раннего возраста проводится в разовой порции мочи с определением соотношения кальций/креатинин, в более взрослом возрасте (старше 5–6 лет) — в суточной порции мочи. (Приложение 2).*

- протеинурия за счет бета-глобулинов (характерно для синдрома Дента)

Рентгенологическая картина: бокаловидные вдавления зон метафизов, размытость, «изъеденность» структуры метафизов трубчатых костей. При проведении обзорного рентгенологического снимка челюстей — наличие кистозных полостей в области корней зубов.

Степень тяжести рахита определяется по индексу RSS (Rickets Severity Scale, Thacher T., 2000) (Приложение 1).

Молекулярно-генетическая диагностика: в первую очередь необходимо исключать наличие мутаций в гене PHEX, при отсутствии мутаций — проводить анализ других генов-кандидатов.

Принципы лечения при гипофосфатемическом рахите

Лечение пациентов младше 15–17 лет

Препараты фосфора (фосфорный буфер) расчет доз по элементарному фосфору в препарате:

Дети младшего возраста:
стартовая доза 15–30 мг/кг/сутки
— при хорошей переносимости препарата (отсутствии тошноты, рвоты, диареи);
— оследующая титрация дозы через 1 месяц до 50–60 мг/кг/сутки.

Старше 3 лет до 16–17 лет:
доза 30–60–80 мг/кг/сутки
— стартовую дозу начинают с минимальной расчетной дозы 30 мг/кг/сутки;
— при хорошей переносимости интервал между увеличением доз 1 месяц.

Препараты фосфора назначаются в 4–5–6 приемов в сутки, интервал между приемами 4–5 часов, возможно совмещать с соками, фруктовыми пюре, детскими смесями.

Доза фосфора не зависит от уровня фосфора в крови.

Препараты фосфора назначаются с гидроксидными формами витамина Д.

Препараты альфакальцидола или кальцитриола:

- при наличии повышения уровня ПТГ (при первоначальном обследовании): альфакальцидол/рокальтрол назначается до препаратов фосфора за 1–2 недели;
- при нормальном уровне ПТГ (при первоначальном обследовании): одновременно альфакальцидол/рокальтрол + фосфорный буфер.

альфакальцидол (0,25 мкг = 250 нг):
стартовая доза: 20 (–30) нг/кг/день, в 1 прием (или 1–2 капс. 0,25 мкг);
коррекция: по уровню ПТГ крови, по Са/креатининовому индексу (разовая порция мочи).

кальцитриол: 15–60 нг/кг/день:
стартовая доза: 30 нг/кг/день в 2–3 приема.

При ГФР без гиперкальциурии:
сочетание препаратов фосфорного буфера и альфакальцидола/кальцитриола

При ГФР с гиперкальциурией	—доза препарата фосфора рассчитывается, как указано выше; —препараты витамина D назначаются в минимальных дозах или исключаются совсем
<i>При выраженном болевом синдроме в костях:</i>	— <i>симптоматическая терапия (анальгетики, НПВС)</i>
Критерии эффективности консервативного лечения	1. Удовлетворительная динамика роста. 2. Отсутствие усугубления деформаций скелета. 3. Увеличение физической активности. Нормализация уровня фосфора в крови не является целью лечения и, наоборот, достижение нормального показателя фосфора крови говорит о передозировке препаратами.

Лечение пациентов старше 17–18 лет

Лечение	<i>Препараты альфакальцидола/кальцитриола назначаются при наличии вторичного гиперпаратиреоза.</i> <i>Препараты фосфора показаны при:</i> —выраженной мышечной гипотонии, ограничивающей двигательную активность; —планирующейся операции на костях; —переломах на период регенерации; —возможно, на период беременности и кормления грудью. Рекомендуемая доза препаратов фосфора: 1000–1200 мг/сутки по фосфору.
Возможные побочные эффекты препаратов фосфора	<i>Ранние:</i> жидкий стул, тошнота. <i>Поздние:</i> вторичный гиперпаратиреоз, гиперкальциурия, нефрокальциноз.
Наблюдение на фоне лечения	Регулярность динамического наблюдения (каждые 3-6 месяцев). <i>Контроль показателей:</i> —уровня паратгормона крови (раз в 3 месяца); —экскреции кальция в моче (раз в 3 месяца); —УЗИ почек (раз в 6 месяцев).
Физиотерапевтическое лечение	Каждые 2-3 месяца: курсы лечебно-профилактической физкультуры, лечебного массажа. Укрепление мышц и предотвращение артрозов крупных суставов (локтевых, коленных): ежедневные физические упражнения (утренняя или вечерняя зарядка), занятия плаванием, езда на велосипеде.

Стоматологическая помощь	<i>Ежедневно:</i> <u>Строгая гигиена полости рта</u> —чистка зубов 2–3 р./день (мягкие зубные щетки); —полоскание (антисептическими после каждого приема пищи); —исключить перед ночным сном употребление конфет, сахара. Каждые 3 месяца осмотр стоматологом. При посещении стоматолога следует уведомить врача о возможно быстром повреждении эмали при проведении каких-либо процедур. <u>В детском возрасте:</u> фторирование зубов или покрытие специальным гель-лаком, (шинирование(?)). <u>Во взрослом возрасте:</u> следует при первых признаках воспалительных изменений в корнях зубов проводить их санация, возможно постановка коронок.
--------------------------	---

Оперативное лечение деформаций ног

<i>Показания:</i> Выраженные деформации нижних конечностей с разрушением структуры тазобедренных и коленных суставов, а также при значительном ограничении активных передвижений.	<i>Вид оперативного вмешательства:</i> —на открытых зонах роста (до 14–15 лет): временный эпифизиодез (или постановка 8-образных пластин на зоны роста нижних конечностей); —на закрытых зонах роста (старше 15–17 лет): корректирующие остеотомии. При сформировавшихся артрозах суставов возможно проведение пластики (замены) суставов.
--	---

Гипофосфатазия (ГФФ)

Англоязычные названия	Hypophosphatasia (HPP); Rathburn disease; Phosphoethanolaminuria; Hypophosphatasia, childhood; Hypophosphatasia, infantile; Hypophosphatasia, adult; Odontohypophosphatasia; Perinatal lethal Rathburn disease; Perinatal lethal phosphoethanolaminuria; Prenatal benign Rathburn disease; Prenatal benign phosphoethanolaminuria.
MIM	146300, 241500, 241510
Генетика	мутация гена ALPL
Ген	картирован на 1p36.1— p.34; OMIM: 171760
Номер по классификации Orphanet	436, 247623, 247638, 247651, 247667, 247676, 247685
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный
Эпидемиология	Распространенность тяжелых форм ГФ (перинатальной и инфантильной): 1 на 100 000 новорожденных, в изолированной популяции меннонитов Канады частота встречаемости тяжелых форм 1: 2500 новорожденных. Взрослая форма — примерно 1: 6 000 человек.
Патогенез	Снижение активности тканенеспецифичной щелочной фосфатазы (ТНЩФ, TNSALP) приводит к накоплению пирофосфатов в организме, следствием чего является нарушение синтеза гидроксиапатита костного матрикса, а также недостаток биодоступного витамина В6 в центральной нервной системе. В зависимости от возраста манифестации различают 6 форм заболевания.
Клинические проявления	Представлены в Таблице 4.
Диагностика	<i>В крови:</i> — низкий уровень ЩФ (имеются возрастные нормы!); — норма/высокий уровень кальция; — норма/высокий уровень фосфора; — норма/низкий уровень ПТГ; — норма 25(ОН)D; — гиперкальциурия; — высокий уровень фосфоэтанола в моче.

	<i>Рентгенологическая картина:</i> разряжение структуры метафизов костей верхних или нижних конечностей, при этом они имеют чередование участков минерализации и гипоминерализации по типу «языков пламени», деминерализация ребер. <i>Тяжесть рахита оценивается по индексу RSS (Rickets Severity Scale, Thacher T., 2000) (Приложение 1).</i> <i>Молекулярно-генетическая диагностика:</i> поиск мутаций гена ALPL.
Дифференциальная диагностика	Проводится с другими формами рахита.
Лечение	1. Заместительная ферментная терапия рекомбинантной тканенеспецифичной щелочной фосфатазой. 2. При дегидротации и гиперкальциемии: инфузионная терапия, форсированный диурез. 3. При дыхательной недостаточности: ИВЛ, увлажненный кислород. 4. При судорогах: витамин В6. 5. <i>Исключить!</i> Препараты витамина Д, кальция, бисфосфонаты.

Таблица 4. Клинические формы Гипофосфатазии.

Клиническая форма	Тип наследования	Симптомы	Летальность
Перинатальная	Аутосомно-рецессивный	— выраженные деформации скелета; — полное отсутствие минерализации костей	100%
Пренатальная доброкачественная	Аутосомно-доминантный	— выраженные деформации скелета; — улучшение структуры костей после рождения	90–100%
Инфантильная (с 1–6 месяцев)	Аутосомно-рецессивный	— гипотония; — недоразвитие грудной клетки (пневмония, дыхательная недостаточность) <i>краниостеноз</i> ; — судороги	50% к 1-му году
Детская (после 6–12 месяцев)	Аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный	— позднее начало ходьбы; — рахитоподобные деформации скелета « <i>переваливающаяся</i> » (или « <i>утиная</i> ») походка; — преждевременное выпадение молочных зубов	Прогноз благоприятный
Взрослая	Аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный	— стресс-переломы; — остеоартропатии (в т.ч. хондрокальциноз); — боль, слабость в мышцах; — раннее выпадение зубов	Прогноз благоприятный
Одонтогипофосфатазия	Аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный	— гипоплазия эмали; — раннее выпадение зубов	Прогноз благоприятный

Референсные значения щелочной фосфатазы в крови, Ед/л:

Возраст	Подозрение на ГФФ	Норма
<1 мес.	0–60	60–320
1–11 мес.	0–70	70–350
1–3 года	0–125	125–320
4–6 лет	0–150	150–370
7–9 лет	0–150	150–440
10–11 лет (М)	0–150	150–470
10–11 лет (Ж)	0–150	150–530
12–13 лет (М)	0–160	160–500
12–13 лет (Ж)	0–110	110–525
14–15 лет (М)	0–130	130–530
14–15 лет (Ж)	0–55	55–305
16–19 лет (М)	0–60	60–270
16–19 лет (Ж)	0–40	40–120
>19 лет	0–40	40–120

Клинические случаи

Клинический пример 1.

*Дефект гена *CYP27B1**

Клинический пример 2.

*Дефект гена *PHEX**



Рис.1. Рентгенограмма здорового ребенка



Рис.2. Рахитические изменения костей ног

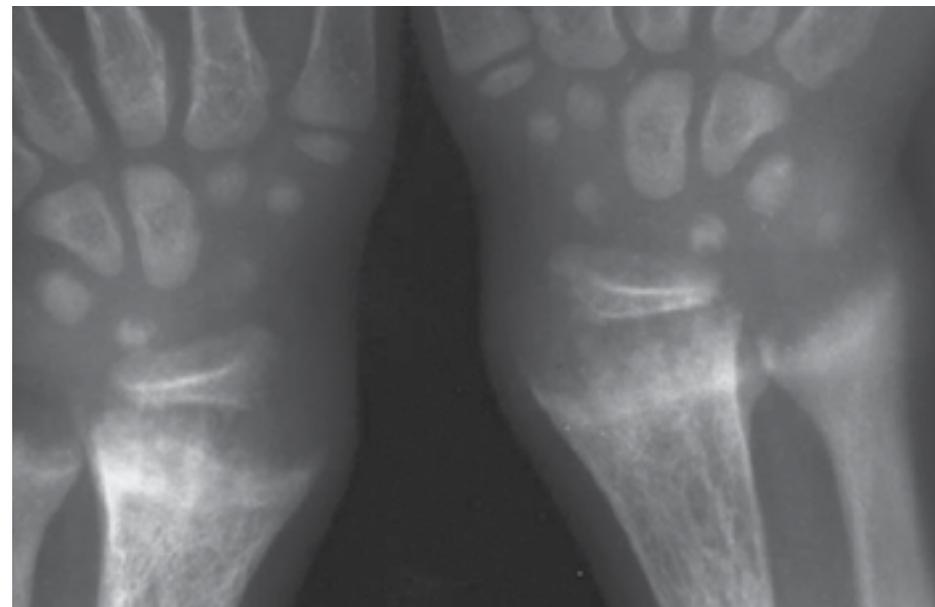


Рис.3. Рахитические изменения костей запястий, индекс RSS 4 балла

Клинический пример 1. Дефект гена CYP27B1

Пациент М. К., девочка, 4 года.

Из раннего анамнеза известно, что на первом году развивалась по возрасту, судорог не отмечалось, мышечная гипотония была выражена умеренно. Первые зубы появились с 8 месяцев. С момента начала самостоятельной ходьбы (в возрасте 12 месяцев) появилась переваливающаяся походка и в последующем сформировалась О-образная деформация ног, что послужило поводом обращения к ортопеду в возрасте 1 года 3 месяцев. Было рекомендовано динамическое наблюдение.

В возрасте 4 лет обратилась к эндокринологу. При осмотре показатели физического развития соответствовали возрастной норме: масса тела 14,3 кг (0,58 SD), рост 93,2 см (-1,93 SD), имелась варусная деформация ног (Рис. 1). На основании гипофосфатемии, гипокальциемии, гиперпаратиреоза (Таблица 1) и характерных рахитических изменений зон метафизов бедренных костей (Рис. 2) была заподозрена наследственная форма рахита. Молекулярно-генетический анализ выявил наличие составной гетерозиготной мутации гена CYP27B1: с.221С>Т р.Р74L и с.1435С>Т р.Q479Х. Таким образом, на основании полученных результатов ребенку был установлен диагноз витамин-Д-зависимый рахит 1А типа. Спустя 2,5 месяца от начала терапии альфакальцидолом в дозе 2,25 мг/сутки все показатели фосфорно-кальциевого обмена нормализовались.



Рис.1



Рис.2

Таблица 2. Характеристика пациента М.К., 4 года с мутациями в гене CYP27B1

Показатель (норма)	Пациент М.К.	Норма
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,05	1,03-1,29
Са общий крови, ммоль/л	1,98	2,15-2,55
Фосфор крови, ммоль/л	1,12	1,45-1,87
ЩФ, Ед/л	885	180-720
ПТГ, пг/мл	611,4	15-65
TRP, %	90	85-95
TmP/GFR, ммоль/л	1,08	1,15-2,44
На фоне лечения альфакальцидолом		
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,23	1,03-1,29
Фосфор крови, ммоль/л	1,62	1,45-1,87
ЩФ, Ед/л	450	180-720
ПТГ, пг/мл	63	15-65

Исследование гена CYP27B1 проводилось в Лаборатории наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ, руководитель — д.м.н. Тюльпаков А.Н.

Клинический пример 2. Дефект гена PHEX

Пациент Б. А., мальчик, 4 года.

Из раннего анамнеза известно, что с 6 месяцев появились рахитические деформации скелета: гипертрофия лобных бугров, рахитические «четки» на ребрах и рахитические «браслетки» на лучезапястных суставах, с 9 месяцев — варусная деформация нижних конечностей. Первые зубы появились с 7 месяцев. Начало самостоятельной ходьбы с 1 года 3 месяцев, походка была по типу «утиной», ребенок при ходьбе быстро истощался. В последующем отмечалась быстрая прогрессия деформаций ног и отставание в росте.

Семейный анамнез ребенка по материнской линии был отягощен по развитию гипофосфатемического рахита (ГФР). Известно, что у мамы мальчика с раннего возраста деформации ног, по поводу чего многократно проводились корректирующие остеотомии, конечный рост мамы составлял 151,7 см (–1,72 SD).

При обследовании в ФГБУ ЭНЦ в возрасте 1 года 8 мес. у ребенка имело место отставание в физическом развитии: рост 78 см (–2,03 SD), верхний сегмент 48 см (–1,83 SD), нижний сегмент 30 см (–1,75 SD), вес 11 кг (1,1SD), обращало на себя внимание долихоцефалическая форма черепа, варусная деформация ног (Рис. 5). На основании гипофосфатемии, гиперфосфатурии, повышения активности щелочной фосфатазы в крови (Таблица 3) и характерных рахитических изменений зон метафизов трубчатых костей (Рис. 6), а также отягощенного семейного анамнеза был установлен диагноз «Гипофосфатемический рахит». Окончательно данный диагноз был подтвержден по результатам молекулярно-генетического анализа гена PHEX, который показал наличие гемизиготной мутации: делеция экзона 14. Ребенку были назначены препарат фосфорного буфера в дозе 30–60 мг/кг/сутки в сочетании с альфакальцидолом 0,5 мкг/сутки.

На фоне проводимого лечения родители отметили увеличение физической активности и улучшение динамики роста ребенка: рост 92,5 см (–1,72 SD), скорость роста составила 7,27 см/год (–0,54 SD) (Рис. 7). Однако достичь исправления деформаций ног в течение 2-х лет терапии не удалось, в связи с чем было принято решение о проведении временного эпифизиодеза 8-образными пластинами.



Рис.5

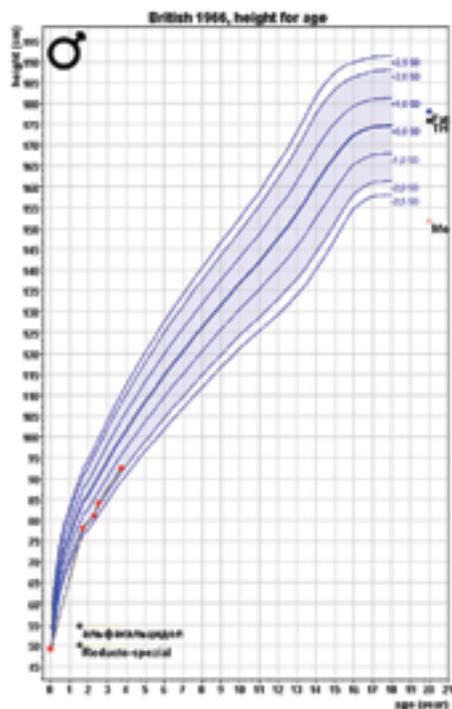


Рис.7

Рис.5. Пациент Б.А., 4 года

Примечание. О-образная деформация ног, расстояние между медиальными мыщелками бедренных костей — 13 см (норма: до 3 см).



Рис.6

Рис.6. Рентгенограмма нижних конечностей пациента Б.А.

Примечание. Стрелками указано разрежение и «бахромчатость» зон метафизов бедренных костей.

Рис.7. Кривая роста пациента Б.А., 4 года

Таблица 3. Характеристика пациента Б.А., 4 года с мутацией в гене RHEX

Показатель (норма)	Пациент Б.А.	Норма
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,26	1,03–1,29
Ca общий крови, ммоль/л	2,58	2,15–2,55
Фосфор крови, ммоль/л	0,77	1,45–1,87
ЩФ, Ед/л	820	200–460
ПТГ, пг/мл	17,3	15–65
TRP, %	60	85–95
TmP/GFR, ммоль/л	0,46	1,15–2,44

Исследование гена RHEX проводилось в Лаборатории наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ, руководитель — д.м.н. Тюльпачев А.Н.

Приложения

Приложение 1.

Оценка степени тяжести рахита

Приложение 2.

Оценка индексов реабсорбции фосфора

Оценка экскреции кальция

Дифференциально-диагностические признаки
наследственных форм рахита

Приложение 1.

Оценка степени тяжести рахита — индекс RSS (Rickets Severity Scale; Thacher T., 2000)

Условие: необходимо в одну госпитализацию пациенте выполнить рентгенологический снимок костей запястий (локтевая и лучевая кости), бедренных костей и б/берцовых костей в прямой проекции. Оценка проводится 2–3 независимых рентгенолога отдельно друг от друга и при отсутствии у них информации о дате снимков. После получения результатов от каждого специалиста проводится обсуждение с определением окончательного результату индекса RSS.

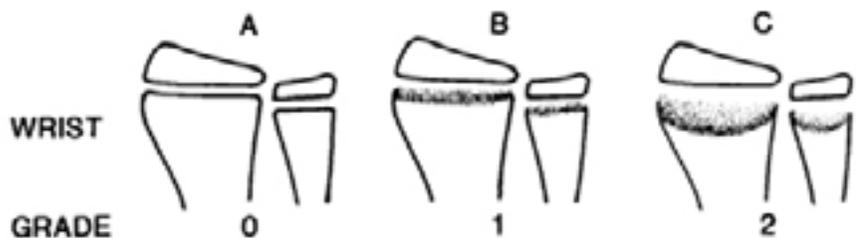
Методика расчета индекса RSS

Максимальное количество баллов 10 (кости запястья + кости ног), что соответствует тяжелой степени рахита.

Оценка проводится по костям с наиболее выраженными признаками рахита.

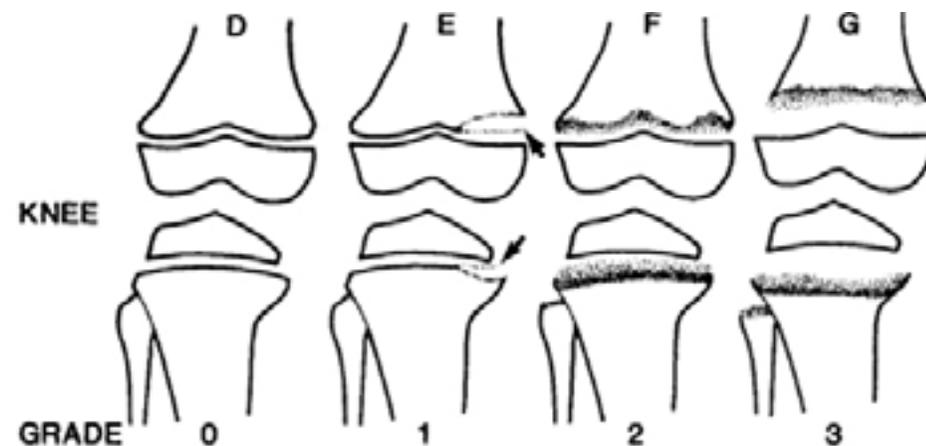
Кости запястья (по одной конечности)

1 балл	расширение пластины роста, неровность метафизарного края, без бокаловидных вдавлений
2 балла	метафизы имеют бокаловидные вдавления
Максимально	2 кости × 2 балла = 4 балла



Кости ног: группа признаков А и В, для каждой кости считаем отдельно (по одной конечности)

А	1 балл	частичное просветление/ гладкий край видимого метафиза
	2 балла	частичное просветление, гладкий край, метафиз не виден
	3 балла	полное просветление, эпифиз широко отдален от дистального метафиза
<i>Умножаем полученные баллы для каждой кости на коэффициент изменения ростовой пластины, затем складываем показатели.</i>		
В	0,5	≤ 1 мыщелок или пластина
	1	2 мыщелка или пластина
Максимально	2 кости × 1 балл × 3 балла = 6 баллов	



Приложение 2.

Оценка индексов реабсорбции фосфора

1. Тубулярная реабсорбция фосфатов (TRP, %):

$$\% \text{TRP} = [1 - ((U_{ph}/U_{Cr}) \times (P_{Cr}/P_{ph}))] \times 100 \%$$

где P_{ph} — фосфаты плазмы (ммоль/л),

P_{Cr} — креатинин плазмы (ммоль/л),

U_{ph} — фосфаты в моче (ммоль/л),

U_{Cr} — креатинин в моче (ммоль/л).

Норма TRP: 85–95%

2. Максимум тубулярной реабсорбция фосфатов к СКФ

(TmP/GFR , ммоль/л) вычисляется по формулам:

$$TmP/GFR = TRP \times P_{ph} \quad TmP/GFR = 0,3 \times TRP / (1 - 0,8 \times TRP) \times P_{ph}$$

если $TRP \leq 0,86$ (86%)

если $TRP \geq 0,86$ (86%)

Нормальные значения по Раупе, 1998:

Возраст	Мужчины	Женщины
новорожденные	1,27–2,59	1,27–2,59
1 мес. – 2 года	1,15–1,73	1,15–1,73
2–12 лет	1,22–1,6	1,22–1,6
12–16 лет	1,09–1,47	1,09–1,47
16–25 лет	1,07–1,89	1,02–2,05
25–25 лет	0,99–1,34	0,95–1,42
45–65 лет	0,89–1,34	0,87–1,4
65–75 лет	0,79–1,34	0,79–1,34

Оценка экскреции кальция

По разовой порции мочи:

Кальций/креатининовый индекс (Ca/Cr), ммоль/моль

Нормальные значения по Metz, 2006:

Возраст (лет)	Кальций/креатинин (ммоль/моль)
0–1	1,5
1–<2	1,25
2–<5	1
5–<10	0,7
10–18	0,6

При получении значений Ca/Cr индекса, превышающих норму по Metz М. (2006), можно диагностировать наличие гиперкальциурии.

По суточной порции мочи:

$$\text{Мг/кг/сут.} = (\text{Ca ммоль/сут.} / 0,025) / \text{вес, кг}$$

Норма: не более 4 мг/кг/сут.

Особенности: на первом году жизни у ребенка с ГФР уровень фосфора крови может быть низконормальным, поэтому обязательно следует проводить определение тубулярной реабсорбции фосфатов в моче.

Важно, сравнивать получаемые показатели фосфора крови пациента с референтными значениями с учетом возраста и пола, в раннем детском возрасте (до 3 лет) уровень фосфора в крови значительно выше, чем в подростковом.

Референсные значения уровня фосфора сыворотки крови:

N теста	Возраст	Мужчины			Женщины		
		п	мг/дл	ммоль/л	п	мг/дл	ммоль/л
1	1–30 дней	62	3,9–6,9	1,25–2,25	66	4,3–7,7	1,40–2,50
	31–365 дней	82	3,5–6,6	1,15–2,15	66	3,7–6,5	1,20–2,10
	1–3 лет	126	3,1–6,0	1,00–1,95	119	3,4–6,0	1,10–1,95
	4–6 лет	112	3,3–5,6	1,05–1,80	107	3,1–5,5	1,00–1,80
	7–9 лет	117	3,0–5,4	0,95–1,65	107	3,1–5,5	1,00–1,80
	10–12 лет	135	3,2–5,7	1,05–1,85	115	3,3–5,3	1,05–1,70
	13–15 лет	109	2,9–5,1	0,95–1,65	110	2,8–4,8	0,90–1,55
	16–18 лет	95	2,7–4,9	0,85–1,60	122	2,5–4,8	0,80–1,55

N теста	Возраст	Мужчины			Женщины		
		п	мг/дл	ммоль/л	п	мг/дл	ммоль/л
2	0–5 дней (<2.5 кг)	50	4,6–8,0	1,50–2,60	50	4,6–8,0	1,50–2,60
	1–3 лет	50	3,9–6,5	1,25–2,10	66	3,9–6,5	1,25–2,10
	4–6 лет	38	4,0–5,4	1,30–1,75	119	4,0–5,4	1,30–1,75
	7–9 лет	72	3,7–5,6	1,20–1,80	107	3,7–5,6	1,20–1,80
	10–11 лет	62	3,7–5,6	1,20–1,80	107	3,7–5,6	1,20–1,80
	12–13 лет	73	3,3–5,4	1,05–1,75	115	3,3–5,4	1,05–1,70
	14–15 лет	91	2,9–5,4	0,95–1,75	110	2,9–5,4	0,95–1,75
	16–19 лет	107	2,8–4,6	0,90–1,50	122	2,8–4,6	0,90–1,50

N теста	Возраст	Мужчины			Женщины		
		п	мг/дл	ммоль/л	п	мг/дл	ммоль/л
3	0–30 дней	181	2,7–7,2	0,87–2,33	140	3,8–8,0	0,97–2,58
	31–90 дней	87	3,0–6,8	0,97–2,20	84	3,0–7,5	0,97–2,42
	3–12 мес.	109	3,0–6,9	0,97–2,23	119	2,5–7,0	0,81–2,26
	13–24 мес.	69	2,5–6,4	0,81–2,07	78	3,0–6,5	0,97–1,81
	2–<13 лет	148	3,0–6,0	0,97–1,94	254	2,5–6,0	0,81–1,94
	13–<16 лет	175	3,0–5,4	0,97–1,94	72	3,0–5,6	0,97–1,81
	16–<18 лет	72	3,0–5,2	0,97–1,68	196	3,0–4,8	0,97–1,55

Источник: PEDIATRIC REFERENCE RANGES, 3rd edition, by Steven J. Soldin, published by AACC Press, Washington, DC, 1999 pages 145-146.

Ссылки:

- Soldin SJ, Hicks JM, Bailey J, et al. Pediatric reference ranges for phosphate on the Hitachi 747 analyzer. Clin. Chem. 1997; 43:S198. (Abstract).
- Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, et al. Age and sex specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem 700 analyzer. Clin. Chem 1988;34:1622-5.
- Soldin SJ, Hunt C, Hicks JM. Pediatric reference ranges for Phosphorus on the Vitros 500 Analyzer. Clin Chem 1999;45:A22 (Abstract).

Метод:

- Hitachi 747 using ammonium molybdate method (Boehringer-Mannheim, Diagnostics, Indianapolis, IN).
3. Ektachem 700 (2) and 500 (3) using ammonium molybdate method (Johnson & Johnson, Rochester, NY).

Comments:

- 1, 3. Study used hospitalized patients and a computerized approach to removing outliers. Values are 2.5–97.5th percentiles.
3. Study used normal healthy children. Values are 2.5–97.5th percentiles.

Дифференциально-диагностические признаки наследственных форм рахита

Таблица 1.

Признаки	Витамин-D- зависимый рахит (ВДЗР)		Витамин-D-резистентный гипофосфатемический рахит
	Витамин-D-зависимый рахит 1А, 1В типа (ВДЗР 1А, 1В типа)	Витамин-D-зависимый рахит 2 типа (ВДЗР 2 типа)	
Тип наследования	аутосомно-рецессивный	аутосомно-рецессивный	X-сцепленный доминантный; X-сцепленный рецессивный; аутосомно-доминантный; аутосомно-рецессивный
Этиология	мутация гена CYP27B1 мутация гена CYP2R1	мутация гена VDR	мутация генов: PHEX, DMP1, ENPP1, FGF23, SLC34A3, CLCN5 и др.
Патогенез	дефицит 1 α -гидроксилазы, нарушение синтеза кальцитриола (1,25(OH) $_2$ D $_3$) дефицит 25-гидроксилазы, нарушение синтеза 25(OH)D $_3$	резистентность органов-мишеней (почек, кожи, костной системы и др.) к кальцитриолу	нарушение реабсорбции фосфатов в канальцах почек
Манифестация	3-6 месяцев	3-6 месяцев	1-2 года
Клиника	Мышечная слабость, боли в костях, суставах судороги, рахитические деформации скелета (развернутая нижняя апертура грудной клетки, рахитические «четки», «браслетки», гипертрофия лобных и теменных бугров, O- или X-образные деформации конечностей, переваливающаяся («утиная») походка, позднее прорезывание зубов или их раннее выпадение (олигодентия), отставание в физическом развитии, в тяжелых случаях — переломы конечностей, ключиц.		Выраженная деформация нижних конечностей (O- или X-образная, по типу «дующего ветра»), рахитические «браслетки» на кистях рук, мышечная гипотония нижних конечностей, отставание в физическом развитии, позднее прорезывание зубов или их раннее выпадение.
Специфические признаки		возможно: тотальная алопеция, включая брови, ресницы	спонтанные абсцессы зубов

Изменения показателей крови			
Са, ммоль/л	снижен	снижен	норма
PO $_4$, ммоль/л	снижен	снижен	значительно снижен
ЩФ, Ед/л	повышена	повышена	повышена
Паратгормон, пг/мл	повышен	значительно повышен	умеренно повышен
Изменения в моче			
Фосфатурия	имеется	имеется	значительно выражена (низкие индексы реабсорбции фосфора: TRP%, TmP/GFR)
Кальциурия	отсутствует	отсутствует	норма/имеется
Аминоацидурия	имеется	имеется	отсутствует
Рентгенологические признаки			
Бокаловидное вдавление в зонах метафизов длинных трубчатых костей, размытость и нечеткость зон обызвествления, диффузное разрежение структуры костной ткани. Ядра окостенения в эпифизах теряют костную структуру и рентгенологически не определяются. В местах большой нагрузки костное вещество может рассасываться, образуя зону просветления (зона Лоозера).			
Лечение	активные метаболиты витамина D (альфакальцитриол или кальцитриол) в физиологических дозах, редко дополнительно препараты кальция	активные метаболиты витамина D (кальцитриол) в высоких дозах + препараты кальция	препараты фосфора + активные метаболиты витамина D в физиологических дозах

1. Allgrove J et al. Classification of Disorders of Bone and Calcium Metabolism. *Endocr Dev*. Basel, Karger, 2015, vol 28, pp 291–318 doi: 10.1159/000381570.
2. ADHR-Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*. 2000; 26:345–348.
3. Anderson PA, May BK, Morris HA. Vitamin D Metabolism: New Concepts and Clinical Implications. *Clin Biochem Rev* 2003, February; Vol 24.
4. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011 Jul;26(7):1381-8. Doi: 10.1002/jbmr.340.
5. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab* 2012; 30:1-9.
6. Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC, Holick MF, Harrison, H. E. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. *J. Pediat*. 1994; 124: 929-932.
7. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, Briot K. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016 Mar;174(3):325-33. doi: 10.1530/EJE-15-0661.
8. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bone Key Reports* 3: 496, 2014.
9. Deluca HF History of the discovery of vitamin D and its active metabolites *Bone key Rep*. 2014 Jan 8;3:479. doi: 10.1038/bonekey.2013.213.
10. Devuyst O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Oct 14;5:28. doi: 10.1186/1750-1172-5-28.
11. De Braekeleer M. Hereditary disorders in Saguenay-Lac- St-Jean (Quebec, Canada). *Hum Hered*. 1991; 41:141–146.
12. Durmaz E, Zou M, Al-Rijjal RA, Bircan I, Akçurin S, Meyer B, Shi Y. Clinical and genetic analysis of patients with vitamin D-dependent rickets type 1A. *Clinical Endocrinology*. 2012; 77, 363–369 doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04394.x.
13. Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:674–681.
14. Feldman D, Malloy PJ. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. *Bone Key Reports* 2014; 3: 510.
15. Fraser D. Hypophosphatasia. *Am. J. Med*. 1957; 22,730–746.
16. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, Wright JT, Akintoye SO, Somerman MJ, Collins MT. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res*. 2014 Jul; 93(7 Suppl):7S-19S. doi: 10.1177/0022034514529150.
17. Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, Huang N, Sharma A, Choi Y, Miller WL, Portale AA. Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug; 92(8):3177-82.
18. Labuda M., Morgan K., Glorieux FH. Mapping autosomal recessive vitamin D dependency type 1 to chromosomal 12q14 by linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1990; 47:28–36.
19. Linglart A1, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, Kamenicky P, Nevoux J, Prié D, Rothenbuhler A, Wicart P, Harvengt P. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014 Mar 14;3(1):R13-30. doi: 10.1530/EC-13-0103.
20. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Muller-Barth U, Badenhoop K, Kaiser SM, Rittmaster RS. et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nature Genet*. 2006. 38: 1248-1250.
21. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y. 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. doi: 10.1086/499410.
22. Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, Hausler G, Strom TM. Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am. J. Hum. Genet*. 2010. 86: 267-272.
23. Makitie O, Toiviainen-Salo S, Marttinen E, Kaitila I, Sochett E, Sipila I. Metabolic control and growth during exclusive growth hormone treatment in X-linked hypophosphatemic rickets. *Horm Res*. 2008; 69:212–20.
24. Malloy PJ, Feldman D. The Role of Vitamin D Receptor Mutations in the Development of Alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 December 5; 347(1-2): 90–96. doi:10.1016/j.mce.2011.05.045.
25. Malloy PJ, Tasic V, Taha D, Tütüncüler F, Ying GS, Yin LK, Wang J, Feldman D Vitamin D receptor mutations in patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Mol Genet Metab*. 2014 Jan;111(1):33-40. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.10.014.
26. Metz MP. Determining urinary calcium/creatinine cut-offs for the paediatric population using published data. *Ann Clin Biochem*. 2006 Sep;43(Pt 5):398-401.
27. Mielke CH, Stevens PM. Hemiepiphyseal stapling for knee deformities in children younger than 10 years: a preliminary report. *J Pediatr Orthop*. 1996 Jul-Aug; 16(4):423-9.
28. Mornet E, Yvard , Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet*. 2011; 75: 439–445.
29. Mornet E. Tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutations database. SESEP [online], http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php.
30. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Höglér W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
31. Novais E, Stevens PM. Hypophosphatemic rickets: the role of hemiepiphysiodesis. *J Pediatr Orthop*. 2006 Mar-Apr; 26(2):238-44.
32. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, Goltzman D. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279: 16754–16766.
33. Petje G, Meizer R, Radler C, Aigner N, Grill F. Deformity correction in children with hereditary hypophosphatemic rickets. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:3078–3085
34. Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. In: Feldman D (ed) *Vitamin D*, 3rd edn. Elsevier, London, 2011, pp 1107–1128.
35. Raeder H., Rafaelsen S., Bjerknes R. Monogenic phosphate balance disorders, *Contemporary Aspects*

of Endocrinology, Dr. Evanthia Diamanti-Kandarakis (Ed.) 2011 ISBN: 978-953-307-357-6, InTech.

36. Rafaelsen SH, Raeder H, Fagerheim AK, Knappskog P, Carpenter TO, Johansson S, Bjerknes R. Exome sequencing reveals FAM20c mutations associated with fibroblast growth factor 23-related hypophosphatemia, dental anomalies, and ectopic calcification. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun; 28(6):1378-85. doi: 10.1002/jbmr.1850.
37. Sabbagh Y, Jones AO & Tenenhouse HS. PHEXdb, a locus-specific database for mutations causing X-linked hypophosphatemia. *Human Mutation* 2000 16 1–6. (doi:10.1002/1098-1004(200007) http://www.phexdb.mcgill.ca/-
38. Scheinman SJ. Genetics of nephrolithiasis. *Semin Nephrol.*1999; 19:381–8.
39. Shore RM, Chesney RW. Rickets: Part I. *Pediatr Radiol.* 2013 Jan; 43(2):140-51. doi: 10.1007/s00247-012-2532-x
40. Shore RM, Chesney RW. Rickets: Part II. *Pediatr Radiol.* 2013 Jan;43(2):152-72. doi: 10.1007/s00247-012-2536-6. Epub 2012 Nov 21.
41. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr.* 2000 Jun;46(3):132-9.
42. Tiosano D, Hadad S, Chen Z, Nemirovsky A, Gepstein V, Militianu D, Weisman Y, Abrams SA. Calcium absorption, kinetics, bone density, and bone structure in patients with hereditary vitamin D-resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3701–3709.
43. Wang JT, Lin CJ, Burridge SM, Fu G K, Labuda M, Portale A A, Miller W L. Genetics of vitamin D 1alpha-hydroxylase deficiency in 17 families. *Am J Hum Genet.* 1998 Dec; 63(6): 1694–1702. doi:10.1086/302156.
44. Wang X, Zhang MYH, Miller WL, Portale AA Novel gene mutations in patients with 1-hydroxylase deficiency that confer partial enzyme activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2424–2430.
45. 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;76:361–67.

Сайт с информацией по рахиту:
www.rickets.ru

