

**ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ  
ФОРМЫ РАХИТА**

*Учебное пособие*

**Нижний Новгород  
2021**

УДК 616.7-053.2(075)

ББК 57.33я73

НЗ1

#### **Авторы:**

Туш Е.В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, доцент

Халецкая О.В. — д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, профессор

Лазарева Т.С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, доцент

Сулова М.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ

**НЗ1**      **Наследственные и приобретенные формы рахита: Учебное пособие /**  
Туш Е.В., Халецкая О.В., Лазарева Т.С. [и др.]. – Нижний Новгород: Гладкова О.В.,  
2021. – 95 с.

ISBN 978-5-93530-557-4

#### **Рецензенты:**

1. Е.В. Шниткова, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Иваново), д.м.н., профессор
2. С.А. Чекалова, зав кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Данное учебное пособие включает в себя современные сведения по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике, тактике ведения наследственных и приобретенных форм рахита с учетом современных сведений. Пособие предназначено для студентов и ординаторов медицинских вузов, обучающихся по специальности «Педиатрия».

Утверждено в качестве учебного пособия для медицинских вузов Центральным методическим советом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Протокол №11, от 21 декабря 2020 г.)

ISBN 978-5-93530-557-4

© Туш Е.В., Халецкая О.В.,  
Лазарева Т.С., Сулова М.А., 2021  
© Оформление. ИП Гладкова О.В., 2021

## Оглавление

|  |           |
|--|-----------|
| Список используемых сокращений .....                               | 4         |
| Введение .....   | 6         |
| <b>ГЛАВА 1 Фосфорно-кальцевый метаболизм и его регуляция .....</b> | <b>8</b>  |
| Метаболизм кальция.....  | 8         |
| Метаболизм фосфора .....   | 12        |
| Метаболизм витамина Д и его роль в фосфорно-кальцевом обмене.....  | 14        |
| Роль в фосфорно-кальцевом обмене паратиреоидного гормона.....      | 21        |
| Метаболизм костной ткани и витамин Д.....                          | 23        |
| <b>ГЛАВА 2 Витамин-Д-дефицитный рахит .....</b>                    | <b>26</b> |
| Факторы риска развития рахита у детей.....                         | 26        |
| Патогенез рахита.....  | 28        |
| Классификация.....   | 29        |
| Критерии диагностики рахита.....                                   | 33        |
| Профилактика рахита .....  | 37        |
| Лечение рахита.....  | 39        |
| Прогноз .....  | 41        |
| <b>ГЛАВА 3 Наследственные формы рахита .....</b>                   | <b>42</b> |
| А. Зависимый от витамина Д рахит .....                             | 42        |
| В. Гипофосфатемический рахит .....                                 | 50        |
| С. Иные генетические причины .....                                 | 64        |
| Тестовые задания с эталонами ответов .....                         | 83        |
| Заключение .....   | 89        |
| Список литературы .....  | 90        |
| Приложения .....   | 92        |

## Список используемых сокращений

ACE2 – Angiotensin-converting enzyme 2, ангиотензинпревращающий фермент 2

ADHR – Autosomal dominant hypophosphatemic rickets (Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит)

APECED – Autoimmune polyglandular endocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy (Полигландулярная эндокринопатия 1 типа, аутоиммунная эндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией)

ARS – Arthrogyposis, renal tubular dysfunction, and cholestasis (синдром, ассоциированный с артрогрипозом, тубулярной дисфункцией и холелитиазом)

CASR – кальцийвоспринимающий рецептор

CTNS – Gene, encodes cystinosis (ген, кодирующий цистинозин)

CYP27 – multifunctional cytochrome P450 oxidase, vitamin D-25-hydroxylase (витамин Д-25- гидролаза)

FGF-23 – Fibroblast growth factor (фактор роста фибробластов)

FGFR2 и FGFR4 – Receptor for FGF-23 (рецепторы к фактору роста фибробластов-23)

GH - Growth hormone (гормон роста, соматотропный гормон)

GNAS1 – Gene, encoding the subunit of the stimulatory G protein (ген, кодирующий  $\alpha$ -субъединицу G белка)

Gs – Guanine nucleotide binding protein G(S) (связывающий гуаниновые нуклеотиды протеин, белок, требуемый для рецептор-стимулированного синтеза цАМФ)

HDR – Hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (гипопаратиреозидизм, глухота, дисплазия почек)

HHRH – Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (Врожденный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией)

HVDRR – Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets (Врожденный 1,25-дигидроксивитамин Д-резистентный рахит)

IGF-I – Insulin-like growth factor-I (инсулиноподобный фактор роста-I)

MEPE – Matrix extracellular phosphoglycoprotein (матричный внеклеточный фосфогликопротеин)

NBC-1 –  $\text{Na}^+$ - $\text{HCO}_3^-$  cotransporter ( $\text{Na}^+$ -  $\text{HCO}_3^-$  котранспортер)

NHE3 – Na H Exchanger Isoform ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ионообменник)

NPT2 – Sodium-phosphate co-transporter (натрий-фосфорный ко-транспортер)

PDDR – Pseudovitamin D-deficiency rickets, also vitamin D dependent rickets type I [VDDR-I] (псевдовитамин-Д-зависимый рахит)

PHEX – Phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (фосфат-регулирующий ген, гомологичный эндопептидазам на X-хромосоме)

PTHrP – Parathyroid hormone receptor (рецептор к паратиреоидному гормону)

RANK – Receptor activator of nuclear factor kappa-B (рецептор-активатор NF-κB)

RXR – Retinoid X receptor (рецептор к ретиноидам)

TGF  $\alpha$  и  $\beta$  – transforming growth factor (трансформирующий фактор роста  $\alpha$ ,  $\beta$ )

ТЮ – Tumor-induced osteomalacia (Онкогенная остеомалация)

VDR – Vitamin D receptor (рецептор к витамину Д)

XLH – X-linked hypophosphatemic rickets (X-сцепленный гипофосфатемический рахит, витамин Д-резистентный рахит)

ИЛ – интерлейкин

РНА – рибонуклеиновая кислота

ПТГ – паратгормон, паратиреоидный гормон

ЦАМФ – циклический аденозинмонофосфат

## Введение

Рахит впервые был описан в 1645 году Уистлером (Англия), а детально — английским ортопедом Глиссоном в 1650 году, хотя упоминания об этом заболевании встречаются еще в трудах Галена (131–211 г. н.э.). Рахит (у растущих детей с открытыми эпифизами) и остеомалация (у взрослых) характеризуются снижением минерализации костного матрикса, что у детей приводит к специфическим изменениям скелета. Основной причиной развития рахита считается дефицит витамина Д. После введения в практику лечения рахита витамина Д (кальциферола) в начале 20 столетия выяснилось, что не все больные хорошо отвечают на терапию. Большинство пациентов было излечено фармакологическими дозами витамина Д, а рецидивы были предотвращены назначением очень низких доз витамина Д (витамин Д-дефицитный рахит). Однако у части пациентов при снижении дозы симптомы возвращались. Эти состояния объединили под термином рахитоподобные заболевания — генетически обусловленные и приобретенные состояния, сопровождающиеся изменениями костной ткани, фенотипически аналогичными витамин Д-дефицитному рахиту. На их долю приходится около 13% общего количества рахита (Beck-Nielsen SS, et al., 2009). Их можно разделить на три группы: зависимый от витамина Д рахит, вызванный мутациями либо в ферментах, участвующих в биосинтезе витамина Д, либо в рецепции витамина Д (Miller WL. 2017), гипофосфатемический рахит, вызванный нарушением реабсорбции или транспорта фосфатов в почечных канальцах из-за генетических нарушений, связанных с фосфатонидами или фосфотранспортерами (Bastere M, et al., 2008) и нарушения инактивации витамина Д (Roizen et al., 2018). Нарушения минерализации костного матрикса также могут быть вызваны неадекватным приемом кальция и фосфатов или дефектностью механизмов депонирования этих ионов в костном матриксе. Однако первичные дефекты минерализации, наследственные (гипофосфатазия) или приобретенные (избыток фторидов, алюминия, бисфосфонатов) — редкая причина рахитоподобных изменений скелета и остеомалации.

Новая эра в терапии рахитоподобных заболеваний началась после внедрения в клиническую практику активных метаболитов витамина Д, таких как 1 $\alpha$ ,25-дигидроксиолекальциферол (кальцитриол), позволивших эффективно лечить часть больных с витамин-Д-резистентным рахитом. Одновременно происходит накопление знаний о генетической природе состояний, объединяемых терминами витамин-Д-зависимый и витамин-Д-резистентный рахит. В настоящее время идентифицированы многие генетические мутации, сопровождающие наследственные формы рахита, а также раскрыты молекулярно-биологические пути реализации измененной активности генов. Полученная в последние годы информация приводит к модификации классификации

метаболических болезней костей. Выявление тонких механизмов нарушений обмена может помочь в назначении дифференцированной терапии (либо избежать ненужных и потенциально опасных назначений). Так, при витамин-Д-резистентном рахите исследование ответа на кальцитриол в культуре фибробластов может предсказать эффективность терапии *in vivo*. Более того, на основании расшифровки молекулярно-биологических основ рахитоподобных заболеваний стало возможно создание принципиально новых препаратов, например, антитела к фактору роста фибробластов, находящихся во время написания данного руководства на этапе клинических испытаний. Более того, в настоящее время в связи с накоплением новых знаний целесообразна замена термина рахитоподобные заболевания на наследственные и приобретенные формы рахита.

С целью лучшего усвоения материала целесообразно рассмотреть вначале основные механизмы регулирования содержания кальция и фосфора крови, а также патогенез и клинические проявления витамин-Д-дефицитного рахита.

# ГЛАВА 1

## Фосфорно-кальциевый метаболизм и его регуляция

Основными «игроками», ответственными за развитие рахитоподобных изменений костей, являются ионы кальция, фосфаты, витамин Д и паратиреоидный гормон (паратгормон). Рассмотрим их метаболизм более подробно. В конце главы будут рассмотрены метаболические процессы, протекающие непосредственно в костной ткани.

### Метаболизм кальция

В теле взрослого человека содержится 1000–1500 г. кальция, у новорожденного всего 25 г. Из них 98,9% — в костной ткани, 0,51% — в ткани зубов, 0,51% — в мягких тканях, 0,08% — в плазме крови и межклеточной жидкости. Величина костной массы у мужчин больше, чем у женщин. Плод накапливает кальций в основном в третьем триместре беременности. Согласно некоторым исследованиям, кальций в III триместре накапливается со скоростью 90-150 мг/кг/сут.

#### Роль кальция в организме

1. Кальций составляет основу костной ткани и зубов и придает им необходимую прочность.
2. Участвует в процессах мышечного сокращения, в том числе сокращения сердечной мышцы.
3. Кальций необходим в передаче нервных импульсов в нервной системе.
4. Участвует в построении и функционировании многих ферментов, белков, клеточных мембран.
5. Кальций необходим в обеспечении нормального свертывания крови (гемостаз).

Сывороточная концентрация кальция поддерживается организмом в довольно узких пределах от 2,24 до 2,7 ммоль/л. Ионы кальция могут находиться в сыворотке крови как в свободном, биологически активном виде (ионизированный кальций), так и в связанном с белками состоянии, а также с анионами — фосфатом, цитратом, сульфатом, бикарбонатом.

Уровень ионизированного кальция в норме колеблется между 1,05–1,3 ммоль/л. Концентрация свободного ионизированного кальция находится в обратной зависимости от рН: повышение кислотности приводит к увеличению ионизированного кальция, тогда как защелачивание — к снижению. Повышение концентрации таких анионов, как фосфат, цитрат, сульфат или бикарбонат, снижает концентрацию ионизированного кальция, повышая комплексообразование. Экстрацеллюлярный пул растворимого кальция (в виде



иона и в связанном виде) составляет менее чем 35 ммоль, а обмен между костью и окружением составляет 5–88 ммоль/сутки. Свободный и связанный с анионами кальций фильтруется в почечных клубочках, 60–70% фильтруемого кальция реабсорбируется в проксимальных трубчатках, дополнительно 20% реабсорбируется в толстой части петли Генле и 5–10% — в дистальных трубчатках. Таким образом, только 0,5–1,5% кальция выводится с мочой в обычных условиях.

Гомеостаз кальция в организме достигается взаимодействием между витамином Д, паратиреоидным гормоном и кальцийвоспринимающим рецептором (CASR). Последний был открыт в 1993 году и располагается на поверхности клеток паращитовидных желез, почек, костей. Понижение уровня ионизированного кальция во внеклеточной жидкости воспринимается этим рецептором и приводит к увеличению секреции паратиреоидного гормона. Эффект паратиреоидного гормона на кости, почки и кишечник опосредуется рецептором к паратиреоидному гормону PTH/PTHrP и выражается в возрастании реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах, мобилизации костных запасов кальция, увеличении почечной экскреции фосфора, увеличении гидроксирования витамина Д в  $1\alpha,25$ -дигидроксиголекальциферол (кальцитриол) в почках. Это в свою очередь увеличивает абсорбцию кальция в кишечнике и повышает сывороточный уровень кальция.

Повышение уровня кальция в крови приводит к секреции парафолликулярными клетками щитовидной железы антагониста паратгормона – кальцитонина. Кальцитонин вызывает снижение активности остеокластов с вторичным снижением резорбции кальция из кости и увеличением отложения кальция в костном матриксе; снижение образования новых остеокластов; снижение реабсорбции кальция и фосфора в почечных канальцах. Кроме того, кальцитонин стимулирует синтез кальцитриола в почечных канальцах. Однако общий вклад кальцитонина в гомеостаз кальция невелик по сравнению с ролью паратгормона и витамина Д. Так, у больных с удаленной щитовидной железой не отмечается клинических признаков дефицита кальцитонина. Секреция паратгормона снижается, однако после достижения уровня кальция более 2,9 ммоль/литр дальнейшего угнетения секреции паратгормона не наблюдается. В настоящее время описаны аутосомно-доминантные активирующие мутации кальцийсенсорного рецептора, сопровождающиеся гипокальциемией при нормальном уровне паратиреоидного гормона и гиперкальциурией (гипокальциемическая гиперкальциурия). Инактивирующие мутации в генах CASR (Ca11, AP2S1) ведут к обратному состоянию — семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

Основными причинами гипокальциемии являются:

1. Недостаточность поступления витамина Д в организм (недостаточное поступление холекальциферола с пищей и недостаточное образование эргокальциферола в коже под действием солнечного излучения)
2. Наследственные дефекты метаболизма витамина Д с нарушением синтеза активных метаболитов витамина Д
3. Недостаточность экзогенного поступления кальция (пищевой дефицит, развитие синдрома мальабсорбции)
4. Снижение продукции паратиреоидного гормона
5. Недостаточная активность паратиреоидного гормона вследствие тканевой невосприимчивости
6. Мутации кальцийвоспринимающего рецептора
7. Почечная недостаточность (снижение синтеза активных метаболитов витамина Д)

Клинические проявления гипокальциемии следующие:

1. Повышение нервно-мышечной возбудимости с развитием тетании, провоцирующейся гипервентиляцией
2. Развитие сердечной недостаточности, резистентной к терапии сердечными гликозидами, сопровождающейся типичными изменениями ЭКГ — удлинением интервала Q-T за счет сегмента ST без расширения зубца T.
3. Развитие катаракты и кальцификации базальных ганглиев при хронической гипокальциемии.
4. Многие дети с гипокальциемией имеют признаки рахита, но не у всех детей с рахитоподобными изменениями будет гипокальциемия.

При подозрении на гипокальциемию необходимо провести следующие исследования крови:

- Определение уровня кальция крови (желательно ионизированного или скорректированного на альбумин), фосфора, креатинина
- Определение уровня щелочной фосфатазы (с учетом возраста)
- Определение уровня бикарбонатов (для исключения синдрома Фанкони, почечного тубулярного ацидоза)
- Определение уровня паратиреоидного гормона. Паратгормон имеет короткий период полужизни (2–5 минут) и требует определения в течение часа после забора крови или сохранения образцов на льду.
- Определение уровня магния, поскольку значительная гипомagneзиемия (менее 0,45 ммоль/л) ослабляет секрецию и действие паратиреоидного гормона
- Определение уровня 25-гидроксихолекальциферола

- Выявление антител к надпочечникам, паращитовидным железам и гладкой мускулатуре в случае изолированного гипопаратиреозидизма

На вышеперечисленные анализы обычно необходимо 4–5 мл крови. Сыворотку необходимо сохранить для возможного последующего определения 1,25-дигидроксихолекальциферола, если будет отмечаться резистентность к витамину Д при высоком уровне 25-гидроксихолекальциферола.

В некоторых случаях дополнительно может потребоваться проведение биохимических анализов крови и мочи родителей и сибсов, а также определение уровня материнского витамина Д при гипокальциемии у новорожденных

Кроме того, при выявлении гипокальциемии необходимо провести исследование мочи:

- Определение уровня кальция, фосфора, креатинина в разовой пробе мочи
- Общий анализ мочи с определением рН, белка, глюкозы
- К дополнительным методам исследования при гипокальциемии относятся:
- Рентгенография запястий и/или коленных суставов. Рентгенография черепа полезна, но не является обязательной
- УЗИ почек
- Кариотипирование с поиском делеций 22q11 и 10p13

Основным источником пищевого кальция являются молочные продукты. Считается, что для оптимальной обеспеченности организма кальцием необходимо употребление не менее 3 порций молочных продуктов в день, соответственно в группе риска по дефициту кальция находятся дети с непереносимостью коровьего молока (лактазная недостаточность) и с аллергией к белкам коровьего молока. Всасыванию кальция из пищи препятствуют фитаты (содержатся в семенах злаковых, бобовых, масличных культур) и оксалаты (содержатся в щавеле и ревене, киноа, чайных листьях).

**Таблица № 1**

Возрастные нормы потребления кальция (цит. по Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2011)

| Возрастная группа          | Норма потребления кальция (мг) |
|----------------------------|--------------------------------|
| Дети от 1 до 3 лет         | 700                            |
| Дети от 4 до 8 лет         | 1000                           |
| Дети от 9 до 13 лет        | 1300                           |
| Подростки от 14 до 18 лет  | 1300                           |
| Лица от 19 лет и до 50 лет | 1000                           |

## Метаболизм фосфора

Фосфор играет решающую роль в развитии скелета, минеральном обмене и разнообразных клеточных функциях, включая промежуточный метаболизм и механизмы передачи энергии. Это жизненный метаболит костной минерализации, фосфолипидов мембран, нуклеотидов (как проводящих энергию, так и структурных компонентов ДНК и РНК) и фосфорилированных посредников клеточных сигналов. В плазме фосфор существует в органической и неорганической форме. Приблизительно 20% неорганического фосфора связано с белками, остальная часть циркулирует в виде свободных ионов  $\text{HPO}_4^{2-}$  и  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , которые могут фильтроваться в гломерулах. Лабораторными методами определяется элементарный фосфор, это взаимозаменяемые понятия с неорганическим фосфором. Подобно кальцию, фосфор в сыворотке крови удерживается в узких границах путем комплексного взаимодействия между кишечным всасыванием, обменом между внутриклеточным пространством и костным депо, и почечной канальцевой реабсорбцией. Гипофосфатемия стимулирует синтез кальцитриола (1,25 дигидроксиголекальциферола) 25(OH)D-1 $\alpha$ -гидроксилазой в почках. Увеличение уровня кальцитриола приводит к возрастанию всасывания кальция и фосфора в кишечнике, и усиленной мобилизации данных минералов из костей. В дополнение, гипофосфатемия является потенциальным стимулятором возрастания максимальной тубулярной реабсорбции фосфатов. Возрастание концентрации кальция в сыворотке ингибирует секрецию паратиреоидного гормона с последующим возрастанием тубулярной экскреции кальция и реабсорбции фосфора. Затем поддерживается нормальный уровень сывороточного кальция, уровень фосфора возвращается к норме. Нормативы содержания фосфора в крови в различные возрастные периоды представлены в приложении 1.

Ведущий орган регуляции фосфорного гомеостаза — почки. Сывороточный неорганический фосфор фильтруется в гломерулах и 80% его реабсорбируется преимущественно в проксимальных канальцах. Регуляция проксимальной канальцевой реабсорбции достигается через изменения активности, количества, внутриклеточного расположения натрий-фосфорного ко-транспортера (NPT2) типа 2a, расположенного на щеточной каемке мембраны. У мышей он является основным котранспортером, обеспечивающим 84% почечного транспорта фосфатов. У трансгенных мышей (лишенных соответствующего гена) развивается заметная почечная потеря фосфатов, ассоциированная с потерей 80% абсорбтивной способности проксимальных почечных канальцев. Ген *NPT2* картирован на длинном плече пятой хромосомы (5q35), занимает 16 кб и состоит из 13 экзонов. Человеческий NPT2 содержит элемент, отвечающий на витамин D, и регулируется кальцитриолом на ядерном уровне. Многие гормоны и

цитокины влияют на реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах: гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-I, инсулин, эпидермальный ростовой фактор, тироидные гормоны, кальцитриол. Ограничение пищевого потребления фосфатов стимулирует реабсорбцию; паратиреоидный гормон, паратиреоид-гормон-связывающий протеин, кальцитонин, предсердный натрийуретический фактор, TGF  $\alpha$  и  $\beta$ , глюкокортикоиды ингибируют ее. Показано, что всасыванию фосфатов способствует употребление жирной пищи.

Дефицит фосфатов в организме может быть вызван следующими причинами:

1. Почечной потерей фосфатов вследствие генетических дефектов (гипофосфатемический рахит, синдром Фанкони)
2. Почечной потерей фосфатов вследствие приобретенных причин (онкогенная остеомалация)
3. Неадекватным поступлением фосфатов с пищей, что является основной причиной остеопении у недоношенных и лиц, находящихся в критическом состоянии.

Для диагностики заболеваний, связанных с нарушением содержания фосфатов в крови необходимо:

- Определение уровня неорганических фосфатов крови и оценка с использованием возрастных нормативов
- Определение канальцевой реабсорбции фосфатов

N.B. Канальцевую реабсорбцию фосфатов наиболее часто определяют по формуле:  
$$TRP, \% = (1 - (\text{фосфат мочи} * \text{креатинин сыворотки}) / (\text{фосфат сыворотки} * \text{креатинин мочи})) * 100\%$$

Канальцевая реабсорбция фосфатов в норме составляет 83–93%, нижняя граница составляет 75-85%.

- Оценка почечного транспорта фосфатов (TmP/GFR) для диагностики гипофосфатемического рахита (Brodehl J, et. al., 1988).

Отношение максимальной скорости реабсорбции фосфата к клубочковой фильтрации (TmP/GFR) является лучшим методом оценки фосфатурии. Его можно рассчитать по формуле Brodehl:

$$TmP/GFR = \text{фосфат сыворотки} - (\text{фосфат мочи} / \text{креатинин мочи}) * \text{сывороточный креатинин}$$

Для исследования используется образец второй утренней мочи и сывороточный креатинин, определенный в то же время.

Онлайн калькулятор можно найти по адресу: <https://gpn.de/service/tmp-gfr-calculator/>

Низкие значения TmP/GFR при наличии гипофосфатемии указывают на почечную потерю фосфатов. Нормальные диапазоны TmP/GFR (мг/дл) варьируются с возрастом:

- 0–12 мес — 1,1 – 2,0 ммоль/л;
- 1–5 лет — 1,0 – 1,8 ммоль/л
- 6–12 лет — 0,97 – 1,64 ммоль/л
- 13–15 лет — 0,91 – 1,68 ммоль/л
- старше 15 лет и взрослые — 0,84 – 1,23 ммоль/л.

## **Метаболизм витамина Д и его роль в фосфорно-кальциевом обмене**

Витамин Д — жирорастворимый секостероид, существующий в виде 2 форм: Д<sub>2</sub> (эргокальциферол) и Д<sub>3</sub> (холекальциферол), отличающихся строением боковой цепи, но не функциями. Д<sub>2</sub> поступает в организм в виде предшественника (эргостерола), основным источником являются растительные продукты, такие как растительное масло, ростки пшеницы, грибы. Биотрансформация эргокальциферола до активных форм происходит медленнее, чем холекальциферола. Д<sub>3</sub> поступает в организм с пищей животного происхождения. Основная часть витамина Д всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки в присутствии желчи, часть — в среднем отделе тонкой кишки, незначительная — в подвздошной кишке. Биодоступность витамина Д — от 60 до 90%. Степень всасывания зависит от количества поступающей желчи в кишечник и нарушается при холестазах и синдроме мальабсорбции. Вторым путем обеспечения организма витамином Д — синтез провитамина Д<sub>3</sub> в мальпигиевом и базальных слоях кожи из 7-дегидрохолестерола под воздействием ультрафиолетовых лучей (спектра «В») с длиной волны 290–315 нм; с дальнейшей медленной термальной изомеризацией в витамин Д<sub>3</sub> (холекальциферол). Следует отметить, что холекальциферол переходит в кровоток только при достаточной физической нагрузке, а интенсивность УФВ облучения, достаточная для синтеза, отмечается в большинстве регионов с 11 до 14 часов. При длительном воздействии УФВ-излучения большая часть провитамина Д подвергается дальнейшим фотохимическим реакциям с образованием люмистерола (стереоизомера 7-дегидрохолестерола) и тахистерола.

Раньше считали, что эти два пути обеспечения витамином Д равноценны. Однако в последнее время стало известно, что более 90% витамина Д синтезируется в коже при ультрафиолетовом облучении, а 10% поступает с пищей. Поскольку синтез активных метаболитов витамина Д происходит в человеческом организме, он относится к гормонам, а не витаминам. Витамины Д<sub>3</sub> и Д<sub>2</sub> биологически неактивны и должны быть превращены в гидроксированные метаболиты, обладающие гормональной активностью. Поступая в циркуляцию, витамины Д<sub>3</sub> и Д<sub>2</sub> связываются с витамин-Д-связывающим протеином,

плазменным- $\alpha$ -глобулином с весом 58 килодактон (VDBP). В печени происходит гидроксирование в 25-й позиции 25-гидроксилазой (CYP27) с образованием 25-гидроксивитамина Д<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина Д<sub>3</sub> (25-гидроксиколекальциферол, кальцитриол). 25-гидроксилаза — мультифункциональная цитохром 450 оксидаза, также гидроксигирует холестерол и желчные кислоты. Далее кальцитриол переносится в почки витамин -Д-связывающим белком, транскальциферином. В митохондриях почечных канальцев 1 $\alpha$ -гидроксилаза, также цитохром-450-оксидаза, добавляет вторую гидроксильную группу, формируя гормонально-активную форму витамина Д, 1,25-дигидроксиколекальциферол (кальцитриол) и 1,25-Д<sub>2</sub>. Активные метаболиты циркулируют в крови связанными с витамин-Д-связывающим протеином в равновесных отношениях с небольшим количеством свободного гормона. Благодаря липофильности, он легко диффундирует сквозь клеточные мембраны в ядро, где связывается с высокоаффинным рецептором к витамину Д (VDR). Экспрессия рецептора обнаружена в кишечнике, почках, коже, печени, поджелудочной железе, мышцах, молочной железе, простате, надпочечниках, щитовидной железе, клетках мезенхимального и гемопозитического происхождения. Связывание лиганда вызывает конформационные изменения рецептора с открытием поверхностей молекулы, делающим возможным гетеродимеризацию с рецептором к ретиноидам (RXR). Связываясь с ДНК, VDR-RXR гетеродимер претерпевает дополнительную коактивацию. VDR-RXR коактивированный комплекс взаимодействует с общим транскрипционным аппаратом, инициируя транскрипцию генов. Вновь синтезированные протеины определяют биологический ответ на гормон. Кальцитриол может образовываться и в других тканях организма (эпителиальных клетках, моноцитах, антигенпрезентирующих клетках), но используется локально, и в системный кровоток попадает только почечный кальцитриол, что было показано у пациентов с афункциональными почками. В последние годы большое внимание придается исследованию полиморфизма гена рецептора витамина Д, играющего роль в предрасположенности к ряду заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза. В настоящее время высказывается предположение, что существует более одного рецептора метаболитов витамина Д (Tuskey RC, et al., 2018). В их качестве обсуждаются 1,25Д<sub>3</sub>-мембранно-ассоциированный стероид-связывающий белок быстрого ответа (1,25D<sub>3</sub>-MARRS) и родственные ретиноевой кислоте орфанные рецепторы (ROR)  $\alpha$  и  $\gamma$ .

Активность почечной 1 $\alpha$ -гидроксилазы регулируется паратгормоном. Пациенты с гиперпаратирозом имеют повышенный уровень 1,25-дигидроксиколекальциферола. Другие факторы, включая фосфаты, кальцитриол и возможно фосфотонин тоже регулируют активность фермента. Так, высокий уровень сывороточных фосфатов

ингибирует 1 $\alpha$ -гидроксилазу, кальцитонин стимулирует активность фермента. 1,25-дигидроксихолекальциферол регулирует собственную продукцию, супрессируя синтез паратгормона и уменьшая активность гидроксилазы. Учитывая строгую регуляцию, концентрации циркулирующего кальцитриола не отражают статус витамина Д и бесполезны при диагностике дефицита витамина Д.

Катаболизм кальцитриола имеет несколько последовательных шагов, каждый из которых катализируется ферментами, в первую очередь 25-гидроксивитамин-24-гидроксилазой. Вначале образуется биологически менее активный 1,24,25-тригидроксихолекальциферол, который далее подвергается гидроксилированию и оксидации, превращаясь окончательно в кальцитроевую кислоту, экскретирующуюся с мочой. Кальцитриол также регулирует собственный метаболизм, индуцируя активность 24-гидроксилазы. Ген, кодирующий 24-гидроксилазу, клонирован (локализуется на длинном плече 20 хромосомы (20q13.2)); идентифицирован также витамин-Д- отвечающий элемент в регуляторном регионе данного гена. Регуляция экспрессии и энзиматической активности очень полезный маркер ответа на 1,25-дигидроксихолекальциферол в оценке эффективности терапии витамин-Д-резистентного рахита. В дополнение к гидроксилированию, 24-гидроксилаза может конвертировать 25-гидроксихолекальциферол в 24,25-дигидроксихолекальциферол, обладающий собственной биологической активностью в отношении хрящевых клеток (см. таблицу 2). В последние годы большое значение придается инактивирующим мутациям в гене 24-гидроксилазы (CYP24A1). У пациентов с данной мутацией в течение первых 6 мес жизни на фоне назначения высоких или профилактических доз витамина Д<sub>3</sub> развивается повышение уровня кальцитриола при снижении 24,25-дигидроксихолекальциферола до неопределяемых значений, гиперкальциемия, гиперкальциурия в сочетании вторичным гипопаратиреозом. Экскреция фосфора с мочой, как правило, не нарушена, повышено соотношение 25-гидроксихолекальциферол/24,25-дигидроксихолекальциферол (идиопатическая гиперкальциемия детского возраста). По данным S. Skalova и соавт., распространенность составляет 1 на 47 000 новорожденных. Следует отметить, что целевая индукция CYP3A4 (высоко экспрессируется в печени и тонком кишечнике) рифампицином обеспечивает альтернативный механизм клиренса, который может нормализовать повышенный уровень метаболитов витамина Д у пациентов, у которых отсутствует естественный путь окисления витамина Д из-за инактивирующих мутаций в CYP24A1.

Другие пути метаболизма кальцитриола — начальное гидроксилирование в положении С23. 25-гидроксивитамин Д может также подвергаться действию 25-гидроксивитаминД<sub>3</sub>-3-эпимеразы с образованием 3-эпи-3-Ерi-1 $\alpha$ ,25-дигидроксихолекальциферола, который имеет пониженную биологическую активность по сравнению с кальцитриолом.



Следует отметить, что продукты деградации кальцитриола могут дозозависимо активировать рецептор витамина Д, хотя их сродство существенно ниже. Всего в настоящий момент описано более 50 метаболитов витамина Д. Так, фермент CYP11A1 может гидроксировать холекальциферол альтернативно в позициях 17, 20, 22 и 23 стероидного ядра с получением более чем 10 метаболитов, которые оказывают противовоспалительный эффект, повышая уровень ИЛ-10 и ингибируя синтез фактора некроза опухоли и ИЛ 6. 20S гидроксихолекальциферол — наиболее охарактеризованный продукт этого пути. Он демонстрирует высокую эффективность в отношении ингибирования пролиферации и стимулирования дифференцировки в эпидермальных клетках, а также для регуляции иммунных клеток и фибробластов. Важно отметить, что 20-гидроксивитамин Д и 20,23-дигидроксивитамин Д не кальциемичны, а 1,20-дигидроксивитамин Д проявляет «низкую кальциемическую активность». Кроме естественных метаболитов витамина Д созданы аналоги, лишенные выраженного действия на фосфорно-кальциевый обмен. К ним относится перикальцитол, способный избирательно активировать рецепторы в щитовидной железе без существенного влияния на энтероциты, что позволяет эффективно снизить секрецию паратгормона без сопутствующей гиперкальциемии.

**Таблица №2**

Влияние витамина Д и его метаболитов на кинетику кальция в кишечнике, костях и почках (по Марковой Н.В., Калининской В.И., 1980)

| Витамин Д и его метаболиты   | Увеличение всасывания кальция из кишечника | Рассасывание костной ткани | Реабсорбция кальция в почечных канальцах |
|--|--|----------------------------|--|
| Витамин Д <sub>3</sub> (холекальциферол)                                   | +  | -                          | -  |
| 25-гидроксихолекальциферол (25-ОН-Д <sub>3</sub> )                         | ++   | +                          | +  |
| 1,25-дигидроксихолекальциферол (1,25-(ОН) <sub>2</sub> -Д <sub>3</sub> )   | +++  | ++                         | +  |
| 24,25-дигидроксихолекальциферол (24,25-(ОН) <sub>2</sub> -Д <sub>3</sub> ) | -  | ++                         | ?  |
| 25,26-дигидроксихолекальциферол (25,26-(ОН) <sub>2</sub> -Д <sub>3</sub> ) | +  | -                          | ?  |
| 21,25-дигидроксихолекальциферол (21,25-(ОН) <sub>2</sub> -Д <sub>3</sub> ) | -  | +                          | ?  |

Основная роль кальцитриола состоит в регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза. Повышая синтез кальцийсвязывающего белка, кальцитриол способствует абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции его в почечных канальцах, а также высвобождению кальция из кости в условиях гипокальциемии (возможно стимулирует трансформацию макрофагов в остеокласты). При достижении нормокальциемии кальцитриол, напротив, способствует увеличению костной плотности. В противоположность паратгормону кальцитриол сохраняет фосфаты в организме, повышая их адсорбцию в кишечнике и реабсорбцию в почечных канальцах. По своей биологической активности 1,25-дигидроксихолекальциферол почти в 1000 раз превосходит своих предшественников.

При недостаточности витамина Д развивается рахит у детей раннего возраста и остеомаляция у подростков и взрослых.

Parfitt, 1990 выделил 3 стадии дефицита витамина Д у взрослых людей.

1. Снижение абсорбции кальция в кишечнике, уменьшение его запасов в кости и развитие остеопороза.
2. Продолжающееся снижение абсорбции кальция, снижение костной массы и появление первых признаков остеомаляции при проведении биопсии, с отсутствием клинических и биохимических признаков.
3. Клинически и биохимически очевидная остеомаляция.

Кроме того, в последние годы все большее значение придается эффектам витамина Д, не связанным с фосфорно-кальциевым обменом. Показано участие витамина Д в регуляции клеточной пролиферации и дифференциации, врожденного и адаптивного иммунитета, предотвращении риска развития ряда опухолей, развитию эндотелиальной дисфункции. Так, он индуцирует клеточную дифференциацию и активирует апоптоз. При раке груди действие кальцитриола не ограничивается эстроген-чувствительными клетками и не зависит от p53. VDR рецептор экспрессируется на большинстве клеток молочной железы, уровень экспрессии варьирует в зависимости от репродуктивного цикла и наибольший в процессе лактации и беременности. Мыши, дефектные по VDR рецептору, более подвержены канцерогенезу в ответ на химические и биологические (вирусы) канцерогены. Применение кальцитриола при данном заболевании ограничивает лишь токсичность, связанная с гиперкальциемией. Кальцитриол влияет также на аутоиммунные процессы, угнетая развитие болезни Крона. Рецепторы расположены на CD4+ клетках, и для Th1 отмечается снижение синтеза интерферона-гамма, ИЛ 2, 5, тогда как в Th2 клетках под действием кальцитриола увеличивается синтез интерлейкина 4. Дефицит витамина Д приводит к повышенному риску развития рассеянного склероза, аутоиммунного

тиреоидита, сахарного диабета 1 типа, бронхиальной астмы и других атопических заболеваний, ожирения, гипертензии, инфекционных болезней, в том числе туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Недостаточность витамина Д увеличивает риски тяжелой формы COVID-19 за счет различных механизмов, включая снижение выработки антибактериальных и противовирусных дефенсинов и кателицидина, недостаточную секрецию противовоспалительных цитокинов, снижение супрессии провоспалительных цитокинов, недостаточную легочную секрецию ACE2, известного защитного фактора для других острых респираторных дистресс-синдромов. В целом комплекс VDR влияет на регуляцию примерно 3% генома человека [R. Bouillon, et al., 2008].

Для определения витамин-Д-дефицитного состояния предложено определение 25-гидроксиколекальциферола. Нормативы 25-гидроксиколекальциферола дискуссионны и зависят от сезона, географической широты, интенсивности кожной пигментации, возраста, диеты. Нижняя граница колеблется от 5 до 10 нг/мл (12,5–25 нмоль/литр). По данным других авторов, нормальное содержание 25-гидроксиколекальциферола составляет 25–137,5 нмоль/литр, а нижняя граница колеблется от 20 до 50 нмоль/литр. Согласно Национальной программе «Недостаточность витамина Д у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» адекватный уровень витамина Д определяется как концентрация 25-гидроксиколекальциферола более 30 нг/мл (75 нмоль/л), недостаточность — 21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л), дефицит — менее 20 нг/мл (50 нмоль/л). Оптимальное содержание 25-гидроксиколекальциферола подтверждается угнетением синтеза паратиреоидного гормона, что наблюдается при уровне 25-гидроксиколекальциферола примерно 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л). Более высокие концентрации у лиц, не получающих саплиментацию витамином Д, но проживающих в условиях круглогодичной оптимальной инсоляции встречаются редко. Следует отметить, что у ряда пациентов и низкие значения 25-гидроксиколекальциферола не сопровождаются увеличением синтеза паратгормона. В связи с этим в литературе для оценки статуса витамина Д предлагаются различные индексы, отражающие соотношение отдельных метаболитов витамина Д. Лица, с признаками рахита могут иметь «достаточный» уровень витамина Д, если недавно они подверглись массивной солнечной экспозиции или получили препараты витамина Д внутрь.

Для предупреждения негативных отдаленных эффектов (развитие сахарного диабета 1 и 2 типов, остеопроза, рака) уровень 25-гидроксиколекальциферола должен быть выше 80 нмоль/литр.

Гипервитаминоз (абсолютно токсичный уровень) ассоциируется с уровнем 25-гидроксиколекальциферола более 200 нг/мл (500 нмоль/литр), граница возможного

проявления токсичности — 100 нг/мл (250 нмоль/л). Проявлениями гипервитаминоза Д являются гиперкальциемия и гиперкальциурия, также отмечается гиперфосфатемия и супрессия уровня ПТГ. Осложнением гиперкальциемии является нефрокальциноз.

Нормальный уровень кальцитриола составляет 20–76 пг/мл.

Потребность в витамине Д покрывается солнечной экспозицией 20–30 минут ежедневно в дневные часы (11–14 часов). Применение солнцезащитных средств (санблоков) полностью или частично блокирует синтез витамина Д в коже. Снижение синтеза витамина Д отмечается также при увеличении пигментации кожи, ношении закрытой одежды. Вегетарианцы имеют повышенный риск гиповитаминоза вследствие связывания витамина Д с пищевыми волокнами и фталатами.

Во многих странах используется обогащение витамином Д продуктов, употребляемых в пищу большинством населения (молоко, маргарин, сухие хлопья для завтраков). В России регламентировано обогащение витамином Д детских адаптированных молочных смесей.

Метаболиты витамина Д хорошо проникают через плаценту и к моменту рождения сывороточная концентрация кальцитриола составляет примерно 2/3 от материнской. Период полужизни кальцитриола примерно 3 недели. Таким образом, симптомы недостаточности витамина Д возникают не ранее 2 месяца жизни при условии нормальной обеспеченности организма беременной женщины витамином Д. Рахит может развиваться у детей от матерей с почечной недостаточностью, преэклампсией, мальабсорбцией. В течение беременности сывороточный уровень витамина 25-гидроксивитамина Д уменьшается, еще ниже он в пуповинной крови. Пренатальный дефицит витамина Д может привести к постнатальной задержке роста, независимо от постнатальной обеспеченности. Содержание витамина Д в грудном молоке низко и составляет 12–60 Ед/л.

Симптомы недостаточности витамина Д могут быть вызваны:

1. Погрешностями диеты с недостаточным поступлением витамина Д<sub>3</sub>.
2. Недостаточной инсоляцией с нарушением синтеза витамина Д в коже.
3. Депонированием витамина Д в подкожно-жировой клетчатке и его недоступностью для центрального кровотока при ожирении
4. Синдромом мальабсорбции различного происхождения.
5. Заболеваниями печени и почек с нарушением процессов превращения витамина Д в активные формы
6. Почечной патологией со значительной протеинурией и потерей витамина Д в комплексе со связывающим белком
7. Наследственными дефектами активации витамина Д

8. Ускоренной инактивацией активных метаболитов витамина Д в силу генетических дефектов либо повышения активности печеночных цитохромов под действием ряда лекарственных препаратов

9. Дефектами передачи сигналов с рецептора витамина Д в результате генетических мутаций

10. Повышенным превращением 25-гидроксивитамина Д в 1,25-дигидроксивитамин Д при хронических гранулематозных заболеваниях, первичном гиперпаратиреозе, некоторых видах лимфом.

Исследования, проведенные в Европе и США, показали, что недостаточность витамина Д отмечается у 30–50% населения. Проведенное в 2013–2014 гг. многоцентровое исследование по оценке обеспеченности детского населения младшей возрастной группы (первых трех лет жизни) витамином Д в Российской Федерации выявило, что только каждый третий ребенок имеет достаточный уровень витамина Д (Захарова И.Н., Мальцев С.В., и соавт., 2015).

### **Роль в фосфорно-кальциевом обмене паратиреоидного гормона**

Паратиреоидный гормон — наиболее хорошо описанный физиологический регулятор реабсорбции фосфатов, но основная его функция — регуляция кальциевого гомеостаза.

Паратиреоидный гормон:

1. Увеличивает освобождение кальция из костей
2. Увеличивает реабсорбцию кальция в почках
3. Увеличивает образование кальцитриола в почках
4. Увеличивает экскрецию фосфатов в почках

Продукцию паратиреоидного гормона стимулирует низкий уровень кальция сыворотки крови и ингибирует гипомagneзиемия и повышенные уровни кальцитриола.

Паратгормон увеличивает почечную экскрецию фосфатов путем цАМФ-зависимого ингибирования экспрессии NPT2. Этот эффект быстрый и достигается внутриклеточным возвращением молекул NPT2 из щеточной каймы и усиленной лизосомальной деградацией. Напротив, острое и хроническое ограничение фосфатов пищи приводит к адаптивному увеличению в щеточной кайме натрий-фосфорного транспорта через микротубулярно-зависимый возврат NPT2 на апикальную поверхность мембраны (Suzanne M, et. al, 2002).

Нормальное содержание паратиреоидного гормона составляет 1,1–6,8 пмоль/л (10–65 пг/мл), гиперпаратиреоз диагностируется при уровне паратгормона выше 150 пг/мл.

В зависимости от содержания паратиреоидного гормона (паратгормона) можно выделить 3 клинические ситуации.

а) Неопределяемо низкий уровень паратгормона

Наблюдается при гипопаратиреоидизме, вызванном аплазией либо гипоплазией паращитовидных желез (часто ассоциируется с делецией 22 хромосомы (22q11.2), делецией короткого плеча 10 хромосомы (10p), либо с HDR синдромом). Дефект в гене паратгормона редок и может ассоциироваться с аутосомно-доминантным либо рецессивным гипопаратиреоидизмом. Гипопаратиреоидизм может также наблюдаться при полигландулярной эндокринопатии 1 типа (аутоиммунная эндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией, APECED), митохондриальных заболеваниях.

б) Определяемый уровень паратгормона (низкий или нормальный).

У асимптоматических пациентов гипокальциемия может быть вызвана аномалией рецепторов к кальцию. Это спорадическое либо аутосомно-доминантное заболевание. Мутации, полностью выключающие рецептор, недавно связаны с развитием синдрома Барттера. У пациентов снижен уровень паратгормона, несмотря на гипокальциемию, но также имеется гипокалиемия и возрастание бикарбонатов в отличие от гипокальциемической гиперкальциурии.

Высокая экскреция кальция (отношение кальций/креатинин мочи более 0,3 ммоль/ммоль) подтверждает гипокальциемическую гиперкальциурию; при длительном гипопаратиреоидизме она обычно низкая. Аномалия вызвана активирующей мутацией в кальций-воспринимающем рецепторе, которая снижает контрольную точку для кальция, ответную для освобождения паратгормона.

Уровень сывороточного кальция относительно устойчив к изменению в ответ на аналоги витамина Д, но кальций мочи значительно возрастает с развитием угрозы нефрокальциноза. Уровень магния низок при данной патологии, поскольку кальцивоспринимающий рецептор определяет и этот катион. Дефицит магния приводит к снижению уровня кальцитриола и ПТГ, а также к развитию витамин Д-резистентной гипокальциемии; описаны случаи магний-зависимого витамин Д-резистентного рахита. Гипермагниемия также может приводить к подавлению секреции ПТГ.

Дети с гипофосфатемическим рахитом часто имеют нормальные значения паратгормона и кальция в отличие от витамин-Д-зависимого рахита, с практически всегда повышенным уровнем паратгормона и нормальной либо уменьшенной концентрацией кальция крови.

в) Повышенный уровень паратгормона

В отсутствии признаков хронической почечной недостаточности высокий уровень

паратгормона может быть признаком витамин-Д-зависимого рахита или псевдогипопаратиреозидизма.

Следует заметить, что:

- Измерение уровня паратгормона в крови (твёрдофазный хемиллюминесцентный иммуноанализ) должно быть предпринято до терапии
- Недостаточность витамина Д может присутствовать с гипокальциемией, без фенотипических рахитических изменений
- Недостаточность витамина Д должна быть исключена у пациентов с предполагаемым псевдогипопаратиреозидизмом
- Диагноз изолированного псевдогипопаратиреозидизма требует исключения заболеваний, ассоциированных с гипокальциемией (APCED, HDR).

### **Метаболизм костной ткани и витамин Д**

При всех типах рахита характерные особенности проявляются на ростовой пластине. В детстве продольный рост определяется активностью хрящевой ткани зон роста, расположенных в эпифизах длинных костей. Хондроциты, содержащиеся в пролиферативной зоне ростовой пластинки, быстро делятся и организуются в столбцы, которые выстраиваются параллельно направлению роста. Часть из них позже дифференцируется в большие гипертрофические хондроциты, образуя гипертрофическую зону. Гипертрофические хондроциты в норме подвергаются апоптозу, оставляя пустые лакуны, которые постепенно заполняются кровеносными сосудами и остеопредшественниками, которые будут производить костный матрикс, используя хрящ в качестве основы для процесса минерализации. Часть из них способна к трансдифференцировке в остеобласты. Клетки остеобластов синтезируют органический матрикс, а затем осуществляют его минерализацию. Ионы кальция и фосфатов кристаллизуются с образованием гидроксиапатита; впоследствии гидроксиапатит распространяется на фибриллах коллагена и минерализует внеклеточный матрикс. После минерализации костного матрикса, полностью дифференцированные и созревшие остеобласты становятся остеоцитами. Костная ткань человека находится в постоянном состоянии ремоделирования. В этом процессе ремоделирования участвуют три основных типа клеток — остеобласты, остеокласты и остеоциты. При ремоделировании костей, отдельные зоны резорбируются остеокластами и заменяются остеобластами на новые, что позволяет восстановить кости после микротравм и адаптировать к физической нагрузке. Процесс ремоделирования регулируется несколькими местными (факторы роста, цитокины, хемокины) и системными (например, эстрогены) факторами, которые все

вместе поддерживают гомеостаз кости. Чрезмерная активность остеокластов приводит к развитию остеопороза, остеобластов — остеосклероза, снижение активности — остеомалации и рахита.

Предшественниками остеокластов являются гемопоэтические стволовые клетки. Дифференцировка происходит под действием макрофагально-моноцитарного колониестимулирующего фактора. Негативным регулятором дифференцировки остеокластов является остеопротегерин, секретируемый член суперсемейства рецепторов к туморнекротическому фактору. Остеопротегерин — природный антагонист для RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B) и его лиганда RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Последний активирует остеокласты, что способствует развитию дегенеративных изменений в костной ткани. Кальцитонин напрямую ингибирует резорбцию костной ткани зрелыми остеокластами, связываясь с рецептором кальцитонина. Также было продемонстрировано, что кальцитонин мешает дифференцировке остеокластов и слиянию одноядерных предшественников с образованием многоядерных остеокластов.

Предшественниками остеобластов являются мезенхимальные клетки. Дифференцировке остеобластов способствует фактор роста фибробластов. Щелочная фосфатаза, костный сиалопротеин и коллаген типа 1- $\alpha$ -1 являются ранними маркерами дифференцировки остеобластов, в то время как паратироидный гормон и остеокальцин — поздними, одновременно с минерализацией. Остеопонтин достигает пика дважды во время пролиферации и затем снова на более поздних стадиях дифференцировки.

Кальцитриол обладает способностью усиливать синтез фактора роста фибробластов. Активация VDR остеобластов приводит к усилению транскрипции генов-мишеней, которые обеспечивают дифференцировку и функциональную активность вышеуказанных клеток. С другой стороны, образование лиганд-рецепторного комплекса способно вызывать и негеномные, быстрые эффекты в остеобластах, через активацию цитоплазматически расположенных рецепторов к витамину Д. Следует отметить, что остеобласты способны к автономному производству кальцитриола. В отличие от клеток почечных канальцев, продукция кальцитриола остеобластами в основном регулируется цитокинами, такими как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  и интерлейкин-1 $\beta$ .

Другие метаболиты витамина Д также оказывают воздействие на костную ткань. Так, 24R,25-дигидроксиголекальциферол может стимулировать развитие ростовой пластинки и восстановление после переломов костей, а также защищать от остеоартрита. Эти эффекты, по-видимому, опосредованы его связыванием с ферментом FAM57B2, на



котором он действует как аллостерический модулятор, стимулируя синтез лактозилцерамида, который, в свою очередь, влияет на созревание хряща.

ПТГ может также воздействовать непосредственно на костную ткань, увеличивая ее резорбцию остеокластами, но в отсутствие адекватного действия 1,25-дигидроксихолекальциферола высвобождение кальция и фосфора из костей нарушается и не может полностью компенсировать гипокальциемию или гипофосфатемию.

Снижение концентрации внеклеточного фосфата ингибирует апоптоз хондроцитов, опосредованный каспазой 9. Этот эффект гипофосфатемии объединяет дефект зон роста при кальциопенических формах рахита (т. е. рахита из-за дефицита витамина Д и/или кальция) с таковым при гипофосфатемических формах рахита. Увеличенные и дезорганизованные хондроциты не могут секретировать сигналы, которые необходимы для нормального замещения матрицы хряща эндохондральной костью.

## ГЛАВА 2

### Витамин-Д-дефицитный рахит

**Рахит** (по МКБ-10 **E55.0** — рахит активный) — это заболевание растущего организма, возникающее в результате полигиповитаминоза с преимущественной недостаточностью витамина D, при котором возникает несоответствие между высокой потребностью в фосфорно-кальциевых солях и недостаточным развитием регуляторных систем, обеспечивающих поступление этих солей в ткани.

Первые упоминания о рахите встречаются в трудах Сорана Эфесского (98–138 г.н.э.) и Галена (131–211 г.н.э.). Типичные рахитические изменения скелета представлены на полотнах голландских, немецких и датских живописцев.

Впервые полное клиническое и патологоанатомическое описание рахита сделал английский ортопед Ф. Глиссон в 1650 г. Английское название rickets произошло от древнеанглийского wrickken, что означает «искривлять». Глиссон изменил его на греческое rhachitis (позвоночник, спинной хребет), так как при рахите он значительно деформируется. Некоторое время рахит называли «английской болезнью».

В отечественной педиатрии проблема рахита широко освещалась в работах Н.Ф. Филатова, А.А. Киселя, И.А. Шабада, В.П. Жуковского, Г.Н. Сперанского, А.Ф. Тура, Е.М. Лепского, М.Н. Бессоновой, К.А. Святкиной, С.Ф. Хотовицкого. Последний в своем руководстве «Педиятрика» представил определение рахита как «особенного страдания уподобительной деятельности, обнаруживающееся преимущественно распуханием и размягчением костей и, наконец, искривлением их».

Существенный прорыв в понимании природы рахита и соответственно разработке методов терапии произошел в 20-х годах прошлого века. Практически одновременно были открыты два основных источника поступления витамина D в организм: в 1919 году Курт Хулдцинский (польск. Kurt Huldschinsky) открыл лечебное действие кварцевой лампы, а Эдвард Мелланби (англ. Edward Mellanby) показал терапевтическое действие рыбьего жира. В 1924 году А. Hess и М. Weinstock впервые получили витамин D из растительных масел после их облучения ультрафиолетовыми лучами длиной волны 280–310 нм, а в 1937 г. Адольф Виндаус (нем. Adolf Windaus) впервые синтезировал витамин D<sub>3</sub> из 7-дегидрохолестерола.

Последующие исследования, проведенные в XX и начале XXI века, показали, что витамин D-дефицитные состояния встречаются не только у младенцев и детей раннего возраста, но и у подростков, а также у взрослых — особенно пожилых женщин в период постменопаузы и лиц, активно использующих солнцезащитные кремы и одежду,

закрывающую большую часть тела, во всех регионах, в том числе с достаточной инсоляцией и занимают значительное место в структуре заболеваемости детей раннего возраста (Kamboj P, et. al, 2018).

Исторически распространенность рахита в развитых странах значительно снизилась после широкого внедрения диетических добавок витамина Д. Однако в последние годы в некоторых регионах отмечается рост заболеваемости рахитом. Так, по данным Thacher TD, et al., 2013 в Миннесоте в период 1970–2000 гг. отмечался существенный рост заболеваемости, что может быть связано с изменением отношения к солнечной инсоляции (использование санблоков). Значимость проблемы рахита в настоящее время привела к принятию в 2016 году консенсуса «Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets».

На территории России диагностируют в основном рахит легкой и средней степени тяжести. По данным различных авторов частота рахита у детей первых 2-х лет колебалась от 20 до 70%, у недоношенных детей достигая 75–85%. Согласно данным Мальцева С.В. и соавт, 2014, среди детей 7–14 лет только 10% имели достаточную степень обеспечения витамином Д. Благодаря активной просветительской деятельности и принятию Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции» в 2018 году (пересмотрена в 2021 году) ситуация поменялась — по данным Захаровой И.Н. с соавт, 2021 г., доля детей с достаточным уровнем витамина Д в Ставрополье возросла до 88%.

## **Факторы риска развития рахита у детей**

### **Экзогенные факторы**

1. Регион проживания. В более высоких широтах больше шансов развить дефицит витамина Д и рахит. Это происходит потому, что широта влияет на зенитный угол солнца и, следовательно, на количество ультрафиолетового излучения УФВ. Даже в странах с достаточной инсоляцией ограниченное пребывание на солнце может происходить по следующим причинам: одежда, закрывающая большую часть кожи (по религиозным, культурным или климатическим причинам), нахождение в помещении большую часть времени, темный цвет кожи (высокие концентрации меланина в коже снижают синтез витамина Д), высокий уровень загрязнения атмосферы, или частое использование солнцезащитных кремов с фактором защиты более 8. К сожалению, безопасный порог воздействия УФВ для синтеза витамина Д без повышенного риска рака кожи неизвестен. Следует отметить, что согласно российскому многоцентровому исследованию «Родничок» частота недостаточности витамина Д и рахита на территории Российской Федерации не

зависела от географической широты. Авторы связывают данный феномен с пренебрежением профилактикой препаратами витамина Д в регионах с более высокой солнечной инсоляцией.

2. Дефицит витамина Д у женщины в период беременности

3. Продолжительное исключительно грудное вскармливание без добавления витамина Д. В многоцентровом исследовании «Родничок» было показано, что на протяжении всего первого года жизни у детей на грудном вскармливании уровень кальцидиола крови ниже, чем у их сверстников на искусственном вскармливании (адаптированными молочными смесями с саплиментацией витамином Д).

4. Недостаточное потребление продуктов, обогащенных витамином Д, в том числе вегетарианство.

#### **Эндогенные факторы у ребенка:**

1. высокие темпы роста и повышенная потребность в минеральных компонентах, особенно у недоношенных;

2. темный цвет кожи;

3. эндокринная патология (ожирение, наследственно обусловленный гипопаратиреоз);

4. заболевания печени со снижением синтеза 25-гидроксивитамина Д;

5. нарушение функции почек со снижением синтеза кальцитриола и влияние уремической интоксикации на функцию комплекса витамин Д-рецептор витамина Д;

6. синдром мальабсорбции (муковисцидоз, целиакия, болезнь Уиппла, болезнь Крона и др.);

7. нефротический синдром с повышенной экскрецией 25-гидроксиолекальциферола и витамин Д-связывающего белка;

8. применение антиконвульсантов (ускорение деградации витамина Д при приеме фенобарбитала);

9. применение глюкокортикостероидов;

10. сниженная двигательная и опорная нагрузка (неврологические заболевания, врожденный вывих бедра и пр.).

#### **Патогенез рахита**

Низкий уровень кальция в сыворотке крови, либо из-за его низкого потребления, либо из-за дефицита витамина Д, вызывает компенсаторное повышение паратиреоидного гормона, что впоследствии вызывает гипофосфатемию. Низкий уровень фосфата в сыворотке, в свою очередь, подавляет апоптоз хондроцитов и тем самым приводит к

накоплению гипертрофических хондроцитов. В конце концов, происходит ненормальный рост хрящевой эпифизарной пластинки с нарушением процессов эндохондральной оссификации. Это приводит к развитию клинических и радиологических изменений (расширению эпифизов), характерным для рахита. Аномалии ростовой пластинки возникают из-за уменьшения сосудистой инвазии с уменьшением активности хондробластов и остеокластов.

### **Классификация рахита (О.С. Дулицкий, 1947)**

- **По степени тяжести:** процесс может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой степени — I, II, III соответственно.
- **По периоду болезни выделяют:** начальный, разгара, реконвалесценции, остаточных явлений.
- **По характеру течения:** острое, подострое, рецидивирующее.
- **С учетом минерального дефицита:** кальципенический вариант, фосфопенический и без отклонений в минеральном составе.

#### **Степень тяжести рахита**

##### **I степень (лёгкая)**

Небольшое количество слабовыраженных признаков рахита со стороны нервной и костной систем с вовлечением в процесс костей свода черепа и грудной клетки. Иногда наблюдают незначительную гипотонию мышц. В основном поражаются не более 2-х систем и не более 2-х отделов костной ткани. После рахита I степени не отмечают остаточных явлений.

##### **II степень (средней тяжести)**

Характеризуется умеренными нарушениями общего состояния и изменениями со стороны нервной, костной, мышечной и кроветворной систем. При этой степени рахита имеются отчётливые деформации черепа, грудной клетки и конечностей, небольшое увеличение печени и селезёнки, умеренная анемия. Появляются функциональные нарушения печени, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы. Выявляются изменения в белковом, липидном обмене, дефицит витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>5</sub>, A, E, C, меди, цинка, магния. Со стороны нервной системы сохраняются симптомы дисфункции вегетативного отдела и присоединяются изменения со стороны ЦНС — задерживается развитие статических и локомоторных функций, дети позже начинают поднимать голову, сидеть, вставать и ходить, пассивные движения обычно вызывают у них отрицательную реакцию, нарушается поведение, сон, аппетит. Поражены более 2–3 систем и более 2–3 отделов костной системы.

### **III степень (тяжёлая)**

Крайне редко встречается в настоящее время. Вовлекается в процесс ЦНС: ребенок отстает от сверстников в своем развитии, происходит утрата приобретенных навыков, вялый, заторможенный, имеются нарушения сна, снижение аппетита. Вовлекаются в процесс практически все кости скелета: лицевого и мозгового черепа, грудной клетки, позвоночника, таза, верхних и нижних конечностей в виде «причудливых» деформаций. От небольших воздействий возникают переломы без смещения или со смещением. Выраженная мышечная гипотония. Выражены изменения со стороны внутренних органов: значительно увеличена печень и селезёнка, нарушается функция сердца, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, развивается тяжёлая анемия, может быть по типу Якша-Гайема («псевдолейкемический синдром») с резко увеличенной селезенкой, выраженным лейкоцитозом с лейкоцитарной формулой, характерной для хронического миелолейкоза, эритробластоза).

Развивается во втором полугодии жизни. Все дети с клиническими проявлениями тяжелого рахитического процесса должны обследоваться для исключения генетически детерминированных форм рахита.

В настоящее время предложена классификация рахита по выраженности дефицита витамина Д (и соответственно уровню 25-гидроксивитамина Д):

- Выраженный дефицит витамина Д — менее 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)
- Дефицит витамина Д — менее 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)
- Недостаточность витамина Д — от 20 до 30 нг/мл ( $\geq 50$  и <75 нмоль/л)

#### **Периоды рахита**

Для выявления периода заболевания необходимы клинические симптомы со стороны вегетативной системы, степени выраженности костных нарушений и биохимические изменения.

#### **Начальный период**

Заболевание чаще проявляется в возрасте 3–4 мес., но иногда возникает на 1–2 мес. жизни и длится от 1,5 недель до 2–3 мес.

В настоящее время ряд авторов считают выделение начального периода рахита не оправданным, так как клиническая картина при этом в основном включает неспецифические докостные проявления, которые сегодня должны рассматриваться как синдром вегето-висцеральной дисфункции у детей раннего возраста.

#### **Период разгара**

Прогрессирующее течение болезни. В клинической картине преобладают симптомы поражения костей, выраженность которых зависит от степени тяжести и

течения процесса, времени начала рахита, темпов весовых прибавок. Могут выявляться все виды поражения костной ткани — остеомаляция, остеоидная гиперплазия, гипоплазия (гипогинезия) костной ткани, костные деформации. В периоде разгара в разной степени выраженности имеются изменения со стороны мышечной системы, связочного аппарата, внутренних органов и органов кроветворения, других систем.

При биохимическом исследовании крови регистрируют значительную гипокальцемию, гипофосфатемию (соотношение Ca/P = 2:1), повышенную активность щелочной фосфатазы, умеренный или выраженный ацидоз. Повышена экскреция с мочой аммиака, фосфатов, аминокислот.

На рентгенограммах отмечаются типичные для рахита изменения костей в зависимости от характера течения, остеопороз, ядра окостенения костей неотчетливые, возможны переломы длинных трубчатых костей и ребер по типу «зеленой веточки».

### **Период реконвалесценции**

Ослабление, обратное развитие и исчезновение симптомов активного рахита (деформация костей, мышечная гипотония, анемия, со стороны нервной системы), восстанавливается функция других органов и систем, появление зубов, восстановление статических и моторных функций, сокращения печени и селезенки. В крови повышается до нормальных значений содержание фосфора, щелочной фосфатазы, может сохраняться небольшая гипокальцемию, возможно появление алкалоза. Соотношение Ca/P = 1,5:1. Нормализуются показатели мочи. В данный период возможно развитие спазмофилии.

### **Период остаточных явлений**

Обычно наблюдается у детей старше 2–3 лет, сохраняется деформация костей, изменения зубов, некоторое увеличение печени, легкая анемия как последствия рахита II или III степени. Нормальные показатели содержания в сыворотке крови на кальций, фосфор, щелочную фосфатазу.

Деформация трубчатых костей после трех лет исчезает в результате ремоделирования костной ткани, но сохраняются изменения со стороны плоских костей (увеличение теменных и лобных бугров, уплощение затылка, деформация костей таза), нарушение прикуса, деформация грудной клетки. Рахит I степени остаточных явлений не дает.

### **Течение рахита**

#### **Острое течение рахита**

Отмечают быстрое нарастание симптомов, процессы остеомаляции преобладают над процессами остеоидной гиперплазии. Обычно выявляется в первом полугодии и, особенно у недоношенных младенцев, или грудничков имеющих избыточную массу тела, а также часто болеющих детей. Характерны выраженные биохимические изменения.

### **Подострое течение рахита**

Обычно идет медленное появление симптомов, преобладают процессы остеоидной гиперплазии: лобные и теменные бугры, «чётки» на рёбрах, «браслетки», «нити жемчуга». Как правило, встречается во втором полугодии жизни, у младенцев, получавших витамина Д с профилактической целью нерегулярно или в недостаточной дозе, имеющих дефицит массы тела.

### **Рецидивирующее течение рахита**

Характеризуется периодами улучшения состояния, которые через некоторое время изменяются появлением симптомов активного рахита. Обострение может протекать как по острому, так и по подострому варианту.

Причинами, приводящими к ухудшению состояния, могут быть раннее прерывание лечения, присоединения соматических заболеваний, нерациональное питание, смена сезонов года и солнечной инсоляции.

Абсолютный признак рецидива процесса — появление на рентгенограмме полос обызвествления в зоне роста кости, количество которых соответствует числу обострений. Наблюдается у детей второго-третьего года жизни, переживших как минимум один летний период.

Основываясь на биохимическом профиле рахит можно разделить на кальципенический, фосфопенический варианты и рахит из-за подавленной минерализации.

### **Кальципенический вариант**

Дефицит витамина Д является наиболее частой этиологией кальципенического рахита. Кальципенический рахит может быть результатом недостаточного потребления кальция с пищей, что характерно для некоторых развивающихся стран, а также может наблюдаться на редуцированных диетах, в том числе у строгих вегетарианцев, при непереносимости либо аллергии к белкам коровьего молока. Кальципенический рахит также может быть результатом плохого усвоения кальция, например, у детей с синдромами мальабсорбции, особенно с муковисцидозом и целиакией. Следует отметить, что рахит может быть первым проявлением целиакии. Кроме того, кальципенический рахит может быть результатом генетических дефектов метаболизма витамина Д, сопровождающихся нарушением синтеза активных метаболитов либо резистентностью органов-мишеней. Низкий уровень кальция в сыворотке крови стимулирует секрецию паратиреоидного гормона с развитием вторичного гиперпаратиреоза, который может привести к нормализации содержания кальция в сыворотке. В долгосрочной перспективе этот вторичный гиперпаратиреоз приводит к интернализации натрий-зависимых белков — ко-



транспортеров фосфата в почечных канальцах. Впоследствии это вызывает потерю фосфата почками и гипофосфатемию.

### **Фосфопенический вариант**

Вызывается состояниями, которые приводят к хронически низкому уровню фосфата в сыворотке крови либо из-за нарушения всасывания в кишечнике, либо, чаще, из-за повышенной почечной экскреции. Следует отметить, что в обычной пище много фосфатов, поэтому дефицит фосфатов из-за недостаточности питания у здоровых людей обычно не возникает. У недоношенных детей дефицит фосфатов в пище может привести к остеопении недоношенных. Низкие уровни фосфата в сыворотке возникают в условиях, которые увеличивают производство или уменьшают деградацию фактора роста фибробластов-23 (FGF23), который снижает реабсорбцию и увеличивает выведение фосфата почечными канальцами. Повышенная потеря фосфата с мочой возникает также вследствие мутаций, вызывающих инактивацию натрий-зависимых переносчиков фосфата в почках. Оба состояния увеличивают потерю фосфатов с мочой, что приводит к хронической гипофосфатемии. И кальципенический, и фосфопенический рахит характеризуются гипофосфатемией, которая в конечном итоге вызывает клинические и радиологические изменения костей, характерные для рахита (рахитические изменения).

### **Рахит с подавленной минерализацией**

Возникает при нарушении минерализации пластинки роста в присутствии нормальных концентраций кальция и фосфата. Это может быть результатом нескольких предрасполагающих факторов, включая наследственную гипофосфатазию, прием лекарств (бисфосфонаты первого поколения) и токсичность препаратов алюминия и фторида.

## **Критерии диагностики рахита**

Все симптомы рахита можно сгруппировать посиндромно.

### **• Синдром поражения ЦНС.**

- ✓ Изменение эмоционального статуса: пугливость, вздрагивания, возбудимость, капризность, прерывистый сон, вялость, заторможенность.
- ✓ Вегетативные расстройства: чрезмерная потливость, особенно во время сна и при кормлении, красный дермографизм, секреторные и дискинетические расстройства ЖКТ.
- ✓ Отставание в моторном развитии.
- ✓ Повышенная вазомоторная возбудимость: «игра вазомоторов», изменение терморегуляции, появление красных пятен на коже при легком надавливании.
- ✓ Гиперстезия — беспокойство, плач при дотрагивании, взятии на руки.

- **Синдром поражения костной системы** отмечается в 100%. Следует отметить, что без костных изменений диагноз рахита не правомочен.

- ✓ **Признаки остеомаляции** (*преобладают при остром течении*) — податливость и размягчение краев большого родничка, костей, образующих швы; краниотабес — участки размягчения костей черепа.

**Характерны деформации: черепа** (асимметричный, косоовальный, уплощенный); **грудной клетки** (сдавлена с боков, усилена кривизна ключиц, искривление ребер, расширена нижняя апертура); **грудины** (куриная, ворон-кообразная, килевидная грудь; грудь сапожника); **верхних конечностей; нижних конечностей** «О»-образное (*genu varum*), «Х»-образное искривление (*genu valgum*) и другие (*coxa vara, genu recurvatum*); **таза** (плоский рахитический таз); **плоскостопие**.

- ✓ **Признаки остеоидной гиперплазии** (*преобладают при подостром течении*).

**Характерны:** «квадратная голова» (разрастание лобных, теменных, затылочных бугров); «олимпийский лоб» (лобные бугры нависают над бровями); «седловидный нос» (западение переносицы); рахитические «четки» (утолщение ребер на месте соединения хрящевой части с костной); рахитические «браслетки» (утолщения нижних концов костей предплечья и голени в области метафизов); «нити жемчуга» (утолщения на фалангах пальцев).

- ✓ **Симптомы гипоплазии костной ткани**

Позднее закрытие родничков и швов, большой родничок закрывается к 1,5–2 годам и позднее. Позднее прорезывание зубов, нарушается порядок их прорезывания. Зубы непрочные, деформированные, склонны к кариесу, дефекты эмали. Различные деформации челюстных костей, нарушение прикуса, образование «готического неба», в связи с отставанием развития нижней челюсти. Отставание роста трубчатых костей в длину.

- ✓ **Изменения позвоночника:** кифоз — «рахитический горб»; сколиоз — искривление позвоночника в сторону; лордоз — искривление поясничного отдела позвоночника.

- **Синдром гипотонии мышц и связочного аппарата.**

- ✓ Мышцы гипотоничны, дряблы. Увеличенный, «лягушачий живот», расхождение прямых мышц живота в стороны. Симптом «дряблых плеч» — при попытке поднять ребенка под мышки, он соскальзывает с рук

- ✓ Разболтанность суставов: симптом «складного ножа», закидывание стопы на плечо, за голову, функциональный кифоз

✓ Задержка развития статических и локомоторных функций: позже начинают держать голову, позже начинают сидеть, стоять, ходить; двигательная заторможенность (*малоподвижны, медлительны*).

• **Симптомы поражения других органов и систем по отношению к основному процессу вторичны:**

**Со стороны бронхолегочной системы:** признаки гипоксемии (*одышка до 40–50 в 1 минуту*); образование микроателектазов (*в связи с гиповентиляцией и давлением рахитических четок на легочную ткань*); развитие пневмоний, нередко с затяжным течением, частые бронхиты.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** гипоксия, как следствие мышечной гипотонии, деформации и нарушения экскурсии грудной клетки, что приводит к нарушению работы сердца, застою в кровеносных сосудах как малого, так и большого круга кровообращения (*одышка, тахикардия, ослабление сердечных тонов, систолический шум*). На ЭКГ — удлинение интервала «QT» и укорочение зубца «T» (*признаки гипокальциемии*). В тяжелых случаях — развитие циркуляторно-респираторного синдрома.

**Изменения со стороны ЖКТ** возникают в результате нарушения обменных процессов, особенно при тяжелом течении процесса, что приводит к увеличению селезенки, печени (*застойная*), нарушению ее функций (*антитоксической, уробилиновой, протромбинообразующей*). Нарушается ферментативная, секреторная, моторная функции желудка, поджелудочной железы, кишечника, что вызывает метеоризм, неустойчивый стул (*поносы, чередующиеся с запорами*).

В результате дефицита железа и других микроэлементов (меди, цинка) развивается гипохромная анемия, в редких случаях **тяжелая анемия типа Якша-Гайема**.

**Болевой синдром:** дети перестают вставать, ходить, садиться, реагируют плачем на вертикальное положение, ощупывание костей рук и ног. Старшие дети характеризуют боли в костях как разлитые ноющие, тянущие. Причиной этого являются кальципения, остеопороз, спазм гладкой мускулатуры, ацидоз.

• **Лабораторная диагностика (параклинические методы).**

**Общий анализ крови:** гипохромная анемия различной степени тяжести в периоде разгара заболевания.

**Биохимический анализ крови в период разгара рахита:**

- снижение уровня общего кальция в плазме крови ниже 2,1 ммоль/л (норма 2,2–2,75 ммоль/л); ионизированного кальция менее 1,0 ммоль/л (норма 1,0–1,15 ммоль/л);

- снижение неорганических фосфатов ниже 1,0 ммоль/л (вплоть до 0,65–0,8 ммоль/л);

- повышение ЩФ в 1,5-2 раза по сравнению с верхним уровнем возрастной нормы;
- снижение уровня магния ниже 0,75 ммоль/л;
- диспротеинемия (гипоальбуминемия, гипер- $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинемия);
- снижение содержания в крови лимонной кислоты < 62 ммоль/л;
- повышение паратиреоидного гормона выше 100–300 нг/мл (норма 20-90 нг/мл);
- метаболический ацидоз — в начальный период и в период разгара;
- алкалоз — в период реконвалесценции;
- снижение уровня метаболитов витамина Д

**В моче:** гиперфосфатурия, гипераминоацидурия, гипомагниурия

### **Изменения в костях при рахите**

В начале заболевания появляется остеомалиция (дефицит минерализации и размягчение трубчатых костей); в дальнейшем, по мере усугубления патологического процесса развивается остеопороз (разрежение костной ткани, равномерное уменьшение объема кости и солей) и остеодная гиперплазия (избыточное накопление остеодной ткани) а также гипоплазия или гипогенезия костной ткани (замедленный рост кости).

### **Рентгенологическое исследование.**

Наиболее отчетливо рахитические изменения скелета выявляются в области хондропластического роста костей, в местах энхондрального окостенения трубчатых костей, на границе между метафизом и эпифизом.

**В ранних стадиях** заболевания этот метод исследования имеет меньшее значение, т.к. в этом периоде определяется или нормальная картина, или обнаруживается лишь небольшое разрыхление зоны предварительного обызвествления. Поверхность ее становится менее выпуклой.

**В период разгара** в местах наиболее интенсивного роста костей (особенно трубчатых) появляется остеопороз, периостоз. Нормальная граница, отделяющая метафиз от эпифиза, из-за отсутствия в хряще зоны предварительного обызвествления исчезает, расширяется зона роста.

При **остром течении** рахита отмечается блюдце- или бокаловидная деформация метафиза (так как периостальное окостенение нарушается меньше энхондрального), края неровные, бахромчатые, в виде «языков пламени», «тающего сахара».

При **подостром течении** метафизарная зона имеет вид «гриба» (грибовидная деформация), за счет преобладания процессов остеодной гиперплазии и избыточного накопления остеоида.

Значительно увеличивается светлый промежуток над диафизом, соответствующий расширенному эпифизарному хрящу и «рахитической зоне». По ширине этой зоны, занимающей расстояние от дна «бокала» до эпифизарного ядра окостенения, некоторые авторы рекомендуют оценивать степень рахитического процесса в цветущей его стадии (норма 1–2 мм).

Точки окостенения мелких костей запястья, ядра окостенения головок трубчатых костей появляются своевременно, но на рентгенограммах видны нечетко из-за остеопороза.

При рахите II и III степени тяжести бывают поднадкостничные переломы по типу «зеленой веточки» (надломы коркового слоя с небольшим продольным смещением на вогнутой стороне искривленной кости), появляются зоны перестройки Лоозера — зоны просветления шириной в несколько миллиметров, так называемые ложные переломы.

Под периостом вместо нормального обызвествленного костного вещества откладывается остеοидная ткань, дающая на рентгенограмме просветления по сравнению с тенью коркового слоя диафиза кости (периостоз).

**В период реконвалесценции** на рентгенограмме в зоне роста костей появляются полосы обызвествления, количество которых соответствует числу обострений.

## **Профилактика рахита**

Различают антенатальную и постнатальную (неспецифическую и специфическую) профилактику рахита.

### **Антенатальная профилактика**

Неспецифическая профилактика рахита проводится на всем протяжении беременности и заключается в соблюдении рационального питания, режима дня беременной с достаточным сном в дневное и ночное время, пребывании на свежем воздухе не менее 2–4 часов ежедневно, приеме витаминно-минеральных комплексов для беременных женщин.

Специфическая профилактика рахита проводится всем беременным женщинам, согласно Национальной Программы «Недостаточность витамина Д у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2021 г. назначением витамина Д в дозе 2000 МЕ в течение всей беременности, вне зависимости от срока гестации.

### **Постнатальная профилактика рахита**

Согласно данным Роспотребнадзора усредненная норма физиологической потребности в витамине Д у детей составляет 400 МЕ. Комплексное использование

натуральных и обогащенных продуктов питания, поливитаминных комплексов, содержащих витамин Д, или препаратов витамина Д, а также достаточная инсоляция помогут поддержать его концентрацию в сыворотке крови у ребенка на оптимальном уровне.

Неспецифическая постнатальная профилактика начинается с первых дней жизни ребенка и включает в себя: естественное вскармливание, именно в грудном молоке соотношение Са:Р = 2:1 оптимально. Целесообразен прием кормящей матерью в течение всего периода лактации одного из поливитаминных препаратов для кормящих женщин. При отсутствии грудного молока — назначение адаптированных молочных смесей. Необходимо своевременное введение прикормов. У детей старше года необходимо включение в рацион питания рыбы на регулярной основе.

К профилактическим мероприятиям относятся также прогулки на свежем воздухе (лицо ребенка должно быть открытым), ежедневный массаж, гимнастика, закаливание. Специфическая постнатальная профилактика рахита состоит из назначения младенцам витамина Д в виде препараты холекальциферола.

В Национальной Программе «Недостаточность витамина Д у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2021г. с целью постнатальной профилактики дефицита витамина Д детям, не входящих в группу риска, не имеющих анализа крови на кальцидиол, в амбулаторно-поликлиническом звене в возрасте от 0 до 1 месяцев рекомендуется водный раствор холекальциферола в дозе 500 МЕ в сутки, детям в возрасте от 1 до 12 месяцев 1000 МЕ/сутки, детям в возрасте от 1 года до 3 лет — в дозе 1500 МЕ/сутки и старше 3-х лет — 1000 МЕ/сутки вне зависимости от вида вскармливания (пересчет у детей на смешанном и искусственном вскармливании не требуется) и сезона года (непрерывно). В целом, рекомендуемая профилактическая доза витамина Д в раннем детском возрасте — 100–150 МЕ/кг. В периоде пубертата доза может быть повышена до 2000 МЕ/сутки.

Детям, проживающим в условиях недостаточной инсоляции (Европейский север России), рекомендуется прием витамина Д по 1500 МЕ начиная с 6-месячного возраста непрерывно на протяжении всего детства.

Согласно рекомендации Американской академии педиатрии (2008), недоношенным требуется 400–800 МЕ/сут витамина Д, EPSGHAN (2010) — 800–1000 МЕ/сут в течение первых месяцев жизни. Недоношенным детям с гестационным возрастом менее 34 нед рекомендуется ежедневный профилактический прием 800 МЕ витамина Д в течение 10 месяцев на первом году жизни. Назначение более высоких доз (2000 МЕ/сутки и более)

таким детям, по данным последних исследований, не приводит к существенному повышению концентрации 25-гидроксивитамина Д в сыворотке.

Противопоказания для назначения профилактической дозы витамина Д детям: идиопатическая кальциурия (болезнь Вильямса-Бурне); гипофосфатазия; органические перинатальные повреждения ЦНС с симптомами микроцефалии, краниостеноза; гиперкальцемия, гиперкальциурия; при назначении УФО; повышенная чувствительность к витамину Д; гипервитаминоз Д; различные изменения в моче до выяснения их причины; почечная недостаточность; мочекаменная болезнь.

Малые размеры или раннее закрытие большого родничка не являются противопоказанием для проведения специфической постнатальной профилактики рахита, при условии сохранения возрастных темпов прироста окружности головы. Специфическая профилактика таким детям проводится с 3–4 месяцев жизни.

Критическими периодами для роста и дифференцирования скелета являются не только первые 3 года жизни, но и возраст 5–6 лет и препубертатный период.

При этом ежедневное употребление кальция рекомендовано в дозе 15 мг/кг. Избыток кальция, особенно в форме карбоната, может вызвать замедление роста, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и другие неблагоприятные последствия.

## **Лечение рахита**

Для уточнения доз витамина Д при лечении рахита необходимо проведение исследования исходной концентрации 25-гидроксивитамина Д в крови.

Для лечения используют препараты витамина Д (холекальциферол) в виде водного и масляного раствора. Целесообразно использовать водный раствор (быстрее начинает действовать, длительнее эффект).

Лечебные дозы витамина Д применяют при наличии у ребенка:

1. костных признаков рахита,
2. при спазмофилии через 3–4 дня после снятия судорог,
3. при лабораторном подтверждении нарушенного обмена кальция, фосфора и витамина Д в организме (гипокальциемия, гипофосфатемия и их сочетание).

Дозы витамина Д:

При I степени (20–30 нг/мл 25-гидроксивитамина Д крови) — 2000 МЕ — 1 мес

При II степени (10–20 нг/мл 25-гидроксивитамина Д крови) — 3000 МЕ — 1 мес

При III степени (менее 10 нг/мл 25-гидроксивитамина Д крови) — 4000 МЕ — 1 мес.

Через месяц терапии рекомендовано повторное определение уровня 25-гидроксивитамина Д. При достижении уровня 30 нг/мл рекомендован длительный прием

профилактической дозы в соответствии с рекомендациями, изложенными выше, при уровне менее 30 нг/мл — продолжение приема лечебной дозы еще на 2 недели.

При врожденном рахите применяют препараты кальция и витамина Д в дозе 1600–6000 МЕ/сутки.

При синдроме холестаза доза витамина Д может быть увеличена до 5000 МЕ/сут.

Не рекомендуется проведение длительной терапии витамином Д в дозе 4000 МЕ и выше без контроля уровня 25-гидроксивитамина Д крови.

Повышение уровня 25-гидроксивитамина до 80–100 нг/мл не означает гипervитаминоз, такой уровень требует коррекции дозы холекальциферола.

Контроль за возможной передозировкой холекальциферола следует проводить по уровню кальция в суточной моче (не более 2 мг/кг в сутки). Применение для этой цели пробы Сулковича не рекомендуется.

#### **Причины отсутствия эффекта при лечении рахита витамином Д:**

1. неправильный диагноз (*исключить наследственные формы рахита*);
2. недостаточность дозы витамина Д;
3. дефицит кальция;
4. синдром мальдигестии и мальабсорбции;
5. заболевания, сопровождающиеся стеатореей;
6. холестаз.

На время лихорадки при острых заболеваниях у больных рахитом (ОРВИ, пневмонии, кишечной инфекции, отите и других) приём витамина Д следует прекратить на 2 – 3 дня. После нормализации температуры продолжить лечение.

По окончании лечения назначают приём витамина Д<sub>3</sub> в профилактической дозе.

Препараты кальция и фосфора показаны недоношенным детям **при остеопении недоношенных**, доза витамина Д у них не должна превышать 1000 МЕ. У остальных детей рекомендуется адекватное возрасту употребление кальция с пищей, без дополнительной дотации.

#### **Показания для госпитализации:**

– Дети, имеющие активный рахит II–III степени тяжести, сочетающийся с неблагоприятными фоновыми состояниями (недоношенность, соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации)

– Дети, старше года с активным рахитом, при неэффективности стандартных лечебных мероприятий, для проведения углубленного обследования.



### **Диспансеризация**

Дети, перенесшие рахит I степени, наблюдаются педиатром до 2-х лет, а перенесшие рахит II–III степени — в течение 3-х лет. Осмотры проводят в декретированные сроки на первом году не реже одного раза в месяц, на втором году — 1 раз в 3 месяца, на третьем году — один раз в 3–6 месяцев.

По показаниям — биохимическое исследование крови (определение содержания кальция общего и ионизированного, фосфора и щелочной фосфатазы), денситометрию или рентгенографию костей, консультация ортопеда, хирурга.

Рахит не является противопоказанием для проведения профилактических прививок. После окончания лечения витамином Д ребёнок может быть вакцинирован.

### **Прогноз**

Прогноз для жизни и здоровья благоприятный при условии своевременной диагностики и лечения. При тяжелом рахите II–III степени и рецидивирующем течении характерны частые респираторные заболевания, пневмонии; воспалительный процесс у них имеет затяжное и более тяжелое течение. В последующие годы может развиваться плоскостопие, сужение тазового кольца, уплощение и деформация тазовых костей, зубной кариес, близорукость.

Потенциальные осложнения нелеченного рахита включают снижение линейного роста, деформации костей, множественные патологические переломы, гидроцефалию, повышенную внутричерепную гипертензию, аномалии зубного ряда (гипоплазия зубов, задержка прикуса), кариес. Стойкая гипокальциемия может привести к таким осложнениям, как миопатия скелетной мускулатуры и сердечной мышцы, судороги и, в конечном итоге, смерть.

## ГЛАВА 3

### Наследственные формы рахита

Составляют около 13% от всех форм рахита.

Все наследственные формы рахита можно разделить на:

- А) нарушения метаболизма или функции витамина Д (витамин-Д-зависимые формы)
- В) фосфопенические (почечная потеря фосфатов).

#### А. Зависимый от витамина Д рахит

Выделяют зависимый от витамина Д рахит типа 1, вызываемый дефектами активации витамина Д из-за мутаций в генах, кодирующих почечную 1- $\alpha$ -гидроксилазу или печеночную 25-гидроксилазу, типа 2, вызываемый дефектами передачи сигналов с рецептора витамина Д и типа 3, вызываемый ускоренной инактивацией активных метаболитов витамина Д.

#### Дефицит 1 $\alpha$ - гидроксилазы

Описано Prader *et al.* в 1961 году и также известно как витамин-Д-зависимый рахит 1 А типа (VDDR1A) и псевдовитамин-Д-зависимый рахит (PDDR). Это аутосомно-рецессивное заболевание, манифестирующее в раннем возрасте.

#### Этиопатогенез

Генетический дефект состоит в неактивности 25-гидрокси витамин Д 1 $\alpha$ -гидроксилазы, конвертирующей превращение 25-гидроксиголекальциферола в кальцитриол. Причиной являются мутации в гене CYP27B1 (цитохром P450, семейство 27, подсемейство В, полипептид 1, ММ 609506), который кодирует фермент 1-альфа-гидроксилазу и локализован на длинном плече 12 хромосомы (12q14). На настоящий момент идентифицировано более 70 различных мутаций. В генетически изолированной популяции франко-канадцев в Квебеке эта болезнь встречается с самой высокой в мире частотой (1:2700). Наиболее часто сообщаемая мутация в этом регионе — 958delG, «мутация Шарлевуа». Более мягкий фенотип заболевания обычно ассоциируется с мутациями с остаточной активностью фермента (E189G, G102E и L343F). Экспрессия 1 $\alpha$ -гидроксилазы, кроме почек, отмечена в кератиноцитах, волосяных фолликулах, макрофагах, остеобластах, мозговом веществе надпочечников, лимфатических узелках, островках поджелудочной железы, толстом кишечнике. Матричная РНК найдена также в мозге и яичках. Следует заметить, что в клеточных культурах кератиноцитов экспрессия гидроксилазы намного выше, чем в почках, однако она значительно супрессируется

физиологическими концентрациями кальцитриола и не играет роли у здоровых индивидуумов. При почечной недостаточности продукция 1,25-дигидроксихолекальциферола может иметь место в коже (Fu GK, et. al.,1997).

### **Клиника**

В клинической картине наблюдается гипотония, мышечная слабость, задержка роста, рахитоподобные деформации скелета (реберные четки, варусная деформация нижних конечностей, браслетки), гипоплазия эмали, остеомалация. При тяжелой гипокальциемии возможны тетания и судороги.

Лабораторно при данном заболевании определяется:

- Гипокальциемия
  - Гипофосфатемия
  - Гиперпаратирозидизм.
  - Увеличение активности щелочной фосфатазы
  - Снижение экскреции кальция с мочой.
  - Уровень 25-гидроксихолекальциферола нормален либо повышен.
  - Уровень 1,25-дигидроксихолекальциферол понижен в зависимости от степени дефекта гидроксилазы. У некоторых пациентов могут отмечаться псевдонормальные уровни кальцитриола на фоне гипокальциемии.
- Гиперхлоремический метаболический ацидоз и гипераминоацидурия, вторичные по отношению к повышению ПТГ встречаются редко

### **Лечение**

Пациенты с этим заболеванием лечатся физиологическими дозами 1,25-дигидроксихолекальциферола либо альфакальцидола (10–20 нг/кг/день, в 2 приема). Кроме того, рекомендуется добавлять 50–75 мг/кг/сутки элементарного кальция в начале лечения, чтобы предотвратить гипокальциемию из-за синдрома «голодных костей», который возникает при реминерализации скелета. При последующем наблюдении эффективное лечение должно приводить к низконормальным уровням кальция в сыворотке, нормальным уровням фосфатов и высоконормальным значениям ПТГ. Высокие уровни сывороточного кальция могут привести к гиперкальциурии и последующему развитию нефрокальциноза. Рекомендуется регулярный мониторинг 24-часовой экскреции кальция с мочой и поддержание экскреции кальция с мочой ниже 4 мг/кг/сут.

Степень кальциурии также можно оценить по соотношению кальция/креатинина в моче, для которых существуют разные нормальные диапазоны для разных возрастных групп:

- <0,8 мг/мг ( $\leq 6$  месяцев),
- <0,6 мг/мг (7–12 месяцев),
- <0,53 мг/мг (1–3 года),
- <0,39 мг/мг (3–5 лет),
- <0,28 мг/мг (5–7 лет)
- <0,21 мг/мг ( $> 7$  лет).

До появления кальцитриола пациенты требовали лечения сверхвысокими дозами витамина Д (40–55 мг/кг/сут) либо 25-гидроксихолекальциферолом (3–18,5 мг/кг/сут), в настоящее время данная терапия не используется.

### **Дефицит 25-гидроксилазы**

Впервые описан в 1994 году Casella и соавторами в Нигерии. Известен как витамин-Д-зависимый рахит типа 1В (VDDR1B) — чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом 25-гидроксилазы.

#### **Этиопатогенез**

Ген, кодирующий 25-гидроксилазу (CYP2R1, MIM 608713), был описан Cheng et al. в 2003 году. Помимо CYP2R1, существует пять других ферментов цитохрома P450 (CYP27A1, CYP2J2/3, CYP3A4, CYP2D25 и CYP2C11), способных катализировать начальную стадию 25-гидроксилирования.

#### **Клиника**

Отмечаются рахитоподобные деформации скелета. С возрастом течение заболевания улучшается, возможно под действием половых стероидов.

Лабораторно наблюдается:

- гипокальциемия
- гипофосфатемия
- повышение щелочной фосфатазы
- повышение уровня паратиреоидного гормона
- нормальный уровень 1,25-гидроксивитамина Д за счет остаточной активности мутантной гидроксилазы либо синтеза альтернативными 25-гидроксилазами (Molin A. et. al., 2017), что позволяет синтезировать определяемое количество 25-гидроксихолекальциферола.
- низкий уровень 25-гидроксивитамина Д

#### **Лечение**

Существенное улучшение наступает при получении пациентами кальцитриола, некоторые специалисты предлагают лечение кальцифедиолом (25-гидроксихолекальциферолом).

## Врожденный витамин-Д-зависимый рахит II А типа (VDDR2A)

В 1978 году Brooks *et al.* описал пациента с остеомалацией, у которого наблюдались гипокальциемия, гипофосфатемия, вторичный гипопаратирозидизм и значительно повышенный уровень кальцитриола, и предположил, что у пациента нарушен ответ на 1,25-дигидроксихолекальциферол. Он предложил назвать это заболевание витамин-Д-зависимый рахит II типа, в отличие от похожего синдрома, известного как витамин-Д-зависимый рахит I типа, вызванного дефектом синтеза кальцитриола. Он также назывался как витамин-Д-резистентный рахит II типа (HVDDR), псевдовитамин-Д-дефицитный рахит II типа, кальцитриол-резистентный рахит, наследственный гипокальциемический витамин-Д-резистентный рахит.

### Этиопатогенез

Заболевание аутосомно-рецессивное, вызванное различными инактивирующими мутациями рецептора к 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамину Д с полной или частичной утратой функции. Девочки и мальчики поражаются в одинаковой степени, часто в семьях несколько пораженных детей. В большинстве случаев дети рождаются от кровнородственных браков. Ген рецептора VDR локализован на длинном плече 12 хромосомы (12q13.11) и состоит из 11 кодирующих экзонов. Мутации рецептора витамина Д вызывают нарушение воздействия 1,25-дигидроксивитамина Д на развитие скелета, костную минерализацию, волосяные фолликулы. Полиморфизм гена ассоциирован с риском остеопороза, остеоартрита, псориаза, гиперпаратирозидизма, рака простаты. Было показано, что аллель ApaI ассоциирует с более высоким уровнем витамина Д в сыворотке [Karpiński M. *Et al.*, 2017], а полиморфизм FokI был связан с более низкой минеральной плотностью кости [Zajicková K. *Et al.*, 2002].

VDR — член семейства генов, кодирующих рецепторы для стероидов (половых, надпочечниковых), тиреоидных гормонов, ретиноевой кислоты. Это суперсемейство генов ядерных рецепторов и транскрипционных факторов. Ген содержит домены: гидрофильный ДНК-связывающий домен (в состав которого входит цинк), гидрофобный лиганд-связывающий домен и, делающий возможным принятие формы гетеродимера с ретиноид-Х рецептором, что необходимо для реализации биологической активности. Гетеродимер связывается с витамин-Д-ответными элементами (VDRE), локализованными в промоторных регионах целевых генов, таким образом, регулируя их транскрипцию. Мутации в ДНК-связывающем домене, которые приводят к полной потере функции, приводят к тяжелым клиническим проявлениям, сопровождающимся алопецией, тогда как мутации в лиганд-связывающем домене обычно вызывают частичную потерю функций VDR и более мягкий фенотип без алопеции. В связи с механизмом активации,

резистентность может развиваться так же при дефектности RXR, препятствующими образованию гетеродимера. Предполагается, что образование гетеродимера VDR/RXR $\alpha$  играет важную роль в пролиферации и дифференцировке эпидермальных кератиноцитов. Не исключено, что в покровных тканях с рецептором к витамину Д могут связываться другие лиганды. При витамин-Д-резистентном рахите органы-мишени, такие как кишечник, резистентны к активности гормона, что вызывает уменьшение кишечной абсорбции кальция и фосфора. Не менее 50% кишечной абсорбции кальция требуют участия 1,25-дигидроксиголекальциферола. В результате развивается выраженная гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреозидизм и гипофосфатемия, увеличение уровня щелочной фосфатазы, заметное возрастание уровня 1,25-дигидроксиголекальциферола при нормальном уровне 25-гидроксиголекальциферола.

Потеря волос может быть очевидной при рождении или развиваться в течение первых месяцев жизни. Отмечается корреляция между тяжестью рахита и выраженностью алопеции. В семьях с анамнезом рахитоподобных заболеваний алопеция при рождении может служить первым диагностическим признаком. Механизм ее неясен, однако показано наличие рецептора к кальцитриолу на волосяных фолликулах. Как возможная причина указывается супрессия генов, отвечающих за цикл развития волоса, под действием мутации в гене рецептора к витамину Д с выработкой побочных белков. После 5-летнего возраста алопеция обычно разрешается. Несмотря на сложность и разнообразие биологических ответов, вызванных 1,25-дигидроксиголекальциферолом, глубокие скелетные деформации у пациентов с витамин-Д-резистентным рахитом вызваны незаменимой ролью кальцитриола в регулировании кальциевого гомеостаза. В остальных отношениях эти дети относительно нормальны, в частности у них нет расстройств иммунной и эндокринной системы. 1,25-дигидроксиголекальциферол может избирательно модулировать почечный ответ на паратгормон и содействовать паратгормон-индуцированной реабсорбции кальция и натрия. Кальцитриол стимулирует транскрипцию через промотор гена остеокальцина в дозозависимой форме. У пациентов с мутацией ДНК-связывающих доменов рецептора отсутствует транскрипционная регуляция, и они не отвечают на терапию витамином Д. С другой стороны, пациенты, имеющие дефект лиганд-связывающей части могут ответить на терапию высокими дозами витамина Д, поскольку передозировка метаболита способна преодолеть дефект.

### **Клиника**

Основной клинической находкой является рахит, вызванный дефектом кишечной абсорбции кальция, несущим нарушение минерализации вновь формирующейся костной ткани и преоссального хряща. Рахит часто тяжелый и развивается в течение первых

месяцев жизни. Кроме того, пациенты отмечают боли в костях (в грудном возрасте — плач ребенка при взятии на руки), выраженную мышечную слабость, в том числе дыхательных мышц, гипотонию, диарею вследствие синдрома мальабсорбции. Иногда возникают гипокальциемические судороги. Дети часто низкорослые, в некоторых случаях страдают от тяжелого кариеса и выраженной гипоплазии зубов. Пневмония, вызванной гиповентиляцией, протекает тяжело, и некоторые дети могут погибнуть от данного осложнения. Характерным симптомом является поражение волосяного покрова. У многих детей отмечается поредение волос, у некоторых — тотальная алопеция, включая брови и иногда ресницы.

Биохимические признаки заболевания:

- Гипокальциемия
- Гипофосфатемия
- Вторичный гиперпаратиреозидизм
- Вследствие этого повышена активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы и ингибирована 24-

гидроксилаза

- Уровень 25-гидроксиголекальциферола обычно нормален или повышен
- 1,25-дигидроксиголекальциферол повышен
- Уровень 24,25-дигидроксиголекальциферола обычно нормален или низок
- Увеличение уровня щелочной фосфатазы

Диагноз базируется на высоком уровне кальцитриола крови и резистентности фибробластов к терапии кальцитриолом.

### **Лечение**

Высокие дозы перорального кальция (1–3 г/сутки элементарного кальция) и сверхфизиологические дозы 1,25-дигидроксиголекальциферола (1–6 мкг/кг/день) имеют ограниченный успех. Пациенты без алопеции отвечали клинически и радиологически на лечение фармакологическими дозами (5000–40000 МЕ/сут) витамина Д либо 20–200 мкг/день 25-гидроксиголекальциферола, либо 17–20 мкг/день кальцитриола. Терапия несет риск развития нефрокальциноза и требуется контролировать уровень кальция, фосфата, щелочной фосфатазы и паратгормона в сыворотке крови, кальций/креатининовое отношение в моче, а также проводить УЗИ почек не реже 1 раза в 3 мес при подобранной дозе. В период подбора дозы препаратов контролировать кальций ежедневно до нормализации, далее 1 раз в 2 недели кальций и фосфор в течении 2 мес. Уровень 1,25-дигидроксиголекальциферола в сыворотке крови должен поддерживаться в диапазоне 200–1000 пг/мл.

Предпринимаются попытки лечения больных аналогами витамина Д, имеющими более высокий транскрипционный потенциал либо способными связываться с другими аминокислотными остатками лиганд-связывающей части рецептора.

Альтернативное введение кальция внутривенно (0,4–1,4 г/м<sup>2</sup>/день) через центральные вены, в обход нарушенного кишечного всасывания, приводит к успешной коррекции метаболических расстройств, но несет все неудобства длительной инфузионной терапии. Существуют 2 пути адсорбции кальция из кишечника — активный, опосредованный витамином Д и пассивный, однако последний не может обеспечить всасывания адекватных количеств кальция. Учитывая наличие пассивного пути всасывания кальция, возможна терапия высокими дозами кальция перорально (через желудочный зонд), в том числе вторым этапом после внутривенной терапии в дозе 3,5–9,0 г/м<sup>2</sup>/день. Возможности пероральной терапии ограничены переносимостью энтерального кальция (как правило не более 6 г/сутки) и недостаточным его всасыванием (не более 10%) на фоне отсутствия действия витамина Д.

В случае развития осложнения заболевания — третичного гиперпаратиреоза возможно лечение цинакальцетом у взрослых пациентов (препарат разрешен к применению с 18 лет, в зарубежной литературе имеются публикации о его возможном применении у детей (Akinci A, et. al., 2017).

В настоящий момент возможно проведение пренатальной диагностики в семьях высокого риска путем исследования клеток ворсин хориона или амниотической жидкости на связывание радиоактивного кальцитриола либо индукции синтеза 24-гидроксилазы.

У ряда пациентов в возрасте 7–15 лет отмечалось спонтанное выздоровление, не ассоциированное с периодом пубертата. Алопеция при этом сохранялась. Возможно, в данном случае имеет место замещение продуктами других интактных генов суперсемейства рецепторов к стероидам. Показано, что всасывание кальция в кишечнике становится менее зависимым от витамина Д после окончания полового созревания (Tosano D, et. al., 2011).

### **Врожденный витамин-Д-зависимый рахит II В типа**

Впервые описан Hewison et al в 1993 году у пациента с алопецией, скелетными аномалиями и биохимическими особенностями, классически связанными с витамин Д-зависимым рахитом II А типа (VDDR2A), но без мутаций VDR.

#### **Этиопатогенез**

В отличие от VDDR2A, функции образования гетеродимеров VDR и VDR-RXR не нарушены. Основной патологией является избыточная экспрессия гетерогенных ядерных



рибонуклеопротеинов (hnRNPs) белков C1 и C2, членов семейства hnRNP, которые предотвращают связывание гетеродимера VDR-RXR с витамин Д-регуляторными элементами промоторных областей целевых генов (VDRE). Без генетического тестирования невозможно провести дифференциальный диагноз между врожденным витамин-Д-зависимым рахитом II А и В типа.

#### **Клиника**

Аналогична витамин Д- зависимому рахиту II А типа

#### **Лечение**

Аналогично витамин Д- зависимому рахиту II А типа.

#### **Врожденный витамин-Д-зависимый рахит III типа**

Данная форма рахита ассоциирована с активирующими мутациями в гене CYP3A4, приводящими к повышенной инактивации кальцитриола. Ген CYP3A4 локализован на хромосоме 7q22 и кодирует фермент Р450, метаболизирующий многие ксенобиотики и лекарства, в том числе активные метаболиты витамина Д, что приводит к их дефициту. Данная форма характеризуется ранним началом рахита, детально описана Roizen et al. в 2018 г. Предполагаемый тип наследования — аутосомно-доминантный.

Лабораторно:

- Гипокальциемия
- Гипофосфатемия
- Повышение уровня щелочной фосфатазы
- Вторичный гиперпаратиреозидизм
- 25-гидроксиколекальциферол снижен
- 1,25- дигидроксиколекальциферол снижен
- Уровень 24,25-дигидроксиколекальциферола обычно нормален или низок

Лечение. Пациенты нуждались в высоких дозах кальцитриола или витамина Д3 (50 000 МЕ в день).

#### **Таблица № 3**

Лабораторные характеристики рахитов, ассоциированных с нарушением метаболизма витамина Д (цит. по Asar S et al. 2017, с изменениями)

| Диагноз                           | Генетический дефект | Продукт гена      | Уровень 25-гидроксивитамина Д | Уровень 1,25-гидроксивитамина Д |
|-----------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Витамин-Д-зависимый рахит тип I А | Мутация CYP27B1     | 1 α- гидроксилаза | Нормален или ↑                | ↓ или нормален                  |

|   |                        |  |          |                |
|---|------------------------|--|----------|----------------|
| Витамин -Д-зависимый рахит тип I B  | Мутация CYP2R1         | 25- гидроксилаза                           | ↓        | Нормален или ↓ |
| Витамин-Д-зависимый рахит тип II A  | Мутация VDR            | Рецептор витамина Д                        | Нормален | ↑              |
| Витамин -Д-зависимый рахит тип II B   | Гиперэкспрессия hnRNPs | Разнообразные ядерные рибонуклеопротеины С | Нормален | ↑              |
| Витамин -Д-зависимый рахит тип III  | Мутация CYP3A4         | Фермент P450                               | ↓        | ↓              |
| При всех формах уровень кальция крови снижен или нормален, уровень фосфатов крови нормален или снижен, уровень щелочной фосфатазы и паратгормона повышены, кальций-креатининовое отношение мочи снижено |                        |  |          |                |

### **В. Гипофосфатемический рахит**

Гипофосфатемический рахит, встречающийся при заболеваниях с почечной потерей фосфатов, имеет много клинических и радиологических черт, сходных с недостаточностью кальция. Однако накопление избыточного остеоида не ассоциировано с вторичным гипопаратиреоидизмом или увеличивающейся костной резорбцией. Генетические дефекты, несущие уменьшение канальцевой реабсорбции фосфатов и хроническую гипофосфатемию — наиболее частая причина наследственного рахита. В дополнение, онкогенная остеомаляция является часто встречающейся приобретенной причиной рахита и сопровождается значительной летальностью. В последние десятилетия произошел драматический прорыв в нашем понимании молекулярных и биохимических основ врожденных и приобретенных гипофосфатемических расстройств. Путем позиционного клонирования были идентифицированы генетические дефекты X-сцепленных и аутосомно-доминантных форм гипофосфатемического рахита, открыты новые гены, регулирующие обмен фосфата в опухолях, ассоциированных с онкогенной остеомаляцией (Suzanne M, et.al, 2002). Было показано, что несколько молекул (фактор роста фибробластов-23 (FGF23), секретируемый Frizzled-related protein-4 (sFRP4), матричный внеклеточный фосфогликопротеин и FGF7), так называемые фосфатонины, снижают уровень фосфата в сыворотке за счет прямого ингибирования абсорбции фосфата почками в проксимальных канальцах. FGF23 и sFRP4 также могут косвенно ингибировать

25-гидроксивитамин Д 1- $\alpha$ -гидроксилазу и, таким образом, кишечную абсорбцию фосфатов.

Основным фенотипом является FGF23 и можно условно выделить формы

1. связанные с изменением активности FGF23
2. связанные с иными причинами.

Большинство форм гипофосфатемического рахита — наследственные. К приобретенным причинам гипофосфатемического рахита относят онкогенную остеомаляцию, длительный прием антацидов и инфузии карбоксимальтозы железа. Основным механизмом действия последнего препарата являются специфические углеводные фрагменты в апомолекуле карбоксимальтозы, которые препятствуют расщеплению FGF23.

### **Гипофосфатемический рахит, ассоциированный с изменением активности FGF 23**

Ген FGF23 состоит из 3 экзонов, 10 кб геновой последовательности, и кодирует 2.3-kb cDNA. Он экспрессируется в небольших количествах в мозге, тимусе, тонком кишечнике, сердце, печени, лимфоузлах, щитовидной/паращитовидной железах, костном мозге и в больших количествах в опухолях при опухоль-индуцируемой остеомаляции. В костях экспрессия отсутствует. FGF23 состоит из 251 аминокислоты, включая сигнальную последовательность из терминальных 24 гидрофобных аминокислот. Для реализации физиологического действия FGF23 необходим трансмембранный протеин Клото (Klotho), который формирует комплекс с рецептором FGF23 (FGFR1) и функционирует как облигатный ко-рецептор для FGF23, обуславливая фосфатурию. Поскольку FGFR экспрессируется повсеместно, считается, что присутствие  $\alpha$ -Klotho (экспрессируется в почках, околощитовидных железах и в сосудистом сплетении) в клетке придает тканевую специфичность действию FGF23. FGF23 может физиологически функционировать как локально-активный фактор, и так же в условиях патологии, секретируясь в избыточных количествах, может вызывать почечную потерю неорганического фосфата. FGF23 угнетает экспрессию натрий-фосфатных контранспортеров (NaPi-2a и NaPi-2c) в проксимальных почечных канальцах и кишечнике. Кроме того, он угнетает экспрессию мРНК 1-альфа-гидроксилазы в почках и повышает экспрессию 24-гидроксилазы, тем самым снижая уровни кальцитриола путем уменьшения синтеза и увеличения его катаболизма (S. Liu, L.D., 2007; T.O.Carpenter, et al., 2011). Также угнетается натрий-глюкозный транспортер в проксимальных почечных канальцах. Уровень FGF23 в сыворотке регулируется PHEX-зависимым протеолизом. На синтез FGF23 влияет кальцитриол, паратиреоидный гормон, воспаление и дефицит железа. При первом (X-сцепленном) типе рахита протеазы неактивны вследствие мутации с потерей функции PHEX, при втором (аутосомно-

доминантном) — мутация FGF23 делает его устойчивым к действию протеаз. При опухолевой остеомалиции FGF23 нарабатывается слишком много и наступает пресыщение протеиназ.

Развитие костных дефектов очевидно связано и с внутренним дефектом остеобластов. Показано, что при их подсадке в нормальную среду (здоровую мышь) сохраняются нарушения минерализующей функции. Возможно, у них отсутствует аутокринный эффект пептидов, образующихся под действием металлопептидаз. Кроме того, после коррекции заболевания адекватной дозой фосфора и кальцитриола пациенты сохраняют гипоминерализованные периостеоцитические поражения костей. Стимуляторы синтеза кальцитриола, такие как паратгормон или низкофосфатная диета, не эффективны у данных больных.

### **Классификация**

1. X-сцепленный гипофосфатемический рахит
2. Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит.
3. Редкие формы
4. Онкогенная остеомалиция.

### **Этиопатогенез и клинические проявления**

#### **1. X-сцепленный гипофосфатемический рахит, витамин-Д-резистентный рахит, XLH или HYP**

Наиболее частое врожденное гипофосфатемическое расстройство, отвечающее за 80% случаев семейной потери фосфатов. Полагают, что он встречается с частотой 1,7–3,9:100000 новорожденных (Haffner D., et.al., 2019).

X-сцепленный гипофосфатемический рахит вызван мутацией с потерей функции PHEX гена. PHEX ген локализован на коротком плече X-хромосомы (Xp22.1) и состоит из 22 экзонов и 3 доменов. Описано более 400 разнообразных мутаций гена (делеции, инсерции, дупликации, нонсенс и миссенс — мутации), явных корреляций между типом мутации и тяжестью болезни не выявлено. PHEX экспрессируется также в яичниках, легких, паращитовидных железах, мозге, мышцах, но не экспрессируется в почках. Он кодирует 749 аминокислотную последовательность — цинковую металлоэндопептидазу (M13), являющуюся членом семейства мембраносвязанных металлопептидаз (нейтральных эндопептидаз), которая экспрессируется в остеобластах, остеоцитах, одонтобластах и цементобластах, и кодирует фермент, который расщепляет местные малые интегрин-связывающие лиганды N-связанные гликопротеины (белки SIBLING), в частности остеопонтин. Мутация вызывает также повышенную костную активность фактора роста фибробластов-23 (FGF23) (S.Liu, L.D. et. al., 2007).

Клиническая картина X-сцепленного гипофосфатемического рахита включает:

- Рахит\остеомаляцию в полном расцвете заболевания, резистентные к физиологическим дозам витамина Д. Относительно чаще встречается поражение таза и позвоночника, что редкость при витамин-Д-дефицитном рахите, нет четок и краниотабеса.

- Деформации нижних конечностей, низкий рост
- Краниосиностоз и повышение внутричерепного давления
- Мальформация Киари 1 типа
- Псевдопереломы
- Боли в костях, энтезопатии
- Дентальные абсцессы.
- Отсутствие мышечной слабости или болей, типичных для пациентов с приобретенной гипофосфатемией

- Наличие отягощенного семейного анамнеза.
- При биохимическом исследовании крови отмечается:
- Снижение сывороточного уровня фосфатов
- Повышение щелочной фосфатазы
- Уменьшение сывороточного уровня кальцитриола, у некоторых больных он несоответственно нормален вопреки гипофосфатемии вследствие абберантной регуляции 25-гидроксивитамин Д-1- $\alpha$ -гидроксилазы

- Нормальные уровни сывороточного кальция и 25-гидроксивитамина Д
- Нормальный или слегка повышенный уровень паратгормона.
- Повышение уровня FGF23, нормальные уровни (до 30 пг/мл) не исключают диагноз

- При биохимическом исследовании мочи отмечается:
- Низкая экскреция кальция
- Фосфатурия. При наличии гипофосфатемии фракционное выделение отфильтрованного фосфата должно составлять менее 5%.

Клинический диагноз X-сцепленного гипофосфатемического рахита рекомендуется подтверждать молекулярно-генетическим исследованием PHEX-гена.

## **2. Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит**

В данном случае синтезируется аномальный фактор роста фибробластов 23 (FGF23), устойчивый к действию протеаз. Возможная причина — мутации в гене SGK3, локализованного на коротком плече 12 хромосомы (12p13.3), отличающегося неполной пенетрантностью.

В клинической картине заболевания можно отметить дефекты минерализации костей, приводящие к рахиту и остеомалации, боли в костях, деформации нижних конечностей, мышечную слабость.

Клиника будет зависеть от возраста начала заболевания. При начале в детском возрасте (1–3 года, чаще на втором году жизни) проявления фенотипически сходны с X-сцепленным рахитом; типично развитие зубных абсцессов; в ряде случаев после пубертата потери фосфатов прекращаются. При манифестации во взрослом возрасте (от 14,5 до 45 лет) отмечаются боли, слабость, утомляемость, псевдопереломы либо спонтанные переломы, остеомалация, но деформации нижних конечностей отсутствуют. В ряде случаев заболевание проявлялось после беременности. В последние годы было установлено, что триггером экспрессии FGF23 является дефицит железа (Wolf M, White KE, 2014). При одинаковой степени ингибирования реабсорбции фосфатов в почках клинические проявления гораздо менее выражены у женщин.

При исследовании биохимии крови и мочи можно отметить следующие особенности:

- Низкие сывороточные концентрации фосфора (у взрослых менее 2,4 мг/дл)
- Несоответственно низкий или нормальный уровень кальцитриола
- Нормокальциемию
- Повышение уровня щелочной фосфатазы
- Тенденцию к повышению уровня паратгормона.
- Фосфатурию
- Кальциурия не отмечается, несмотря на лечение высокими дозами витамина Д.

### **3. Редкие формы**

**Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит типа 1 (ARHR1, MIM 241520)** обусловлен инактивирующей гомозиготной мутацией в гене DMP1 (на 2017 г. описано 9 мутаций). DMP1 представляет собой белок внеклеточного матрикса, экспрессируемый в остеобластах и остеоцитах, ингибирует экспрессию FGF23. Инактивирующие мутации DMP1 приводят к повышению уровней FGF23 в сыворотке и, следовательно, приводят к гипофосфатемическому рахиту. Клинические, лабораторные и рентгенологические результаты аналогичны X-сцепленному и аутосомно-доминантному рахиту. У мышей, нокаутированных по DMP1, обнаружен повышенный уровень FGF23 в сыворотке, гипофосфатемия, скелетные и зубные аномалии и остеомалация. Отличительной особенностью является развитие остеосклероза основания черепа и костей голени. Сообщалось о гаплоиндуцированности у гетерозиготных носителей: легкая

гипофосфатемия, низкая тубулярная реабсорбция фосфатов и очаговая остеомалация, без типичных скелетных деформаций.

**Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит типа 2 (ARHR2, MIM 613312)** вызван инактивирующей гомозиготной мутацией в ENPP1 (эктонуклеотид-пирофосфатазе/фосфодиэстеразе 1, MIM 173335). Большинство мутаций ENPP1 (49 мутаций) было зарегистрировано у пациентов с идиопатической инфантильной кальцификацией артерий, которая представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание и характеризуется кальцификацией внутренней эластической пластинки мышечных артерий и стенозом вследствие миоинтимальной пролиферации. Генерируя неорганический пирофосфат (PPi), ENPP1 играет важную роль в регуляции уровней пирофосфата, минерализации костей и кальцификации мягких тканей. Накопление минералов в костях определяется соотношением фосфатов и неорганического пирофосфата, которое уравнивается ENPP1. Мутации ENPP1 увеличивают сывороточные уровни FGF23. Однако механизм повышения уровня FGF23, вызванного мутацией ENPP1, до конца не изучен.

**Гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреозом (MIM 612089)** является очень редким заболеванием, вызванным сбалансированной транслокацией с точками разрыва в 9q21.13 и 13q13.1, который прилегает к гену KL. Транслокация приводит к увеличению сывороточного уровня  $\alpha$ -клото, уровня FGF23 и активности  $\beta$ -глюкуронидазы. Заболевание характеризуется гипофосфатемией и повышенным уровнем паратгормона в сыворотке (из-за диффузной гиперплазии паращитовидных желез). Не ясно, вызывает ли повышенный уровень  $\alpha$ -клото гиперплазию околощитовидной железы или эти изменения вторичны. Уровни ПТГ при этом заболевании значительно выше по сравнению с другими причинами гипофосфатемического рахита. Уровень 1,25-гидроксиолекальциферола нормален. Лечение включает кальцитриол с пероральным введением фосфатов.

**Остеоглофоническая дисплазия (MIM 166250)** вызвана гетерозиготными мутациями с усилением функции в FGFR1 (MIM 136350). Это редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся краниосиностозом, невысоким ростом, гипоплазией верхней челюсти, вдавленной переносицей, нижнечелюстным прагматизмом, зубными аномалиями, башенным черепом, аномалиями позвоночника и дефектами минерализации кости. У некоторых пациентов присутствуют высокие уровни FGF23 в сыворотке, низкие уровни фосфата в сыворотке и 1,25-дигидроксивитамин Д и низкая почечная реабсорбция фосфатов. Было высказано предположение, что продукция FGF23 стимулируется костной тканью благодаря активирующей мутации в FGFR1. Следует

заметить, что из 200 мутаций в FGFR1 только три зарегистрированы у пациентов с остеоглофонической дисплазией

**Синдром Маккьюна-Олбрайта** (MAS, MIM 174800) вызван постзиготическими активирующими мутациями в G $\alpha$ -субъединице G-белков (кодируется GNAS, MIM 139320), необходимой для рецептор-стимулированного синтеза цАМФ. Соматическая мутация приводит к мозаичному распределению клеток, несущих конституционно активную аденилциклазную деятельность. Поражения костной ткани возникают из-за нарушения дифференцировки мультипотентных скелетных стволовых клеток, что приводит к аномальной структуре костной ткани, склонной к переломам, деформациям и боли. Заболевание характеризуется классической триадой фиброзной дисплазии, пигментацией кожи и преждевременным половым созреванием, но клинически неоднородно и обычно включает гиперфункциональные эндокринопатии, такие как тиреотоксикоз, гипофизарный гигантизм и синдром Кушинга, вследствие автономной гормональной гиперпродукции. В очагах фиброзной дисплазии незрелыми клетками-предшественниками, измененными остеобластами и остеоцитами может синтезироваться FGF23 (сверхнормативная продукция большой массой клеток) с развитием гипофосфатемии. При этом среди более 250 мутаций в гене GNAS большинство обнаружены у пациентов с резистентностью к ПТГ (псевдогипопаратиреоидизм или наследственная остеодистрофия Олбрайта, которая протекает с гипокальциемией, гиперфосфатемией, уменьшением почечной экскреции фосфатов, возрастание уровня паратгормона, увеличением маркеров остобластической и остеокластической функции (щелочная фосфатаза, остеокальцин, отношение гидроксипролин/креатинин). Уровень 25-гидроксивитамина Д нормален.

**Синдром Рейна** (MIM 259775) или смертельная остеосклеротическая дисплазия костей — это аутосомно-рецессивное заболевание, впервые описанное в 1989 году Raine et al. Заболевание вызвано мутациями в гене FAM20C и в большинстве случаев является летальным. FAM20C в основном экспрессируется в остеобластах, одонтобластах и амелобластах и является новым регулятором FGF23. FAM20C может подавлять выработку FGF23 за счет усиления экспрессии DMP1, и его инактивация вызывает связанную с FGF23 гипофосфатемию за счет снижения транскрипции DMP1. Клинические, биохимические и рентгенографические особенности синдрома Рейна сходны с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом, но в отличие от последнего отмечаются церебральные кальцификации и остеомалация, окружающая лакуны остеоцитов при биопсии кости.



## **Гипофосфатемический рахит, ассоциированный с врожденной микроворсинчатой атрофией**

Дебют заболевания на первом месяце жизни с рвоты и продолжительной водянистой диареи, потери электролитов, дегидратации. Морфологически отмечается атрофия микроворсинок кишечника. При световой микроскопии — отсутствие щеточной каемки, а при электронной микроскопии — небольшое количество рудиментарных ворсинок, микроворсинки с включениями. В дальнейшем развиваются признаки рахита. Лабораторно определяется гипофосфатемия, возрастание уровня 1,25-дигидроксивитамина Д, гиперкальциурия, аминоацидурия, увеличение экскреции 2-микроглобулина. Значительная, превышающая почечную, потеря фосфатов отмечалась с каловыми массами. Выживание пациентов стало возможным при использовании полного парентерального питания. На настоящий момент в литературе имеется немного описаний данного страдания, поскольку раньше дети погибали до развития картины рахита. Излечение рахита достигается повышенным парентеральным введением фосфатов.

### **4. Онкогенная остеомалация**

Онкогенная остеомалация — приобретенный гипофосфатемический синдром, имеющий много общего с генетическими формами гипофосфатемического рахита. Обычно вызывается разнообразными доброкачественными, первично мезенхимальными опухолями, которые секретируют факторы, объединяемые термином «фосфотонин». В результате развивается рахитоподобное заболевание либо остеомалация. Плохой рост опухолей в культуре клеток и частая утрата фосфор-ингибирующей активности затрудняет идентификацию «фосфортонина». Один из «подозреваемых» — FGF23; называется также MEPE (матричный внеклеточный фосфогликопротеин), Dentin matrix protein-1, osteopontin, и Frizzled-related protein-4. Возможно, что в развитие синдрома вовлечено несколько факторов. При подозрении на онкогенную остеомалацию необходимо проведение обнаружения опухоли при помощи современных методов визуализации с высокой степенью разрешения, учитывая, что размер очага может быть до 1–2 см и располагаться в костях скелета, в области невусов и имеет мезенхимальное происхождение. Наиболее информативным методом диагностики является ПЭТ с <sup>68</sup>Ga DOTA-TATE.

У больных с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом не получено возрастание уровня FGF23, однако получена корреляция между уровнем фосфора и FGF23 крови. Показано, что PTHrр является субстратом PHEX и остеокальцин, пирофосфат, неорганический фосфор ингибируют активность PHEX.

## Лечение

Независимо от конкретного генетического дефекта, терапия всех гипофосфатемических состояний, ассоциированных с FGF 23, проводится одинаково.

Коррекция всех аномалий, за исключением повышенной потери фосфатов в почках, достигается дополнительным пероральным приемом фосфатов (1–2 г/сутки для взрослых, 20–60 мг/кг/сутки (0,7–2,0 ммоль/кг) для детей, разделенные на 3–5 приемов). Фосфаты при отсутствии в доступе официальных препаратов могут быть назначены в виде так называемого «Joulie's solution»: 136 г двухосновного фосфата натрия, 58,8 г фосфорной кислоты и 1000 мл дистиллированной воды, 1 мл этого раствора содержит 30,4 мг элементного фосфата (Bhatia V, et. al., 2013). Доза повышается постепенно, при возникновении гастроинтестинальных проблем следует уменьшить дозу или увеличить кратность введения препарата. В дальнейшем подключают витамин Д в высоких дозах (от 20000–30000 МЕ в сутки), однако более предпочтительным является назначение активных метаболитов — Кальцитриола (Рокальтрола) в начальной дозе 20–30 (50) нг/кг/сутки, либо альфакальцидол 40–60 нг/кг. При необходимости доза кальцитриола повышается (не ранее чем через 4 недели от начала лечения) на 5 нг/кг/сутки, максимальная дозировка составляет 65–70 нг/кг/сутки. Вечерняя доза кальцитриола должна быть выше, чтобы подавлять повышенную секрецию паратгормона ночью. Основной целью лечения является достижение низконормального уровня фосфата в сыворотке и высоконормального уровня щелочной фосфатазы в сыворотке.

Осложнением терапии является гиперкальциемия, гиперкальциурия с возможным развитием нефрокальциноза, вторичный гиперпаратиреозидизм (A.S. Alizadeh Naderi, R.F.Reilly, 2010; T.O.Carpenter, et al., 2011). Пациенты с X-сцепленной гипофосфатемией подвержены риску как вторичного, так и третичного (гиперкальциемического) гиперпаратиреоза (чаще у взрослых, DeLasey, et.al., 2019). Гиперпаратиреоз может способствовать развитию почечнокаменной болезни, хронической болезни почек и гипертонии (U.S.Alon, et al., 2003), а также требует терапии цинакальцетом и возможно паратиреодэтомии. Среди почечных проявлений встречалась также глюкозурия, при этом у пациентов с глюкозурией уровень реабсорбции фосфатов ниже. С целью раннего выявления передозировки проводится еженедельный мониторинг уровня сывороточного фосфора и кальция, уровня кальция и фосфора мочи как минимум первые 2–3 месяца терапии. Оценивается также соотношение кальций/креатинин мочи, при его превышении более чем 0,25:1 возрастает риск нефрокальциноза, уровень выше 0,4:1 опасен и требует снижения дозы кальцитриола. Риск осложнений возрастает при агрессивной терапии фосфатами с целью полностью нормализовать уровень фосфатов крови. Однако данная

терапия, кроме осложнений, может быть просто неудобна для пациента в связи с необходимостью частого приема фосфатов, развитием на этом фоне желудочно-кишечных расстройств.

В 2018 году FDA и Европейское агентство по лекарственным средствам одобрили принципиально новый препарат для лечения X- связанной гипофосфатемии — буросумаб (Burosumab) — полностью человеческое моноклональное антитело против FGF23. Препарат нормализовал концентрации сывороточного фосфора, уменьшал тяжесть рахита и улучшал рост и физическое функционирование. Препарат может быть назначен в возрасте старше года в стартовой дозе 0,4 мг/кг каждые две недели подкожно. Увеличение дозы производится на 0,4 мг/кг до достижения нижненормального уровня фосфата сыворотке натощак. Средняя терапевтическая доза составляет 0,8–1,2 мг/кг каждые две недели подкожно, максимальная — 2,0 мг/кг массы тела (90 мг/сут). Препарат не следует сочетать с дотацией фосфатов. Осложнение терапии — гиперфосфатемия, требующая временной отмены терапии с возобновлением в половинной дозе при развитии гипофосфатемии. У пациентов с онкогенной остеомаляцией результаты лечения буросумабом хуже и возможно, им требуются более высокие дозы препарата (Hartley I. et al., 2021). В настоящее время неясны отдаленные эффекты от лечения буросумабом. Однако при применении буросумаба у детей получено влияние на состав тела: уменьшение жировой и увеличение мышечной массы (A Brener, Y Lebenthal et al., 2021).

Второй возможной линией патогенетической терапии является применение ингибиторов рецептора к фактору роста фибробластов-23 (Wöhrle S, et. al., 2013), однако в доступной литературе за последние 5 лет отсутствуют упоминания о применении данной группы препаратов у человека по поводу рахита.

Учитывая, что дети с гипофосфатемическим рахитом отличаются низким ростом, в схему терапии может быть включен гормон роста (пациентам с открытыми зонами роста) при условии хорошего контроля уровня ПТГ и щелочной фосфатазы. Однако применение гормона роста не привело по данным рандомизированных исследований к существенному улучшению ростового прогноза и чревато усилением имеющихся деформаций скелета.

При необходимости детям с гипофосфатемическим рахитом проводится ортопедическое лечение, сроки проведения которого дискутируются в связи с возможным рецидивом деформаций при выполнении операций до окончания активного роста (Gizard A, et al., 2017). В 2006–2007 гг. P.M. Stevens предложил малоинвазивную методику временного гемиепифизедеза (temporary hemiepiphysiodesis). Этот метод основан на временном блокировании части зоны роста кости пластиной с двумя винтами, которую устанавливают экстрапериостально на уровне эпифизарной пластинки определенного

сегмента. Это приводит к ассиметричному росту сегмента конечности и постепенной коррекции деформации, так называемому управляемому росту. Данная методика может быть применена до закрытия зон роста и при условии хорошего метаболического контроля пациента (Корж Н. А., с соавт., 2013). В случае позднего начала терапии перед закрытием зон роста больному показано выполнение традиционного ортопедического лечения (остеотомии) (Horn A, et al., 2010).

Работы по генокоррекции данного заболевания на животных моделях дали противоречивые результаты. Miyamura et al., Shih et al. сообщают об успехах, другие (Liu et al.) — о неудаче.

В настоящее время в Интернете создана сеть, объединяющая больных с гипофосфатемическим рахитом и их родителей [www.xlhnetwork.org](http://www.xlhnetwork.org).

### **Диспансеризация**

Оценка линейного роста и наличие симптомов рахита, уровня кальция, фосфатов, паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы, креатинина крови, СКФ и кальциурии проводится ежеквартально, осмотр стоматолога — каждые полгода, ортопеда и УЗИ почек — ежегодно. С возраста 8 лет — оценка слуха. Повторное рентгенологическое исследование проводится при локализованных стойких болях в костях, отсутствии положительного эффекта от терапии, низкорослости (оценка костного возраста), а также при планировании хирургического лечения.

## **Гипофосфатемические синдромы, не ассоциированные с FGF 23**

### **Врожденный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией**

Впервые описан в инбредной бедуинской семье, впоследствии описаны так же спорадические случаи. Часть членов бедуинских семей имела только гиперкальциурию, предполагалось, что эти лица — гетерозиготы, а дети с рахитом — гомозиготы. Путь наследования — аутосомно-рецессивный. Частота заболевания — менее 1 на 1000000.

### **Этиопатогенез**

Вызывается инактивирующими мутациями (более 30) в гене SLC34A3 (натрий-фосфатного ко-транспортера NaPi-2c). Мутация приводит к повышенной потере фосфатов с мочой, развитию гипофосфатемии, которая способствует синтезу 1,25-дигидроксивитамина Д. Кальцитриол вызывает увеличение абсорбции кальция в кишечнике, подавляет синтез паратгормона, что способствует развитию гиперкальциурии и нефрокальциноза. У пациентов с гетерозиготными мутациями SLC34A3 может наблюдаться повышенная потеря фосфатов, легкая гипофосфатемия, увеличение 1,25-дигидроксивитамина Д и гиперкальциурия без метаболического заболевания костей, что указывает на

гаплоиндуцированность. Ухудшение состояния наступает при экзогенном поступлении витамина Д (при начале профилактики рахита у грудных детей, у беременных женщин в связи с повышением синтеза кальцитриола в почках матери, а также с появлением его внепочечного синтеза в плаценте, при назначении витамина Д с целью лечения рахитических проявлений без уточнения генеза рахита).

**Клинически** у больных наблюдаются боли в костях, мышечная слабость, задержка роста, рахит с остеомалацией, нефрокальциноз.

При биохимическом исследовании можно выявить:

- Гипофосфатемию, вызванную уменьшением почечной реабсорбции неорганического фосфата
- Повышенный уровень кальцитриола
- Гиперкальциурию
- Нормальный уровень паратгормона, подтверждающий, что высокий уровень кальцитриола является нормальным ответом на гипофосфатемию.

#### **Лечение**

Перорально фосфаты, диета с низким содержанием натрия и гидратация. Назначения кальцитриола и иных препаратов витамина Д противопоказано.

**Гипофосфатемические рахиты с почечнокаменной болезнью и остеопорозом типа 1** SLC34A1 кодирует NaPi-2a, второй транспортер, играющий важную роль в реабсорбции фосфата из проксимальных канальцев. Активность транспорта подавляется паратгормоном и FGF23. Инактивирующие мутации в SLC34A1 могут вызывать три различных заболевания: гипофосфатемический рахит с нефролитиазом и остеопорозом типа 1 (NPHLOP1, MIM 612286), ренотубулярный синдром Фанкони типа 2 (FRTS2, MIM 613388) и инфантильную гиперкальциемию типа 2.

Основным в патогенезе всех трех заболеваний является повышенная потеря фосфатов вследствие инактивации фосфатного котранспортера NaPi-2a в проксимальных канальцах. Их следует рассматривать как одно заболевание с различными клиническими проявлениями, вероятно, вызванными различиями в мутациях. Механизм почечной тубулопатии в настоящее время неясен.

При гипофосфатемическом рахите с нефролитиазом и остеопорозом типа 1 предполагается аутосомно-доминантное наследование (Thakur M., 2019). Случаи, вызванные гетерозиготными мутациями SLC34A1, вероятно, представляют более мягкий фенотип, характеризующийся повышенной потерей фосфатов, гиперкальциурией, остеопорозом и нефролитиазом у взрослых.

Лабораторные результаты включают:

- гипофосфатемию
- гиперкальциемию
- повышение уровня кальцитриола
- снижение уровня паратгормона в сыворотке
- гиперкальциурию и нефрокальциноз.

Первоначальными пациентами с ренотубулярным синдромом Фанкони типа 2 были взрослые с клиническими признаками фосфатурии и нарушения реабсорбции других веществ (без потери бикарбоната) и значительным увеличением уровня 1,25-дигидроксивитамина Д, что приводило к серьезным деформациям скелета (рахит у детей и остеомаляция у взрослых), болям в костях, выраженной гиперкальциурии, глюкозурии, генерализованной аминоацидурии и канальцевой протеинурии без почечного канальцевого ацидоза.

Инфантильная гиперкальциемия типа 2 характеризуется тяжелой гиперкальциемией с задержкой развития, рвотой, дегидратацией и медулярным нефрокальцинозом. Лабораторные данные включают снижение TRP, гипофосфатемию, гиперкальциемию, повышение 1,25-дигидроксивитамина Д, подавление синтеза паратиреоидного гормона, гиперкальциурию, нефрокальциноз, гиперурикозурию и низкомолекулярную протеинурию.

**Лечение** такое же, как врожденного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией.

Дотация перорального фосфата приведет к уменьшению боли в костях, увеличению мышечной силы и уменьшению рентгенологических признаков рахита, с нормализацией экскреции кальция с мочой и значительным снижением 1,25-дигидроксивитамина Д. Тем не менее, скорость клубочковой фильтрации, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и скорость выведения с мочой глюкозы, белка и аминокислот останутся неизменными.

### **Гипофосфатемические рахиты с почечнокаменной болезнью и остеопорозом**

**Тип 2** (нефролитиаз/остеопороз, гипофосфатемический, тип 2, NPHLOP2, MIM 612287) является аутосомно-доминантным заболеванием, вызываемым мутациями в SLC9A3R1 (MLC0A1R). Он кодирует NHERF1, белок-адаптер, который регулирует несколько рецепторов, связанных с G-белком, включая PTH1R. Мутации в NHERF1 приводят к снижению экспрессии NaPi2a и гипофосфатемии из-за повышенной потери фосфатов в почечных канальцах.

Характерные клинические признаки включают:

- гипофосфатемию
- гиперкальциемию
- повышенные сывороточные уровни 1,25дигидроксиголекальциферола
- гиперкальциурию
- снижение TRP или низкое значение TmP / GFR и нефролитиаз
- сывороточные уровни паратгормона и FGF23 в норме.
- Остеопения была продемонстрирована у пациентов с мутациями NHERF1, хотя о рахите еще не сообщалось, что, вероятно, отражает более мягкий фенотип.

**Болезнь Дента тип 1** (MIM 300009, также известная как X-сцепленный нефролитиаз, X-сцепленный нефролитиаз типа 2 (NPHL2), X-сцепленный рецессивный нефролитиаз с почечной недостаточностью или X рецессивный нефролитиаз 1-го типа (NPHL1), MIM 310468) — это X-сцепленное рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене CLCN5. Оно характеризуется дисфункцией проксимальных канальцев вследствие потери функции белка CIC-5: низкомолекулярная протеинурия, гиперкальциурия, глюкозурия, фосфатурия, аминоацидурия, урикозурия, гематурия и нефрокальциноз. У 30–80% пациентов может развиваться хроническая болезнь почек. Описано более 250 различных мутаций CLCN5. Наличие гипофосфатемического рахита при болезни Дента варьируется от 30–50% у пациентов из США и Великобритании до редких случаев у японских пациентов. В основе патогенеза болезни Дента лежит генетическое детерминированное нарушение транспорта в клетках проксимальных канальцев, сопровождаемое потерей мегалина и кубилина в апикальной щеточной каемке, дефектом апикального эндоцитоза альбумина. Клинические проявления и мутации CLCN5 являются гетерогенными, и между генотипом и фенотипом нет корреляции.

**Болезнь Дента тип 2** (MIM 300555, или синдром Лоу или окулоцереброренальный синдром, MIM 309000) также является X-сцепленным рецессивным заболеванием, вызванным нонсенс или стоп мутациями в гене OCRL (MIM 300535), который кодирует фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатазу. В результате развивается недостаточность фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата, являющегося критическим метаболитом, вовлеченным в везикулярный транспорт в комплексе Гольджи. Возможно, что недостаток фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата может влиять на актиновый цитоскелет и далее на формирование и поддержание межклеточных взаимодействий. Хроническая почечная потеря бикарбонатов у пациентов с нарушениями метаболизма

инозитолфосфата может быть причиной гиперпаратирозидизма. Клинические признаки сходны с болезнью Дента 1, и для их дифференциального диагноза требуется генетическое тестирование. Существует широкий фенотипический спектр мутаций OCRL, и болезнь Дента тип 2 может быть легким вариантом синдрома Лоу, с нормальным интеллектом и большей продолжительностью жизни больных (Foreman J.W. 1987). Синдром Лоу характеризуется катарактой, глаукомой, умственной отсталостью, рахитом, аминоацидурией, протеинурией, фосфатурией, неполной реабсорбцией бикарбонатов, тубулярным ацидозом, синдромом Фанкони и хронической почечной недостаточностью. Могут наблюдаться скелетные аномалии, включая остеоартрит, кифоз, сколиоз и множественную артропатию. У 50% пациентов отмечаются судороги. Приблизительно в 50–60% случаев болезни Дента имеются мутации CLCN5, в 15–20% - мутации OCRL, а в остальных случаях известных мутаций не обнаружено.

**Лечение.** Своевременно начатая диета с ограничением галактозы и натрия для снижения экскреции кальция с мочой, терапия синдрома Фанкони и рахита, улучшают состояние больных. Метаболический ацидоз корректируют 2 или 4% раствором бикарбоната натрия 5 мл/кг в сутки или из расчета  $BE(-) \times 1/3$  массы тела в сутки, разделенным на 4 приема. Больным также необходим прием цитратных смесей, что позволяет снизить дозу бикарбоната натрия. Обязательно применяют фосфатный буфер по прописи: двуосновной фосфат натрия — 136 г/л и фосфорная кислота 58,8 г/л (раствор Жоли) или в виде смеси Олбрайта. Пациенты обычно хорошо реагируют на пероральные фосфаты для лечения гипофосфатемии. Кроме того, некоторым пациентам может потребоваться кальцитриол, но его следует использовать осторожно, так как он может увеличить экскрецию кальция с мочой.

Хирургическое лечение предусматривает экстракцию катаракты и гониотомию при глаукоме, но возможны рецидивы катаракты.

**И** нгибитор фосфоинозитид-3-киназы альпелисиб восстанавливает организацию актина и улучшает функцию проксимальных канальцев *in vitro* и на мышинной модели синдрома Лоу и болезни Дента (Berquez M, et al. 2020).

## **С. Иные генетические причины**

### **Почечный тубулярный ацидоз**

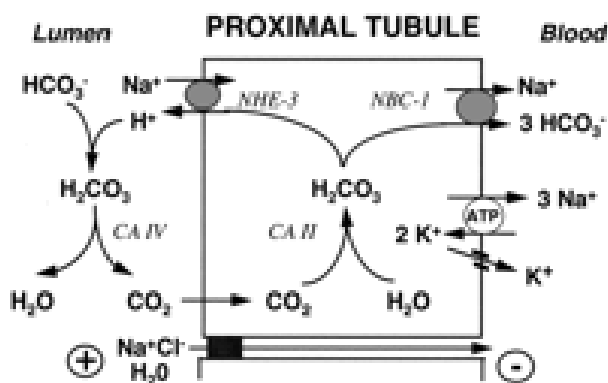
Термин применим к группе транспортных дефектов реабсорбции бикарбонатов ( $\text{HCO}_3^-$ ) и/или экскреции водородных ионов ( $\text{H}^+$ ). Это состояние впервые было описано в 1935 году, его связь с поражением почечных канальцев была подтверждена в 1946 году, и именуется почечным тубулярным ацидозом с 1951 года.



## Этиопатогенез

Для заболевания характерна нормальная гломерулярная фильтрация и метаболический ацидоз, сопровождающийся гиперхлоремией и нормальным плазменным содержанием анионов. Albright *et al.* 1946, показал, что метаболический ацидоз приводит к гиперкальциурии и последующему отрицательному балансу кальция, нефрокальцинозу, уролитиазу, остеомалации и позднему рахиту. Ацидоз так же усиливает функцию остеокластов и ингибирует остеобласты.

Почечный кислотно-основной гомеостаз можно разделить на 2 процесса: реабсорцию бикарбонатов, имеющую место преимущественно в проксимальных извитых канальцах и экскрецию связанных кислот преимущественно в дистальных канальцах.



Основные процессы, происходящие в проксимальных извитых канальцах, включают секрецию водородных ионов через люминальную мембрану специфическим  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  ионообменником и транспорт бикарбонатов через базолатеральную мембрану  $\text{Na}^+$ - $\text{HCO}_3^-$  котранспортером (NBC-1). Угольная кислота ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) образуется в клетках гидратацией углекислого газа, реакция катализируется растворимой цитоплазматической карбоангидразой. Далее угольная кислота ионизируется и водородный ион секретируется через люминальную мембрану в обмен на  $\text{Na}^+$  в просвет канальца. Процесс стимулируется внутриклеточным ацидозом и ингибируется высокими концентрациями амилорида. В канальце водородный ион соединяется с бикарбонатами и образует угольную кислоту, диссоциирующую на углекислый газ (возвращающийся в клетку) и воду под действием мембраносвязанной карбоангидразы. Бикарбонаты удаляются из клетки в кровь путем пассивного котранспорта:  $1 \text{Na}^+$ - $3 \text{HCO}_3^-$ . Путем активного транспорта реабсорбируется приблизительно 80-90% бикарбонатов и приблизительно 20% реабсорбируется пассивно.

Дистальная ацидификация осуществляется 3 связанными процессами:

1. утилизацией небольшого количества бикарбонатных ионов, избежавших реабсорбции в проксимальных канальцах (10–20%),
2. титрованием бивалентных фосфорных ионов с превращением в моновалентные кислые формы или титруемые кислоты

3. накоплением внутри просвета аммиака ( $\text{NH}_3$ ), соединяющегося с водородным ионом с образованием ионов аммония, неспособных диффундировать.

Она находится под воздействием рН крови,  $\text{PCO}_2$ , дистального транспорта  $\text{Na}^+$ , трансэпителиальной разницы потенциалов, альдостерона и  $\text{K}^+$ .

Классификация почечных дефектов ацидогенеза:

1. дистальный почечный канальцевый ацидоз (тип 1)
2. проксимальный почечный канальцевый ацидоз (тип 2)
3. комбинированный проксимальный и дистальный ПКА (тип 3)
4. гиперкалиемический почечный канальцевый ацидоз (тип 4)

Проксимальный почечный канальцевый ацидоз встречается в виде изолированного первичного заболевания либо сопровождается другими проксимальными тубулярными дефектами (см. таблицу №3). Низкий рост — наиболее заметный признак заболевания у детей. Рахит и остеомаляция никогда не наблюдаются без гипофосфатемии. Нефрокальциноз также встречается нечасто, даже в присутствии гиперкальциемии. Гипокалиемия и связанные симптомы тоже ограничены случаями синдрома Фанкони.

Ацидоз вызван снижением реабсорбции  $\text{HCO}_3^-$  в проксимальных канальцах и характеризуется снижением почечного порога  $\text{HCO}_3^-$ , который в норме находится между 22 ммоль/л у грудных детей до 26 ммоль/л у взрослых. Механизм дистальной ацидификации интактен, плазменное содержание  $\text{HCO}_3^-$  существенно уменьшено. Эти пациенты имеют рН мочи менее 5,5 и экскретируют нормальные количества  $\text{NH}_4^+$ . Однако, когда плазменная концентрация бикарбонатов нормализуется приемом щелочей, дистальный нефрон не способен транспортировать большое поступление  $\text{HCO}_3^-$ . Моча становится щелочной, но потеря бикарбонатов — транзиторный феномен и устойчивое состояние возвращается, когда плазменная концентрация бикарбоната стабилизируется в ацидемической области. Это может встречаться как изолированный дефект (мутация в гене  $\text{SLC4A4}$ , кодирующем  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  котранспортер NBC-1 при аутосомно-рецессивный варианте; мутация в гене  $\text{SLC9A3}$ , кодирующем  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ионообменник (NHE3)) или более часто в ассоциации с генерализованным проксимальным тубулярным транспортным дефектом (дисфункция  $\text{Na}^+, \text{K}^+$  АТФ-азных систем).

Причины проксимального ПКА

## 1. Первичный изолированный проксимальный ПКА

### 1.1. Врожденный (постоянный)

- Аутосомно-доминантный

• Аутосомно-рецессивный, ассоциированный с задержкой психического развития и глазными аномалиями (кератопатией, глаукомой, катарактой)

1. Спорадический (транзиторный в раннем возрасте)

1. Вторичный проксимальный ПКА

1.2. В контексте синдрома Фанкони (цистиноз, галактоземия, непереносимость фруктозы, синдром Лоу, болезнь Вильсона-Коновалова, метахроматическая лейкодистрофия, множественная миелома, болезнь легких цепей).

1.3. Лекарственный или токсический (тетрациклины, аминогликозиды, вальпроаты, б-меркаптопурин, свинец, кадмий, ртуть)

1.4. Ассоциированный с другими клиническими состояниями (дефицит витамина Д, гиперпаратирозидизм, хроническая гипокапния, синдром Ли, врожденные пороки сердца синего типа, синдром Альпорта, гормонорезистентный нефротический синдром, амилоидоз, нефролитиаз, пересадка почки, медуллярная кистозная болезнь)

### **Дистальный почечный канальцевый ацидоз**

Характеризуется неспособностью понизить рН мочи ниже 5,5 (секретировать  $H^+$ ) в присутствии системной ацидемии. Сниженная секреция  $NH_4^+$  вторична по отношению к этому дефекту. Реабсорбция  $HCO_3^-$  количественно нормальна, однако, как следствие увеличенного рН мочи, определенная степень бикарбонатурии может присутствовать (менее 5% от профильтрованного количества). Под неполным дистальным ПКА подразумевают пациентов с нефрокальцинозом или уролитиазом, но без метаболического ацидоза. Хотя эти пациенты не могут подкислять мочу, повышенная экскреция  $NH_4^+$  компенсирует ограниченную экскрецию титруемых кислот. Характерна норма либо гипокалиемия, однако пациенты с потенциалозависимым дефектом имеют гиперкалиемию.

### **Клиническая картина дистального ПКА в детском возрасте:**

- Задержка роста
- Полиурия
- Гиперкальциурия
- Нефрокальциноз, уролитиаз
- Истощение запасов калия.
- Хроническая почечная недостаточность при прогрессирующем нефрокальцинозе

В случае своевременного начала подщелачивающей терапии наблюдается регрессия всех симптомов.

## **Причины дистального ПКА**

### **1. Первичный дистальный ПКА**

#### **1.1. постоянный**

- классические формы (спорадические или наследственные, аутосомно-доминантные (мутация гена, кодирующего  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  энхансер) и аутосомно-рецессивные)
- с нейросенсорной глухотой (аутосомно-рецессивные, мутация гена  $\text{ATP6N1B}$ , кодирующего субъединицу  $\text{H}^+$  АТФ-азы)
- с потерей бикарбонатов (у детей младшего возраста)
- неполный дистальный ПКА

#### **1.2 транзиторный (у грудных детей?)**

### **2. Вторичный дистальный ПКА**

2.1 В контексте генетических заболеваний (остеопетроз, синдром Элерса-Данлоса, врожденный овалоцитоз, первичная гипероксалурия 1 типа, X-сцепленная гипофосфатемия, врожденная фруктозная недостаточность с нефрокальцинозом)

2.2 расстройства кальциевого обмена (первичный гиперпаратиреоз, гиперкальциемический гипертиреоз, интоксикация витамином Д, идиопатическая гиперкальциурия с нефрокальцинозом, семейная гипомагниемия-гиперкальциурия с нефрокальцинозом)

2.3 диспротеинемические синдромы (гипергаммаглобулинемия, криоглобулинемия, амилоидоз)

2.4 аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, синдром Шегрена, хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз, тиреоидит, ревматоидный артрит)

2.5 почечные заболевания (губчатая почка, обструктивная и рефлюксная нефропатия, балканская нефропатия, отторжение почечного трансплантата)

2.6 гипонатриурические состояния (нефротический синдром, цирроз печени)

2.7 лекарственный и токсический (амфотерицин В, препараты лития, анальгетики, амилорид, триметоприм, препараты ванадия).

## **Комбинированный проксимальный и дистальный ПКА**

Имеется как дефект ацидификации, так и снижением реабсорбции  $\text{HCO}_3^-$ . Может быть транзиторным у детей младшего возраста при избыточной солевой нагрузке, а также врожденным при недостаточности карбоангидразы II. Мутации кодирующего фермент гена вызывают аутосомно-рецессивное заболевание с остеопетрозом, ПКА,

кальцификатами мозга, задержкой психического развития. Симптоматика может быть обусловлена дефицитом карбоангидразы II во всех тканях.

### **Гиперкалиемический ПКА (4 тип)**

Дефект ацидификации вызван недостаточностью аммиониогенеза и характеризуется нормальной способностью к ацидификации мочи после нагрузки кислотами, ассоциированной с субнормальной общей экскрецией кислот в результате низкой экскреции  $\text{NH}_4^+$ . Почечная реабсорбция бикарбонатов уменьшена при нормальной концентрации в плазме. Поражение костей практически не наблюдается, только в случаях развития хронической почечной недостаточности.

#### **Причины гиперкалиемического ацидоза (4 тип)**

1. Первичный гиперкалиемический ПКА
  - 1.1. ранняя детская гиперкалиемия (транзиторная)
2. Вторичный гиперкалиемический ПКА
  - 2.1 минералокортикоидный дефицит
    - в отсутствии почечного поражения (болезнь Аддисона, изолированный гипоальдостеронизм, врожденная надпочечниковая гиперплазия)
    - гипорениемический гипоальдостеронизм у пациентов с хронической нефропатией (диабетическая нефропатия, системная красная волчанка, ВИЧ-ассоциированная нефропатия)
    - гипорениемический гипоальдостеронизм у пациентов с острым гломерулонефритом
  - 2.2 минералокортикоидная недостаточность
    - генетические заболевания (первичный псевдогипоальдостеронизм 1 и 2 типа)
    - хроническая интерстициальная нефропатия (обструктивная уропатия, медулярная кистозная болезнь, лекарственно-индуцированный интерстициальный нефрит, анальгетическая нефропатия, ВИЧ-ассоциированная нефропатия)
  - 2.3 лекарственно-индуцированная гиперкалиемия
    - уменьшение ренин-альдостероновой выработки (циклооксигеназные ингибиторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, гепарин)
    - ингибирование почечной секреции калия (калийсберегающие диуретики, триметоприм, циклоспорин А)
    - Нарушающие распределение  $\text{K}^+$  (инсулиновые антагонисты,  $\alpha$ -,  $\beta$ -адренергические антагонисты, сукцинилхолин, препараты наперстянки)

Гиперкалиемический ПКА может встречаться при недостаточности альдостерона или периферической резистентности к нему. Наиболее частой причиной является псевдогипоальдостеронизм 1 типа. У детей основная часть ПКА — наследственные, тогда как у взрослых имеют аутоиммунный генез.

**Таблица №3**

Дифференциальный диагноз различных типов почечного канальцевого ацидоза

(Адаптировано из Soriano et. al., 2002)

|   | Проксимальный ПКА (тип2) | Дистальный ПКА (тип 1) |                                    |                    | Гиперкалиемический ПКА (тип 4) |
|---|--------------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|   |                          | Классический           | С потерей $\text{HCO}_3^-$ (тип 3) | Гиперкалиемический |                                |
| В ситуации метаболического ацидоза (спонтанного или после приема кислот)            |                          |                        |                                    |                    |                                |
| $\text{K}^+$ плазмы   | Норма или понижен        | Норма или понижен      | Норма или понижен                  | Повышен            | Повышен                        |
| Мочевая потеря кислот   | нет                      | есть                   | есть                               | есть               | есть                           |
| РН мочи   | <5.5                     | >5.5                   | >5.5                               | >5.5               | <5.5                           |
| Экскреция $\text{NH}_4^+$   | норма                    | Понижена               | Понижена                           | Понижена           | Понижена                       |
| Фракционная экскреция $\text{K}^+$  | Норма или повышена       | повышена               | повышена                           | Понижена           | Понижена                       |
| Экскреция кальция   | норма                    | повышена               | повышена                           | повышена           | Норма или понижена             |
| Экскреция цитратов  | норма                    | Понижена               | Понижена                           | Понижена           | норма                          |
| В ситуации нормального кислотно-основного состояния (после подщелачивающей терапии) |                          |                        |                                    |                    |                                |
| Фракционная экскреция $\text{HCO}_3^-$  | >10 до 15%               | <5%                    | >5 до 15%                          | <5%                | >5 до 10%                      |

|                              |             |             |             |             |             |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| U-V PCO <sub>2</sub>         | >20 mmHg    | <20 mmHg    | <20 mmHg    | >20 mmHg    | >20 mmHg    |
| Другие тубулярные дефекты    | Часто       | Отсутствуют | Отсутствуют | Отсутствуют | Отсутствуют |
| Нефрокальциноз или уролитиаз | Отсутствуют | Часто       | Часто       | Часто       | Отсутствуют |
| Поражение костей             | Часто       | Редко       | Редко       | Редко       | Отсутствуют |

В целом, лабораторный диагноз ПКА может быть заподозрен, когда метаболический ацидоз сопровождается гипохлоремией и нормальным плазменным объемом анионов ( $\text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] = 8-16$  ммоль/л) у пациентов без гастроинтестинальных потерь бикарбонатов и экзогенного приема кислот (см. также схему №1 в конце руководства).

Функциональная оценка проксимальной реабсорбции  $\text{HCO}_3^-$  включает титрование  $\text{HCO}_3^-$ , определение соотношения плазменных бикарбонатов и pH мочи, экскреции  $\text{HCO}_3^-$  при нормальной плазменной концентрации.

Функциональная оценка дистальной ацидификации и секреции калия включает: измерение pH мочи и экскреции  $\text{NH}_4^+$  (высокая pH мочи может быть вторичной по отношению к инфекции мочевых путей), мочевой потери кислот ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- = \text{NH}_4^+ -$  неизмеряемые анионы (сульфаты, фосфаты, органические кислоты), экскреция анионов константна и увеличение экскреции  $\text{NH}_4^+$  сопровождается увеличением экскреции  $\text{Cl}^-$ , мочевую потерю осмоляльности ( $\text{UOG} = \text{Osm}_u - [2\text{Na}^+_u + 2\text{K}^+_u + \text{мочевина}_u + \text{глюкоза}_u]$ ), PCO<sub>2</sub> мочи, транс тубулярный градиент концентрации калия, цитраты мочи, тест с

фуросемидом, хлоридом аммония.

$$\text{ТТКГ} = \frac{\text{K}^+_u/\text{K}^+_p}{\text{U}_{\text{osm}}/\text{P}_{\text{osm}}}$$

### Лечение и прогноз

Основа терапии — непрерывное назначение соответствующих количеств щелочей в форме бикарбонатов и цитратов. Количество щелочей должно компенсировать мочевую потерю  $\text{HCO}_3^-$  + количество кислот, генерируемое при катаболизме протеинов и росте скелета.

Для проксимального ПКА требуется большое количество (10–20 ммоль/кг/сутки) смеси солей  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , предпочтительнее цитратных. Суточная доза должна быть равномерно распределена в течение суток. Ввиду объемности и неприятности на вкус,

комплаинс низок. Назначение тиазидов может быть полезным, однако вызывает гипокалиемию. Прогноз заболевания зависит от этиологии, особенно в контексте синдрома Фанкони. У детей со спорадическим изолированным проксимальным ПКА терапия может быть прервана в возрасте 3–5 лет. При аутосомно-доминантных и рецессивных формах терапия пожизненная.

Для дистального ПКА количество оснований прогрессивно уменьшается с возрастом (поскольку  $H^+$  освобождается из костей в процессе роста скелета, его продукция снижается от 2 до 1 ммоль/кг/сутки). У детей до года требуется 5–8 ммоль/кг/сутки цитрата (бикарбоната), у более старших детей – 3–4 ммоль/кг/сутки и у взрослых 1–2 ммоль/кг/сутки, предпочтительнее в виде смеси калиевой и натриевой соли. Важно избегать гиперкоррекции ацидоза, поскольку это влечет возрастание объема внеклеточной жидкости и парадоксальное увеличение экскреции кальция. Терапия пожизненная, однако приводит к хорошим успехам и полной редукции симптомов.

При гиперкалиемическом ацидозе терапия будет зависеть от причины: прекращение приема калийсберегающих диуретиков, назначение минералокортикоидов при их недостаточности в комбинации с петлевыми диуретиками (фуросемидом) для предотвращения задержки жидкости. В ряде случаев требуется назначение щелочей (1,5–2 ммоль/кг/сутки).

### **Болезнь де Тони-Дебре–Фанкони**

Данный почечный синдром был идентифицирован швейцарским педиатром Фанкони среди ранее описанных другими исследователями отдельных частей заболевания. Фанкони в 1931 году описал у ребенка с карликовостью и рахитом глюкозурию и альбуминурию, 2 года спустя де Тони добавил к клинической картине гипофосфатемию и вскоре Дебре описал аминокацидурию. В настоящее время синдром рассматривается как глобальная дисфункция проксимальных канальцев, приводящая к чрезмерному выделению с мочой аминокислот, глюкозы, фосфата, бикарбоната, мочевой кислоты и других растворенных веществ, реабсорбируемых этим сегментом нефрона. При тяжелой форме эти потери приводят к ацидозу, дегидратации, электролитному дисбалансу, рахиту, остеомалиции и замедлению роста.

#### **Этиопатогенез**

Синдром Фанкони у детей наиболее часто возникает как следствие врожденных ошибок метаболизма, например цистиноза, галактоземии, гликогенозов, тирозинемии, врожденной непереносимости фруктозы, болезни Дента и Лоу, а также митохондриальной дисфункции, тогда как у взрослых наиболее распространенной причиной является



эндогенная или экзогенная интоксикация (соли тяжелых металлов, химиотерапия, парапротеинемии, после трансплантации почек и острого почечного повреждения, очень редко — вследствие инфекционных заболеваний). У ряда пациентов развивается синдром Фанкони при отсутствии какой-либо известной причины, так называемый идиопатический синдром Фанкони. Тип наследования до сих пор не определен (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или X-связанный), большинство случаев возникают спорадически. Прогноз variabelен, и у некоторых пациентов развивается терминальная стадия хронической болезни почек через 10-30 лет после появления симптомов. Несколько пациентов, перенесших трансплантацию почки, имели рецидив синдрома Фанкони, что указывает на экстраренальные причины развития.

### **Клиника**

В большинстве случаев первые признаки заболевания появляются во второй половине первого года жизни, развернутый симптомокомплекс формируется ко второму году жизни; реже наблюдается поздняя манифестация болезни — в 6–7-летнем возрасте. Начальные клинические проявления — повышенная жажда, полиурия, рвота, иногда длительный субфебрилитет. На втором году жизни выявляют отставание физического развития и костные деформации нижних конечностей (вальгусные или варусные), грудной клетки, предплечий и плечевых костей, снижение мышечного тонуса. Рентгенологически при этом определяют остеопороз системный различной степени выраженности, источение коркового слоя трубчатых костей, разрыхление зон роста, отставание темпов роста костной ткани от биологического возраста ребенка. Кости становятся ломкими.

Характерными особенностями биохимических нарушений при болезни де Тони-Дебре-Фанкони являются:

- Снижение уровня кальция в крови
- Снижение уровня фосфора в крови
- Повышение активности щелочной фосфатазы
- Метаболический ацидоз (рН - 7,35-7,25; ВЕ = -10 –12 ммоль/л) за счет дефекта реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах
- Нормальная экскреция кальция с мочой
- Повышение клиренса фосфатов мочи, всасывание фосфатов в кишечнике не страдает
- Глюкозурия (20 - 30 г/л и выше)

- Генерализованная гипераминоацидурия
- Нарушение функций аммониацидогенеза — снижение титрационной кислотности, повышение рН мочи более 6,0.

- Гипокалиемия

При полиурии до 2 л и более в сутки удельная плотность мочи, как правило, высокая (1025–1035), что обычно связано с глюкозурией. Для подтверждения диагноза необходимо измерение низкомолекулярных протеинов мочи ( $\beta_2$ -микроглобулина, ретинолсвязывающего протеина).

### **Лечение**

При известной причине терапия должна быть направлена на основное заболевание, например, цистиноз. Кроме того, необходима коррекция метаболических нарушений — проксимального канальцевого ацидоза, гипокалиемии, гипонатриемии, гипомагниемии, гипофосфатемии, коррекция обезвоживания. Коррекция гипокалиемии может уменьшить полиурию. Больные нуждаются в следующих метаболитах:

Бикарбонаты 2–10 мэкв/кг/сутки

Калий 1–5 мэкв/кг/сутки

Фосфаты 500–3000 мг/сутки

Карнитин 50–100 мг/кг/сутки

Кальцитриол 0,1–0,25 мг/сутки

Прием карнитина для компенсации потерь мочи может улучшить мышечную функцию и липидный профиль, но данные противоречивы. Хирургическая коррекция при болезни де Тони-Дебре-Фанкони целесообразна только при развитии тяжелых костных деформаций и достижении стойкой клинико-биохимической ремиссии в течение 2 лет.

### **Врожденная гипофосфатазия**

Это прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы. Предполагаемая частота тяжелых форм — 1:100000.

### **Этиопатогенез**

Заболевание вызвано мутацией с потерей функции гена ALPL, расположенного на коротком плече 1 хромосомы (1p36.12) и кодирующего неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы. В настоящее время идентифицировано более 400 мутаций. Основным признаком заболевания является поражение костей и зубов. Степень

экспрессии широко колеблется, от внутриутробной смерти плода до минимальной «зубной» формы, проявляющейся только преждевременной утратой зубов вследствие недостаточности цемента. Тяжелые формы развиваются у гомозигот и компаунд-гетерозигот, легкие формы — у гетерозиготных носителей.

#### **Возможная классификация:**

1. пренатальная тяжелая форма с мембранозным черепом, дефектами скелета и респираторным дистресс-синдромом, летальная в 100 % случаев;
2. пренатальная доброкачественная
3. ранняя инфантильная форма с рахитоподобными костными аномалиями, дистрофией, краниостенозом, нефрокальцинозом, смертность около 40%;
4. детская форма характеризуется преждевременным выпадением молочных зубов, рахитоподобными изменениями скелета и низким ростом. Летальность около 1%.
5. Взрослая форма имеет хороший прогноз и часто остается недиагностированной. Основными симптомами являются боли в костях и псевдопереломы.
6. Одонтогипофосфатазия — преждевременная потеря молочных зубов и/или тяжелый кариес без деформаций скелета.

Согласно российским клиническим рекомендациям выделяют перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении), младенческую (младше 6 мес), детскую (6 месяцев — 18 лет) и взрослую (старше 18 лет) формы. Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию.

Недостаточность щелочной фосфатазы поражает все ткани (либо печень, почки, кости), за исключением кишечного изоэнзима. Снижение активности фермента в остеобластах и хондроцитах ослабляет минерализацию скелета, приводя к рахиту или остеомалации. В этих клетках фермент соединен с клеточной стенкой и функционирует как наружный энзим. При гипофосфатазии три фосфорных соединения накапливаются внеклеточно: фосфоэтаноламин, неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат. Накопление внеклеточно неорганического пирофосфата приводит к снижению содержания неорганического фосфата и ингибированию роста кристаллов гидроксиапатита. Напротив, соединяясь с аморфным фосфатом кальция, образует кристаллы пирофосфата кальция, которые могут откладываться в почечной ткани (вызывая нефрокальциноз) или суставах (являясь причиной кристаллического артрита и псевдоподагры). Внеклеточный неорганический пирофосфат также индуцирует экспрессию остеопонтина, который также выступает как ингибитор минерализации костной ткани. Пиридоксаль-5'-фосфат является основной циркулирующей формой витамина B6. В норме щелочная фосфатаза

гидролизует пиридоксаль-5'-фосфат, позволяя пиридоксалью проникнуть через гематоэнцефалический барьер, после чего он вновь восстанавливается в пиридоксаль-5'-фосфат. Последний играет важную роль как кофермент декарбоксилазы глутаминовой кислоты, фермента, отвечающего за синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Снижение активности щелочной фосфатазы вызывает накопление пиридоксаль-5'-фосфата в системном кровотоке с развитием дефицита витамина В6 в центральной нервной системе, что может привести к судорогам. Пиридоксин-зависимые судороги могут возникнуть еще до манифестации костных проявлений. Кроме этого развивается дефицит аденозина (щелочная фосфатаза генерирует его из аденозинмонофосфата в нейронах дорсальных корешковых ганглиев), играющего ключевую роль в передаче болевых сигналов, что сопровождается болями в костях и мышцах.

**Клинически** при перинатальных формах отмечается глубокая гипоминерализация костей скелета, которая ведет к порокам развития грудной клетки, гипоплазии легких, прогрессирующей деминерализации, легочной и дыхательной недостаточности с необходимостью продленной ИВЛ, рахитоподобной деформации скелета. У тяжело пораженных младенцев уже при рождении конечности могут быть укорочены и деформированы. Кроме того, из локтевой или малоберцовой костей могут выступать костно-хрящевые шпоры, прорывая при этом кожу. Скелетные проявления у детей более старшего возраста могут включать утолщения в области реберно-хрящевых сочленений (рахитические четки), X- или O-образное искривление ног, увеличение запястий, коленей и лодыжек из-за расширенных метафизов и иногда брахицефалическую деформацию черепа. Эти пациенты также могут жаловаться на боль в костях и дискомфорт в суставах (скованность, припухлость). У более старших пациентов, проявления со стороны костей скелета могут включать многократные переломы, особенно стрессовые переломы плюсневых костей, псевдопереломы, хондрокальциноз и сильную хроническая боль. Хроническая гиперкальциемия проявляется раздражительностью, апноэ, анорексией, рвотой, полидипсией, полиурией, дегидратацией, запорами, гипотонией и нефрокальцинозом.

Характерными биохимическими признаками является:

- Сниженная активность ткане-неспецифического изоэнзима щелочной фосфатазы в крови и тканях
- Повышенная почечная экскреция фосфоэтанолamina
- Повышение в сыворотке пиридоксаль-5'-фосфата.
- Нормальные уровни 25-гидроксивитамина Д и паратиреоидного гормона, хотя ПТГ может быть низким у пациентов с гиперкальциемией.

- Кальций и неорганический фосфор в сыворотке обычно нормальны или незначительно повышены.
- Гиперкальциемия, гиперкальциурия и гиперфосфатемия вследствие снижения потребления кальция и неорганического фосфата костью вместе с последующей деминерализацией при инфантильной форме.
- Рентгенологически отмечаются характерные изменения — «языки» просветления на рентгенограмме, которые проецируются от зон роста в метафизы и могут помочь отличить гипофосфатазию от других форм рахита и/или метафизарной остеодисплазии. Может также обнаруживаться хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра.
- Остеопения и сниженная минеральная плотность костной ткани выявляются при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.
- Прямое секвенирование ALPL с целью установления окончательного диагноза

### **Лечение**

Судьба пациентов с тяжелыми формами гипофосфатазии драматически изменилась в последние годы с появлением фермент-заместительной терапия асфотазой альфа, специфичной рекомбинантной щелочной фосфатазой.

Следует отметить, что в случае выраженной гиперкальциурии необходима диета с низким содержанием кальция, гидратация (оральная или парентеральная в зависимости от тяжести состояния), терапия диуретиками или глюкокортикоидами. Назначение препаратов витамина Д и кальция противопоказано и может существенно ухудшить состояние пациента. Данная ситуация может возникнуть из-за неправильного установленного диагноза алиментарного рахита без соответствующего биохимического подтверждения. У пациентов также противопоказано применение бисфосфонатов, синтетических аналогов неорганического пирофосфата.

Для тяжело пораженных пациентов с инфантильной формой была предложена трансплантация костного мозга. Так, в литературе (Terheggen HG, Wischermann A., 1984) описан случай 8-месячной девочки с тяжелым течением инфантильной гипофосфатазии, прогрессирующей деминерализацией скелета и вероятным смертельным исходом, получившей успешную трансплантацию Т-деплементированного костного мозга от старшей здоровой сестры. Через 6 месяцев у девочки вновь ухудшилось состояние, что сопровождалось частичной утратой химеризма. Через 13 месяцев вновь была осуществлена посадка стволовых клеток, обогащенных стромальными клетками. В дальнейшем состояние девочки значительно улучшилось, хотя сохранялись деформации скелета, низкое физическое развитие и преждевременная потеря молочных зубов.

## Инфантильный цистиноз

Наследуется аутосомно-рецессивно (1:200000 живорожденных), характеризуется избыточным накоплением цистина в лизосомах, особенно в почках. Депозиты цистина так же могут встречаться в мозге, костях, лимфоузлах, печени, фибробластах, лейкоцитах, роговице, конъюнктиве, щитовидной, поджелудочной железе, кишечнике вследствие нарушения транспорта цистина через лизосомальную мембрану. Цистин малорастворим и при повышении концентрации выпадает в осадок в виде кристаллов. В настоящее время клонирован ген (*CTNS*), локализующийся на коротком плече 17 хромосомы (17p13), содержащий 12 экзонов и кодирующий цистинозин, протеин, локализующийся в лизосомальной мембране. Возможно, что тубулопатия вторична по отношению к снижению запасов АТФ в клетке с ингибированием натрий-калий АТФ-азы.

### Классификация

В зависимости от поражения выделяют три типа цистиноза:

1. инфантильный (нефропатический, с началом клинических проявлений в 6–18 месяцев, развитием тубулярной нефропатии — синдрома Де Тони-Дебре-Фанкони). Депозиты цистина встречаются в больших количествах во всех тканях, включая почки. Дети обычно белокурые и белокожие.

2. подростковый (промежуточный, проявляется в возрасте 12–15 лет, развитием фотофобии и гломерулярного поражения почек, но не синдрома Фанкони)

3. взрослый (доброкачественный, или окулярный, поражение почек не отмечается, наблюдается лишь фотофобия). Депозиты цистина в относительно небольших количествах откладываются в роговице, костном мозге.

В последнее время заболевание классифицируют по 2 типам: нефропатический и нефропатический кальциноз.

Нефропатический кальциноз проявляется эпизодами необъяснимой температуры, рвоты, снижения аппетита, полиурии. На этой стадии гломерулярная фильтрация нормальна, ХПН развивается в возрасте старше 5–6 лет, среднее время почечной смерти (сывороточный креатинин более 8 мг/дл) — 9 лет. Проявления включают задержку развития (задержка роста менее 5 перцентилей), рахитические деформации, полиурию, полидипсию, патологические переломы и глухоту. Интеллектуальная недостаточность в детском возрасте нехарактерна. Лабораторными находками служат глюкозурия, гипостенурия, гипокальциемия, протеинурия, азотемия. Рано отмечается значительное поражение глаз: очаговая депигментация сетчатки, кристаллы в роговице и конъюнктиве с развитием фотофобии и в ряде случаев падении зрения. При биомикроскопии роговицы выявляются кристаллы цистина. У части детей отмечался гипотирозидизм, диабет,

портальная гипертензия, гипогонадизм, церебральная атрофия, перивентрикулярная кальцификация, миопатия. Диагноз подтверждается путем обнаружения кристаллов цистина в лимфоцитах периферической крови и фибробластах.

### **Лечение**

Лечение может симптоматическим и специфическим. У детей это наиболее частая причина почечного тубулярного ацидоза. В симптоматическом лечении использовались цитраты, калия хлорид, дигидротахистерол либо рокальтрол (с 15–20 мг/кг до 40 мг/кг). Специфическое лечение включало цистеамин и фосфоцистеамин. Цистеамин проникает в лизосомы и образует с цистином смешанный дисульфид и цистеин, удаляющиеся из лизосом лизиновым транспортером. Терапию фосфоцистеамином начинают с 10 мг/кг/сутки в 4 приема с повышением до 50 мг/кг/сутки (1,3 г/м<sup>2</sup>/сутки) 4–6 недель. К побочным эффектам терапии относят необходимость частого приема (4 раза в сутки) и возможность развития желудочно-кишечных расстройств. В случае проведения трансплантации почки сохраняются мультиорганные поражения, что требует продолжения специфической терапии и после удачной трансплантации почки, проведенной по поводу ХПН. При поражении глаз эффективно местное (в виде капель) применение цистеамина.

Увеличение продолжительности жизни привело к проявлению таких осложнений как гипотиреозидизм, снижение остроты зрения, сахарному диабету, мышечной слабости, аритмий, неврологических нарушений.

### **ARS синдром**

Данный синдром, впервые описанный в 1973 году, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, — ассоциация между артрогрипозом, почечной тубулярной дисфункцией и холестазом. Большинство описанных больных — пакистанцы. Проявления синдрома отличаются вариабельностью даже в пределах одной семьи, так докладывались sibсы с и без артрогрипозом. Почечная тубулярная дисфункция может колебаться от изолированного почечного тубулярного ацидоза до полного синдрома Фанкони (аминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия, потеря бикарбонатов). На гистологии печени видны различные комбинации холестаза, внутripеченочной билиарной гипоплазии, гигантоклеточного гепатита, депозитов липофусцина и фиброза, в конечном счете прогрессирующего до цирроза. Интересно, что уровень гаммаглутамилтрансферазы обычно нормален, хотя отмечается возрастание щелочной фосфатазы. Дополнительные находки у ряда пациентов включают плохую прибавку в весе, нефрогенный диабет (с эпизодами гипернатриемической дегидратации), нейрогенную мышечную атрофию (ответственную за артрогрипоз), мозговые мальформации, нейросенсорную глухоту.

Большинство пациентов погибает в возрасте около 7 месяцев, у выживших детей отмечается значительная задержка развития. Кроме того, у пациентов отмечали возвратную фебрильную лихорадку, диарею, признаки дизморфизма (синдром вялой кожи, низко расположенные уши, готическое небо), ихтиоз, в крови — аномально большие тромбоциты.

**Описан синдром с Rod-cone дистрофией,** сенсоневральной глухотой и дисфункцией почек, при котором отмечались почечные изменения (типа Фанкони), рахитоподобные деформации скелета, и почечная недостаточность (Beighton P et al., 1993).

### **Лизинурическая белковая непереносимость**

Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с дефектом транспорта катионных аминокислот — лизина, аргинина и орнитина. Всего описано около 80 больных, более половины — в Финляндии. Клиника — задержка роста, веса, мышечная гипотония, ступор после употребления богатой протеинами пищи. У большинства детей отмечалось задержка созревания костного скелета на 1–5 лет, склонность к переломам и рентгенологические признаки тяжелого остеопороза, изменения костей в виде утолщения кортекса пястных костей, утоньшения кортекса длинных костей, рахитоподобные изменения метафизов, уменьшение высоты позвонков, раннее разрушение костей. Корреляции между клиникой и рентгенологическими находками не наблюдалось.

### **Муколипидоз 2 типа**

Вторичные рахитоподобные изменения, возможно связанные с поражением печени, почек и опосредованные паратгормоном и витамином Д.

### **Синдром врожденного линейного сального невуса**

У детей кроме линейных желтых либо желто-коричневых поражений кожи (гистологически — акантоз и папилломатоз, отражающие пролиферацию кератиноцитов, рудиментарные волосяные фолликулы с жировыми, экзо и апокриновыми железами) отмечаются судороги, задержка умственного развития, гипофосфатемический рахит (гипофосфатемия, нормокальциемия, нормальный уровень паратгормона, дериватов витамина Д, повышенная экскреция фосфатов).

**Билиарная атрезия** также может ассоциироваться с остеопенией, рахитом и спонтанными переломами.



Поражения вызваны нарушением всасывания витамина Д в кишечнике даже при адекватном приеме (недостаток секреции желчи), недостаточным гидроксированием витамина Д в печени и снижением всасывания кальция и фосфора в силу кишечной мальабсорбции. Возможно нарушение функции остеобластов под воздействием гипербилирубинемии.

### **Тирозинемия (тип 1)**

Заболевание связано с дефицитом активности фумарилацетоацетатгидроксилазы. «Виновный» ген локализован на 15 хромосоме. Мутации приводят к нарушению метаболизма тирозина с повреждением печени, почек, периферических нервов (боли, параличи). Первым пораженным органом является печень, в течение первых месяцев жизни отмечаются начальные проявления печеночной дисфункции, с отдаленным исходом в цирроз и печеночную карциному. Как правило присутствует повреждение тубулярного транспорта, с развитием тяжелого рахита ввиду потери фосфатов. У некоторых пациентов развивается нефрокальциноз и почечная недостаточность.

Возрастание уровня тирозина и метионина в сыворотке приводит к появлению «капустного» запаха от больных. К развитию синдрома Фанкони приводит сукцинилацетон, структурно сходный с малеиновой кислотой. Сукцинилацетон образуется из малеилацетоацетата и фумарилацетоацетата, накапливающихся в тканях больных тирозинемией. Сукцинилацетон также отвечает за развитие периферической нейропатии вследствие ингибиторного эффекта на дегидратазу *d*-аминолевуленовой кислоты и последующее накопление нейротоксичной *d*-аминолевуленовой кислоты.

Основным является назначение низкотирозиновой, низкофенилаланиновой диеты, приводящей к уменьшению поражения почек, однако воздействие диеты на поражение печени менее определено. 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогександион (NTBC) блокирует *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназу (pHPPD) и образование малеилацетоацетата и фумарилацетоацетата. У леченых пациентов сокращается выделение *d*-аминолевуленовой кислоты и сукцинилацетона с улучшением функции печени и почек.

### **Болезни накопления гликогена**

Также могут сопровождаться развитием синдрома Фанкони в случае накопления гликогена в почечных канальцах, нарушающего продукцию АТФ. Типичный пример — синдром Fanconi-Bickel, характеризующийся снижением использования галактозы и отложением гликогена в печени и проксимальных почечных канальцах. Эти изменения связаны с мутацией гена глюкозного транспортера 2 (GLUT2). У пациентов с

младенчества развивается задержка физического развития, гепатоспленомегалия, рахит, возможна гипергликемия и полиурия в неонатальном периоде. синдром Fanconi-Bickel необходимо дифференцировать с гликогенозом 1 типа, вызванного дефицитом глюкозо-6-фосфатазы. У этой группы больных в неонатальном периоде развивается тяжелая гипогликемия и лактат-ацидоз, поражение почек — более позднее осложнение. Лечение симптоматическое.

## Тестовые задания с эталонами ответов

### Тестовые задания:

1. ВИТАМИН ДЗ В МАЛЬПИГИЕВОМ И БАЗАЛЬНЫХ СЛОЯХ КОЖИ ИЗ 7-ДЕГИДРОХОЛЕСТЕРОЛА СИНТЕЗИРУЕТСЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ

- 1) 300–400 нм
- 2) 302–200 нм
- 3) 180–279 нм
- 4) 290–315 нм

2. ПРИ ВИТАМИН-Д-ЗАВИСИМОМ РАХИТЕ I А ТИПА ИМЕЕТСЯ НАРУШЕНИЕ РЕАБСОРБЦИИ КАЛЬЦИЯ

- 1) в дистальных канальцах
- 2) в собирательных трубочках
- 3) в проксимальных канальцах
- 4) в петле Генле

3. ПРИ ВИТАМИН-Д-ЗАВИСИМОМ РАХИТЕ I А ТИПА ИМЕЕТСЯ

- 1) повышенная чувствительность эпителия почечных канальцев к паратгормону
- 2) нарушение образования кальцитриола
- 3) недостаточное поступление витамина Д в организм ребенка
- 4) снижение реабсорбции фосфатов

4. ПРИ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОМ РАХИТЕ ИМЕЕТСЯ

- 1) повышенная чувствительность эпителия почечных канальцев к паратгормону
- 2) незрелость ферментов печени
- 3) нарушение образования в почках 1,25-дигидроксиголекальциферола
- 4) снижение реабсорбции фосфатов в канальцах

5. НАЗОВИТЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ВИТАМИН-Д-ЗАВИСИМОМ РАХИТЕ 1А ТИПА

- 1) применение фосфатов
- 2) применение витамина Д
- 3) применение активных метаболитов витамина Д

4) только динамическое наблюдение и симптоматическая коррекция осложнений

6. КЛИНИКУ БАНАЛЬНОГО ВИТАМИН-Д-ДЕФИЦИТНОГО РАХИТА В ЕГО «ЦВЕТУЩЕЙ» ФОРМЕ НАПОМИНАЕТ

- 1) витамин Д-зависимый рахит IA типа
- 2) витамин Д-зависимый рахит ПА типа
- 3) болезнь де Тони-Дебре-Фанкони
- 4) X-сцепленный гипофосфатемический рахит

7. БУРОСУМАБ ПРЕДЛОЖЕН ДЛЯ ТЕРАПИИ

- 1) витамин Д-зависимый рахита IA типа
- 2) витамин Д-зависимый рахита ПА типа
- 3) болезнь де Тони-Дебре-Фанкони
- 4) X-сцепленного гипофосфатемического рахита

8. ДЛЯ БОЛЕЗНИ ДЕ ТОНИ-ДЕБРЕ-ФАНКОНИ ХАРАКТЕРНЫ

- 1) задержка роста
- 2) вальгусная деформация костей конечностей
- 3) варусная деформация костей конечностей
- 4) рвота
- 5) полиурия

9. НАЗОВИТЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОМ РАХИТЕ

- 1) применение фосфатов
- 2) применение витамина Д
- 3) применение активных метаболитов витамина Д
- 4) только динамическое наблюдение и симптоматическая коррекция осложнений

10. НАЗОВИТЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ВИТАМИН-Д ЗАВИСИМОМ РАХИТЕ II А ТИПА

- 1) применение фосфатов
- 2) применение активных метаболитов витамина Д в супрафизиологических дозах
- 3) применение активных метаболитов витамина Д в физиологических дозах
- 4) только динамическое наблюдение и симптоматическая коррекция осложнений

Ответы:

1–4

2–3

3–2

4–4

5–3

6–1

7–4

8–1,2,4,5

9–1,3

10–2

### Ситуационные задачи

#### Задача №1

Роза Г., 2-х лет находилась в нефрологическом отделении ДГКБ№1 с 12 мая по 4 июня 2004 года. Ребенок поступил в стационар в тяжелом состоянии, с жалобами на боли в конечностях. Ребенок не стоит, не ходит, сидит с поддержкой. Выражена деформация бедер, голеней, реберные «четки», «браслетки». Ребенок отстает в физическом развитии (вес — 10 кг, рост — 75 см). В анамнезе — спонтанные переломы. Наследственность отягощена — у отца, его братьев, двоюродных братьев и сестер — деформации нижних конечностей (О – и Х – образное искривление). Из анамнеза известно, что девочка до полутора лет находилась на грудном вскармливании, профилактику рахита витамином Д — не получала. Педиатром регулярно не наблюдалась.

При поступлении:

В общем анализе мочи: уд. вес – м/м, белок – отр, Le 0-1, Eг –0 в п/зрения

В анализе крови: Нб – 122 г/л, Eг – 3,9Т/л, ЦП – 0,93, СОЭ – 4 мм/ч, Le –8,6 Г/л, п/я- 0 %, с/я -37 %, эозинофилы – 1%, лимфоциты-61 %, моноциты – 1 %

Биохимия крови:

Билирубин – 7,33 мкмоль/л, холестерин – 4,11 ммоль/л, ферменты АсАт – 0,59 мккат/л, АлАт – 0,18 мккат/л, Креатинин – 38,7 мкмоль/л, мочевины – 3,99 ммоль/л, сахар – 4,3 ммоль/л

|                    | 13 мая       | 27 мая       | 3 июня       |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| Кальций крови      | 1,95 ммоль/л | 2,82 ммоль/л | 2,37 ммоль/л |
| Фосфор крови       | 0,90 ммоль/л | 1,56 ммоль/л | 1,92 ммоль/л |
| Щелочная фосфатаза | 7859 Е/л     | 5 185 Е/л    | 2 610 Е/л    |

Биохимия мочи: аммиак – 841,5 мг/сут, титруемые кислоты – 72,3 мэкв/ сут, оксалаты – 53,5 мг/сут, ураты – 1,82 г/сут, Кальций – 0,11 ммоль/сут, Фосфор – 9,25 ммоль/сут

Проба Сулковича — отриц.

УЗИ почек и ОБП: увеличение размеров печени, холестаза, деформация желчного пузыря, увеличение размеров поджелудочной железы. Уменьшение размеров правой почки: размер правой почки — 60X32 мм (норма 70 x 30 мм).

ЭКГ: без патологии

R — грамма тазобедренных суставов — признаки патологических срастающихся переломов бедер, зон перестройки костной ткани на фоне рахитоподобного заболевания. Ядра окостенения головок бедер не дифференцируются, бедра находятся в латеропозиции, складывается впечатление о двухстороннем подвывихе головок бедер.

Краниограмма — череп обычной формы, размеров, конфигурации, швы и сосудистый рисунок выражен обычно, пальцевые вдавления не усилены. Турецкое седло без патологии.

R — графия костей голени слева от 1 июня — выражен остеопороз костей голени, стопы, определяется перелом большеберцовой кости в средней трети с удовлетворительным смещением отломков.

ЛОР: 14 мая — острый двухсторонний средний отит. 21 мая — выздоровление.

Окулист: глазное дно: ДЗН светлые, границы четкие, вены, артерии не изменены.

Невролог — минимальная мозговая дисфункция, синдром гипервозбудимости.

Проведено лечение: режим общий, стол 16, в/м витамин В6, кальция глюконат, кавинтон, внутрь витамин Д3 водный р-р — 15 000 МЕ / с 14 мая/ — 20 000 МЕ / с 17 мая/ — 30 000 МЕ / 26 мая/, физиолечение — электрофорез кальция на поясничный отдел позвоночника и голени № 15, ЛФК.

В результате проведенного лечения состояние ребенка улучшилось, стала сидеть, улучшились биохимические показатели крови (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза). 1 июня отмечалось резкое беспокойство, ребенок щадит левую ногу. После рентгенологического обследования выявлен перелом левой голени, наложен гипс.

Контрольные вопросы:

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Каков генез развития заболевания?
3. Какие обследования показаны данному ребенку?
4. Какие терапевтические подходы используются в лечении данного заболевания?
5. Составьте план диспансерного наблюдения за данным ребенком.
6. Прогноз заболевания.

## Задача №2

Льяна Б., 1 год 5 мес. находилась в нефрологическом отделении ДГКБ№1 с 12 мая по 28 мая 2004 года. Ребенок поступил в стационар в состоянии средней степени тяжести, капризен, аппетит сниженный, плохо спит. Ребенок не стоит, не ходит, плохо сидит, при попытке поставить на ноги — плачет. Выражена О-образная деформация верхних и нижних конечностей, бедра, плечи укорочены, реберные «четки», «браслетки», выступающие реберные и теменные бугры. Ребенок отстаёт в физическом развитии (вес — 8 кг 800 г, рост — 65 см). Кожа бледная, с мраморным рисунком, цианоз носогубного треугольника. Частота дыханий 24 в мин, ЧСС 136 в мин, живот увеличен в объеме, передняя брюшная стенка гипотонична. В течение последних 2-х недель со слов мамы — дизурия. Из анамнеза известно, что девочка от третьей беременности, протекавшей на фоне анемии, хронического пиелонефрита матери. Вес при рождении 3300. До года находилась на грудном вскармливании, витамин Д — не получала. Педиатром регулярно не наблюдалась.

При поступлении:

В общем анализе мочи: уд. вес — 1010, белок — 0,05%, Le сплошь в поле зрения, Eг — 0 в п/зрения, бактерии в большом количестве

В анализе крови: Нб — 108 г/л, Eг — 3,5 Т/л, ЦП — 0,86, СОЭ — 3 мм/ч, Le — 8,3 Г/л, п/я — 2 %, с/я — 21 %, эозинофилы — 0%, лимфоциты — 69 %, моноциты — 8 %

Биохимия крови:

Билирубин — 8,22 мкмоль/л, холестерин — 4,45 ммоль/л, ферменты АсАт-0,49 мккат/л, АлАт — 0,15 мккат/л, Креатинин — 39,25 мкмоль/л, мочевины — 1,78 ммоль/л, сахар — 3,9 ммоль/л

|                    | 13 мая       | 28 мая       |
|--------------------|--------------|--------------|
| Кальций крови      | 2,45 ммоль/л | 2,46 ммоль/л |
| Фосфор крови       | 0,67 ммоль/л | 1,51 ммоль/л |
| Щелочная фосфатаза | 9106 Е/л     | 6059 Е/л     |

КЩР от 24.05 (венозная кровь):

pH 7,29, pCO<sub>2</sub> 56,1 мм рт ст, pO<sub>2</sub> 16,8 мм рт ст, SBE 0,9 ммоль/л, калий 4,1 ммоль/л, Натрий 142 ммоль/литр, ионизированный кальций 0,74 ммоль/л

Биохимия мочи:

От 17.05: аммиак — 292,4 мг/сут мг/с, титруемые кислоты — 32,6 мэкв/сут, оксалаты — 47,1 мг/сут, ураты — 0,55г/сут, Кальций — 0,4 ммоль/сут, Фосфор — 3,2 ммоль/сут;

От 20.05: Кальций — 4,0 ммоль/сут, Фосфор — 36,9 ммоль/сут

Посев мочи на флору от 14.05 — кишечная палочка в титре 50 тыс. кое, контрольный посев от 19.05 — смешанная микрофлора менее 5 тыс кое.

В анализе крови от 24.05: Нб – 117 г/л, Ег – 3,6 Т/л, ЦП – 0,97, СОЭ – 3 мм/ч, Le – 8,7 Г/л, п/я – 0 %, с/я – 23 %, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 73 %, моноциты – 3 %

В общем анализе мочи от 14.05: уд. вес — мало мочи, белок — отр, Le 6–7, Ег – 0 в п/зрения, бактерии в небольшом количестве

Проба Сулковича — положительная (+) от 26.05.

УЗИ почек: Уменьшение размеров правой почки: размер правой почки — 64X31 мм, левой 68X29 мм (норма 70 x 30 мм).

R — грамма тазобедренных суставов и голеней от 19.04 — остеопороз костей таза, бедер, голеней и стоп. Бокаловидно расширены метафизы трубчатых костей, они бахромчатые, нечеткие. Дистальные метафизы большеберцовых костей деформированы под углом, открытым кзади, по заднему контуру прослеживается линейная периостальная реакция.

ЛОР: без патологии.

Невролог — неврозоподобное состояние, синдром гипервозбудимости.

Гинеколог: Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Вульва гиперемированна, сосуды инъецированы, выделения серозно-гноевидные.

Мазок из влагалища: лейкоциты 15–20 поле зрения, эпителий полиморфный в умеренном количестве, слизь в небольшом количестве, грам +, — кокки в небольшом количестве.

Проведено лечение: режим общ, стол 17, в/м ампициллин 6 дней, витамин В6, внутрь витамин Д3 водный р-р — 10 000 МЕ (с 14 мая) — 15 000 МЕ (с 17 мая) — 19500 МЕ (26 мая), БЛ-комплекс, кальция глюконат, аспаркам, фурагин, кальция глицерофосфат, прокладки на вульву с левомиколем, физиолечение — УФО общее № 7, ЛФК.

В результате проведенного лечения состояние ребенка улучшилось, девочка стала опираться на ножки, сделала первые самостоятельные шаги.

Контрольные вопросы:

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Каков генез развития заболевания?
3. Какие обследования показаны данному ребенку?
4. Какие терапевтические подходы используются в лечении данного заболевания?
5. Составьте план диспансерного наблюдения за данным ребенком.
6. Прогноз заболевания.
- 7.



### Задание №1

У ребенка наиболее вероятен дефицит альфа — гидроксилазы (развитие гипокальциемии, гипофосфатемии, повышение уровня щелочной фосфатазы, семейный анамнез заболевания, хороший ответ на терапию витамином Д). Для подтверждения диагноза необходимо определение уровня метаболитов витамина Д, паратиреоидного гормона и молекулярно-генетическая верификация диагноза.

Прогноз заболевания при адекватном наблюдении и лечении — относительно благоприятный.

### Задание №2

У ребенка имеет место витамин-Д-дефицитный рахит, период разгара,

Сопутствующие заболевания: Острый цистит. Вульвит. Анемия легкой степени тяжести, гипохромная. Для подтверждения диагноза необходимо определение уровня метаболитов витамина Д, паратиреоидного гормона на фоне терапии.

Прогноз по основному заболеванию — благоприятный. Необходимо уточнение состояния мочевыделительной системы (в том числе проведение микционной цистографии для исключения рефлюксной болезни почек).

## Заключение

В настоящее время накоплены (и продолжают активно накапливаться) новые данные по этиологии, патогенезу, а, следовательно, и терапии, основных форм рахитоподобных заболеваний у детей. Существенный прорыв в понимании механизмов развития отдельных заболеваний был достигнут после появления активных форм витамина Д. Кроме того, стало возможным эффективное лечение таких нозологий, как витамин Д зависимый рахит 1 типа, с меньшим количеством осложнений. Мы постарались изложить и систематизировать имеющиеся на данный момент сведения, уделив существенное внимание генетическим механизмам развития основных рахитоподобных заболеваний. К сожалению, генетические исследования при рахитоподобных заболеваниях еще не стали общепринятой практикой в большинстве центров Российской Федерации, что приводит в большинстве случаев к назначению терапии эмпирически. Ситуацию усугубляет очевидная терминологическая путаница с понятиями витамин Д зависимый и витамин –Д-резистентный рахит. Нам кажется, что в свете полученных в последние десятилетия данных существующая классификация нуждается в пересмотре. Надеемся, что наше руководство окажется полезным широкому кругу студентов, клинических интернов и ординаторов, а также врачей различного профиля.

## Список литературы

### Основная литература

1. Dahash BA, Sankararaman S. Rickets. 2020 Nov 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 32965956.
3. Michałus I, Rusińska A. Rare, genetically conditioned forms of rickets: Differential diagnosis and advances in diagnostics and treatment. *Clin Genet*. 2018 Jul;94(1):103-114. doi: 10.1111/cge.13229. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29417983.
4. Martin Bitzan, Paul R. Goodyer. Hypophosphatemic Rickets, *Pediatric Clinics of North America*, Volume 66, Issue 1, 2019, Pages 179-207, ISSN 0031-3955, ISBN 9780323655095, <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.004>
5. Куликова К.С. Наследственные формы рахита Пособие для врачей Москва, 2016. 5. ФГБУ Эндокринологический научный центр НИИ Детской эндокринологии, Минздрава России, электронный ресурс, <http://www.rickets.ru/sites/rickets/files/downloads/for-specialists-handbook.pdf>
6. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: Национальная программа / Т.Э. Боровик, О.А. Громова, И.Н. Захарова [и др.]. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательство «Педиатр», 2021. – 116 с. – ISBN 978-5-6045953-3-6.

### Дополнительная литература

1. Acar S et al. Genetic Causes of Rickets, *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017;9(Suppl 2):88-105
7. Al-Bari AA, Al Mamun A. Current advances in regulation of bone homeostasis. *FASEB Bioadv*. 2020;2(11):668-679. Published 2020 Sep 19. doi:10.1096/fba.2020-00058
8. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:171-180. Epub 2008 Mar 26
9. Brodehl J, Krause A, Hoyer PF. Assessment of maximal tubular phosphate reabsorption: comparison of direct measurement with the nomogram of Bijvoet. *Pediatr Nephrol*, 1988., 2 — 183-9.
10. Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, et al. An Overview of Rickets in Children. *Kidney Int Rep*. 2020;5(7):980-990. Published 2020 Apr 11. doi:10.1016/j.ekir.2020.03.025
11. Foreman, J. W. (2019). Fanconi Syndrome. *Pediatric Clinics of North America*, 66(1), 159–167. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.002

12. Levine MA. Diagnosis and Management of Vitamin D Dependent Rickets. *Front Pediatr.* 2020;8:315. Published 2020 Jun 12. doi:10.3389/fped.2020.00315
13. Miller WL. Genetic disorders of Vitamin D biosynthesis and degradation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165:101-108
14. Molin A., et. al. (2017), Vitamin D–Dependent Rickets Type 1B (25-Hydroxylase Deficiency): A Rare Condition or a Misdiagnosed Condition?. *J Bone Miner Res*, 32: 1893-1899. doi:10.1002/jbmr.3181]
15. Serna J, Bergwitz C. Importance of Dietary Phosphorus for Bone Metabolism and Healthy Aging. *Nutrients.* 2020;12(10):3001. Published 2020 Sep 30. doi:10.3390/nu12103001
16. Thakur M. Familial Vitamin D-dependent rickets Type 2A: A report of two cases with alopecia and oral manifestations. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(Suppl 1):130–133. doi:10.4103/jomfp.JOMFP\_309\_18
17. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей/Москва, Триада-Х, 2004 – 560.
18. Генетические детерминированные формы первичного гиперпаратиреоза: сложности диагностики и ведения / Н.Г. Мокрышева. – М.: РАН. 2019. – 56 с.
19. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., и соавт. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. №1
20. Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию медицинской помощи пациентам с гипофосфатазией, 2015, <http://www.med-gen.ru/docs/recomend-gipofosfataziya.pdf>

## Приложения

### Приложение №1

В настоящее время на рынке представлены следующие препараты витамина Д:

- Холекальциферол - Д3 (видехол, вигантол, Д3 BON, водный раствор Terpol, оксидевит)
- активные метаболиты витамина Д3: альфакальцидол (альфа-Д3-ТЕВА); кальцитриол (рокальтрол)
- Комбинированные препараты витамина Д и кальция (Кальций-Д3-Никомед).

Применение препаратов 1 группы допустимо у больных с интактной функцией печени и почек (например, для терапии витамин-Д-дефицитного рахита)

Активные метаболиты существуют как в виде кальцитриола, так и в виде альфакальцитриола-1 $\alpha$  гидроксикальциферола, превращающегося в кальцитриол при гидроксировании не в почках, а в печени. Данный препарат может применяться при дефиците 1 $\alpha$  гидроксиды и при поражении почек, но будет малоэффективен у больных с нарушением печеночных функций. В настоящее время зарегистрированных препаратов кальцифедиола в РФ нет.

### Таблица №4

Предлагаемые дозы витамина Д для поддерживающего лечения пациентов с витамин Д зависимым рахитом (Цит. по Levine MA. 2020).

| Диагноз                            | Витамин Д2 и Д3, мкг/день | Кальцифедиол, мкг/день | Кальцитриол, мкг/день | Альфакальцитриол, мкг/день |
|------------------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Витамин-Д-зависимый рахит тип I A  | -                         | -                      | <b>0,3-2,0</b>        | <b>0,5-3,0</b>             |
| Витамин -Д-зависимый рахит тип I B | 100-200                   | <b>20-50</b>           | 0,3-2,0               | 0,5-3,0                    |
| Витамин-Д-зависимый рахит тип II   | 125-1000                  | 20-200                 | <b>5,0-60,0</b>       | <b>5,0-60,0</b>            |
| Витамин -Д-зависимый рахит тип III | <b>1000 — до?</b>         | 50- до?                | 1-до?                 | 2-до?                      |

Предпочтительная форма выделена жирным шрифтом для каждого заболевания. Н.И., не указано.

Основные показатели фосфорно-кальциевого обмена в норме

| №  | Показатель                             | Норматив  | Единица измерения |
|----|--|-----------|-------------------|
| 1  | Сывороточная концентрация кальция      | 2,24–2,7  | ммоль/л           |
| 2  | Уровень ионизированного кальция крови  | 1,05–1,3  | ммоль/л           |
| 3  | Фосфор сыворотки крови                 | 1,29–2,26 | ммоль/л           |
| 4  | 25-гидроксиколекальциферол             | 25–137,5  | нмоль/литр        |
| 5  | Кальцитриол                            | 20–76     | пг/мл             |
| 6  | Содержание витамина Д в грудном молоке | 12–60     | Ед/л              |
| 7  | Уровень паратиреоидного гормона крови  | 1,1–6,8   | пмоль/л           |
| 8  | Содержание магния в сыворотке крови    | 0,8–1,5   | ммоль/л           |
| 9  | Соотношение кальций/креатинин мочи     | До 0,25:1 |                   |
| 10 | Канальцевая реабсорбция фосфатов       | 83–93     | %                 |

Таблица №6

Сывороточный уровень фосфатов у различных групп пациентов.

| <b>Фосфаты, сывороточный уровень</b>   |                  |                    |                  |                    |
|--|------------------|--------------------|------------------|--------------------|
|  | <b>Мальчики</b>  |                    | <b>Девочки</b>   |                    |
| <b>Возраст</b>   | <b>Мг/дл</b>     | <b>ммоль/л</b>     | <b>Мг/дл</b>     | <b>ммоль/л</b>     |
| <b>Госпитализированные пациенты</b>  |                  |                    |                  |                    |
| по Soldin SJ, Hicks JM, Bailey J, et al. Pediatric reference ranges for phosphate on the Hitachi 747 analyzer. Clin. Chem. 1997; 43:S198., |                  |                    |                  |                    |
| <b>1–30 дней</b>   | <b>3.9 - 6.9</b> | <b>1.25 - 2.25</b> | <b>4.3 - 7.7</b> | <b>1.40 - 2.50</b> |
| <b>31–365 дней</b>   | <b>3.5 - 6.6</b> | <b>1.15 - 2.15</b> | <b>3.7 - 6.5</b> | <b>1.20 - 2.10</b> |
| <b>1–3 лет</b>   | <b>3.1 - 6.0</b> | <b>1.00 - 1.95</b> | <b>3.4 - 6.0</b> | <b>1.10 - 1.95</b> |
| <b>4–6 лет</b>   | <b>3.3 - 5.6</b> | <b>1.05 - 1.80</b> | <b>3.2 - 5.5</b> | <b>1.05 - 1.80</b> |
| <b>7–9 лет</b>   | <b>3.0 - 5.4</b> | <b>0.95 - 1.75</b> | <b>3.1 - 5.5</b> | <b>1.00 - 1.80</b> |
| <b>10–12 лет</b>   | <b>3.2 - 5.7</b> | <b>1.05 - 1.85</b> | <b>3.3 - 5.3</b> | <b>1.05 - 1.70</b> |
| <b>13–15 лет</b>   | <b>2.9 - 5.1</b> | <b>0.95 - 1.65</b> | <b>2.8 - 4.8</b> | <b>0.90 - 1.55</b> |
| <b>16–18 лет</b>   | <b>2.7 - 4.9</b> | <b>0.85 - 1.60</b> | <b>2.5 - 4.8</b> | <b>0.80 - 1.55</b> |

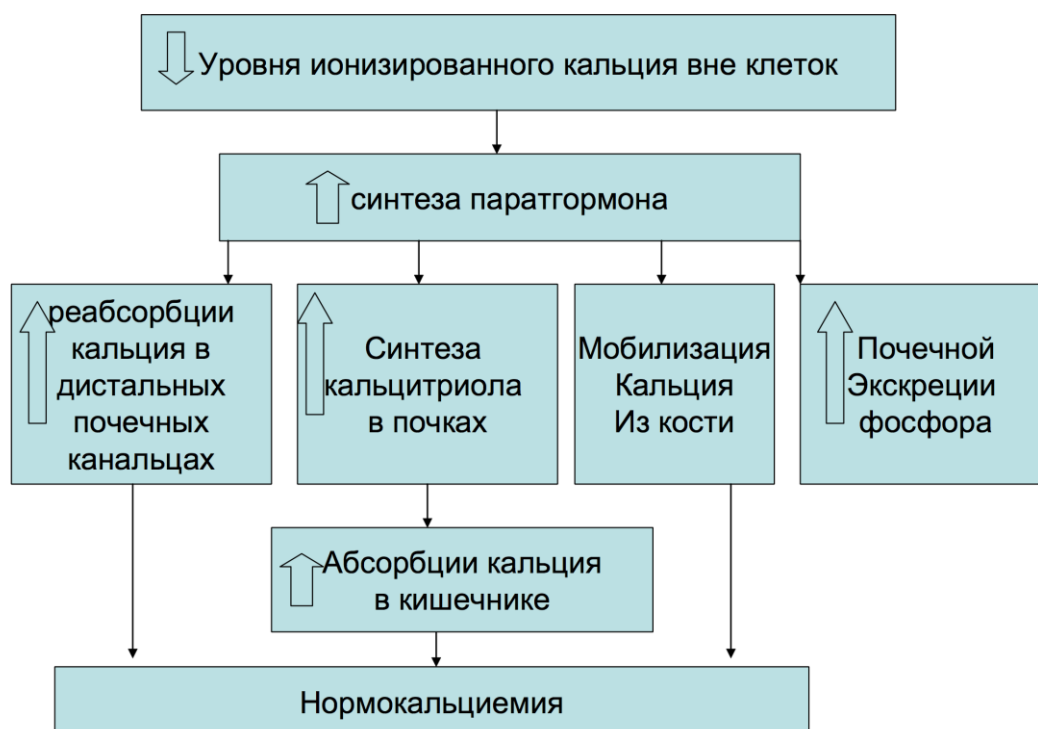
### Здоровые пациенты

По 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.

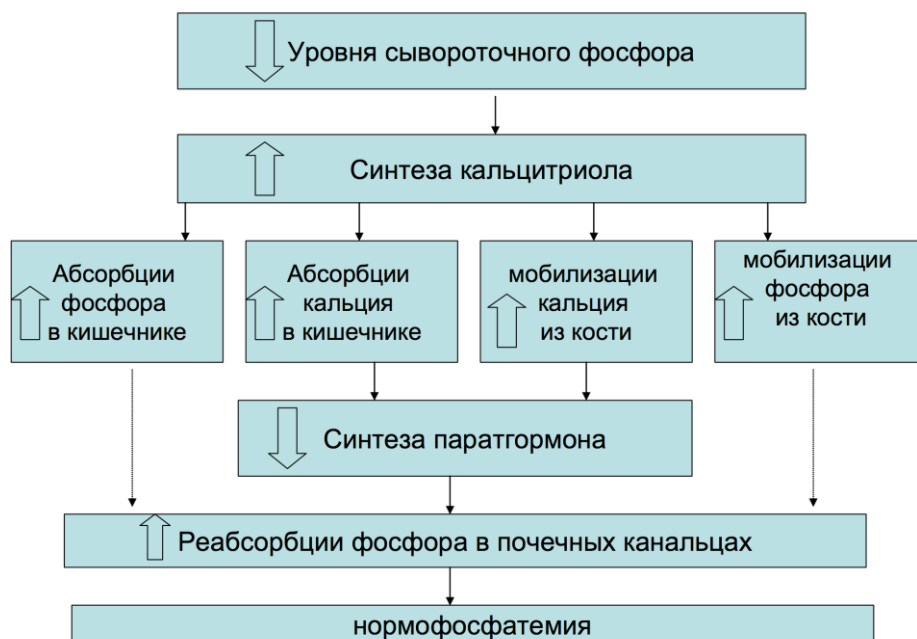
|                                  |                  |                    |                  |                    |
|----------------------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| <b>0–5 дней<br/>(&lt;2.5 кг)</b> | <b>4.6 - 8.0</b> | <b>1.50 - 2.60</b> | <b>4.6 - 8.0</b> | <b>1.50 - 2.60</b> |
| <b>1–3 лет</b>                   | <b>3.9 - 6.5</b> | <b>1.25 - 2.10</b> | <b>3.9 - 6.5</b> | <b>1.25 - 2.10</b> |
| <b>4–6 лет</b>                   | <b>4.0 - 5.4</b> | <b>1.30 - 1.75</b> | <b>4.0 - 5.4</b> | <b>1.30 - 1.75</b> |
| <b>7–9 лет</b>                   | <b>3.7 - 5.6</b> | <b>1.20 - 1.80</b> | <b>3.7 - 5.6</b> | <b>1.20 - 1.80</b> |
| <b>10–11 лет</b>                 | <b>3.7 - 5.6</b> | <b>1.20 - 1.80</b> | <b>3.7 - 5.6</b> | <b>1.20 - 1.80</b> |
| <b>12–13 лет</b>                 | <b>3.3 - 5.4</b> | <b>1.05 - 1.75</b> | <b>3.3 - 5.4</b> | <b>1.05 - 1.75</b> |
| <b>14–15 лет</b>                 | <b>2.9 - 5.4</b> | <b>0.95 - 1.75</b> | <b>2.9 - 5.4</b> | <b>0.95 - 1.75</b> |
| <b>16–19 лет</b>                 | <b>2.8 - 4.6</b> | <b>0.90 - 1.50</b> | <b>2.8 - 4.6</b> | <b>0.90 - 1.50</b> |

1 мг/дл = 0.322 ммоль/л

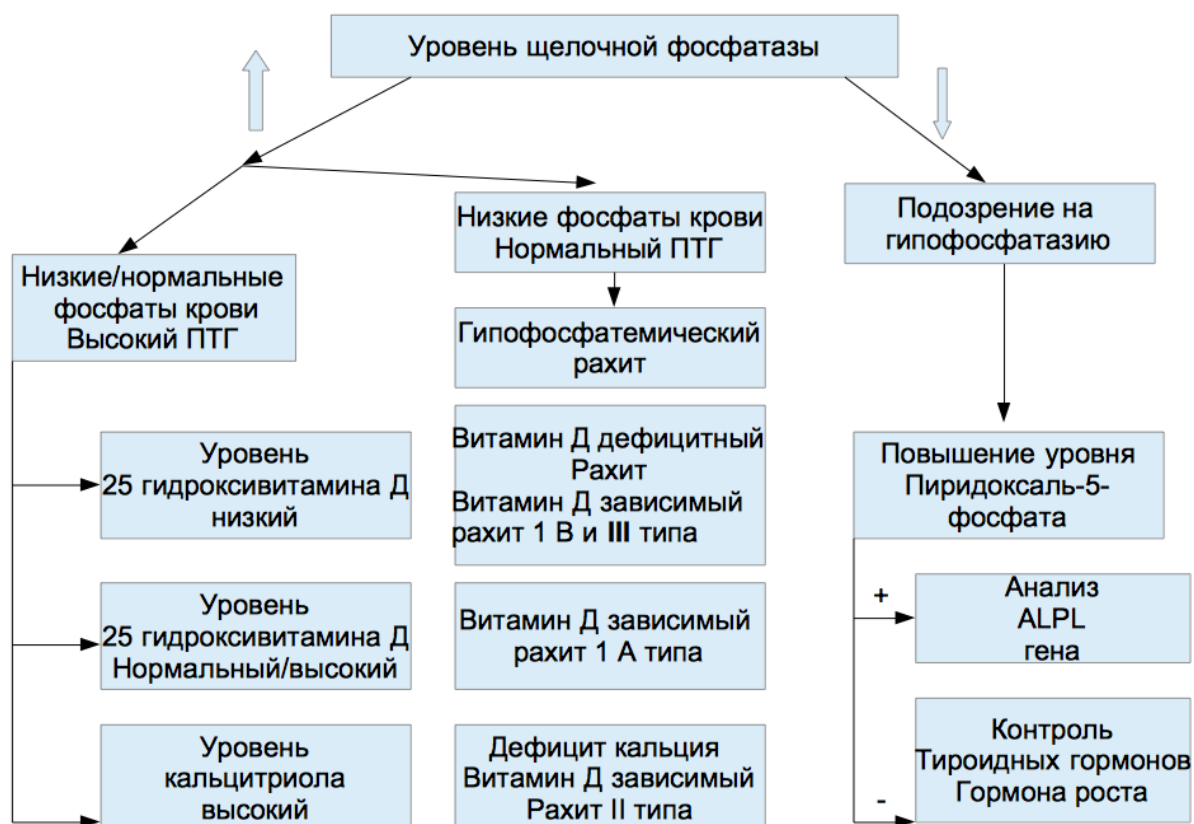
Схема № 1 Регуляция уровня кальция крови при гипокальциемии



## Схема №2 Регуляция уровня фосфатов крови при гипофосфатемии



## Схема №3 Дифференциальный диагноз рахита



Адаптировано из Levine MA. Diagnosis and Management of Vitamin D Dependent Rickets. Front Pediatr. 2020;8:315. Published 2020 Jun 12. doi:10.3389/fped.2020.00315

*Научное издание*

Туш Елена Валерьевна  
Халецкая Ольга Владимировна  
Лазарева Татьяна Станиславовна  
Сулова Марина Александровна

## **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ РАХИТА**

*Учебное пособие*

*Печатается в авторской редакции*

Подписано в печать 03.12.2021. Формат 60x84/16.  
Усл. печ. л. 5,58. Тираж **300 экз.** Заказ № 1281.

---

Издание и печать «Издательский салон» ИП Гладкова О.В.  
603022, Нижний Новгород, Окский съезд, 2, оф. 227  
тел.: +7 915-945-45-11; (831) 439-45-11; (831) 416-01-02