

X-СЦЕПЛЕННЫЙ ДОМИНАНТНЫЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ: ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ



Фонд поддержки и помощи семьям с рахитоподобными
и другими орфанными заболеваниями «Редкий случай»

Москва 2025 г

О НАС:

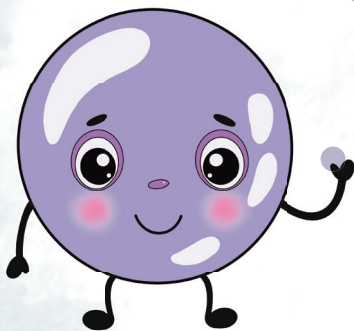
оказываем всестороннюю помощь и поддержку людям с редкими рахитоподобными заболеваниями для улучшения качества их жизни, содействуем психосоциальной адаптации, повышаем осведомлённость медицинских специалистов первичного звена с целью диагностики редкого рахита на первом году жизни ребенка для избежания инвалидизации в будущем, способствуем развитию медицины и науки в этой области.

ЧЕМ МЫ МОЖЕМ ПОМОЧЬ?

Пациенту – осветим все вопросы, связанные с диагностикой, лечением и госпитализацией, окажем психологическую и юридическую помощь, моральную поддержку.

Врачу – поделимся актуальной информацией о заболевании, методическими материалами.

Ранняя диагностика и начатое лечение – залог здорового поколения!



Привет! Я Орфаня! Я уникальная и редкая Жемужина, как и каждый пациент и подопечный нашего Фонда! Ты не раз увидишь меня на страницах этой брошюры. Я всегда буду помогать тебе, давай дружить!

Список сокращений

ГФР – гипофосфатемический рахит
Х-ГФР – X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит
ВПС – высокопроизводительное секвенирование
ВЧД – внутричерепное давление
ТРФ – тубулярная реабсорбция фосфатов
мТРФ – максимум тубулярной реабсорбции фосфатов

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
RSS – Rickets Severity Scale
ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23
АТ- ФРФ23 – антитела к фактору роста фибробластов 23
Са – кальций
Rg – рентгенограмма

РАЗДЕЛ 1. Механизм развития X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (Х-ГФР) – это наследственное заболевание, характеризующееся недостаточной минерализацией костной ткани в зоне ростовых пластин и другими полиорганными осложнениями вследствие повышенного выведения фосфора с мочой в результате мутаций в гене *PHEX*.

Заболеваемость X-ГФР оценивается как 3,9 на 100 000 новорожденных, по данным европейских авторов, частота встречаемости данного заболевания составляет в среднем 1:20 000. В России около 6000 пациентов с X-ГФР.

Несмотря на незначительную частоту встречаемости, X-ГФР является одной из наиболее частых врожденных форм рахита.

Альтернативные названия заболевания:
витамин-D-резистентный рахит, фосфат-гуабем.

Англоязычное название заболевания: X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR), X-linked hypophosphatemia (XLH), Vitamin D-resistant rickets (VDRR).

ORPHA 89936

OMIM 307800

МКБ – 10: E83.3

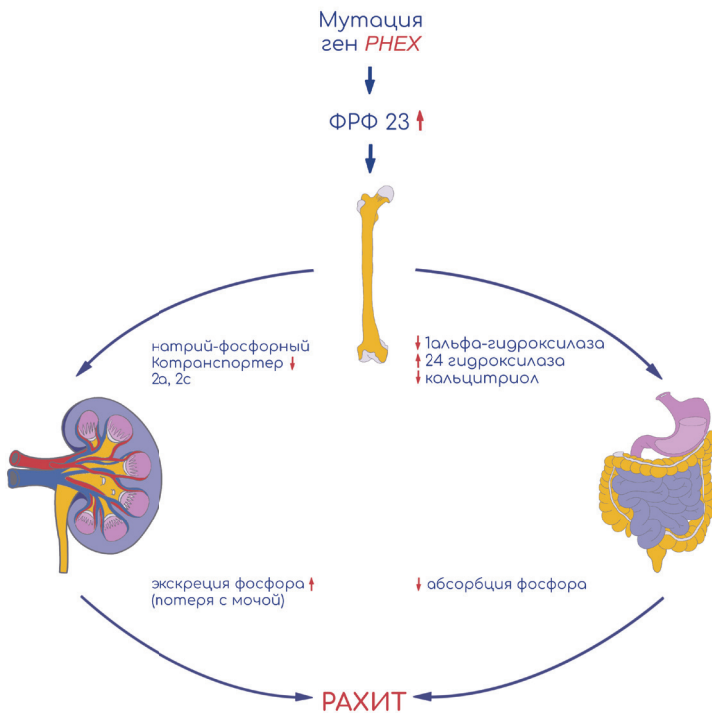


Рисунок 1. Механизм развития X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита

Развитие X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита обусловлено нарушением функции белка *PHEX*, который кодируется одноименным геном.

Ген *PHEX* располагается на X-хромосоме (Xp22.11). При мутациях в гене *PHEX* клетками костной ткани начинает в избыточном количестве вырабатываться фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23 или FGF23). ФРФ23 – это гормон, который в избыточных количествах приводит к снижению реабсорбции (обратному всасыванию) фосфора в канальцах почек и снижению всасывания фосфора в кишечнике, что в совокупности приводит к повышенному выведению фосфора из организма и развитию хронической гипофосфатемии (рис. 1).

Следствием хронической недостаточности фосфора является нарушение минерализации костей и развитие рахита.

РАЗДЕЛ 2. Диагностика Х-ГФР

2.1. Клинические признаки Х-ГФР

Обычно симптомы Х-ГФР появляются в раннем детском возрасте (от 6 месяцев до 2 лет).

Основные симптомы заболевания в детском возрасте (рис.2):

- долихоцефалическая форма (вытянутая) черепа за счет краниосиностоза и гипертрофии лобных бугров
- рахитическая деформация грудной клетки (рахитические «четки»/утолщения на ребрах)
- рахитические браслетки (утолщения) лучезапястных суставов
- задержка роста или низкий рост
- боль в костях и мышцах
- быстрая утомляемость при ходьбе (ребенок просится на руки или посидеть)
- позднее прорезывание зубов
- проблемы с зубами (выпадение, кариес, абсцессы)
- деформации ног (О-образная (или варусная) и Х-образная (или вальгусная))
- нарушение походки (походка по типу «утиной»)
- эпизоды головной боли по причине внутричерепной гипертензии на фоне краниосиностоза или аномалии Арнольда-Киари.

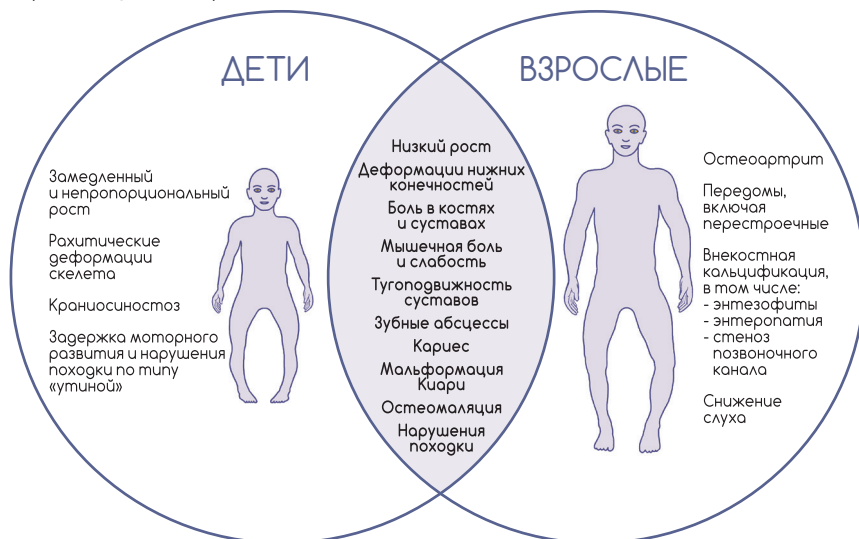


Рисунок 2. Проявления Х-ГФР*

Проявления заболевания во взрослом возрасте (рис.3):

- боль в костях, суставах и мышцах
- мышечная слабость
- проблемы с зубами (частые абсцессы, кариес, пародонтоз)
- переломы мелких костей (часто выявляются при случайно выполненном рентген-исследовании)
- слабая растяжимость связок и сухожилий
- нарушение ходьбы («переваливающаяся» или прихрамывающая походка)
- нарушение подвижности суставов (энтезопатии, артрозы)
- снижение слуха
- низкий рост
- артериальная гипертензия



Норма



Варусная деформация



Вальгусная деформация



Деформация по типу «дующего ветра»

Рисунок 3. Типы деформаций нижних конечностей при рахите

2.2. План обследования пациента с подозрением на X-ГФР

Наиболее ярким проявлением X-ГФР являются деформации ног, которые появляются и постепенно прогрессируют с момента начала ходьбы ребенка (рис. 3).

Учитывая, что X-ГФР обусловлен мутациями в гене *PHEX*, который локализован на X-хромосоме, то в семье, где данное заболевание имеется у одного из родителей, риск унаследовать X-ГФР может составлять от 50 до 100% (рис.5). У 20-30% пациентов заболевание обусловлено мутациями *de novo*, т.е. родители ребенка с X-ГФР могут быть абсолютно здоровы.

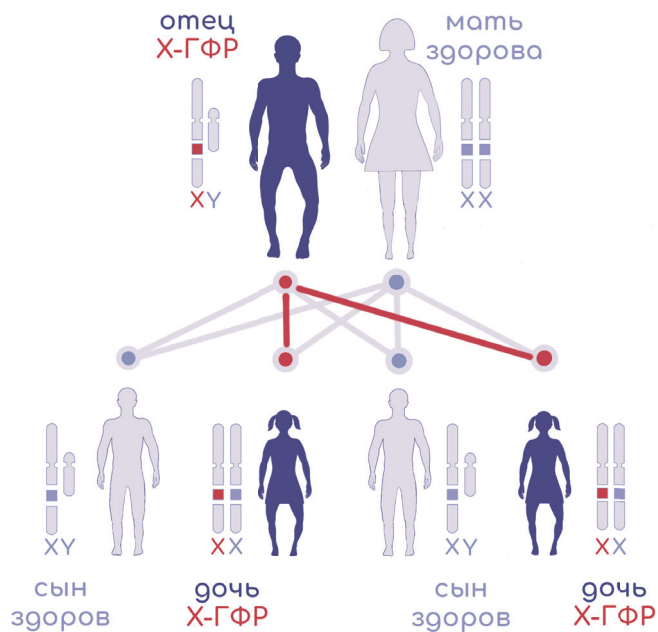
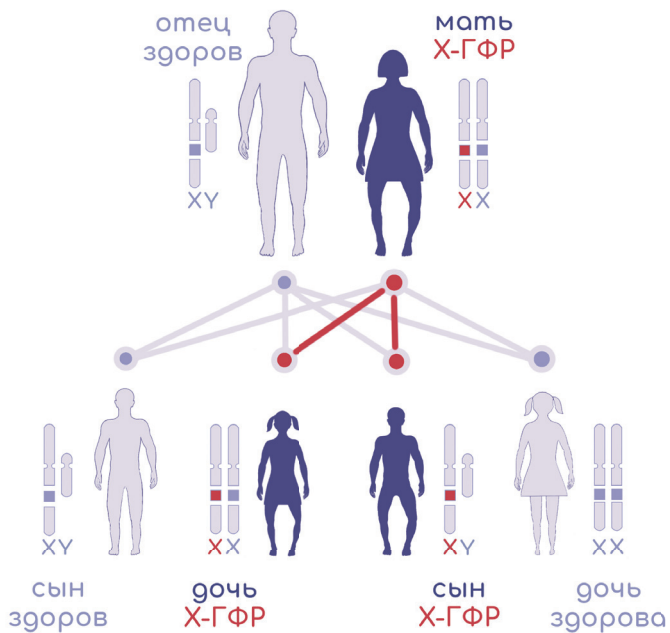


Рисунок 4. X-сцепленный доминантный тип наследования заболевания

Симптоматика Х-ГФР варьируема и может иметь разную степень выраженности.

• ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При подозрении на Х-ГФР следует выполнить оценку основных параметров кальций-фосфорного обмена в крови и моче.

В крови (анализ выполняется натощак или через 3 часа после еды):

– кальций, фосфор, креатинин, щелочная фосфатаза, паратгормон, 25(ОН) витамин D.

Следует помнить, что уровень фосфора и щелочной фосфатазы в крови имеют возрастные нормы.

Таблица 1. Нормальный уровень фосфора сыворотки крови (ммоль/л)*

возраст	женщины	мужчины
0–<15 день	1,80 – 3,40	1,80 – 3,40
15 дней–<1 год	1,54 – 2,72	1,54 – 2,72
1–<5 лет	1,38 – 2,19	1,38 – 2,19
5–<13 лет	1,33 – 1,92	1,33 – 1,92
13–<16 лет	1,02 – 1,79	1,14 – 1,99
16–<19 лет	0,95 – 1,62	0,95 – 1,62

*Референсные интервалы представлены при измерении уровня фосфора на аппарате Abbott ARCHITECTc8000
Khosrow Adeli, Victoria Higgins, Karin Trajcevski & Nicole WhiteAl Habeeb (2017) The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 54:6, 358–413, DOI: 10.1080/10408363.2017.1379945

В моче (для анализа необходимо сдать разовую утреннюю вторую порцию мочи в один день с биохимическим анализом крови):

• кальций, фосфор, креатинин.

Обязательным этапом диагностики является оценка тубулярной реабсорбции фосфатов, для этого используются специальные формулы (рис.5).

$$\text{Тубулярная реабсорбция фосфатов (ТРФ или TRP*)} = \left(1 - \left(\frac{\text{Креатинин крови, ммоль/л}}{\text{Фосфор крови, ммоль/л}} \times \frac{\text{Фосфор мочи, ммоль/л}}{\text{Креатинин мочи, ммоль/л}} \right) \right) \times 100\%$$

*TRP - Tubular reabsorption of phosphate

Рисунок 5. Формула для расчета тубулярной реабсорбции фосфатов

Норма ТРФ: 85 – 95 %

Для подсчета максимума тубулярной реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации (мТРФ/СКФ) используются следующие формулы [9]:

- если ТРФ ≤ 0,86 (86%), то мТРФ/СКФ = ТРФ × фосфор сыв., ммоль/л
- если ТРФ ≥ 0,86 (86%), то мТРФ/СКФ = 0,3 × ТРФ / {(1- 0,8 × TRP)} × фосфор сыв., ммоль/л

Таблица 2. Референсные значения максимума тубулярной реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации (мТРФ/СКФ)

возраст	референсный интервал, ммоль/л
новорожденные	1,43 – 3,43
3 месяца	1,48 – 3,30
6 месяцев	1,15 – 2,6
2 – 15 лет	1,15 – 2,44

При Х-ГФР показатели почечной реабсорбции фосфатов (ТРФ, мТРФ/СКФ) низкие.

При обследовании пациента с ГФР важно оценить степень кальциурии. Как правило, при Х-ГФР до начала лечения гиперкальциурия отсутствует, однако наличие избыточного количества кальция в моче может говорить о другой форме ГФР с гиперкальциурией или, если у пациента подтвержден диагноз Х-ГФР, и он получает терапию метаболитами

витамина D, то гиперкальциурия может указывать на передозировку данными препаратами. Для оценки экскреции кальция с мочой у детей раннего возраста проводится анализ кальций-креатининового индекса, для этого необходимо выполнить анализ разовой утренней порции мочи на уровень кальция и креатинина.

Таблица 3. Нормальные значения кальций-креатининового индекса разовой порции мочи, моль/моль [10]

возраст	референсный интервал, ммоль/л
<12 месяцев	<2,2
1 - 3 лет	<1,5
3 - 5 лет	< 1,1
5 - 7 лет	< 0,8
>7 лет	< 0,6

У более старших пациентов экскрецию кальция с мочой также можно оценить в суточной порции и для пациентов всех возрастных групп нормой считается кальций <0.1 ммоль/кг/сутки или <4 мг/кг/сутки.

• ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Рентгенограммы остаются «золотым» стандартом для точной диагностики и оценки выраженности рахитических изменений костной ткани.

Для оценки характера поражения костной ткани и степени их выраженности необходимо выполнить рентгенографию длинных трубчатых костей (лучевой и локтевой костей, берцовые кости и кости голени).

Для анализа выраженности рахитических изменений рекомендуется использовать балльную систему с подсчетом

по шкале «тяжести» рахита (Rickets Severity Scale, RSS), которая была разработана Thatcher TD. в 2000 году и в 2019 году была доработана.

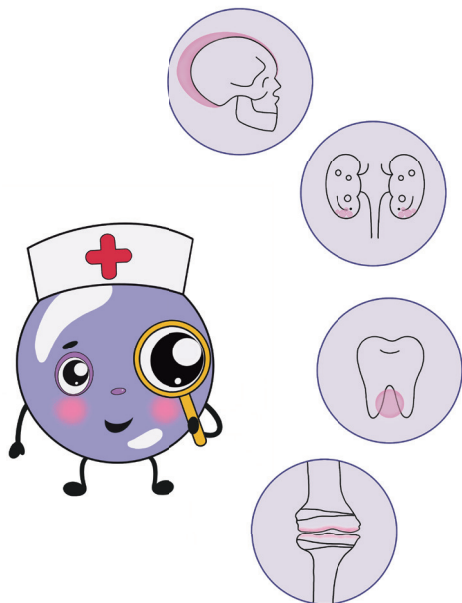
Обязательным этапом диагностики является проведение ультразвукового исследования почек на предмет наличия признаков нефрокальциноза.

Особенностью Х-ГФР является поражение зубов в виде формирования дентальных абсцессов. Данный симптом отсутствует при других формах ГФР. Причиной абсцессов является более широкий, чем обычно, канал пульпы, пародонтоз и слабоминерализованная эмаль, что приводит к проникновению инфекции в полость зуба и формированию очага воспаления. Данная особенность свойственна пациентам старше 3 лет, поэтому требуется тщательно проводить осмотр полости рта пациента с подозрением на Х-ГФР, как правило, для фиксации абсцессов проводится конусно-лицевая компьютерная томография верхней и нижней челюсти.

Пациентам с Х-ГФР с целью определения наличия краниосиностоза, как следствие преждевременного сращения теменных и лобных костей необходимо выполнить рентгенографию черепа или МРТ головного мозга. Краниосиностоз следует подозревать у детей в возрасте до 5 лет, у которых недостаточное увеличение окружности головы, аномальная форма головы (долихоцефалия) или неврологические симптомы, включая головную боль и рвоту на фоне повышения внутричерепного давления.

Наиболее оптимальным методом диагностики является МРТ головного и спинного мозга, по результатам которого возможно определить рентгенологические признаки краниосиностоза, аномалии Арнольда-Киари 1 и синдромии.

Наиболее оптимальным методом диагностики является МРТ головного и спинного мозга, по результатам которого возможно определить рентгенологические признаки краниосиностоза, аномалии Арнольда-Киари 1 и синдромии.



2.3. Молекулярно-генетическая диагностика

Для установления причины заболевания заключительным этапом диагностики является проведение молекулярно-генетического исследования. Исследование может быть проведено с использованием следующих методик:

1. секвенирование по Сэнгеру;
2. высокопроизводительное секвенирование (ВПС);
3. мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification);
4. хромосомный микроматричный анализа (ХМА) экзонного уровня.

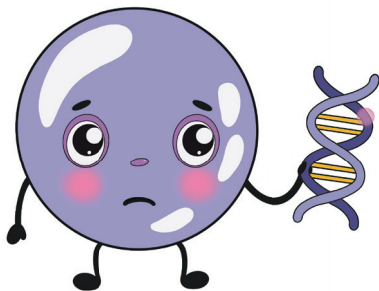
2.4. Дифференциальная диагностика

Известно, что существует несколько наследственных форм ГФР, обусловленные дефектами в различных генах, и на сегодняшний день открыто 14 генов-кандидатов. Наследственные формы ГФР отличаются между собой типом наследования (табл.4) и дополнительными фенотипическими и биохимическими параметрами, поэтому при обследовании ребенка с признаками гипофосфатемического рахита необходимо проводить дифференциальную диагностику различных форм ГФР.

Таблица 4. Моногенные формы гипофосфатемического рахита

Ген	Тип наследования	Название заболевания
<i>PHEX</i>	X-сцепленный доминантный	X-сцепленный доминантный ГФР
<i>CLCN5</i>	X-сцепленный рецессивный	Болезнь Дента 1
<i>FGF23</i>	Аутосомно-доминантный	ГФР аутосомно-доминантный

Ген	Тип наследования	Название заболевания
<i>FGFR1</i>	Аутосомно-доминантный	Остеоглофоническая дисплазия
<i>DMP1</i>	Аутосомно-рецессивный	ГФР аутосомно-рецессивный 1
<i>ENPP1</i>	Аутосомно-рецессивный	ГФР аутосомно-рецессивный 2
<i>SLC34A1</i>	Аутосомно-доминантный	Гипофосфатемический нефролитиаз/остеопороз 1
<i>SLC34A3</i>	Аутосомно-рецессивный	ГФР с гиперкальциурией
<i>SLC9A3R1</i>	Аутосомно-доминантный	Гипофосфатемический нефролитиаз/остеопороз 2
<i>SLC2A2</i>	Аутосомно-рецессивный	Синдром Фанкони-Биккеля
<i>FAM20C</i>	Аутосомно-рецессивный	Синдром Рейна
<i>HRAS, KRAS, NRAS</i>	не наследуется, т.к. мутации соматические	Кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией/ Эпидермальный невус-синдром с гипофосфатемическим рахитом/ Синдром Шиммельпеннинга-Фейерштейна-Мимса
<i>GNAS</i>	не наследуется, т.к. мутации соматические	Синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева



Таким образом, для постановки диагноза Х-ГФР следует изучить анамнез пациента, провести лабораторное и инструментальное обследование и обязательно выполнить молекулярно-генетическую диагностику (рис.7).

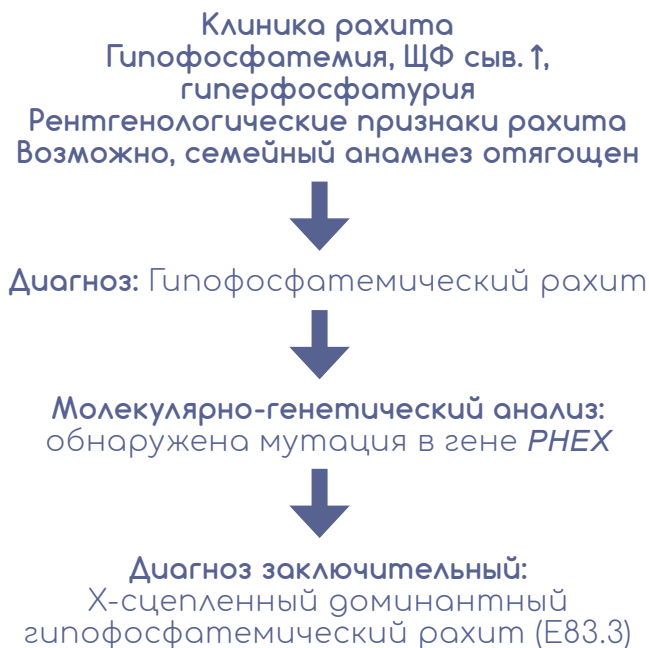
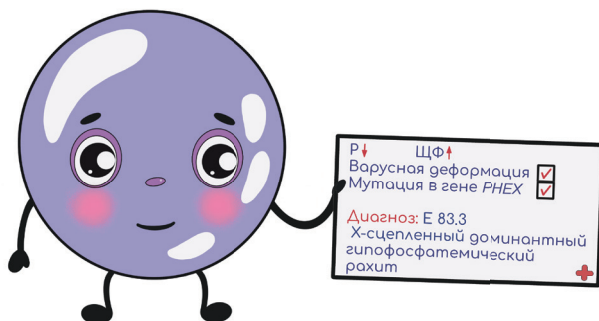


Рисунок 7. Алгоритм постановки диагноза Х-ГФР



Раздел 3. Наблюдение и лечение пациентов с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом

3.1. Консервативное лечение

Лечение X-ГФР возможно проводить по одной из схем, предпочтительной является назначением патогенетической терапии препаратом на основе моноклональных антител к фактору роста фибробластов 23 (буросумаб/burosumab).

• **Патогенетическая терапия:** назначение препарата на основе моноклональных антител к фактору роста фибробластов 23 (буросумаб). Антитела к ФРФ23 (АТ-ФРФ23) связываются с рецепторами к ФРФ23 и блокируют отрицательное действие ФРФ23 в почечных канальцах, за счет чего восстанавливается реабсорбция фосфатов в почках, что в итоге приводит к нормализации уровня фосфора в крови. По данным клинических исследований, данный препарат доказал свою эффективность в лечении X-ГФР и в 2018 году был одобрен к применению в США и странах Европы, на 2025 г. данный препарат не зарегистрирован в РФ. Вторым показанием к назначению данного препарата является диагноз опухоль-индуцированная остеомалация. У детей с X-ГФР стартовая доза буросумаба варьирует от 0,4 до 0,8 мг/кг, максимальная – 2 мг/кг (и не более 90 мг на одну инъекцию), препарат вводится подкожно 1 раз в 14 дней у пациентов детского возраста и 1 раз в 4 недели у взрослых пациентов с X-ГФР. Доза буросумаба корректируется под контролем лечащего врача и не чаще чем 1 раз в 4 недели. При назначении буросумаба необходимо полностью отменить терапию препаратами фосфора и активными формами витамина D. Одновременное применение препаратов фосфора и буросумаба запрещено.

Для оценки эффективности терапии буросумабом необходимо проводить анализ совокупности следующих параметров:

- поддержание на низконормальном уровне фосфора в крови;
- нормализация щелочной фосфатазы в крови;

- нормализация тубулярной реабсорбции фосфатов в моче;
- снижение выраженности или полное исчезновение рахитических изменений в структуре трубчатых костей по данным рентгенографии;
- увеличение мышечной силы и физической активности.

Техника инъекций

Рекомендуется соблюдать следующие правила инъекций:

- препарат бурсумаб вводится подкожно, места для инъекций чередуются (кожа плеч, живота, ягодиц, бедер) (рис. 8)
- не вводить инъекцию в родинки, шрамы или области с нежной, ушибленной, красной, твердой или поврежденной кожей;
- максимальный объем в одно место инъекции составляет 1,5 мл;
- если требуется ввести более 1,5 мл, общий объем бурсумаба следует разделить и ввести в два и более разных мест инъекций

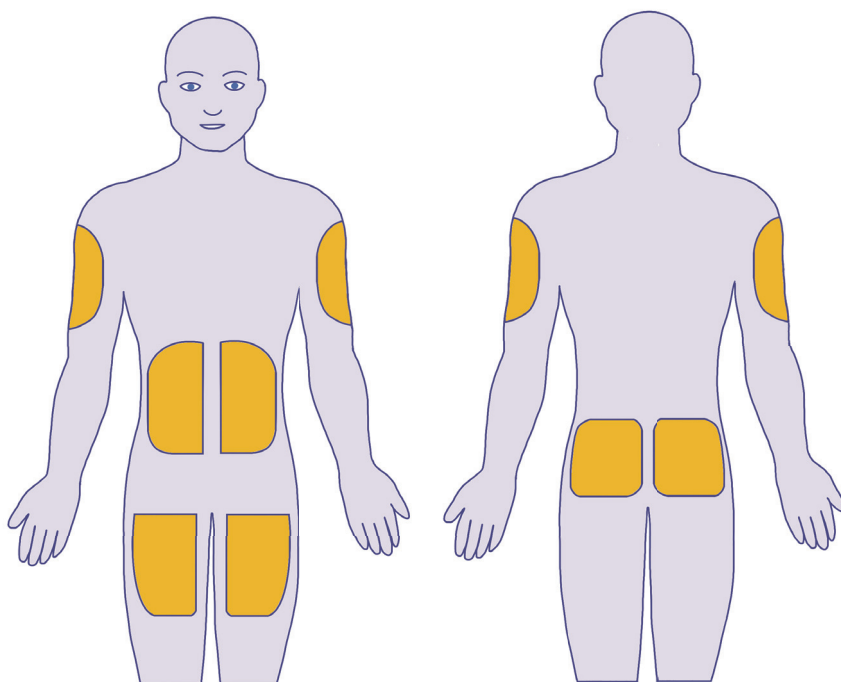
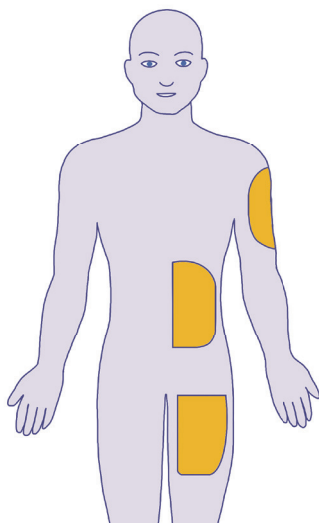
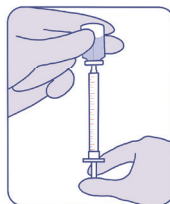


Рисунок 8. Места для инъекций

Пример: назначена доза **70 мг**
Имеются флаконы: 1мл (30 мг) + 1 мл (20 мг) + 2 фл. по 1 мл (10 мг)
Вариант введения:



В плечо
флакон 1мл (30 мг) + 1/2 флакона
20 мг (10мг) = 1,5 мл (**40 мг**)

В живот
флакон 1мл (**10 мг**)

В бедро
флакон 1мл (10 мг) + 1/2 флакона
20 мг (10мг) = 1,5 мл (**20 мг**)

Итого общая доза : **40 + 10 + 20 = 70 мг**

Рисунок 9. Пример введения препарата (70 мг)

Особенности хранения препарата.

- хранить в оригинальной упаковке в холодильнике (+2+8°C) до момента использования, перед инъекций препарат необходимо достать из холодильника за 10-20 минут;
- не замораживать и не трясти;
- для защиты от света хранить флакон в оригинальной упаковке до момента использования;
- флаконы предназначены только для однократной дозы, т.е. если во флаконе остался остаток препарата, его после инъекции необходимо выбросить и не вводить в следующую инъекцию через несколько дней;
- если необходимо бурсумаб взять с собой в поездку, то флаконы следует перевозить в сумке-холодильнике с соблюдением температурного режима +2+8°C

Пропущенная доза

- Если это необходимо по практическим причинам, введение можно осуществлять в течение 3 дней в любую сторону (раньше или позже) от запланированной даты лечения. Если пациент болен и отмечается высокая температура и плохое состояние, то возможно перенести инъекцию до момента улучшения состояния ребенка. Если пациент пропустит дозу, как можно скорее необходимо возобновить введение препарата бурсумаб в назначенной дозе.

Когда необходимо пропустить введение бурсумаба?

1. Если у пациента отмечается выраженная побочная реакция на введение препарата, то необходимо отменить введение и посоветоваться с лечащим врачом по поводу тактики лечения;
2. Если в крови у пациента отмечается повышение уровня фосфора до 1,6 ммоль/л и более, то необходимо отменить введение препарата и повторить анализ крови на фосфор через 2-4 недели. Возобновить лечение возможно когда уровень фосфора снизится ниже нижней границы возрастной нормы, при этом уменьшить дозу вводимого препарата в 2 раза от предыдущей дозы.

Побочные реакции:

Побочными эффектами данной терапии могут быть диспепсия, головокружение, мышечная боль (чаще после первых инъекций), гипертермия и аллергические реакции, на фоне передозировки – эктопическая кальцификация. При возникновении побочных реакций необходимо сообщить лечащему врачу.

Применение бурсумаба у взрослых пациентов с Х-ГФР.

У взрослых пациентов с Х-ГФР рекомендуется продолжить лечение бурсумабом до 25-30 лет, если лечение было начато в детском возрасте. Предполагается, что продолжение лечения позволит достичь нормальной плотности костной ткани и снизить риск развития остеопороза, кроме того на фоне лечения у взрослых пациентов с Х-ГФР менее выражен болевой синдром и более высокая физическая активность.

Лечение у бессимптомных взрослых с Х-ГФР не рекомендуется.

У взрослых пациентов расчетная доза бурсумаба варьирует от 0,5 до 1 мг/кг, но не более 90 мг на 1 инъекцию и препарат

вводится 1 раз в 28 дней. Переход на данную расчетную дозу и режим введения возможно осуществить в 18 лет или ранее, если пациент достиг конечного роста и у него «закрыты» зоны роста, а также он достиг периода половой зрелости, сроки перехода рекомендуется обсуждать с лечащим врачом.

Согласно информации о бурсумабе, исследования на животных показали репродуктивную токсичность данного препарата. Поэтому использование бурсумаба не рекомендуется во время беременности или у пациенток детородного возраста, которые не используют контрацепцию. Бурсумаб не противопоказан кормящим грудью женщинам. Лечение бурсумабом может рассматриваться у кормящих грудью женщин с тяжелыми проявлениями, включая псевдопереломы, на индивидуальной основе после консультирования с врачом.

Схема традиционной терапии: назначение препаратов фосфорного буфера в сочетании с активными формами витамина D.

В состав препаратов фосфорного буфера входят фосфатные соли калия и натрия (калий дигидрофосфат, натрия фосфат двухосновный). Данные препараты назначаются в период активного роста ребенка (до 14-16 лет). Следует избегать длительного применения высоких доз. Суточную дозу необходимо распределить на 4-6 приемов в связи с тем, что препарат быстро выводится из организма. Дозу корректируют по выраженности рахитических изменений костной ткани (по данным Rg трубчатых костей), активности щелочной фосфатазы в крови и наличию или отсутствию нефрокальциноза. Уровень фосфора в крови на данной схеме лечения не является показателем эффективности, поэтому его не используют для коррекции дозы.

К активным метаболитам витамина D относятся альфакальцидол и кальцитриол. Альфакальцидол и кальцитриол не применяют одновременно, выбирают один из препаратов. Дозу корректируется по уровню паратгормона в крови и уровню кальция в моче.

Критерии эффективности лечения:

- улучшение динамики роста
- улучшение физической активности ребенка
- предотвращение развития или прогрессии деформаций скелета

- улучшение структуры костной ткани по данным рентгенографии
- снижение активности щелочной фосфатазы (необязательно ее полная нормализация!)

Особенность ведения взрослых пациентов с Х-ГФР заключается в назначении только препаратов активных форм витамина D (альфакальцидол или кальцитриол), что связано с меньшей потребностью взрослого организма в фосфоре и высоким риском развития нефрокальциноза или мочекаменной болезни.

Показаниями для назначения препаратов фосфора у взрослых пациентов с Х-ГФР являются:

- выраженная мышечная слабость (человек испытывает трудности при ходьбе и самообслуживании)
- предстоящие операции на костях или переломы (для улучшения восстановления костной ткани)
- возможно у женщин с Х-ГФР в последнем триместре беременности.

Расчетная доза препаратов фосфора у взрослых пациентов составляет 600-1200 мг/сутки по элементарному фосфору.

Если пациенту с Х-ГФР назначены препараты фосфора и активные метаболиты витамина D, то в регулярном режиме требуется проведение динамического контроля параметров крови (кальций, креатинин, мочевины, паратгормон, щелочная фосфатаза), мочи (кальций, креатинин), УЗИ почек, рентгенографии трубчатых костей.

При наличии гиперкальциемии, нефрокальциноза или других побочных эффектов (диарея, тошнота) показано пересмотреть дозы препаратов в сторону их снижения или заменить лечение препаратами фосфора + активные метаболиты витамина D на патогенетическую терапию бурсумабом.

Применение рекомбинантного гормона роста при Х-ГФР

Низкий рост у пациентов с Х-ГФР является второй по частоте проблемой после деформаций нижних конечностей и, к сожалению, в подавляющем большинстве случаев динамика роста несмотря на проводимую терапию улучшается незначительно. У детей с Х-ГФР и выраженной низкорослостью, несмотря на медикаментозное лечение пероральными фосфатными и активными добавками витамина D или бурсумабом, возможно рассматривать для терапии рекомбинантный гормон

роста при условии, что уровни щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона хорошо контролируются и у них есть достаточный остаточный потенциал роста, оцениваемый по рентгенограмме запястья (костный возраст <13 лет у девочек и <14 лет у мальчиков).

3.2. Хирургическое лечение

При выраженной деформации ног у пациентов с Х-ГФР показано проведение ортопедической коррекции.

Для пациентов с открытыми зонами роста (от 2 до 14-16 лет) рекомендуется применять методику управляемого роста или временного гемиепифизиодеза [14, 41]. Данный метод включает в себя постановку 8-образных пластин на зоны роста бедренных и большеберцовых костей в месте максимальной деформации. Коррекция деформации при использовании этого метода может занимать от 8 месяцев до 3 лет, что зависит от динамики роста ребенка и проводимого медикаментозного лечения (рис. 10)

У пациентов старше 14-15 лет и при закрытых зонах роста и окончанном росте для коррекции деформаций применяется методика остеотомий.

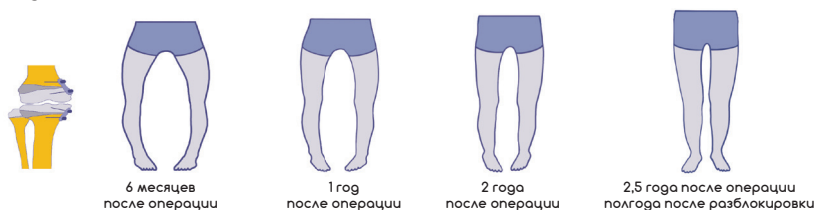


Рисунок 10. Схематичное изображение методики временного гемиепифизиодеза по коррекции варусной деформации ног.

При краниосиностозе и наличии признаков внутричерепной гипертензии проводится краниопластика.

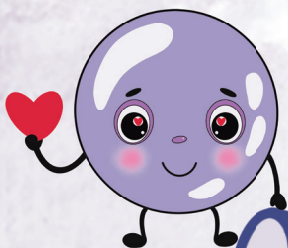
Показания к краниопластике:

- выраженное повышение ВЧД;
- частые приступы сильной головной боли;
- отек диска зрительного нерва;
- рвота на фоне повышения ВЧД;
- косоглазие;
- пульсирующий передний родничок.

Решение о нейрохирургическом вмешательстве принимает нейрохирург.

Список использованной литературы

1. Haffner, D., Emma, F., Seefried, L. et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00926-x>
2. Beck-Nielsen, S.S., Mughal, Z., Haffner, D. et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 14, 58 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1014-8>.
3. Khosrow Adeli, Victoria Higgins, Karin Trajcevski & Nicole WhiteAl Habeeb (2017) The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54:6, 358-413, DOI: 10.1080/10408363.2017.1379945
4. J H Barth, R G Jones and R B Payne Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 79±81.
5. Tom D. Thacher Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score, *Bone* 122 (2019) 76–81, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.02.010>.
6. Carpenter, T. O., Imel, E. A., Holm, I. A., Jan de Beur, S. M. & Insogna, K. L. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Res.* 26, 1381–1388 (2011).
7. Dieter Haffner et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul;15(7):435–455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5.
8. Vega, R. A. et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. *J. Neurosurg. Pediatr.* 17, 694–700 (2016).
9. Куликова К.С., Тюльпаков А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(2):46-50. doi: org/10.14341/omet9672.
10. Florenzano P, Cipriani C, Roszko KL, Fukumoto S, Collins MT, Minisola S, Pepe J. Approach to patients with hypophosphataemia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Feb;8(2):163-174. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30426-7. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31924563.
11. Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. X-linked hypophosphatemia: a new era in management. *J Endocr Soc.* 2020;4(12):bvaa151.
12. Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Portale AA, Högl W, Simmons JH, Gottesman GS, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Nilsson O, Mao M, Chen A, Skrinar A, Roberts MS, Imel EA. Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jul 14;107(8):e3241-e3253. doi: 10.1210/clinem/dgac296.



Авторы:

КУЛИКОВА Кристина Сергеевна, к.м.н.,
врач-детский эндокринолог ГНЦ ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии», врач-детский
эндокринолог Российская детская
клиническая больница – филиал ФГАОУ
ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доц. каф.
генетики эндокринных заболеваний
Медико-генетического научного
центра им. акад. Н.П. Бочкова

ПЕТРОВ Михаил Анатольевич, к.м.н., врач
травматолог-ортопед, Руководитель
службы детской травматологии
и ортопедии АО «ИЛЬИНСКАЯ
БОЛЬНИЦА»

Медиакоманда:

Куняшева Алиса Андреевна -
иллюстратор
Хайрудинова Рената - вёрстка
и дизайн

По инициативе Фонда «Редкий случай»
с заботой о каждом редком

Материал носит информационный характер, не является
руководством по лечению, заниматься самолечением опасно
для здоровья.

«Счастливая и активная жизнь людей с рахитоподобными заболеваниями, которым вовремя поставлен диагноз и начато лечение, благодаря чему у них есть возможность быть полноценной частью общества, свободной от физических ограничений и уверенной в завтрашнем дне»

8 800 201 21 36

8 (926) 141 28 20

WhatsApp: 8 (926) 141-28-20

E-mail: fundrarecase@yandex.ru

rarecase.ru

