

Педиатрия

Журнал имени Г.Н. Сперанского



НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выходит один раз в два месяца

Журнал основан в мае 1922 года

Учредители:

Союз педиатров России
Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО «Педиатрия»

2024/том 103/№ 2
март – апрель 2024

<http://www.pediatrjournal.ru>
ISSN 1990–2182 (Online)

РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ

© Коллектив авторов, 2024

DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-129-136
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-2-129-136*С.В. Папизж¹, В.М. Кенис^{2,3}, А.Н. Цыгин⁴, Э.К. Петросян⁵, С.В. Боченков¹,
А.Е. Лаврова⁶, Т.М. Первунина^{7,8}, Е.В. Ракицкая⁹, К.С. Куликова^{5,10,11}***ИТОГИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С Х-СЦЕПЛЕННЫМ
ДОМИНАНТНЫМ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИМ РАХИТОМ»
ОТ 22 ДЕКАБРЯ 2023 г., г. МОСКВА**

¹ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, ⁴ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва, ⁵Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, ⁶Институт педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, ⁷Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, ⁸Медицинский институт ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, ⁹ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Хабаровск, ¹⁰ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, г. Москва, ¹¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, РФ



Цит.: С.В. Папизж, В.М. Кенис, А.Н. Цыгин, Э.К. Петросян, С.В. Боченков, А.Е. Лаврова, Т.М. Первунина, Е.В. Ракицкая, К.С. Куликова. Итоги совета экспертов «Современные подходы к диагностике и лечению детей с Х-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом» от 22 декабря 2023 г., г. Москва. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (2): 129–136. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-129-136.

*S.V. Papizh¹, V.M. Kenis^{2,3}, A.N. Tsygin⁴, E.K. Petrosyan⁵, S.V. Bochenkov¹,
A.E. Lavrova⁶, T.M. Pervunina^{7,8}, E.V. Rakitskaya⁹, K.S. Kulikova^{5,10,11}***RESOLUTION BY THE EXPERT COUNCIL: «MODERN APPROACHES
TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN
WITH X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS»
DATED DEC. 22, 2023. MOSCOW, RUSSIA**

¹Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yuri Veltishev with the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, ²G.I. Turner Research Institute of Pediatric Orthopaedics, Pushkin, Pushkinsky District, Saint Petersburg, ³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, ⁴National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, ⁵Russian Children's Clinical Hospital with the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, ⁶School of Pediatrics with the University Clinic of the Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, ⁷Institute of Perinatology and Pediatrics with the V.A. Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, ⁸School of Medicine with the Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, ⁹Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Khabarovsk Krai, ¹⁰Endocrinology Research Centre of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, ¹¹Academician N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics (RCMG) of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia

Контактная информация:

Куликова Кристина Сергеевна – к.м.н.,
врач-детский эндокринолог
Тел.: +7 (925) 342-84-97
E-mail: kristinakulikova87@gmail.com
Статья поступила 29.02.24
Принята к печати 29.03.24

Contact details:

Kulikova Kristina Sergeevna – Candidate
of Medical Sciences, Pediatric Endocrinologist
Phone: +7 (925) 342-84-97
E-mail: kristinakulikova87@gmail.com
Received on Feb. 29, 2024
Submitted for publication on Mar. 29, 2024

For citation: S.V. Papizh, V.M. Kenis, A.N. Tsygin, E.K. Petrosyan, S.V. Bochenkov, A.E. Lavrova, T.M. Pervunina, E.V. Rakitskaya, K.S. Kulikova. Resolution by the Expert Council: "Modern approaches to the diagnosis and treatment of children with X-linked hypophosphatemic rickets," dated Dec. 22, 2023. Moscow, Russia. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2024; 103 (2): 129–136. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-129-136.*

Цель Совета экспертов – обсуждение современных подходов к диагностике и лечению детей с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом (Х-ГФР), включая применение патогенетической терапии бурсосумабом.

Задачи:

1. Разработать оптимальный подход к диагностике Х-ГФР на основе современных международных рекомендаций по ведению данной группы пациентов;

2. Определить оптимальные критерии выбора патогенетической терапии бурсосумабом у пациентов с установленным диагнозом Х-ГФР;

3. Разработать алгоритм оценки эффективности проводимой патогенетической терапии бурсосумабом у пациентов с Х-ГФР.

22 декабря 2023 г. состоялось заседание Совета Экспертов, посвященное вопросам диагностики и лечения пациентов с Х-ГФР в России.

Гипофосфатемический рахит (ГФР), ранее известный как фосфат-диабет или витамин-D-резистентный рахит, – это генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушением минерализации костной ткани и другими полиорганными осложнениями вследствие повышенного выведения фосфора с мочой [1–3].

Наиболее распространенной наследственной формой ГФР является X-сцепленный доминантный ГФР (Х-ГФР), ассоциированный с мутациями в гене *PHEX*. Дефекты гена *PHEX* являются причиной гиперпродукции фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) в организме, который в свою очередь нарушает процесс реабсорбции фосфатов в почечных канальцах и снижает синтез кальцитриола, в совокупности эти процессы приводят к развитию гиперфосфатурии и гипофосфатемии. Х-ГФР – это хроническое прогрессирующее мультисистемное заболевание, для которого характерна ранняя манифестация (в возрасте 1–2 лет). Наиболее яркими клиническими проявлениями Х-ГФР являются рахитические деформации скелета, задержка роста после 1 года, нарушение походки, мышечная гипотония, боли в суставах и костях, зубочелюстные абсцессы, во взрослом возрасте – низкорослость, хронический болевой синдром, псевдопереломы, тугоподвижность суставов и др. [1–3].

Распространенность Х-ГФР, по данным европейских авторов, оценивается как 1:20 000 [2–5]. Оценка предварительного расчета на основе этих и демографических данных показывает,

что ежегодно в России рождаются около 60 детей с Х-ГФР, а всего в стране данное заболевание имеют около 6000–7000 человек [6].

Вследствие схожести клинической картины различных форм рахита, а также низкой осведомленности врачей о Х-ГФР, в большинстве случаев верный диагноз устанавливается поздно [3], что является основной причиной развития тяжелых осложнений – выраженных деформаций нижних конечностей и низкорослости. Для предупреждения инвалидизации пациента с Х-ГФР ключевое значение имеют ранняя постановка диагноза и выбор адекватной тактики лечения.

Диагностика

На основании международных клинических рекомендаций следует придерживаться следующего алгоритма обследования пациента с подозрением на Х-ГФР [3]:

- подробное клиническое обследование, включая подтверждение признаков рахита (а именно: рахитические деформации скелета), задержки роста, признаков поражения зубов, а также признаков краниосиностоза и/или повышенного внутричерепного давления;

- рентгенологическая оценка для диагностики и определения тяжести рахита и остеопороза;

- биохимические анализы, включая уровень фосфора в сыворотке крови, кальция, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона, 25(ОН) витамина D и креатинина, а также уровня кальция, фосфора и креатинина в моче (разовая порция) для расчета соотношения максимальной реабсорбции фосфата в почечных канальцах относительно скорости клубочковой фильтрации (мКРФ/СКФ) и соотношения кальция/креатинина в моче [3]. Важно отметить, что концентрация фосфора в крови зависит от возраста и пола (табл. 1). Однако лаборатории не всегда используют возрастные референсные интервалы фосфора, что может способствовать поздней или неправильной постановке диагноза [7]. В рамках дифференциальной диагностики рекомендовано исключить неселективную потерю фосфатов почечными канальцами (предполагающую наличие синдрома Фанкони) путем анализа отклонений от нормы уровней бикарбоната, аминокислот, глюкозы и/или потери мочевой кислоты в моче, а также низкомолекулярной протеинурии. Для синдрома Фанкони характерно сочетание гипофосфатемии с метаболическим ацидозом, гипокалиемией, полиурией, рахитом и задержкой физического развития. Алиментарный рахит и Х-ГФР иногда

Таблица 1

Референсные интервалы фосфора крови у здоровых детей в зависимости от пола и возраста*
(адаптировано из Adeli K. et al. [20] для Roche Modular P)

Возраст	Референсные интервалы для девочек, ммоль/л	Референсные интервалы для мальчиков, ммоль/л
0–15 дней	1,82–3,45	1,82–3,45
15 дней–1 год	1,55–2,76	1,55–2,76
1–5 лет	1,39–2,21	1,39–2,21
5–13 лет	1,33–1,94	1,33–1,94
13–16 лет	1,02–1,81	1,14–2,01
16–19 лет	0,95–1,63	0,95–1,63

*В зависимости от набора реагентов, референсные значения могут отличаться.

сопутствуют друг другу, поэтому у пациентов, у которых изначально имелось подозрение на рахит, вызванный дефицитом витамина D или кальция, следует рассматривать вероятность Х-ГФР, если после применения соответствующей терапии не наблюдается улучшения [3].

Клинический диагноз Х-ГФР рекомендуется подтвердить при помощи молекулярно-генетического исследования гена *PHEX*. Исследование может быть проведено с использованием секвенирования по Сэнгеру или таргетного высокопроизводительного секвенирования (ВПС). Следует помнить, что при секвенировании по Сэнгеру и ВПС не могут быть детектированы протяженные гетерозиготные делеции и дубликации, поэтому для поиска таких изменений показано проведение анализа гена *PHEX* с использованием мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) или хромосомного микроматричного анализа (ХМА) экзонного уровня. При подозрении на интронные мутации может быть проведено полногеномное секвенирование [8]. К редким причинам Х-ГФР относятся постзиготные мутации в гене *PHEX*, которые могут быть детектированы с помощью ВПС с большой глубиной покрытия. Если не было обнаружено патогенных вариантов в гене *PHEX*, рекомендуется рассмотреть другие причины наследственной или приобретенной гипофосфатемии [3] (табл. 2).

Терапия

В настоящее время для лечения пациентов с Х-ГФР применяются несколько схем: 1) традиционная: пероральные препараты неорганических фосфатов (20–60 мг/кг/сут) в сочетании с активными метаболитами витамина D (альфа-кальцитриол 1 мкг/сут или кальцитриол 0,5 мкг/сут); 2) патогенетическая терапия: препарат на основе моноклональных антител к ФРФ23 [3].

Препарат Буросуаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело класса IgG₁, которое связывается с рецепторами к ФРФ23 и ингибирует его избыточную активность, в результате чего обмен фосфора в организме восстанавливается [3, 9]. В насто-

ящее время препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

Буросуаб имеет регистрационное удостоверение в следующих странах: а) в Европейском Союзе (European Medicines Agency, ЕМА) для лечения Х-ГФР у детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет с рентгенологическими признаками заболевания костей, а также у взрослых; для лечения ФРФ23-связанной гипофосфатемии при опухоль-индуцированной остеомаляции (ОИО), связанной с фосфатурическими мезенхимальными опухолями, которые не могут быть хирургически удалены или локализованы у детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет и у взрослых [10]; б) в Соединенных Штатах Америки (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для лечения Х-ГФР у взрослых и детей в возрасте от 6 месяцев и старше; для лечения ФРФ23-связанной гипофосфатемии при ОИО, связанной с фосфатурическими мезенхимальными опухолями, которые не могут быть хирургически удалены или локализованы у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше [11]; в) в Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) при всех ФРФ23-связанных гипофосфатемических рахитах/остеомаляции [12].

Учитывая, что буросуаб в настоящее время не зарегистрирован на территории Российской Федерации, его назначение пациентам с Х-ГФР осуществляется консилиумом врачей федеральных центров в соответствии с европейской инструкцией: рекомендованная стартовая доза у детей от 1 года и подростков до 17 лет составляет 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в 14 дней, при необходимости коррекции дозы используется расчет с шагом $\pm 0,4$ мг/кг до максимальной дозы 2 мг/кг (но не более 90 мг); в возрасте старше 18 лет у пациентов с Х-ГФР рекомендованный расчет дозы составляет 1 мг/кг (но не более 90 мг) с интервалом введения 1 раз в 28 дней [10]. В процессе обсуждения было подчеркнуто, что обеспечение пациентов детского возраста с Х-ГФР препаратом буросуаб осуществляется за счет средств Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редки-

Таблица 2

Дифференциальная диагностика гипофосфатемии (адаптировано из Florenzano P. et al. [21])

Показатели	Фосфор, кровь	Са, кровь	Са, моча	ПТГ, кровь	25(OH)D, кровь	1,25(OH)2D, кровь	мКРФ/СКФ	ФРФ23*, кровь	СКФ
Алиментарные									
Дефицит фосфора или мальабсорбция	↓	↓, N	↑, N	N	N	↑, N	↑	↓, N	N
Дефицит витамина D	↓	↓, N	↓, N	↑	↓	↓, N	↓, N	↓	N
Эндокринные									
Первичный гиперпаратиреоз	↓	↑	↑, N	↑, N	N	↑	↓	↑	N/↓
Нефрогенные									
Синдром Фанкони, цистиноз, болезнь Дента и др.	↓	N	↑, N	N	N	N	↓	↓, N	↓↓↓
Другие приобретенные заболевания									
Опухоль-индуцированная остеомалация	↓	N	↓, N	↑, N	N	↓, N	↓	↑, N	N
Гипофосфатемический рахит									
ФРФ-23-опосредованный									
Мутации в генах: <i>PHEX</i> , <i>DMP1</i> , <i>FGF23</i> , <i>GNAS</i> , <i>HRAS</i> , <i>FGFR1</i> и др.	↓	N	↓, N	↑, N	N	↓, N	↓	↑	N
ФРФ23-независимый									
ГФР с гиперкальциурией (мутации в гене <i>SLC34A3</i>)	↓	↑, N	↑	↓, N	N	↑	↓	↓, N	N

N – нормальный; ↑ – повышенный; ↑↑↑ – очень высокий; ↓ – низкий.

*Исследование ФРФ23 выполняется, если доступно. ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23; ГФР – гипофосфатемический рахит; Са – кальций; ПТГ – паратгормон; 25(OH)D – 25-гидроксикальциферол; 1,25(OH)2D – 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол); мКРФ/СКФ – отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ми (орфанными) заболеваниями «Круг Добра» согласно утвержденным Экспертным Советом Фонда критериям [13]:

Дети от 0–6 мес. до 18 лет с генетически подтвержденным диагнозом X-ГФР (т.е. с наличием мутации в гене *PHEX*) и с наличием одного или нескольких из следующих критериев [13]:

- 1) выраженные рахитические изменения костной ткани (индекс тяжести рахита RSS $\geq 1,5$ баллов);
- 2) непереносимость терапии препаратами фосфора или невозможность увеличения дозы препаратов фосфора;
- 3) наличие гиперкальциурии, нефрокальциноза;
- 4) выраженный болевой синдром или мышечная гипотония.

Советом Экспертов были предложены варианты использования шкал ВАШ (Визуально-Аналоговая Шкала) и WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) с целью объективизации оценки боли у пациентов с X-ГФР.

По итогам обсуждения экспертами были сформированы следующие рекомендации по выбору одной из схем консервативного лечения пациентов с X-ГФР и предложены критерии оценки эффективности терапии буросуабаом:

1. Основываясь на доказательной базе, международной практике и опыте применения буросуаба в РФ, препарат может применяться в качестве терапии первой или второй (т.е.

после применения фосфатов) линии у пациентов с установленным диагнозом X-ГФР согласно инструкции по медицинскому применению препарата. При назначении буросуаба в период ожидания поставки препарата показано применение традиционной терапии препаратами фосфорного буфера в расчетной дозе 20–60 мг/кг в сочетании с активными метаболитами витамина D;

2. Решение о назначении терапии буросуабаом после достижения пациентом конечного роста (закрытия зон роста) должно приниматься на основании оценки тяжести течения заболевания и риска развития осложнений или наличия у пациента уже имеющихся осложнений заболевания/ранее проводимого лечения;

3. Поддержание непрерывности лечения играет ключевую роль в достижении оптимальных результатов терапии и улучшении качества жизни пациентов с X-ГФР. С учетом текущих особенностей обеспечения буросуабаом пациентов детского возраста с X-ГФР в РФ в настоящее время требуется осуществлять расчет потребности в препарате на длительный период времени (до 12 месяцев). Таким образом, при оформлении врачебного консилиума для первичного пациента необходимо учитывать, что в первый год терапии буросуабаом доза может быть увеличена до 1,6 мг/кг, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания;

4. Для оптимизации расчета годовой потребности флаконов буросуаба и с целью

Таблица 3

Расчет потребности бурсумаба на 12 месяцев в зависимости от веса первичного пациента*

Вес, кг	Дозировка, мг/кг				Флаконы на год с учетом коррекции		
	0,8	1,2	1,6	2	флаконы 10 мг/мл	флаконы 20 мг/мл	флаконы 30 мг/мл
	доза, мг на одно введение с округлением до ближайших 10 мг [10]						
До 12	10	10	20	20	2	25	0
13–15	10	20	20	30	2	25	0
16–17	10	20	30	30	25	25	0
18	10	20	30	40	2	2	23
19–20	20	20	30	40	0	4	23
21	20	30	30	40	0	2	25
22	20	30	40	40	0	52	0
23–27	20	30	40	50	0	52	0
28	20	30	40	60	0	52	0
29	20	30	50	60	0	25	25
30–31	20	40	50	60	0	29	23
32	30	40	50	60	0	27	25
33–34	30	40	50	70	0	27	25
35–37	30	40	60	70	0	4	48
38–40	30	50	60	80	0	2	50
41–42	30	50	70	80	0	48	27
43	30	50	70	90	0	48	27
44–45	40	50	70	90	0	52	25
46	40	60	70	90	0	50	27
47–53	40	60	80	90	0	27	50
54	40	60	90	90	0	4	73
55–56	40	70	90	90	0	8	71
57–62	50	70	90	90	0	6	73
63–68	50	80	90	90	0	4	75
69–70	60	80	90	90	0	2	77
71–81	60	90	90	90	0	0	79
82–93	70	90	90	90	0	4	77
94–106	80	90	90	90	0	2	79
Выше 107	90	90	90	90	0	0	81

*Данный расчет применим только для пациентов с Х-ГФР, которым впервые назначается терапия препаратом бурсумаб со стартовой дозировки (поддерживающая доза которых еще не определена) с целью прогнозирования потребности во флаконах на 12 месяцев и для предотвращения перерывов в терапии.

предотвращения перерывов в терапии предлагаем для пациентов, которым впервые назначается терапия бурсумабом, использовать следующую схему расчета дозы препарата на 12 месяцев, с учетом возможного увеличения дозы для достижения нормофосфатемии (в соответствии с инструкцией по применению) и с учетом предполагаемого увеличения веса пациента: стартовая доза 0,8 мг/кг 1 раз в 14 дней, со 2-го месяца терапии доза может быть увеличена до 1,2 мг/кг, с 3-го месяца – до 1,6 мг/кг [10] (табл. 3). Если имеется избыток препарата, возможна его переадресация регламентированным порядком для другого пациента. Вместе с этим в каждом случае врач вправе самостоятельно принимать решение по расчету дозы препарата, исходя из клинической ситуации и собственного опыта, ориентируясь на инструкцию по применению препарата;

5. При наблюдении пациентов с Х-ГФР для оценки их состояния было предложено оценивать адаптированные из международных

рекомендаций [3] показатели, приведенные в табл. 4;

6. На основании международного и локального опыта применения бурсумаба у пациентов с Х-ГФР для оценки эффективности терапии рекомендовано использовать набор клинико-лабораторных и рентгенологических данных, а также их значения, определяющие эффективность проводимой терапии [14] (табл. 5);

7. При коррекции дозы бурсумаба рекомендуется стремиться к достижению нижней границы нормы уровня фосфора в крови с учетом пола и возраста пациента [10];

8. При недостижении пациентом на максимальной расчетной дозе бурсумаба 2 мг/кг (но не более 90 мг) нижней границы нормы фосфора крови для конкретного пола и возраста вывод об эффективности лечения необходимо делать на основании совокупности следующих данных: улучшение общего состояния пациента (увеличение физической активности, снижение выраженности боли), повышение уровня фосфо-

Таблица 4

Сводные данные, используемые для оценки состояния пациентов детского возраста с Х-ГФР, получающих терапию бурсумабом (адаптировано из Haffner D. et al. [3])

Обследование	0–18 лет
Частота визитов пациента к специалисту по месту жительства	1–2 раза в месяц (до достижения оптимальной дозы препарата), далее 1 раз в 1–2 месяца
Рост	До достижения конечного роста: 1 раз в 6 месяцев (но не реже 1 раза в 12 мес.)
Вес	1 раз в 3–6 месяцев
Окружность головы и форма черепа	1 раз в 12 месяцев (0–5 лет)
Оценка тяжести рахита по шкале RSS	Не реже 1 раз в 12 месяцев (при открытых зонах роста)
Уровень фосфора в сыворотке крови (натошак), ммоль/л	1 раз в 14–28 дней (в период подбора оптимальной дозы), далее 1 раз в 2–3 месяца или после коррекции дозы препарата
Активность ЩФ в сыворотке крови, Ед/л	1 раз в 3 месяца
Уровень ПТГ в сыворотке крови, пг/мл	1 раз в 3–6 месяцев
Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	1 раз в 3–6 месяцев
Уровень общего кальция в сыворотке крови, ммоль/л	1 раз в 3–6 месяцев
Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови	1 раз в 6–12 месяцев
Максимум канальцевой реабсорбции фосфатов к СКФ (мКРФ/СКФ или TmP/GFR)	1 раз в 3–6 месяцев
Соотношение кальций/креатинин в разовой порции мочи	1 раз в 3–6 месяцев
Скелетно-мышечная функция, 6MWT	1 раз в 12 месяцев (после 5 лет)
Ортопедическое обследование	1 раз в год при наличии значительной деформации ног
Контроль в федеральном центре	1 раз в 12 месяцев

RSS – Rickets Severity Score – шкала оценки тяжести рахита; ЩФ – щелочная фосфатаза; ПТГ – паратгормон; 25(ОН)D – 25-гидроксикальциферол; мКРФ/СКФ – отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации; 6MWT – тест 6-минутной ходьбы.

ра в сыворотке крови в сравнении с исходным значением, снижение или нормализация уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови, снижение выраженности рахитических изменений при оценке с использованием Шкалы тяжести рахита (Rickets Severity Score, RSS) [14] (табл. 5);

9. Наряду с уровнем фосфора крови одним из важнейших критериев, на основании которого возможно сделать вывод об эффективности лечения, является оценка рентгенологических проявлений рахита с использованием Шкалы тяжести рахита (Rickets Severity Score, RSS) в период роста пациента (до закрытия зон роста), в связи с чем требуется проведение обучения данной методике и ее широкое внедрение в практику детских врачей [15–17];

10. Учитывая важность получения экспертной оценки состояния пациента, течения заболевания, оценки эффективности и безопасности проводимой терапии, рекомендовано не реже, чем 1 раз в 12 месяцев проводить обследование пациентов с Х-ГФР в федеральных медицинских учреждениях, обладающих большим опытом ведения данной группы пациентов.

Заключение

Эксперты сделали вывод о необходимости проведения системного образования врачей,

принимающих участие в наблюдении пациентов с Х-ГФР, а именно проведение Школ по повышению осведомленности о заболевании и информировать лечащих врачей о подходах к мониторингу эффективности проводимой терапии, в т.ч. при помощи Шкалы тяжести рахита (Rickets Severity Score, RSS) [15–17].

Учитывая мультидисциплинарный подход в ведении пациентов с Х-ГФР, международный опыт и появившуюся возможность применения патогенетической терапии в РФ [2, 3, 14, 18, 19], эксперты рекомендовали выработать единый алгоритм диагностики и лечения пациентов с Х-ГФР в виде создания национальных клинических рекомендаций/руководства по ведению пациентов с Х-ГФР.

С целью оценки распространенности заболевания, создания полного портрета пациента с данной патологией и дальнейшего мониторинга эффективности и безопасности различных схем терапии, а также для оценки социально-экономических затрат, требуется создание национального реестра пациентов с Х-ГФР.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Таблица 5

Критерии оценки эффективности патогенетической терапии бурсумабом при Х-ГФР

Параметры	Критерий эффективности	Частота оценки	Комментарий
Фосфор в сыворотке крови натошак, ммоль/л	Достижение нижней границы нормы для возраста [10] При недостижении на дозе бурсумаба 2 мг/кг (но не более 90 мг) критерием эффективности будет повышение уровня фосфора на 30% от исходного значения [14]	1 раз в 3 мес.	При инициации терапии или коррекции дозы препарата следовать частоте оценки фосфора в сыворотке крови согласно инструкции по применению препарата
Уровень ЩФ натошак, Ед/л	В пределах референсных значений	1 раз в 3 мес.	
Максимум канальцевой реабсорбции фосфатов к СКФ (мКРФ/СКФ или TmP/GFR)	>0,84 ммоль/л [14]	1 раз в 3–6 мес.	Оценить критерий до инициации терапии бурсумабом В случае, если пациенту были назначены препараты фосфора, оценить мКРФ/СКФ через 7 дней после их отмены и до инициации терапии бурсумабом
Скорость роста, см/год	Увеличение в сравнении с предыдущим значением	1 раз в 12 мес.	
Оценка тяжести рахита по шкале RSS	Снижение показателя на 1 балл	1 раз в 12 мес.	Необходимо проводить сравнение с показателем RSS на момент старта терапии бурсумабом или с предыдущим значением

RSS – Rickets Severity Score – шкала оценки тяжести рахита; ЩФ – щелочная фосфатаза; мКРФ/СКФ – отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.










Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: *Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Papizh S.V.  0000-0001-6459-2795
 Kenis V.M.  0000-0002-7651-8485
 Tsygin A.N.  0000-0001-6301-9313
 Petrosyan E.K.  0000-0002-5160-4512
 Bochenkov S.V.  0000-0002-7291-5459
 Lavrova A.E.  0000-0002-0447-214X
 Pervunina T.M.  0000-0002-7514-2260
 Rakitskaya E.V.  0000-0001-9750-2610
 Kulikova K.S.  0000-0002-0434-9088

Список литературы

1. Ackah SA, Imel EA. Approach to Hypophosphatemic Rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022 Dec 17; 108 (1): 209–220. DOI: 10.1210/clinem/dgac488.
2. Ariceta Iraola G, Beck-Nielsen S, Boot A, et al. The International X-Linked Hypophosphatemia (XLH) Registry: first interim analysis of baseline demographic, genetic and clinical data. *BMC*, 2023 Sep. 27; 18 (1): 304. DOI: 10.1186/s13023-023-02882-4.
3. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nature Reviews Nephrology*. 2019; 15 (7): 435–455. DOI: 10.1038/s41581-019-0152-5.
4. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2012; 30: 1–9. DOI: 10.1007/s00774-011-0340-2.
5. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019; 14: 1–25. DOI: 10.1186/s13023-019-1014-8.
6. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/197667> (дата обращения 11.01.2024).
7. Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. X-linked hypophosphatemia: a new era in management. *Journal of the Endocrine Society*. 2020; 4 (12): bvaa151. DOI: 10.1210/jendso/bvaa151.
8. Диагностика и ведение X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита: учебно-методическое пособие. Куликова К.С., Тюльпаков А.Н., ред. М.: Триумф, 2023: 44. ISBN 978-5-94472-158-7. DOI: 10.29039/978-5-94472-158-7-10-2023.
9. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019; 393 (10189): 2416–2427. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3.
10. Crysvida European Medicines Agency, Summary of product characteristics. URL: <https://www.ema.europa>.

eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_en.pdf (дата обращения 15.11.2023).

11. US Food & Drug Administration. CRYSVITA (prescribing information). FDA.gov. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761068s005lbl.pdf (дата обращения 15.11.2023).

12. PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Crysvida. URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000235589.pdf> (дата обращения: 15.11.2023).

13. Сайт Фонда «Круг добра». URL: <https://фондкруг-добра.рф/перечни/> (дата обращения 11.01.2024).

14. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia in Belgium. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12: 641543. DOI: 10.3389/fendo.2021.641543.

15. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2000; 46 (3): 132–139. DOI: 10.1093/tropej/46.3.132.

16. RSS Training Tool: An educational tool for learning how to assess patients with X-linked hypophosphatemic (XLH) rickets using the Rickets Severity Score (RSS). URL: <https://www.rsstrainingtool.com/> (дата обращения 18.12.2023).

17. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: utility of the radiographic rickets severity score. *Bone*. 2019; 122: 76–81. DOI: 10.1016/j.bone.2019.02.010.

18. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocrine Journal*. 2015; 62 (9): 811–816. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0275.

19. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine Connections*. 2014; 3 (1): R13-R30. DOI: 10.1530/EC-13-0103.

20. Adeli K, Higgins V, Trajcevski K, White-Al Habeeb N. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: a CALIPER white paper. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2017; 54 (6): 358–413 DOI: 10.1080/10408363.2017.1379945.

21. Florenzano P, Cipriani C, Roszko KL, et al. Approach to patients with hypophosphatemia. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Feb; 8 (2): 163–174. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30426-7.



ПОДПИСКА

Оформить подписку на журнал:

НА НАШЕМ САЙТЕ
pediatriajournal.ru/sign



ЧЕРЕЗ АГЕНТСТВО ПОДПИСКИ
«Урал-Пресс»
ural-press.ru/catalog/97209/8954829

30 лет
со свежей прессой!

30 лет
доставки

