

Гіпофосфатемічний рахіт. Клінічні випадки



Є. В. Глоба¹, Н. Б. Зелінська¹, Т. М. Бегутова²,
Л. В. Іваненко³, І. О. Перетятко⁴

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² НДСЛ «Охматдит», Київ

³ Миколаївська обласна дитяча лікарня, Миколаїв

⁴ ТОВ «Смарт Медікал Центр», Київ

Фосфат-діабет, або спадковий гіпофосфатемічний рахіт (ГФР), — це рідкісне генетичне захворювання з мультисистемним ураженням, що виникає через порушення реабсорбції фосфату в ниркових канальцях унаслідок причин, пов'язаних або незалежних від фактора росту фібробластів-23 (FGF-23, fibroblast growth factor 23) [1, 2]. Гіпофосфатемічний рахіт може успадковуватися аутосомно-домінантно або аутосомно-рецесивно (таблиця) [2]. Існують декілька рідкісних форм ГФР (див. таблицю), але найпоширенішим вважають Х-зчеплений домінантний ГФР, що успадковується Х-зчеплено домінантно (80—90 % випадків ГФР) [3—6].

Гіпофосфатемічний рахіт є найпоширенішою причиною спадкової втрати фосфатів: частота — 3,9 випадку на 100 тис. дітей, народжених живими, поширеність — від 1,7 випадку на 100 тис. дітей до 4,8 випадку на 100 тис. осіб загальної популяції [7—9].

Для діагностики ГФР використовують клінічне, рентгенологічне, біохімічне та генетичне обстеження [8].

Основними клінічними симптомами у дітей з ГФР є порушення ходи, деформація нижніх кінцівок і низькорослість. Рахітичні деформації скелета зазвичай виявляються у віці 6 міс. На другому році життя

від початку активної ходьби у дітей спостерігаються варусні або вальгусні деформації нижніх кінцівок (часто у поєднанні з торсійним компонентом), які прогресують, розширення дистальних метафізів на рівні зап'ястя і щиколотки, потовщення кістково-хрящових з'єднань і затримка росту [10]. Більш значне порушення росту і деформація кінцівок (переважно нижніх) при відносно уповільненому рості тулуба призводять до диспропорційної низькорослості [11—14]. У пацієнтів може спостерігатися доліхоцефалія — аномальна форма черепа зі сплюсненням тім'яної частини, лобом, що виступає, і розширеними черепними швами як результат передчасного зрощення тім'яної і лобної кісток [15, 16]. У пацієнтів з ГФР можуть розвиватися зубні абсцеси як на молочних, так і на постійних зубах, а також спонтанні ендодонтичні інфекції на інтактних зубах [17—21], які можуть мати безсимптомний перебіг протягом місяців чи років або виявлятися зубними абсцесами з болем і набряком. Поширення на оточуючі анатомічні структури спричиняє щелепно-лицьовий целюліт. У дорослих пацієнтів типовими клінічними виявами вважають остеомаліцію, біль у кістках, зубні абсцеси та стеноз хребтового каналу [2].

Біохімічними ознаками Х-зчепленого домінантного ГФР є гіпофосфатемія, підвищення рівня лужної

Глоба Євгенія Вікторівна, к. мед. н., ст. наук. співр., пров. наук. співр. відділу дитячої ендокринології УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: ie.globova@i.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7885-8195>; Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., професор, ст. наук. співр., зав. відділу дитячої ендокринології УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>; Бегутова Тетяна Миколаївна, дитячий ендокринолог НДСЛ «Охматдит» МОЗ України; Іваненко Людмила Володимирівна, зав. відділення ендокринології Миколаївської обласної дитячої лікарні; Перетятко Ірина Олександрівна, лікар-інтерн, Товариство з обмеженою відповідальністю «Смарт Медікал Центр». м. Київ, вул. Джона Маккейна, 7-Б.

Клініко-генетичні форми гіпофосфатемічного рахіту [2, зі змінами]

FGF-23-залежні форми ГФР (підвищений рівень FGF-23)				
Клінічна форма	Ген	Що пошкоджується	Тип успадкування	Клінічні характеристики
Х-зчеплений домінантний	<i>PHEX</i>	Фосфатрегулювальна ендопептидаза	Х-зчеплений домінантний	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія, нормокальціємія, зниження ниркової реабсорбції фосфору
Аутосомно-домінантний	<i>FGF23</i>	Білок FGF23	АД	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія, нормокальціємія
Аутосомно-рецесивний 1-го типу	<i>DMP1</i>	Білок фосфопротейн-дентинного матриксу-1	АР	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія, нормокальціємія, остеомалія, остеосклероз
Аутосомно-рецесивний 2-го типу	<i>ENPP1</i>	Ектонуклеотид пірофосфатаза/Фосфодіестераза-1	АР	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія, нормокальціємія, кальцифікація артерій
ГФР з гіперпаратиреозом	9:13 збалансована транслокація (<i>KL</i> ген)	Білок α -klotho	Невідомий	Підвищення рівня α -klotho та FGF-23, а також активності b-глюкуронідази. Гіпофосфатемія, гіперкальціурія, гіперпаратиреоз, нефрокальциноз
Остеоглофонічна дисплазія	<i>FGFR 1</i>	Білок FGFR 1	АД	Черепно-лицьові дисморфії, краніостеноз, низькорослість
Синдром Мак-К'юна-Олбрайта	<i>GNAS</i>	Білок, що зв'язує нуклеотид гуаніну, α	Постзиготна соматична мутація	Фібозна дисплазія, пігментація шкіри «кава з молоком», передчасне статеве дозрівання
Синдром Рейна	<i>FAM20C</i>	Білок FAM20C	АР	Генералізований остеосклероз, черепно-лицьові дисморфії
Описмодисплазія	<i>INPPL1</i>	Інозитол полі фосфат фосфатазоподібний білок-1	АР	Черепно-лицьові дисморфії, короткі кінцівки, маленькі кисті та стопи, демінералізація кісток, що прогресує, затримка дозрівання кісток і гіпотонія
FGF-23-незалежні форми ГФР (рівень FGF-23 у нормі або знижений)				
Спадковий ГФР з гіперкальціурією	<i>SLC34A3</i>	Натрій-залежний фосфатний транспортний білок-2C	АР	Гіперкальціурія, гіпофосфатемія, нефрокальциноз
ГФР з нефролітіазом і остеопорозом 1-го типу; Дитяча гіперкальціємія 2-го типу; Ренотубулярний синдром Фанконі 2-го типу	<i>SLC34A1</i>	Натрій-залежний фосфатний транспортний білок-2A	АД, АР	Гіперкальціурія, гіпофосфатемія, нефрокальциноз, проксимальна тубулопатія, остеопороз
ГФР з нефролітіазом і остеопорозом 2-го типу	<i>SLC9A3R1</i>	Натрій-водневий антипортер-3 регулятор-1	АД	Гіперкальціурія, нефрокальциноз, остеопенія
Хвороба Дента 1-го типу	<i>CLCN5</i>	Білок потенціалзалежного хлоридного каналу-5	Х-зчеплений, рецесивний	Гіперкальціурія, гіпофосфатемія, нефрокальциноз, хронічна хвороба нирок, ниркова недостатність, що прогресує, протеїнурія, глюкозурія, гематурія
Хвороба Дента 2-го типу, синдром Лоу	<i>OCRL1</i>	Інозитол поліфосфат-5-фосфатаза	Х-зчеплений, рецесивний	Помірна розумова відсталість, ураження очей (катаракта), гіпофосфатемія, гіперкальціурія, нефрокальциноз, протеїнурія, аміноацидурія

Примітка. АД — аутосомно-домінантний; АР — аутосомно-рецесивний; α -klotho — білок, що має властивості гормонів, гідролаз, глікозидаз, впливає на синтез вітаміну D; FGFR 1-рецептор фактора росту фібробластів 1 — мембранний білок, рецептор із сімейства рецепторів фактора росту фібробластів.

фосфатази (ЛФ) та інтактного FGF-23 [2, 11, 22], нормальний або помірно підвищений вміст паратиреоїдного гормону (ПТГ) при нормокальціємії, а також знижений рівень 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25(OH)2D) — біологічно активного метаболіту вітаміну D [2]. У сечі спостерігається зниження співвідношення тубулярної максимальної реабсорбції фосфату (TmP) та швидкості клубочкової фільтрації (GFR) TmP/GFR [2].

Рентгенологічними виявами ГФР є рахітичні ураження кісток з чашоподібними і розширеними метафізами. На відміну від рахіту, який є вторинним щодо дефіциту вітаміну D або кальцію, при ГФР кортикальна кістка часто потовщена без ознак її резорбції. Ці аномалії переважно виникають у місцях активного росту кістки (дистальних відділах стегнової, великої гомілкової та променевої кісток) і зазвичай пошкоджують остеохондральні з'єднання, що призводить до розвитку рахітичних чоток і борозен Харрісона [23]. На відміну від дітей у дорослих рентгенографічні ознаки характеризуються псевдопереломами, раннім остеоартритом хребта, стегнових і колінних суглобів (остеофіти на краях суглобів або звуження суглобового хряща) та/або ентезопатіями [12, 21].

Генетичне тестування, доступне в генетичних центрах, виявляє мутації в гені *PHEX*, а також інших генах, пов'язаних з ГФР. Однак мутації не завжди мають чітку кореляцію генотипу з фенотипом [24].

Близько 80—90 % пацієнтів з клінічним діагнозом ГФР мають інактивувальну мутацію в гені *PHEX* (фосфатрегулювальному гені з гомологією до ендопептидази на X-хромосомі) [3—6], розташованому на короткому плечі хромосоми Хр22.1, який переважно експресується в остеобластах, остеоцитах і зубах (одонтобластах і цементобластах). Хибно-негативний результат генетичного тесту на *PHEX* можливий у разі соматичного мозаїцизму, великих делецій, інтронних мутацій та/або мутацій у місці сплайсингу [25, 26]. Мутація в гені *PHEX* однаково впливає на обидві статі щодо тяжкості захворювання в результаті довільної інактивації X-хромосоми у дівчат [27].

Значним проривом у лікуванні ГФР з мутацією в гені *PHEX* стало схвалення у 2018 р. Європейською агенцією з лікарських засобів (EMA) і Управлінням зі санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та лікарських препаратів США (FDA) використання бурсумабу для лікування дітей віком понад 1 рік і дорослих з ГФР з рентгенологічними ознаками захворювання кісток [28, 29]. Як початкова рекомендована доза препарату із розрахунку 0,4 мг/кг маси

тіла (EMA) і 0,8 мг/кг маси тіла (FDA) з уведенням кожних 2 тижні [30, 31]. Два відкритих неконтрольованих дослідження, які вивчали використання бурсумабу у 65 дітей віком від 1 до 12 років із тяжким ГФР, продемонстрували, що в короткостроковій перспективі (12—16 міс) бурсумаб спричиняв статистично значуще збільшення індексу TmP/GFR і, як наслідок, підвищення рівня фосфатів у сироватці крові до нижньої межі вікового діапазону зі збільшенням вмісту 1,25(OH)2D [30—32], значним поліпшенням фізичних здатностей та зменшенням болю і функціональної непрацездатності [24]. Однак бурсумаб не слід призначати, якщо рівень фосфору до початку лікування в межах вікового референсного діапазону або за наявності тяжкої ниркової недостатності через ризик розвитку гіперфосфатемії [24].

Традиційне лікування активними формами вітаміну D і фосфатами у пацієнтів з мутацією в гені *PHEX* зменшує біль, остеомаліцію та поліпшує здоров'я порожнини рота (зменшує ризик періодонтиту і абсцесів зубів), але не запобігає втраті слуху або ентезопатій та не зменшує ризику їх розвитку [24].

Одним із методів лікування низькорослості у пацієнтів з X-зчепленим домінантним ГФР з мутацією у гені *PHEX* може бути застосування рекомбінантного гормону росту людини (рГР), що у разі тривалості лікування до 3 років пов'язане із суттєвим збільшенням зросту. Відзначено, що діти препубертатного віку реагували на рГР краще, ніж діти пубертатного віку [33]. Окрім того, введення рГР супроводжувалося тимчасовим підвищенням рівня фосфору і ПТГ у сироватці крові. У 3-річному рандомізованому контрольованому дослідженні за участю дітей з ГФР виявлено значне поліпшення темпів росту порівняно з контрольною групою без посилення диспропорційності тіла [34]. Однак результати тривалих спостережень щодо остаточного зросту дорослих пацієнтів суперечливі [35].

Інші форми ГФР, наведені в табл. 1, трапляються значно рідше і мають різні клінічні та лабораторні характеристики. Так, спадковий ГФР з гіперкальціурією, зумовлений мутацією у гені *SLC34A3*, який кодує натрій-залежний транспортер неорганічного фосфату (sodium-dependent inorganic phosphate, NaPi-lic), що локалізується на апікальній поверхні проксимального відділу нефрону і відповідальний за реабсорбцію фосфору [36]. Патогенетичною основою захворювання є порушення реабсорбції фосфатів у проксимальному каналці з розвитком гіпофосфатемії, яка через стимулювальний вплив на

1 α -гідроксилазу призводить до підвищеного синтезу біологічно активного 1,25(OH) $_2$ D. Результатом є збільшення кишкової абсорбції кальцію і зниження рівня ПТГ. Збільшення екскреції кальцію із сечею внаслідок зниженої ПТГ-залежної реабсорбції кальцію в дистальному відділі нефрону зумовлює розвиток нефрокальцинозу та уролітіазу [36, 37].

Клінічна картина ГФР з мутацією *SLC34A3* характеризується різним ступенем кісткових деформацій (від повної їх відсутності до тяжких), низькорослістю, остеопорозом, болем у кістках та м'язах, іноді — переломами кінцівок, зрідка — епізодами ниркової кольки [38].

Спільними лабораторними ознаками ГФР з мутацією в генах *SLC34A3* та *PHEX* є гіпофосфатемія, гіперфосфатурія та нормокальціємія, але на відміну від мутації в гені *PHEX* у пацієнтів з мутацією в гені *SLC34A3* спостерігається підвищення сироваткового рівня 1,25(OH) $_2$ D у поєднанні з гіперкальціурією та нормальним чи низьким вмістом FGF-23 [2, 39].

Лікування ГФР з мутацією в гені *SLC34A3* також спрямовано на корекцію рівня фосфору в крові та кальцію в сечі, а також на нормалізацію мінеральної щільності кісток [11]. З цією метою використовують фосфорні добавки (на відміну від ГФР з мутацією в гені *PHEX*), а лікування активними формами вітаміну D не показано [2].

Проведення молекулярно-генетичної діагностики ГФР у ранньому віці має важливе значення, оскільки дає змогу своєчасно правильно визначити генетичну природу захворювання, що неможливо зробити лише на підставі клініко-лабораторних даних, і, відповідно, вчасно розпочати патогенетичне консервативне лікування, яке може поліпшити структуру кісткової тканини та дефінітивний зріст, а також зменшити потребу у коригувальних операціях [40—42].

Значна гетерогенність клінічної картини ГФР потребує залучення мультидисциплінарної команди фахівців до ведення таких хворих (ендокринологів, ортопедів, стоматологів, неврологів, генетиків тощо), тому єдині підходи до надання допомоги таким пацієнтам сприяють досягненню оптимальної компенсації захворювання і, відповідно, поліпшенню якості їх життя.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 1

Дівчинка зі скаргами на викривлення нижніх кінцівок після початку ходіння (з 1 року 2 міс). Сімейний анамнез обтяжений: у батька діагностовано фосфатдіабет у віці 3 років. Такий самий діагноз установлено у бабусі та прадідуса по лінії батька.

У віці 2 років 5 міс дівчинка перебувала на стаціонарному лікуванні за місцем проживання, де діагностовано X-зчеплену скелетну гіпофосфатемію. Отримувала курси препаратів кальцію та вітаміну D без суттєвого поліпшення деформації нижніх кінцівок, що прогресувала.

Під час обстеження у віці 12 років 10 міс виявлено знижений рівень фосфору до 0,8 ммоль/л (норма — 1,29—2,26 ммоль/л), кальцію загального — до 2 ммоль/л (норма — 2,18—2,60 ммоль/л), кальцію іонізованого — до 0,93 ммоль/л (норма — 1,1—1,4 ммоль/л) та збільшений вміст ПТГ — 108 нг/мл (норма — 15—65 нг/мл), рН крові — у межах норми. За місцем проживання рекомендовано прийом альфакальцидолу в дозі 0,75 мкг/добу.

У віці 13 років 5 міс результати лабораторного дослідження: в крові ПТГ, 25-гідроксивітамін D (25(OH)D), кальцій, хлор — у нормі, в добовій сечі екскреція кальцію та фосфору — в межах норми.

За даними рентгенографії нижніх кінцівок виявлено виразну варусну деформацію гомілок (рис. 1A, 1B).

У віці 14 років 5 міс перебувала на стаціонарному лікуванні в ортопедичному відділенні приватної клініки. Проведено черезкістковий остеозинтез (ЧКО) лівої стегнової кістки з кортикотомією середньої третини та нижньої третини, кортикотомією малогомілкової кістки у середній третині.

У віці 14 років 8 міс результати лабораторного дослідження: ПТГ і кальцій — у нормі, підвищення вмісту в крові ЛФ до 566 Од/л (норма — 98—279 Од/л), зниження рівня фосфору до 0,95 ммоль/л (норма — 1,29—2,26 ммоль/л), підвищення екскреції кальцію у добовій сечі до 7,7 ммоль/добу (норма — 2,5—7,5 ммоль/добу).

У віці 14 років 9 міс дитина повторно перебувала на лікуванні в ортопедичному відділенні приватної клініки. Виконано ЧКО правої стегнової кістки з використанням апарата зовнішньої фіксації (АЗФ, апарат Ілізарова) з кортикотомією в середній третині, резекцію 2 мм малогомілкової кістки з фіксацією 3-міліметровою спицею, ЧКО правої великогомілкової кістки з АЗФ з кортикотомією у верхній і нижній третині та демонтаж АЗФ з лівої нижньої кінцівки (рис. 1Б, 1Г). Після лікування дитина виписана на подальше амбулаторне спостереження.

Пацієнтці розпочато терапію холекальциферолом у дозі 2000 МО/добу та осейн-гідроксипатитним комплексом по 2 таблетки на добу. У віці 15 років 2 міс на тлі такого лікування контрольне лабораторне обстеження показало нормальні показники в крові

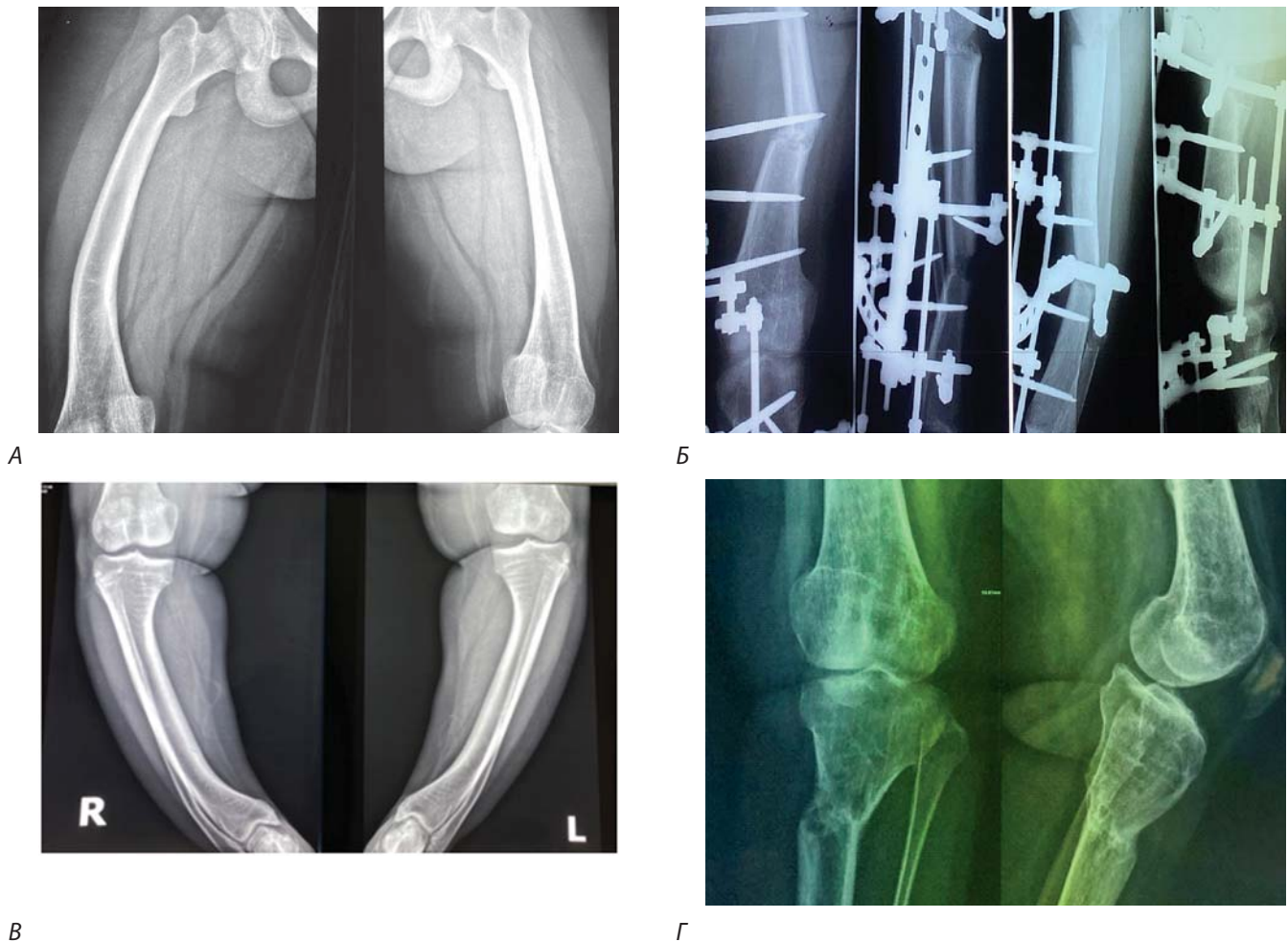


Рис. 1. Рентгенограми нижніх кінцівок пацієнтки № 1: А, В — 13 років 5 міс; Б — 14 років 9 міс; Г — 14 років 11 міс

ПТГ, кальцію, ЛФ, сечовини, кальцію в добовій сечі; рівень 25(ОН)D — 96 нмоль/л (норма > 75 нмоль/л).

У віці 16 років пацієнтці з приводу перелому і викривлення нижніх кінцівок, що прогресувало, повторно встановлено АЗФ. Через 5 міс показники в крові кальцію, ЛФ і ПТГ залишалися в межах норми, але рівень фосфору в крові знизився до 0,73 ммоль/л (норма — 1,29—2,26 ммоль/л), кальцію в добовій сечі — до 1,6 ммоль/добу (норма — 2,5—7,5 ммоль/добу).

Вперше дитина оглянута ендокринологом лише у віці 16 років 6 міс у поліклініці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (Центр). На момент огляду пацієнтка отримувала терапію холекальциферолом у дозі 2000 МО/добу і курсами — осейн-гідроксипатитний комплекс. При огляді зріст дівчини 147,5 см (–2,2 SD), маса тіла — 65,7 кг, індекс маси тіла (ІМТ) — 31 кг/м²

(> 97-го перцентилля). Статевий розвиток відповідав 5-й стадії за Таннером. Лабораторне обстеження показало нормальний вміст у крові тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ4), 25(ОН)D, кальцію, інших біохімічних показників за винятком ЛФ — до 395 Од/л (норма — 64—306 Од/л), помірно підвищений рівень ПТГ — 92,5 пг/мл (норма — 18,5—88,0 пг/мл).

Таким чином, на підставі анамнестичних, клініко-лабораторних і рентгенологічних даних у дитини з ГФР діагностовано субнанізм генетичного генезу та екзогенне ожиріння. Змінено терапію: призначено комбінований препарат фосфатів (КПФ), до складу якого входять дигідрофосфат калію 602 мг і дигідрат моногідрофосфат натрію 360 мг, по 8 таблеток на добу з подальшим збільшенням дози до 10 таблеток на добу, а також кальцитріол у дозі 0,5 мкг через день протягом місяця, надалі — щоденно по 0,5 мкг/добу. На тлі такої терапії відбулося суттєве підвищення рівня

в крові фосфору до 0,87 ммоль/л (норма — 0,93—1,64 ммоль/л) і нормалізація вмісту ПТГ та 25(OH)D.

Однак, незважаючи на активну терапію, не вдалось досягти стало нормального вмісту в крові фосфору, показники якого варіювали від 0,73 до 0,87 ммоль/л.

Генетичне дослідження за допомогою таргетного секвенування наступного покоління (tNGS) панелі скелетних дисплазій виявило патогенну гетерозиготну мутацію в гені *PHEX* с.1970A>G (p.Tyr657Cys).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 2

Чоловік, 40 років, звернувся до ендокринолога Центру зі скаргами на викривлення нижніх кінцівок.

При об'єктивному обстеженні: зріст — 145,4 см (-4,2 SD), маса тіла — 76 кг, ІМТ — 36 кг/м², що відповідає ожирінню II ступеня.

З анамнезу відомо, що з 3-річного віку розпочалося викривлення нижніх кінцівок, також з дитинства турбують зубні абсцеси та періодонтити, які рецидивують. У віці 9 років проведена перша корективна операція, спрямована на вирівнювання викривлених нижніх кінцівок. Двічі (в 12 та 13 років) з цією метою встановлювали апарат Ілізарова. Оскільки викривлення нижніх кінцівок прогресувало, пацієнту у віці 16 років запропонували чергову операцію, від якої він відмовився і надалі отримував періодичне лікування препаратами кальцію.

За даними сімейного анамнезу, матір і дідусь по материнській лінії хворіють на фосфат-діабет (рис. 2). У дитини пацієнта також діагностовано ГФР (пацієнтка № 1).

На момент звернення до Центру загальний стан пацієнта середньої тяжкості, з огляду на значну патологічну деформацію нижніх кінцівок, що обмежує вільне пересування. Фізикальний огляд виявив виразний нанізм, деформацію та контрактури нижніх кінцівок (рис. 3А, Б). На тлі терапії холекальциферолом у дозі 2000 МО/добу показники в крові каль-

цію загального та іонізованого, ТТГ, ПТГ, 25(OH)D — у межах норми, але виявлено критичне зниження вмісту фосфору до 0,42 ммоль/л (норма — 0,78—1,65 ммоль/л).

За даними рентгенологічного обстеження кісток обох гомілок та правого ліктьового суглоба (рис. 3В, Г) у прямій і бічній проекції, виявлено вкорочення та деформацію плечової кістки, підвищену прозорість кісткової структури та стоншення кортикального шару кісток передпліччя, періостальні нашарування по задній поверхні променевої кістки. Суглобова щілина ліктьового суглоба нерівномірно звужена, суглобові поверхні сплюснені, склерозовані із загостреннями по краях суглоба. У латеральному відділі порожнини суглоба (на рівні суглобової поверхні променевої кістки) визначається лінійна кальцинація хряща. Кістки, що формують колінні суглоби, деформовані та вкорочені. На тлі підвищення прозорості кісткової структури візуалізуються ділянки поперечної посмугованості (лінії Харріса). Виявлено кісткові розростання основи та верхівки надколінка праворуч (див. рис. 3В).

За анамнестичними, клінічними, лабораторними і рентгенологічними показниками встановлено діагноз ГФР, генетично детермінованого нанізму та ожиріння II ступеня.

Пацієнту розпочато терапію КПФ по 6 таблеток на добу, кальцитріолом у дозі 0,5 мкг/добу. На тлі лікування через місяць рівень фосфору збільшився до 0,7 ммоль/л (норма — 0,78—1,65 ммоль/л), хоча повної нормалізації його вмісту досягти не вдалося. Протягом 3 міс терапії рівень фосфору варіював від 0,57 до 0,63 ммоль/л.

Проведено генетичну діагностику tNGS панелі скелетних дисплазій, за результатом якої підтверджено патогенну гетерозиготну мутацію в гені *PHEX* с.1970A>G (p.Tyr657Cys), успадковану від матері-носія цього гена (див. рис. 2). Мати віком 64 роки має зріст 147 см (-2,4 SD), масу тіла — 66 кг, ІМТ — 30,5 кг/м² (ожиріння I ступеня). У неї візуально відсутнє викривлення нижніх кінцівок. Лікування не отримує. За результатами лабораторного дослідження у неї також виявлено зниження рівня в крові фосфору до 0,62 ммоль/л (норма — 0,78—1,65 ммоль/л) та 25(OH)D — до 56,5 нмоль/л (норма >75 нмоль/л) на тлі нормального вмісту ПТГ.

Усім трьом пацієнтам цієї сім'ї показана патогенетична терапія бурсосумабом — рекомбінантним людським моноклональним антитілом (IgG1), яке зв'язує та інгібує активність FGF-23, завдяки цьому збільшується каналцева реабсорбція фосфатів у нирках та збільшу-

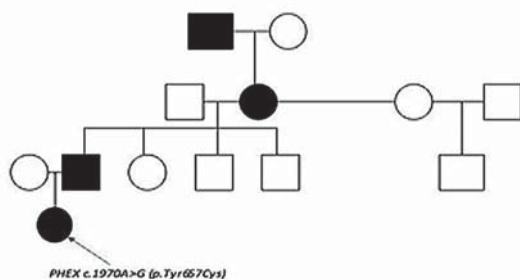


Рис. 2. Генеалогічне дерево пацієнтів № 1 та 2



А



Б



В



Г

Рис. 3. Рентгенограми та деформації кісток пацієнта № 2: А, Б — деформації нижніх кінцівок; В — рентгенограма колінного суглоба; Г — рентгенограма ліктьового суглоба

ється концентрація в плазмі крові 1,25(ОН)₂D. Однак препарат не зареєстрований і не доступний в Україні.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 3

Дівчинка, у якої з 2 років, від початку ходіння з'явилося викривлення нижніх кінцівок, що прогресує. Спостерігалась ортопедом за місцем проживання. За даними сімейного анамнезу, дитина від спорідненого шлюбу (батьки — двоюрідні брат і сестра по лінії батька). Друга дитина у сім'ї — хлопчик, рідний брат пацієнтки, здоровий.

За даними анамнезу, у віці 5 років генетик вперше встановив діагноз фосфат-діабету та варусної деформації нижніх кінцівок. Рекомендована тера-

пія холекальциферолом у дозі 10 000 МО на добу впродовж 2 міс з подальшою корекцією дози, але контроль показників кальцію, фосфору та ЛФ не проводили. Надалі отримувала вітамін D періодично курсами.

У зв'язку з викривленням стегнових кісток, що прогресує, дитину у віці 7 років прооперували: проведено тимчасовий геміепіфізеодез дистальної зони росту латерального відділу обох стегнових кісток, проксимальної зони росту латерального відділу обох великогомілкових кісток, але показники кальцій-фосфорного обміну не досліджували.

Рекомендовано прийом двічі на добу кальцію карбонату по 1250 мг і холекальциферолу по

200 МО упродовж місяця, надалі — повторними курсами через місяць тривало, а також альфакальцидолу по 2,0 мкг/добу під контролем показників кальцію загального та вільного і 25(OH)D з метою корекції дози препаратів, постійне носіння ортопедичного взуття.

У віці 7 років 11 міс з огляду на міграцію пластини гвинтів латеральної поверхні дистального відділу лівої стегнової кістки проведено планове хірургічне втручання — перевстановлення X- подібної пластини та гвинтів системи «Стабіліс». Після операції дитина ходила з повним навантаженням на обидві ноги. Без попереднього і динамічного лабораторного контролю рекомендовано прийом холекальциферолу в дозі 2500 МО на добу протягом року, постійні заняття лікувальною фізичною культурою для зміцнення нижніх кінцівок, через 3 тиж після операції — заняття на велотренажері, плавання та гідрокінезотерапію. Зі слів батьків, дитина отримувала рекомендоване лікування лише періодично.

Протягом наступних двох років (у віці 8 років 11 міс і 9 років 8 міс) проводили планові хірургічні втручання: видалення метафізарних гвинтів латеральних поверхонь проксимальних зон росту обох великогомілкових кісток і метафізарної латеральної поверхні дистальної зони росту правої стегнової кістки. Після цих операцій рекомендовано повне навантаження на обидві нижні кінцівки і постійний прийом холекальциферолу у дозі 1500 МО на добу і 5000 МО на добу відповідно, в обох випадках без проведення лабораторного контролю.

У віці 10 років у зв'язку з низькорослістю та викривленням нижніх кінцівок, що прогресує, госпіталізована для обстеження до ендокринологічного відділення НДСЛ «Охматдит». На момент огляду зріст дівчинки становив 122,6 см (-2,2 SD), маса тіла — 29,5 кг, ІМТ — 19,6 кг/м² (> 85-го перцентиля). Лабораторне дослідження виявило нормальну екскрецію кальцію в добовій сечі і знижену — фосфору (до 8,42 ммоль/добу, норма — 13—42 ммоль/добу), знижений рівень у крові кальцію вільного (до 1,06 ммоль/л, норма — 1,16—1,32 ммоль/л) і фосфору (до 0,84 ммоль/л, норма — 1,05—1,85 ммоль/л), нормальний вміст загального кальцію (2,53 ммоль/л, норма — 2,19—2,63 ммоль/л), підвищену концентрацію ЛФ (930 Од/л, норма < 312 Од/л), інші біохімічні показники були в межах норми. Результати гормонального дослідження: ТТГ, вТ4, антитіла до тиреопероксидази, естрадіол, інсуліноподібний фактор росту-1 — у межах вікової норми, пролак-

тин — 16,3 нг/мл (норма — 1,9—9,6 нг/мл). На тлі прийому вітаміну D у дозі 6000 МО/добу впродовж останнього місяця знижені показники 25(OH)D — 23,99 нг/мл (норма — 30—100 нг/мл) і ПТГ — 11,56 нг/мл (норма — 15—65 нг/мл).

Провокативні тести для діагностики соматотропної функції показали, що максимальне підвищення секреції гормону росту після стимуляції відбулось через 120 хв — 1,86 нг/мл. Кістковий вік, за даними рентгенограми кистей (згідно з атласом Greulich and Pyle), становив 9 років. Ультразвукове дослідження (УЗД) серця, органів черевної порожнини та щитоподібної залози не виявило патології.

Консиліум ендокринологів установив діагноз: Рахітоподібне захворювання (фосфат-діабет?). Варусна деформація стегон, плоско-вальгусна деформація стоп. Остеопороз генетичний. Субнанізм поєданого генезу: генетичний, сімейний з частковим дефіцитом гормону росту. Недостатність вітаміну D. Надлишкова маса тіла.

Рекомендовано терапію холекальциферолом у дозі 1000 МО під контролем рівня 25(OH)D, а також КПФ по 1 таблетці на добу.

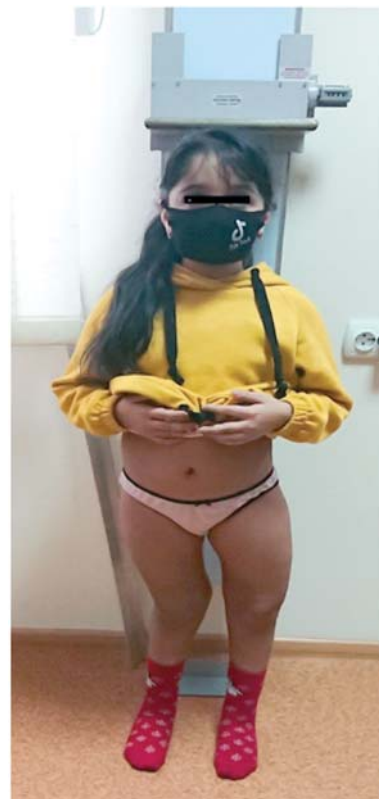
Через 4 міс проведено консультацію дитячим ендокринологом Центру. На момент огляду дитина отримувала холекальциферол у сумарній дозі 2900 МО/добу та кальцію карбонат у дозі 1250 мг/добу. Зріст — 124 см (-2,6 SD), маса тіла — 31 кг, ІМТ — 20,2 кг/м² (> 85-го перцентиля). Статевий розвиток за Таннером — 2-га стадія. Візуально — значна деформація нижніх кінцівок (рис. 4Б). За даними лабораторного дослідження, рівень фосфору в крові — 0,86 ммоль/л (норма — 0,95—1,8 ммоль/л), 25(OH)D — 30,3 нмоль/л (норма > 75 нмоль/л), при одночасному підвищенні 1,25(OH)2D > 200 нг/мл (норма — 25,0—86,5 нг/мл) і ЛФ — 781 Од/л (норма < 300 Од/л). Показники в крові ПТГ, кальцію загального та іонізованого і фосфору у добовій сечі — у межах норми.

Проведена генетична діагностика за допомогою tNGS панелі скелетних дисплазій, за результатами якої виявлено гомозиготну мутацію *SLC34A3* с.304+5G>A, успадковану від батьків, гетерозиготних носіїв цього гена.

Відповідно до результатів обстежень змінено терапію: призначено КПФ протягом 3 міс у дозі, що поступово зростала (від 3 до 6 таблеток на добу), холекальциферол у дозі 1000 МО/добу під контролем 25(OH)D. Через 9 міс лікування через стало низький рівень 25(OH)D (49,8 нмоль/л) до терапії додано альфакальцидол у дозі 0,5 мкг/добу протя-



А



Б

Рис. 4. Рентгенограма нижніх кінцівок (А) та деформації кісток нижніх кінцівок (Б) пацієнтки № 3

гом 1 міс та збільшено дозу холекальциферолу до 3000 МО/добу під контролем рівня фосфору, 25(OH) D, ЛФ, кальцію і фосфору у добовій сечі. З огляду на початок пубертату (за Таннером — 2-га стадія) для його стримування і поліпшення дефінітивного зросту низькорослої дитини призначено лікування триптореліном у дозі 3,75 мг 1 раз на 28 днів.

Після корекції лікування протягом 7 міс показник фосфору в крові залишався зниженим — від 0,71 до 0,85 ммоль/л (норма — 0,95—1,83 ммоль/л), що зумовило необхідність поступового збільшення дози КПФ до 10 таблеток на добу. Завдяки цьому через місяць вміст фосфору в крові нормалізувався (0,96 ммоль/л), ЛФ — знизився до 574 Од/л, фосфору у добовій сечі — нормалізувався — 29,2 ммоль/добу (норма — 13—42 ммоль/добу), але спостерігалася гіпокальціурія — 2,0 ммоль/добу (норма — 2,5—7,5 ммоль/добу). За даними УЗД нирок, ознак нефрокальцинозу не спостерігалось.

ОБГОВОРЕННЯ

Установлення діагнозу ГФР є складним завданням через схожість клініко-лабораторних ознак (зокре-

ма, наявність гіпофосфатемії) за різних форм рахіту. Відомо, що значне підвищення рівня ПТГ та ЛФ характерне для вітамін-D асоційованих форм рахіту, тоді як у пацієнтів з ГФР ці показники нормальні або помірно підвищені [43].

У наведених клінічних випадках ГФР із двох сімей з мутаціями в генах *PHEX* та *SLC34A3* загальними для всіх пацієнтів клініко-лабораторними ознаками були затримка росту, тяжка деформація нижніх кінцівок з раннього дитинства, гіпофосфатемія за нормального/незначно підвищеного або зниженого рівня ПТГ, неефективність неодноразових хірургічних втручань на нижніх кінцівках. На жаль, на етапах таких втручань в ортопедичних відділеннях жодному із пацієнтів не проводили належного лабораторного контролю мінерального обміну та його корекцію для досягнення нормофосфатемії, а також генетичне обстеження, що очікувано призвело до невдалих результатів операцій і прогресування інвалідизації пацієнтів.

Двоє пацієнтів є членами однієї родини, в якій генетична діагностика підтвердила наявність мутації в гені *PHEX* с.1970A>G (р.Tyr657Cys), успадковану від матері пацієнта № 2.

На тлі призначеного лікування пацієнтів № 1 та 2 препаратами кальцитріолу, КПФ та холекальциферолом, рівень фосфору збільшився, але залишався нижче за норму, зниження вмісту ЛФ відбулось лише у пацієнта № 1. Активність ЛФ у сироватці крові є важливим біомаркером кісткової резорбції. Низька ефективність препаратів вітаміну D та фосфорних добавок у пацієнтів з X-зчепленим домінантним ГФР зумовила необхідність розробки нового препарату для їх патогенетичного лікування.

За даними сучасних клінічних практичних рекомендацій [23], єдиною патогенетичною терапією пацієнтів з ГФР з мутацією в гені *PHEX* є бурсумаб. У дітей з X-зчепленою гіпофосфатемією така таргетна терапія спричиняє підвищення реабсорбції фосфатів у ниркових канальцях, нормалізацію рівня сироваткового фосфору, зменшення тяжкості рахіту та болю у кістках, поліпшення лінійного росту і фізичної активності. Зазначений препарат ефективніший порівняно з традиційною терапією [6, 25]. Відповідно до рекомендацій [23], а також ЕМА і FDA [28, 29] початкова доза бурсумабу для дітей становить 0,4 мг/кг маси тіла, яку вводять підшкірно кожних 2 тижні з титруванням дози з кроком 0,4 мг/кг маси тіла до максимальної — 2,0 мг/кг маси тіла (не більше ніж 90 мг) для підвищення рівня фосфору в сироватці крові в межах нижньої межі референтного вікового діапазону. Для дорослих пацієнтів рекомендована доза 1 мг/кг маси тіла (максимально — 90 мг) підшкірно кожних 4 тижні [23].

У пацієнтки № 3 виявлено мутацію в гені *SLC34A3*, успадковану від споріднених батьків-носіїв цього гена. Оскільки у хворих з ГФР з мутацією в гені *SLC34A3* можуть бути відсутні візуальні вияви деформації кісток, обов'язковим є дослідження параметрів кісткового обміну та визначення мінеральної щільності кісток за допомогою двоенергетичної рентгєнівської абсорбціометрії (DXA) для виявлення безсимптомного метаболічного захворювання кісток у пацієнтів з початковим порушенням функції нирок, а також УЗД нирок для виявлення безсимптомного нефролітіазу/нефрокальцинозу у пацієнтів з кістковими виявами [44].

З огляду на молекулярний дефект, що лежить в основі розвитку цього варіанта захворювання і призводить до незалежного від FGF-23 підвищення екскреції фосфору із сечею, терапевтичні підходи до лікування таких пацієнтів потребують іншої спрямованості на відміну від варіанта ГФР з мутацією в гені *PHEX* [21, 45], а саме призначення фосфорних доба-

вок. За даними міжнародного дослідження [46], введення лише добавок фосфору коригує всі клінічні та біохімічні зміни, за винятком втрати фосфору із сечею. Нині відсутні дані щодо безпечності пероральних добавок фосфору в довгостроковій перспективі щодо формування кальцифікації нирок, а також можливого розвитку гіперпаратиреозу або ентезопатій [44]. Застосування кальцитріолу у таких пацієнтів є суперечливим і навіть шкідливим, оскільки може посилити гіперкальціурію [2].

Отже, єдиним патогенетичним лікуванням у пацієнтів з ГФР та гіперкальціурією з мутацією у гені *SLC34A3* є лише добавки фосфору, що підтверджено позитивною відповіддю пацієнтки № 3 на таку терапію протягом 12 міс лікування з досягненням стійкої нормалізації показників фосфору на відміну від пацієнтів № 1 та 2, у яких не вдалося досягти нормалізації рівня фосфору через іншу генетичну природу ГФР. У пацієнтки № 3 спостерігався також дефіцит 25(OH)D за відсутності гіперкальціурії, що також знайшло відображення в деяких публікаціях [47, 48]. Дефіцит вітаміну D може маскувати гіперкальціурію та посилювати гіпофосфатемію і викривлення кісток, тому пацієнтці було вирішено провести пробне лікування холекальциферолом з подальшим додаванням альфакальцидолу протягом 1 міс під контролем вмісту кальцію та фосфору в добовій сечі. Незважаючи на високий рівень у крові 1,25(OH)2D з одночасно низьким вмістом у крові 25(OH)D, пробне лікування препаратом холекальциферолу було спрямоване на підвищення рівня останнього, що за принципом зворотного зв'язку мало знизити секрецію ПТГ і, як наслідок, утворення в нирках 1,25(OH)2D, та зменшити його стимулювальну дію на реабсорбцію кальцію і екскрецію фосфору із сечею. У подальшому при досягненні нормального рівня вітаміну D лікування препаратами вітаміну D слід відмінити через ризик нефрокальцинозу [2, 49—51].

ВИСНОВКИ

Гіпофосфатемічний рахіт є рідкісним генетичним і мультисистемним захворюванням, що вражає дітей та дорослих і потребує мультидисциплінарного підходу. Для своєчасного виявлення ГФР слід обстежувати дітей з ознаками рахіту, а саме з відставанням у рості, фізичному розвитку та появою деформацій нижніх кінцівок, які прогресують.

Важливою ланкою для вибору тактики лікування є обов'язкове проведення генетичної діагностики, з огляду на схожість клініко-лабораторних виявів різ-

них варіантів ГФР. У хворих з мутацією в гені *PHEX* єдиним патогенетичним лікуванням для вирішення всього спектра ортопедичних та клінічних виявів є бурсумаб. У разі іншої генетичної природи ГФР лікування може бути іншим (наприклад, застосування лише фосфорних добавок у пацієнтів з ГФР з мутацією в гені *SLC34A3*).

Вчасне визначення генетичної природи захворювання має важливе значення для пренатальної діагностики сімейних форм захворювання, а також дає змогу своєчасно призначати патогенетичне консервативне лікування та оптимізувати ефект від терапії.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів і фінансової зацікавленості при написанні статті.

Участь авторів: концепція статті — Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська; обстеження пацієнтів — Л. В. Іваненко, Т. М. Безутова, Є. В. Глоба; написання статті — Є. В. Глоба, І. О. Перетяцько; корегування статті — Н. Б. Зелінська.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCE

- Huertas-Quintero J, Losada-Trujillo N, Cuellar-Ortiz DA, Velasco-Parra H.M. Hypophosphatemic rickets in Colombia: A prevalence-estimation model in rare diseases. 2021.doi.org/10.1016/j.lana.2021.100122.
- Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic causes of rickets. J Clin Res in Ped Endocrinol. 2017;9:88-105.doi:10.4274/jcrpe.s008.
- Bonnardeaux A, Bichet DG. Inherited disorders of the renal tubule. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, eds. Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. P. 1584-1625.
- Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabedian M, Jehan F. *PHEX* analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. Hum Genet. 2009;125:401-11. doi: 10.1007/s00439-009-0631-z.
- Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of *PHEX*, *FGF23*, *DMP1*, *SLC34A3* and *CLCN5* in patients with hypophosphatemic rickets. J Hum Genet. 2012;57:453-8. doi: 10.1038/jhg.
- Capelli S, Donghi V, Maruca K, et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. Bone. 2015;79:143-9. doi: 10.1016/j.bone.
- Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. Eur J Endocrinol. 2009;160:491-7.
- Endo I, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. Endocr J. 2015;62:811-6.
- Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. Eur J Endocrinol. 2016;174:125-36.
- Haffner D, Waldegger S. Pediatric Kidney Disease 2nd ed. 2016. Ch. 35. P. 953-72.
- Linglart A, Boise-Duplan M, Briot K, Esterle L. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr. Connect. 2014;3:R13-R30.
- Che H, Roux C, Etcheto, Rothenbuhler A. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. Eur J Endocrinol. 2016;174:325-33.
- Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr. Nephrol. 2011;26:223-31.
- Quinlan C, Guegan K, Offiah A, O'Neill R. Growth in *PHEX*-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. Pediatr. Nephrol. 2012;27:581-8.
- Carlsen NL, Krasilnikoff PA, Eiken M. Premature cranial synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets: possible precipitation by 1-alpha-OH-cholecalciferol intoxication. Acta Paediatr. Scand. 1984;73:149-54.
- Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, Fearon J. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. J. Neurosurg. Pediatr. 2016;17:694-700.
- Biosse Duplan M, Coyac BR, Barnet C, Zadikian. Phosphate and vitamin D prevent periodontitis in X-linked hypophosphatemia. J. Dent. Res. 2017;96:388-95.
- Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues JJ. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. J. Pediatr. 2003;142:324-31.
- Baroncelli GI, Angiolini M, Ninni E, Galli V. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. Eur. J. Paediatr. Dent. 2006;7:61-6.
- Ye L, Liu R, White N, Alon US, Cobb CM. Periodontal status of patients with hypophosphatemic rickets: a case series. J. Periodontol. 2011;82:1530-5.

21. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif. Tissue Int.* 2010;87:108-19.
22. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Res.* 2011;26:1381-8.
23. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435-55 <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>.
24. Zheng B, Wang C, Chen Q, et al. Functional characterization of PHEX gene variants in children with X-linked hypophosphatemic rickets shows no evidence of genotype-phenotype correlation. *J Bone Miner Res.* 2020;35:1718-25. doi: 10.1002/jbmr.4035.
25. Christie PT, Harding B, Nesbit MA, Whyte MP, Thakker RV. X-linked hypophosphatemia attributable to pseudoexons of the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3840-4. doi: 10.1210/jcem.
26. Thiele S, Werner R, Stubbe A, Hiort O, Hoepfner W. Validation of a next-generation sequencing (NGS) panel to improve the diagnosis of X-linked hypophosphataemia (XLH) and other genetic disorders of renal phosphate wasting. *Eur J Endocrinol.* 2020;183:497-504. doi: 10.1530/EJE-20-0275.
27. Razali NN, Hwu TT, Thilakavathy K. Phosphatonins: new hormones involved in numerous inherited bone disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:1009-17.
28. European Medicines Agency. New medicine for rare bone disease. EMA <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-rare-bone-disease.2017>.
29. US Food & Drug Administration. FDA approves first therapy for rare inherited form of rickets, x-linked hypophosphatemia. FDA.gov <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm604810.htm.2018>.
30. US Food & Drug Administration. CRYSVITA (prescribing information). FDA.gov https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf.2018.
31. European Medicines Agency. Crysvita. Annex I — summary of product characteristics. EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_en.pdf.2018.
32. Carpenter TO, Whyte P, Erik A. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2019;378:1987-98.
33. Živcniak M, Schnabel D, Staude H, et al. Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E2097-E2105.
34. Meyerhoff N, Haffner D, Staude H, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:447-56.
35. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr.* 2001;138:236-43.
36. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguiberry G, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis- identification of a novel SLC34A3/NaPi-IIc mutation. *Am J Med Genet.* 2011;155:626-33. doi: 10.1002/ajmg.a.33832.
37. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A, et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/Type IIc sodium-phosphate cotransporter: Presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4433-8. doi: 10.1210/jc.2009-1535.
38. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, et al. Mutations in SLC34A3/ NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. *Am Soc Nephrol.* 2014;25:2366-75. doi:10.1681/ASN.
39. Yu Y, Sanderson SR, Reyes M, et al. Novel NaPi-IIc mutations causing HHRH and idiopathic hypercalciuria in several unrelated families: long-term follow-up in one kindred. *Bone.* 2012;50: 1100-6. doi:10.1016/j.bone.
40. Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-Linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:443-66. doi: 10.1016/S0031-3955(05)70485-5.
41. Raeder H, Rafaelsen S, Bjerknes R. Monogenic phosphate balance disorders. 2011. doi: 10.5772/17841.
42. Pavone V, Testa G, Gioiatta Iachino S, et al. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014;25:221-6. doi: 10.1007/S00590-014-1496-Y.
43. Turan S, Topcu B, Gökçe İ, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3:7-11.
44. Chen A, Ro H, Mundra VRR, et al. Rizk and Clemens Bergwitz Description of 5 Novel SLC34A3/NPT2c mutations causing hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *Kidney Int Rep.* 2019;4:1179-86. <https://doi.org/10.1016/j.ekir>.
45. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner. Res.* 2011; 26:1381-8.
46. Areses-Trapote R, López-García JA, Ubetagoyena-Arri-

- ta M, Eizaguirre A, Sáez-Villaverde R. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: case report. *Nefrologia*. 2012;32:529-34.
47. Kremke B, Bergwitz C, Ahrens W. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/NaPi-IIc can be masked by vitamin D deficiency and can be associated with renal calcifications. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association*. 2009;117:49-56. doi:10.1055/s-2008-1076716.
48. Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Hereditary hypophosphatemic rickets. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2013;70:421-31.
49. Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *J. Pediatr*. 1987;111:700-4.
50. Keskin M, Savas-Erdeve S, Sagsak E, Çetinkaya S, Aycan Z. Risk factors affecting the development of nephrocalcinosis, the most common complication of hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2015;28:1333-7.
51. Eddy MC, McAlister WH, Whyte MP. X-Linked hypophosphatemia: normal renal function despite medullary nephrocalcinosis 25 years after transient vitamin D2-induced renal azotemia. *Bone*. 1997;21:515-20.

РЕЗЮМЕ

Гіпофосфатемічний рахіт. Клінічні випадки

**Є. В. Глоба¹, Н. Б. Зелінська¹, Т. М. Бегутова²,
Л. В. Іваненко³, І. О. Перетятко⁴**

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² НДСЛ «Охматдит», Київ

³ Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня, Миколаїв

⁴ Товариство з обмеженою відповідальністю «Смарт Медікал Центр», Київ

Гіпофосфатемічний рахіт (ГФР) — генетично гетерогенне захворювання, що супроводжується гіпофосфатемією, скелетними (рахітоподібними) порушеннями, затримкою росту дітей і дорослих та ураженням інших органів і систем. Його частота становить 3,9 випадку на 100 тис. дітей, народжених живими, поширеність варіює від 1,7 випадку на 100 тис. дітей до 4,8 випадку на 100 тис. осіб (дітей і дорослих).

Вивчено особливості діагностики і стратегію вибору лікування різних форм ГФР та оцінено ефективність проведеної терапії. Описано три випадки пацієнтів з ГФР із двох сімей. Для підтвердження ГФР

використано лабораторне та інструментальне обстеження. Генетичну діагностику проведено за допомогою таргетного секвенування наступного покоління (tNGS) (панель скелетних дисплазій). У пацієнтів з ГФР спостерігали спільні клінічні ознаки скелетних порушень (зокрема виразну деформацію нижніх кінцівок з раннього дитинства) та затримку росту. Всі пацієнти мали гіпофосфатемію при нормальному/незначно підвищеному або зниженому рівні паратгормону. Всім пацієнтам проведено неодноразове хірургічне лікування (без відповідного лабораторного та генетичного обстеження і корекції показників фосфорно-кальцієвого обміну), яке було неефективним та призвело до інвалідизації.

У двох пацієнтів з однієї родини генетичне дослідження підтвердило наявність гетерозиготних патогенних мутацій у гені *PHEX*, у третього — гомозиготну мутацію в гені *SLC34A3*. У дівчинки з мутацією в гені *SLC34A3* після призначеної терапії добавками фосфору вдалося досягти нормофосфатемії. У пацієнтів з мутацією у гені *PHEX* лікування препаратами кальцитріолу, холекальциферолом та фосфорними добавками мало незначну ефективність (рівень фосфору збільшився, але нормалізувати його вміст не вдалося), тому доцільним методом терапії у таких пацієнтів є лише застосування бурсумабу.

До виконання будь-яких коригувальних операцій слід провести ретельне лабораторне і генетичне обстеження та компенсувати показники фосфорно-кальцієвого обміну. Вчасно розпочате патогенетичне консервативне лікування може поліпшити структуру кісткової тканини та кінцевий ріст, а також зменшити потребу у коригувальних операціях.

Ключові слова: гіпофосфатемічний рахіт, фактор росту фібробластів-23, скелетні деформації, генетична діагностика, клініка, лікування.

SUMMARY

Hypophosphatemic rickets. Clinical cases

**E. V. Globa¹, N. B. Zelinska¹, T. M. Begytova²,
L. V. Ivanenko³, I. O. Peretyatko⁴**

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² National Children's Specialized Hospital OHMATDYT of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

³ Mykolayiv Regional Children's Clinical Hospital, Mykolayiv

⁴ Smart Medical Center Limited Liability Company, Kyiv

Hypophosphatemic rickets (HR) is a genetically heterogeneous disease that is accompanied by

hypophosphatemia, skeletal (rickets-like) disorders, growth retardation in children and adults and by damage of other organs and systems. Its incidence is 3.9 cases per 100.000 live births, and the prevalence ranges from 1.7 per 100.000 children to 4.8 per 100.000 people (children and adults).

The study was aimed on the investigation of diagnostic features and treatment strategy of different HR subtypes and evaluation of the effectiveness of therapy. Three cases of patients with HR from two families have been described. Laboratory and instrumental investigations were used to confirm the HR. Genetic diagnosis was done using next-generation target sequencing (tNGS) (skeletal dysplasia panel).

General clinical features of skeletal disorders (e.g. severe deformity of the lower extremities from early childhood) and growth retardation were observed in patients with HR. All patients had hypophosphatemia with normal/slightly elevated or decreased PTH levels. All patients underwent repeated surgical treatment (without appropriate laboratory and genetic testing

and correction of phosphorus-calcium metabolism), which turned out to be ineffective and led to disability. In two patients from one family, genetic testing confirmed the presence of heterozygous pathogenic PHEX variant, and in one — a homozygous SLC34A3 variant. Normophosphatemia was achieved in a girl with SLC34A3 after starting therapy with the phosphorus supplements. In patients with PHEX variant, treatment with calcitriol, cholecalciferol and phosphorus supplements had little effect (P levels increased but normalization was not achieved), thus only burosumab proved to be rational therapy for such patients. Prior to any corrective surgery, a thorough laboratory and genetic examination should be performed to compensate the phosphorus-calcium metabolism. Timely initiation of pathogenetic conservative treatment can improve bone structure and final growth, as well as reduce the need for corrective surgery.

Keywords: hypophosphatemic rickets, fibroblast growth factor-23, skeletal deformities, genetic diagnosis, clinical features, treatment.

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 р.