

**Эндокринная орфанетика:
достижения и перспективы**

Морозова Людмила Дмитриевна 1,2, Зеленская Елизавета Владимировна 1
1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия
2 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

**ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ:
ПУТЬ К ДИАГНОЗУ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.**

ВВЕДЕНИЕ. Гипофосфатемический рахит (ГФР) принадлежит к гетерогенной группе наследственных заболеваний, связанных с повышенным выведением фосфора с мочой и развитием нарушений строения скелета (низкорослость, деформации грудной клетки, позвоночника, нижних конечностей). Различают несколько видов ГФР по типу наследования и по молекулярно-генетической этиологии. Х-сцепленный доминантный ГФР – наиболее распространённая форма заболевания. Частота: 1:20000-25000 человек. Развивается при дефектах в гене *PHEX*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Сбор анамнеза, анализ фенотипа и медицинской документации ребенка на базе МГЦ МОНИКИ. Молекулярно-генетическое обследование на базе ФГБНУ «МГНЦ».

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациентка 15 лет предъявляет жалобы на низкорослость, нарушение осанки, вальгус нижних конечностей, боли в левом коленном суставе. От 2 беременности, от 1 самостоятельных родов в 38 недель. При рождении: рост – 49 см, вес – 2900 г. Раннее развитие по возрасту. В ходе обследования у генетика были исключены мукополисахаридозы. На МРТ левого коленного сустава в 12 лет – рахитоподобные изменения; в анализе крови – повышение щелочной фосфатазы, снижение неорганического фосфора до 0,63 ммоль/л, креатинин, кальций общий, витамин D и паратгормон – N; суточной анализ мочи: фосфатурия (46,4 ммоль/л), кальций – N. Обратилась для дообследования и принятия решения о тактике лечения.

При осмотре: рост – 144 см, вес – 40 кг, телосложение правильное, диспропорциональное. Микроцефалия, высокое нёбо, полный неровный зубной ряд. Воронкообразная грудная клетка. Сколиоз, в ортопедическом корсете. Вальгус нижних конечностей (особенно слева). Деформация 1-х пальцев стоп.

Пробанду было назначено молекулярно-генетическое обследование в связи с клинической картиной наследственного рахитоподобного заболевания. Методом прямого секвенирования по Сэнгеру было проведено исследование всей кодирующей последовательности и области интронно-экзонных соединений гена *FGF23*, связанного с развитием аутосомно-доминантного ГФР. Патогенных и вероятно патогенных вариантов не было обнаружено. Был проведен анализ 116 генов в рамках панели “Наследственные болезни с патологией скелета” методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5. Выявлено изменение нуклеотидной последовательности в гене *PHEX* (NM_000444) в 20 экзоне с.2069A>C, p.His690Pro, в гетерозиготном состоянии, не описанное в международной базе данных о генетических заболеваниях HGMD. В контрольной выборке здорового населения, согласно базе gnomAD, данная замена ни разу не встретилась. Алгоритмы предсказания патогенности (SIFT, Mutation Taster, DEOGEN2, FATHAMM, fathamm_MKL_coding) расценили данный вариант как вероятно патогенный. Мутации в гене *PHEX* обуславливают развитие ГФР с Х-сцепленным доминантным типом наследования.

Была проведена валидация обнаруженного варианта методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру: вариант выявлен в гетерозиготном состоянии у пробанда, не выявлен у отца и матери пробанда, что обуславливает происхождение мутации de novo. Выставлен диагноз: Х-сцепленный доминантный ГФР

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Оценка биохимических показателей крови, оценка экскреторной функции почек, проведение молекулярно-генетической диагностики у пациентов с подозрением на рахитоподобные состояния оказывают большой вклад на пути к диагнозу и позволяют рекомендовать актуальную тактику патогенетической терапии и междисциплинарной помощи пациенту.

КОНТАКТЫ. Морозова Людмила Дмитриевна, ассистент кафедры медицинской генетики ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия; врач-генетик консультативного отделения МГЦ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия
Телефон: +7 (915) 333-73-49
e-mail: doctormorozovald@gmail.com