

На правах рукописи

**КУЛИКОВА КРИСТИНА СЕРГЕЕВНА**

**КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО - ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ  
РАХИТОПОДОБНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**(14.01.02 – Эндокринология)**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва, 2017**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (Директор – академик РАН Дедов И.И.)

**Научный руководитель:** **Тюльпаков Анатолий Николаевич**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:** **Захарова Ирина Николаевна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой педиатрии  
ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования"  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

**Древаль Александр Викторович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой  
клинической эндокринологии, ФУВ ГБУЗ  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

**Ведущая организация:** **Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Северо-западный федеральный  
медицинский исследовательский центр  
имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

Защита диссертации состоится «22» февраля 2017 г. в 14:00 часов на заседании  
Диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ «Эндокринологический научный  
центр» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.,  
корпус 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан «19» января 2017 г.

**Ученый секретарь Диссертационного Совета**

доктор медицинских наук

**Суркова Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

### Актуальность темы исследования

Рахитоподобные заболевания (РПЗ) - это гетерогенная группа заболеваний наследственной природы, в патогенезе которых могут быть задействованы изменения различных звеньев регуляции кальций-фосфорного обмена, ведущие к нарушению минерализации костной ткани в зоне ростовых пластин и другим полиорганным осложнениям.

Наследственные формы рахита остаются актуальной медикосоциальной проблемой, требующей постоянного обновления знаний, как эндокринологов, так и врачей другого профиля. Это обусловлено тем, что клиническая картина РПЗ имеет значительную гетерогенность и может проявляться, помимо выраженных деформаций скелета, задержкой физического развития, гипотонией, нарушением акта дыхания, судорожным синдромом, частыми переломами, ранним выпадением зубов, алопецией и др.. [Malloy P.J. 2012, Shore R.M. 2013]. Несвоевременность диагностики, соответственно, отсутствие адекватной терапии, обуславливает прогрессию заболевания с высоким риском развития тяжелых осложнений и возможным летальным исходом в раннем детском возрасте.

К группе генетически детерминированных форм рахита относятся: 1) витамин-Д-зависимый рахит (ВДЗР); 2) витамин-Д-резистентный рахит (ВДРР); 3) гипофосфатазия (ГФ).

Гипофосфатазия обусловлена дефицитом тканенеспецифичной щелочной фосфатазы в результате мутаций гена *ALPL*.

ВДЗР характеризуется развитием рахита по причине нарушения этапов гидроксилирования нативной формы витамина D (холекальциферола) из-за мутаций в генах *CYP27B1*, *CYP2R1* или резистентностью тканей-мишеней к гормонально-активной форме  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  из-за дефектов в гене рецепторе витамина D (*VDR*) [Kitanaka S. 1999, Malloy P. 2001, Cheng J.B. 2004].

Витамин-Д-резистентный рахит или гипофосфатемический рахит (ГФР) характеризуется развитием рахитических изменений костной ткани по причине повышенного выведения фосфора из организма [Carpenter T. 2012].

Определение молекулярно-генетических основ возникновения РПЗ в детском возрасте предоставляет возможность ранней диагностики, соответственно, раннего назначения патогенетически обоснованного лечения. При своевременно начатом консервативном лечении большинство пациентов с РПЗ демонстрируют значительное улучшение состояния, а в некоторых случаях - полный регресс заболевания. Ранняя постановка диагноза ГФР и адекватно подобранная схема терапии позволяет избежать оперативной коррекции деформаций ног или минимизировать количество оперативных вмешательств.

В некоторых странах существуют стандартизированные протоколы диагностики и лечения пациентов с клинической картиной рахита. Однако, учитывая сложность регуляции кальций-фосфорного обмена и с каждым годом открытие новых механизмов, требуется усовершенствование данных протоколов. В России единый алгоритм диагностики и лечения пациентов с наследственными формами рахита не сформирован. Также важно подчеркнуть, что ранее молекулярно-генетическое обследование пациентов с подозрением на РПЗ в России не проводилось.

Таким образом, отсутствие данных о структуре РПЗ в российской популяции, а также необходимость разработки четких клинико-гормональных критериев и рекомендаций по тактике ведения пациентов с РПЗ, послужили предпосылкой для проведения настоящего научного исследования.

### **Цель исследования**

Определить клинические, гормонально-биохимические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с подозрением на рахитоподобные заболевания, на основании которых разработать алгоритм ведения пациентов с наследственными формами рахита.

### **Задачи исследования**

1. Оценить клинические характеристики пациентов с различными формами РПЗ.
2. Проанализировать биохимические и гормональные параметры и определить наиболее значимые лабораторные маркеры для диагностики различных форм РПЗ.
3. Определить наиболее распространенные в российской популяции генетические формы РПЗ.

4. Оценить результативность метода параллельного секвенирования в диагностике наследственных форм рахита.

5. Оценить результаты консервативного и оперативных методов лечения различных форм РПЗ.

### **Научная новизна**

В данной работе впервые в России изучены и сопоставлены клинические, биохимические и гормональные проявления РПЗ у пациентов различных возрастных групп.

Впервые в России для диагностики РПЗ у детей и взрослых был применен метод высокопроизводительного параллельного секвенирования, с помощью которого были изучены молекулярно-генетические особенности наследственных форм рахита в большой выборке пациентов.

Впервые в РФ среди пациентов с клинической картиной рахита было одномоментно проведено исследование более 20 генов (*ALPL*, *ATP6V0A4*, *ATP6V1B1*, *CASR*, *CLCN5*, *CLCNKB*, *CYP24A1*, *CYP27B1*, *CYP2R1*, *DMP1*, *ENPP1*, *FGF23*, *GALNT3*, *KL*, *LRP5*, *PHEX*, *PTHRI*, *SLC2A2*, *SLC34A1*, *SLC34A3*, *SLC9A3R1*, *VDR*), ответственных за регуляцию минерального обмена.

На основании полученных данных было впервые продемонстрировано преобладание витамин-Д-резистентного рахита в структуре наследственных форм рахита в российской популяции пациентов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании полученных данных определены наиболее значимые клинические и биохимические маркеры наследственных форм рахита, позволяющие проводить раннюю диагностику РПЗ.

Продemonстрирована высокая информативность метода расчета индексов тубулярной реабсорбции фосфатов для диагностики гиперфосфатурии у пациентов с ГФР.

Представлено исключительное значение лучевых методов исследования в диагностике обменных заболеваний костей.

По совокупности полученных результатов катamnестического наблюдения пациентов с ГФР сделан вывод о недостаточной эффективности консервативных методов

лечения и нецелесообразности проведения у данной группы больных высокотравматичных операций по исправлению деформаций ног в раннем детском возрасте.

Настоящая работа продемонстрировала высокую значимость молекулярно-генетических методов диагностики наследственных форм рахита, результаты которой определяют тактику лечения пациентов, а также могут быть использованы при проведении пренатальной диагностики в семьях с верифицированным ранее молекулярно-генетическим диагнозом.

Результаты молекулярно-генетического исследования с применением метода высокопроизводительного параллельного секвенирования позволили выделить гипофосфатемический рахит, обусловленный дефектами в гене *PHEX*, как наиболее часто встречающуюся форму заболевания в структуре РПЗ.

На основании проведенного исследования нами был разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с клинической картиной рахита.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

Наследственные формы рахита являются группой обменных заболеваний, характеризующихся высоким уровнем morbidity.

При имеющихся терапевтических возможностях результаты консервативных методов лечения гипофосфатемического рахита остаются неудовлетворительными, а коррегирующие оперативные вмешательства по исправлению деформаций в раннем детском возрасте являются нецелесообразными.

При подозрении на наследственные формы ГФР обязательным биохимическим исследованием является определение гиперфосфатурии методом расчета индексов тубулярной реабсорбции фосфатов ввиду его высокой информативности по сравнению с рутинными методами определения фосфора в моче.

Гипофосфатемический рахит, обусловленный дефектами гена *PHEX*, является наиболее распространенной формой наследственного рахита в российской популяции.

Для определения формы РПЗ показано проведение молекулярно-генетического исследования методом высокопроизводительного параллельного секвенирования ввиду его высокой эффективности.

### **Внедрение в практику**

Научные положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в повседневную работу отделения наследственных эндокринопатий НИИ Детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, ГБУЗ Детской городской клинической больницы № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗ Москвы.

### **Апробация полученных результатов**

Диссертационная работа апробирована 27 июня 2016 года на межотделенческой конференции ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Основные положения диссертации обсуждены на XI российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Персонализированная эндокринологическая помощь в педиатрии» (Санкт-Петербург, 2015), 54-ой ежегодной встрече европейского общества детских эндокринологов (Барселона, 2015), IX городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии» (Москва, 2015), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016), Международной научно-практической конференции «Илизаровские чтения» (Курган, 2016).

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в отечественном научном журнале, рекомендуемом для представления основных результатов диссертационных работ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на русском языке в объеме 142 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, главы заключения и обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 16 рисунками. Список использованной литературы включает 200 источников: 6 отечественных и 194 зарубежных.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### *1. Формирование групп пациентов.*

Обследование и ведение пациентов осуществлялось на базе Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор Петеркова В.А.) и отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (заведующий отделением - д.м.н. Тюльпаков А.Н.). В обследовании и ведении принимали участие сотрудники отделения травматологии и ортопедии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗ» г. Москва (заведующий отделением - к.м.н. Петров М.А.), травматолого-ортопедического отделения № 6 ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова МЗ России, г. Курган (заведующий отделением - Гофман Ф.Ф.), отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний НИДОИ им. Г.И. Турнера МЗ РФ г. Санкт-Петербург (заведующий отделением - д.м.н. Кенис В.М.) в период 2012 - 2016 гг..

На первом этапе первичному осмотру были подвержены 150 пациентов от 0 до 54 лет с наличием рахитических деформаций скелета, обратившиеся с различными направляющими диагнозами, такими как: «Рахит», «Фосфат-диабет», «Метафизарная хондродисплазия», «Болезнь Блаунта», «Задержка физического развития» и другие.

После получения информированного согласия всем 150 пациентам на первом этапе проводилось клинико-лабораторное (биохимический анализ крови и мочи, гормональный профиль) и инструментальное (рентгенография трубчатых костей, ультразвуковое исследование почек) обследование.

На втором этапе с целью изучения клинико-гормональных и молекулярно-генетических характеристик у пациентов с подозрением на РПЗ был проведен отбор пациентов согласно критериям включения/исключения.

#### Критериями включения были:

1. манифестация клинических признаков рахита в возрасте 0 до 5 лет (рахитические деформации скелета, мышечная гипотония, задержка моторного и физического развития, судороги, алопеция, патология зубов);

2. на фоне клинической картины рахита наличие изменений показателей минерального обмена в крови, а именно: низкий уровень кальция и/или низкий уровень фосфора, повышение или снижение активности щелочной фосфатазы, повышение или снижение уровня паратгормона;



3. наличие изменений биохимических показателей в моче: гиперкальциурия, гиперфосфатурия;
4. наличие рентгенологических признаков рахита;
5. возможно, наличие у одного из родителей аналогичной клинической картины заболевания.

Критерии исключения из исследования:

1. отсутствие изменений показателей кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови у пациентов с рахитическими деформациями скелета;
2. клиническая картина рахита на фоне терапии высокими дозами противоэpileптических средств, длительной иммобилизации;
3. клиническая картина рахита на фоне основного заболевания: тирозинемия, синдром де Тони – Дебре — Фанкони.

Данным критериям удовлетворяли 100 пациентов из 150, среди которых было 86 пробандов и 14 родителей обследуемых. При осмотре и сборе анамнеза выяснилось, что у всех 100 пациентов манифестация рахита приходилась на возраст от 0 до 5 лет, медиана возраста дебюта заболевания составила 1,2 года [0,9;1,4]; 58 человек (58%) были лицами женского пола, 42 пациента (42%) - мужского. Соотношение лиц мужского и женского пола было практически равным и составило 1:1,3.

*2. Клинические и лабораторные методы исследования*

Клинико-лабораторное обследование включало в себя:

- сбор анамнеза жизни, анамнеза заболевания, изучение семейного анамнеза;
- клинический осмотр, антропометрию (в т.ч. измерение верхнего и нижнего сегмента туловища); расчет стандартного отклонения (SDS) роста проводился с помощью приложения Auxology (Munich Auxology Project, 2001);
- лабораторно-инструментальное обследование: кальций общий (Ca), фосфор (Ph), щелочная фосфатаза (ЩФ), креатинин в сыворотке (Cr); Ca, Ph и креатинин в моче (разовой и суточной порции) определялись на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott, США), уровень кальция ионизированного ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в цельной крови измерялся ионоселективным методом на анализаторе Easylyte (Medica, США). Уровень интактного паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови исследовался методом усиленной электрохемилюминисценции на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия).

Уровни исследуемых показателей оценивались с учетом нормативных значений для каждого возрастного периода, приведенных для каждого из методов.

Выполнялось вычисление по специализированным формулам показателей тубулярной реабсорбции фосфатов (TRP, TmP/GFR) и экскреции кальция (кальций/креатининовый индекс).

$$\% \text{ TRP} = 100 \times [1 - ((U_{ph} / U_{Cr}) \times (P_{Cr} / P_{ph}))],$$

где P<sub>ph</sub>- фосфаты плазмы (ммоль/л), P<sub>Cr</sub> - креатинин плазмы (ммоль/л), U<sub>ph</sub>- фосфаты в моче (ммоль/л), U<sub>Cr</sub>- креатинин в моче (ммоль/л).

Нормальные значения TRP считались 85-95%.

Максимальная реабсорбция фосфатов к скорости клубочковой фильтрации (TmP/GFR, ммоль/л) вычислялась по формулам, выбор которых зависел от показателя TRP:

- если  $\text{TRP} \leq 0,86$  (86%):

$$\text{TmP/GFR} = \text{TRP} \times P_{ph}.$$

- если  $\text{TRP} \geq 0,86$  (86%):

$$\text{TmP/GFR} = 0,3 \times \text{TRP} / (1 - 0,8 \times \text{TRP}) \times P_{ph}.$$

Полученные значения сравнивались с референтными показателями по Payne (1998) в соответствии с возрастом и полом пациента.

Всем пациентам проведено рентгенологическое исследование длинных трубчатых костей и ультразвуковое исследование почек по принятым методикам.

При наличии у пациентов признаков почечной недостаточности (СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м.кв), нефрокальциноза и гиперкальциурии проводилось исследование микроальбуминурии и электрофорез белков в моче на автоматизированном анализаторе (Биохимическая лаборатория ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского)

Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование генов-кандидатов методом высокопроизводительного параллельного секвенирования на базе отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (зав. отд.- д.м.н. А.Н. Тюльпаков). Молекулярно-генетическое исследование проводилось с использованием панели Custom Ion AmpliSeq™ (Life Technologies, США), включавшей праймеры для мультиплексной амплификации 22 генов (*ALPL*, *ATP6V0A4*, *ATP6V1B1*, *CASR*, *CLCN5*, *CLCNKB*, *CYP24A1*, *CYP27B1*, *CYP2R1*, *DMP1*, *ENPP1*, *FGF23*, *GALNT3*, *KL*, *LRP5*, *PHEX*, *PTHRI*, *SLC2A2*, *SLC34A1*, *SLC34A3*,

*SLC9A3R1*, *VDR*), ассоциированных с наследственными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Секвенирование генов проводилось на полупроводниковом секвенаторе PGM™ (Personal Genome Machine) Ion Torrent (Life Technologies, США).

Обозначение выявленных мутаций генов проводили в соответствии с рекомендациями den Dunnen и Antonarakis

*Статистический анализ* полученных данных выполнялся методами математической статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., USA, Version 10.0). При сравнении двух независимых групп по количественному признаку для оценки значимости межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента для нормальных выборок, U-тест Манна-Уитни (U) - для неправильного распределения. Для сравнения двух и более качественных признаков использован критерий Кохрана-Мантеля-Ханзеля.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

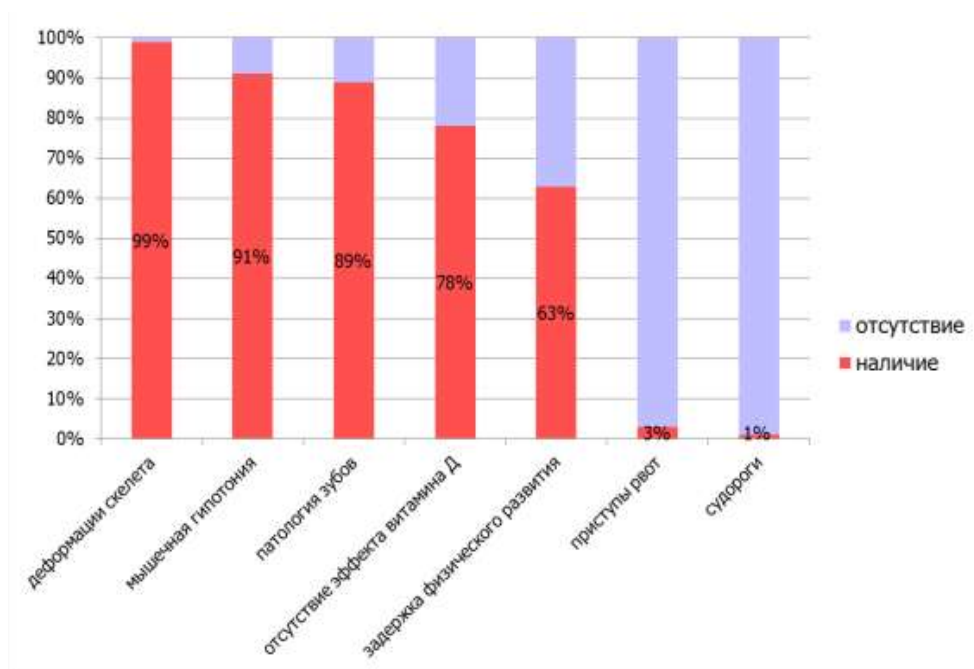
### **1. Клиническая характеристика пациентов**

По результатам проведенного обследования из 150 пациентов в нашу группу было включено 100 обследованных с манифестацией рахита от 0 до 5 лет, среди которых 58 человек (58%) были лицами женского пола, 42 пациента (42%) – мужского. На момент начала обследования пациенты имели следующие диагнозы: в 50% случаев – рахит без уточнения формы, у 30% - гипофосфатемический рахит, у 10% детей – метафизарная хондродисплазия, в 7% случаев – задержка физического развития, у 3% обследованных – болезнь Блаунта и у одного пациента бронхообструкция на фоне гипокальциемии была расценена как проявление бронхиальной астмы.

Медиана возраста пациентов на момент проведения обследования составила 11,5 лет [4; 26,5], самому младшему больному было 3 месяца, старшему- 54 лет. Семейный анамнез по РПЗ был отягощен у 45 пациентов (45%), при этом у всех в последующем был диагностирован ГФР. В 14 случаях с семейной формой ГФР был обследован родитель пробанда, имевший аналогичные проявления заболевания.

### **1.2. Анализ манифестации РПЗ у пациентов**

Анализ основных клинических проявлений в дебюте РПЗ показал гетерогенность картины заболевания и высокую информативность таких признаков как деформации скелета и гипотония (Рисунок 1). Медиана возраста манифестации рахита составила 1,2 лет [0,9; 1,4].



**Рисунок 1.** Спектр основных клинических проявлений РПЗ в дебюте заболевания (% случаев).

### **1.3. Анализ антропометрических показателей у пациентов**

Анализ антропометрических показателей на момент обследования показал, что 69 пациентов (69%) имели низкий рост ( $< -2$  SD). В общей когорте обследованных медиана роста составила  $-2,54$  SD  $[-3,55; -1,63]$ .

Нами были измерены у 43 пациентов с ГФР показатели длины верхнего (ВС) и нижнего сегментов (НС) туловища и получены следующие данные: Ме ВС составила  $-1,92$  SD  $[-2,61; -0,82]$ , Ме НС оказалась равной  $-2,77$  SD  $[-4,01; -1,65]$ . Диспропорциональное телосложение за счет укорочения нижнего сегмента (разница между сегментами более  $1,5$  SD) было выявлено у 14 пациентов (32,5 % случаев): Ме разницы между сегментами составила  $-2,21$  SD  $[-1,75; -4,01]$ .

#### **1.4. Результаты осмотра полости рта**

Патологические изменения зубов были выявлены у 89 пациентов (в 89% случаев). Анализ полученных результатов выявил следующие закономерности: множественный кариес, зубные абсцессы были характерны для пациентов, которым диагностировали ГФР; позднее прорезывание зубов, стертость эмали и в некоторых случаях раннее выпадение зубов - для детей с ВДЗР; у всех пациентов, которым был установлен диагноз ГФ, имело место преждевременное выпадение молочных зубов без признаков воспаления. Стоит отметить, что 10 пациентов с ГФР в возрасте старше 23 лет носили зубные протезы по причине полного отсутствия зубов.

#### **2. Гормонально - биохимические характеристики пациентов**

В ходе лабораторно-инструментального обследования и на основании изменений показателей в крови уровня кальция, фосфора и щелочной фосфатазы нами было получено, что основную группу составили пациенты с ГФР (n=92). У остальной части пациентов с клиническими признаками рахита был диагностирован ВДЗР (n=5) и ГФ (n=3).

Результаты статистического анализа гормонально-биохимических показателей, а также оценка корреляции генотип-фенотип продемонстрированы на основной группе пациентов. Основные биохимические параметры пациентов с ГФР приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Гормонально-биохимические показатели пациентов с ГФР (n=92)**

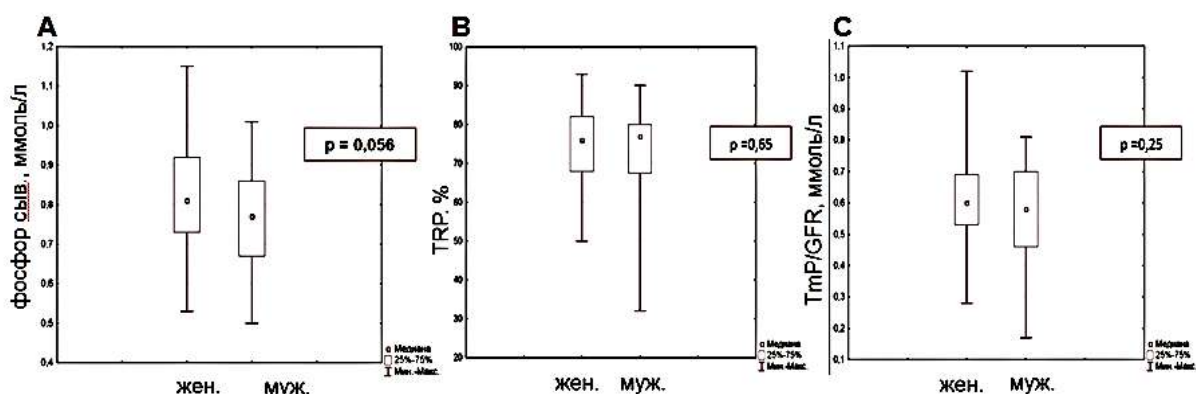
Параметр	значения (Me)	норма
фосфор сыворотки, ммоль/л	0,78 [0,76;0,83]	0-16 лет: 1,45-1,78 >16 лет: 0,87- 1,45
кальций общий сыворотки, ммоль/л	2,19 [2,08;2,23]	2,1-2,5
Паратгормон (ПТГ), пг/мл	65,75 [43,4;78,6]	15-65
Щелочная фосфатаза (ЩФ), Ед/л	733,1 [501; 1222] <sup>1</sup> 448 [273,3; 758] <sup>2</sup> 121,45 [89,3; 248] <sup>3</sup>	0 – 9 лет: 134-518 10- 15 лет: 150-530 16-19 лет: 60-270 >19 лет: 40-120
TRP, %	75 [68;81,5]	85-95
TmP/GFR, ммоль/л	0,59 [0,51;0,7]	0-1 мес.: 1,27-2,59 1мес.- 1 год: 1,15-1,73 2-12 лет:1,22-1,6 12-16 лет: 1,09-1,47

		16-25 лет: 1,07-1,89 >25 лет: 0,99-1,34
кальций-креатининовый индекс мочи (Ca/Cr), ммоль/л	0,16 [0,07;0,38]	0,1-0,8

*Примечание:* уровень ЩФ крови у пациентов различных возрастов: 1- 0-9 лет; 2- 10-15 лет; 3- старше 19 лет.

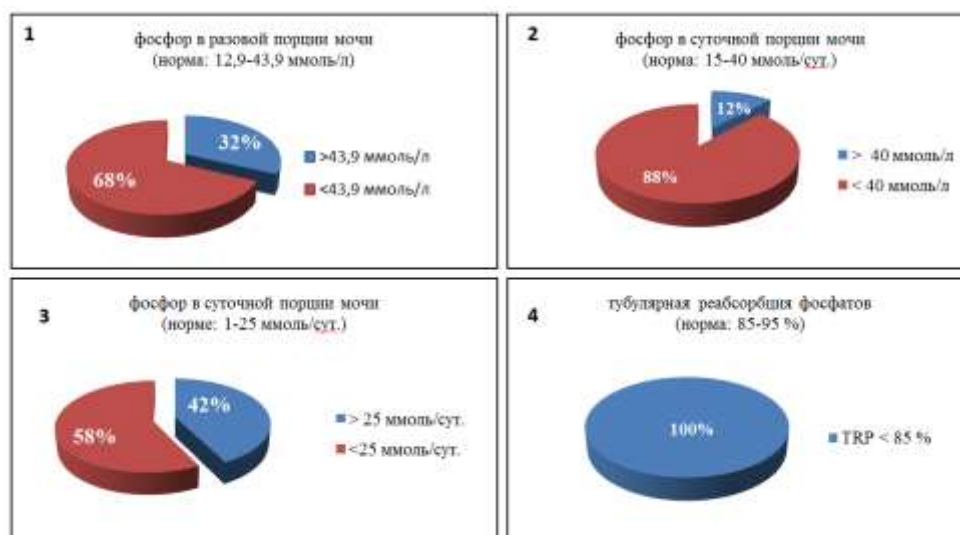
При сравнительном анализе выраженности метаболических изменений у пациентов с ГФР разного пола были получены следующие результаты: у мальчиков (n=40) Ме фосфора оказалась равной 0,77 ммоль/л [0,7; 0,81]; у девочек (n=52) Ме фосфора составила 0,81 ммоль/л [0,76;0,84] (p=0,056) (Рисунок 2). При анализе выраженности гиперфосфатурии по результатам расчета индексов TRP (%) и TmP/GFR (ммоль/л) были зафиксированы следующие данные: Ме TRP (мужской пол, n=40) – 77% [67,5;80], Ме TRP (женский пол, n=52) – 76% [68;82,2] (p=0,65); Ме TmP/GFR (мужской пол, n=40) – 0,58 ммоль/л [0,45;0,7], Ме TmP/GFR (женский пол, n=52) – 0,6 ммоль/л [0,53;0,7] (p=0,25) (Рисунок 2). Таким образом, статистически достоверных отличий в степени выраженности метаболических изменений у пациентов разного пола выявлено не было.

Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) был измерен у 80 пациентов с ГФР (87%), и получены следующие результаты: медиана ПТГ составила 65,75 пг/мл [43,4;78,6]. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) был диагностирован у 41 пациента (в 44,6% случаев), Ме значений ПТГ в сыворотке крови составила 78,2 пг/мл [71;100,2]. Интересным являлся тот факт, что повышение уровня ПТГ было наиболее характерно для пациентов старше 18 лет (в 57,1% случаев), которые никогда не получали терапию препаратами фосфора в анамнезе и на момент обследования.



**Рисунок 2.** Степень выраженности метаболических изменений у пациентов с ГФР разного пола. *Примечание:* А - медиана фосфора в сыворотке крови (ммоль/л); В - медиана TRP (%); С - медиана TmP/GFR (ммоль/л).

С целью определения, какой из методов выявления гиперфосфатурии является наиболее точным, нами проведен сравнительный анализ данных пациентов, полученных методом рутинного измерения фосфора в моче (разовой и суточной порции), и расчетных показателей тубулярной реабсорбции фосфора (TRP, %). У пациентов с гипофосфатемией, вошедших в данное исследование, при вычислении TRP было доказано наличие гиперфосфатурии в 100% случаев (TRP менее 85%), что полностью согласуется с механизмом развития ГФР, в то время как, повышенный уровень фосфора при исследовании разовой порции мочи был обнаружен только у 32%, при анализе суточной порции мочи – у 12% (при норме фосфора: 12,9-43,9 ммоль/сутки) и у 42,4% (при норме фосфора для детей: 1-25 ммоль/сутки), соответственно (Рисунок 3).

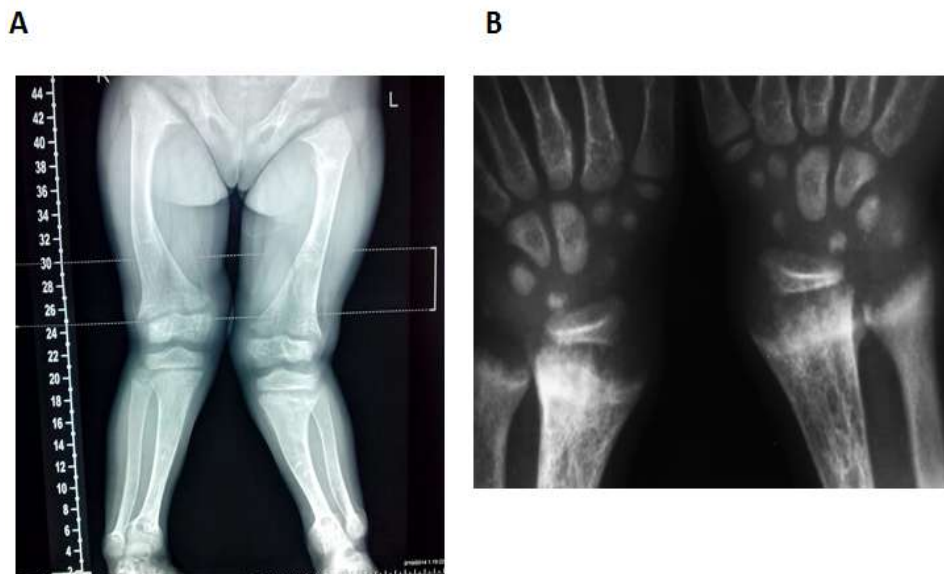


**Рисунок 3.** Информативность различных методов в выявлении гиперфосфатурии.

### 3. Результаты инструментальных методов исследования

По данным эхографического исследования признаки нефрокальциноза были выявлены у 9 пациентов (в 9,8% случаев) с ГФР, из которых у 5 в анамнезе имелись указания на прием в больших дозах препаратов нативной формы витамина Д, у 3 детей кальциноз почечной паренхимы был зафиксирован на фоне активного лечения препаратами фосфора и альфакальцидола, у одного мальчика медуллярный нефрокальциноз являлся проявлением синдрома Дента.

Рентгенологическое обследование пациентов с клинической картиной рахита показало свою высокую диагностическую значимость. В нашей группе пациентов на момент обследования в 98% случаев имелись изменения по данным рентгенограмм: расширение и разряжение зон метафизов трубчатых костей (кости предплечий, бедренные кости или кости голеней), а также неравномерность или «бахромчатость» их границы и бокаловидные вдавления; различные типы деформаций костей нижних конечностей: О-образные, Х-образные деформации или их сочетание (Рисунок 4).



**Рисунок 4.** Рентгенограммы трубчатых костей пациента Е.М., 8 лет, диагноз Гипофосфатемический рахит.  
*Примечание:* А - О-образная деформации бедренных костей, Х-образные деформации большеберцовых костей. В – разряжение структуры и расширение зон метафизов лучевых и локтевых костей.

#### 4. Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с ГФР

Всем пациентам с клинической картиной рахита на фоне гипофосфатемии и гиперфосфатурии (n=92) был проведен анализ 10 генов-кандидатов, в результате чего наличие генетического дефекта было подтверждено у 84 пациентов (91,3%), из которых мутации гена *PHEX* обнаружены в 90,2% случаев (n=83), дефект гена *CLCN5* у 1 пациента. У одного пациента дефект гена *PHEX* (c.520\_521insTTCAAGCACGG p.I174fs) сочетался с гетерозиготной мутацией в *DMP1* (c.475 C>A p.Q159K).

У 8 пациентов (8,7%) с клинико-лабораторной картиной ГФР и несемейной формой заболевания мутаций ни в одном из генов, ассоциированных с нарушениями фосфорно-



кальциевого обмена, обнаружено не было, что, возможно, могло быть обусловлено дефектами других генов, не вошедших в данное исследование.

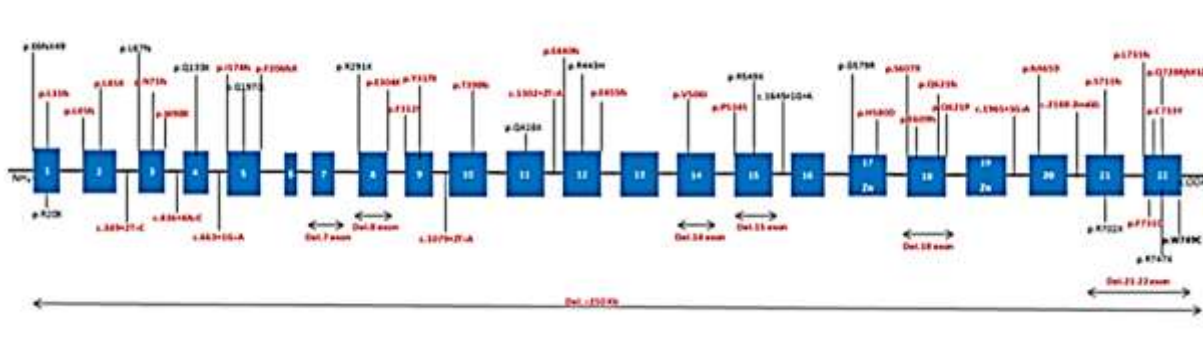
Среди семейных форм патологии дефекты гена *PHEX* были обнаружены в 100% случаев, среди спорадических – 82,6%.

#### Описание найденных мутаций в гене *PHEX*

Спектр выявленных мутаций гена *PHEX* был представлен следующим образом: инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания (n=17), нонсенс-мутации (n=16), миссенс-мутации (n=16), делеции без сдвига рамки считывания (n=7), нарушение сплайсинга (n=9).

Анализ полученных результатов генетического исследования и информации, представленной в базе данных *PHEX* Locus Database, показал, что из обнаруженных мутаций гена *PHEX* были ранее описаны 21, считаются неописанными ранее 42.

Выявленные в нашем исследовании мутации были локализованы по всей длине гена *PHEX*, с большей плотностью в 3'-концевых участках и наиболее часто в экзонах 3, 5, 15, 17, 18, 21 и 22 (Рисунок 5).



**Рисунок 5.** Схематическое обозначение мутаций гена *PHEX*, выявленных в исследовании. Референсная последовательность NCBI: NM\_000444.4. Горизонтальные линии представляют большие делеции гена.

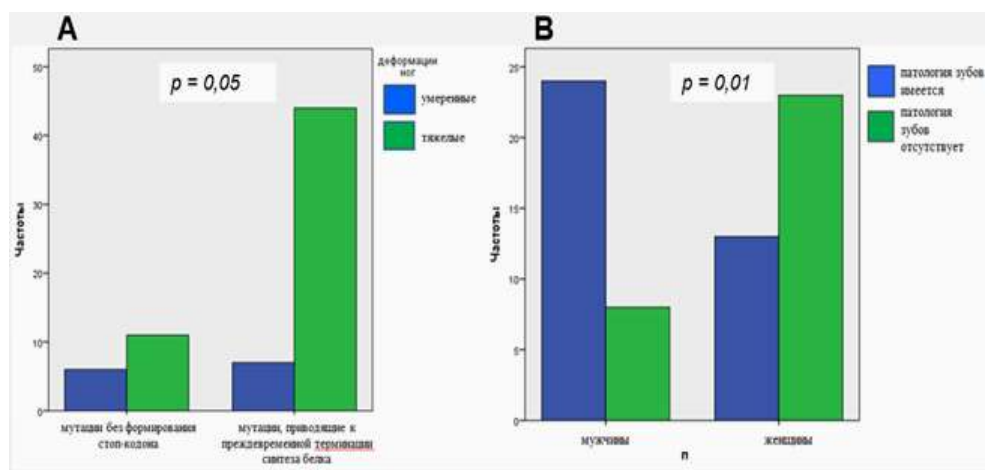
*Примечание:* красным шрифтом - неописанными ранее мутации в гене *PHEX*, обнаруженные в данном исследовании.

Среди выявленных мутаций 11% встречались более чем один раз: I174fs (n=2), Q133X (n=2), Q197Q (n=2), R291X (n=2), P549X (n=2), G579R (n=4), R747X (n=2) и W749C (n=2).

## 5. Генотип-фенотип корреляция у пациентов с ГФР

Клинические и биохимические показатели пациентов с ГФР (n=83) были сопоставлены в зависимости от типа мутации (мутации, приводящие к преждевременной терминации синтеза белка, и мутации без формирования стоп-кодона), а также по полу пациентов. Среди пациентов с мутациями, приводящими к формированию стоп-кодона, отмечено наличие более тяжелых деформаций нижних конечностей ( $p=0,05$ ; 95%доверительный интервал (ДИ) 1,5-12,27) (Рисунок 6), при этом оценка степени выраженности деформаций проводилась до начала медикаментозного лечения.

При анализе тяжести проявлений ГФР между гемизиготными мужчинами и гетерозиготными женщинами в нашем исследовании было выявлено, что у пациентов мужского пола риск развития абсцессов зубов был выше, чем у лиц женского пола ( $p=0,01$ ; 95% ДИ 1,86-15,17) (Рисунок 6).



**Рисунок 6.** Корреляция генотип - фенотип пациентов с ГФР.

*Примечание:* А - между типом мутаций в гене *RHFX* и тяжестью деформаций костей нижних конечностей; В - корреляция частоты поражения зубов у пациентов мужского и женского пола с мутациями в гене *RHFX*

## 6. Оценка эффективности терапии у пациентов с ГФР.

### 6.1. Консервативная терапия.

Оценка эффективности консервативной терапии проводилась по следующим критериям: динамике роста, динамике деформаций нижних конечностей (отсутствие или наличие их прогрессии).

По результатам нашего обследования 48 пациентам (52%) с установленным диагнозом ГФР и открытыми зонами роста (т.е. в возрасте до 14,5-16 лет) было

рекомендовано лечение препаратами фосфорного буфера в сочетании с альфакальцидолом или кальцитриолом. Учитывая низкую доступность препаратов фосфора, только 28 пациентов имели возможность регулярно получать данную терапию, на которых и была основана оценка эффективности проводимой терапии.

Группу пациентов, которым консервативная терапия препаратами фосфорного буфера была назначена в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, составили 40% обследованных, остальные данное лечение начали принимать в возрасте старше 3 лет.

Удовлетворительные результаты лечения, т.е. сохранение хорошей динамики роста и отсутствие прогрессии деформаций ног, были зафиксированы в 57% случаев (Таблица 2)

**Таблица 2.** Динамика роста и деформаций нижних конечностей у пациентов на фоне терапии фосфорным буфером и альфакальцидолом

Пациент	Рост SD (до начала лечения)	Возраст начала лечения (лет)	Длительность терапии (лет)	Рост SD на фоне лечения	$\Delta$ SD	Прогрессия деформаций ног (есть/нет)
Пациент Д.А.	-0,34	0,3	2,4	0,62	0,28	нет
Пациент Б.И.	-0,69	0,7	1,7	0,03	0,56	есть
Пациент К.М.	-1,14	1,3	1,4	0,04	1,1	нет
Пациент М.М.	0,93	0,8	0,6	1,6	0,67	нет
Пациент Ш.В.	-1,13	1,9	2	0,09	1,04	нет
Пациент М.Н.	-1,78	1,6	2	-2,3	-0,52	есть
Пациент М.М.	-1,44	1,4	1,9	-1,5	-0,06	нет
Пациент Б.А.	-2,03	1,8	2	-1,56	0,47	есть
Пациент Б.И.	-1,55	2,8	1	-1,2	0,35	есть
Пациент С.А.	-0,47	2	5	0,42	0,89	нет
Пациент Ш.И.	-1,68	2	4	-1,18	0,5	нет
Пациент М.Е.	-2,35	3,3	0,6	-2,1	0,24	нет
Пациент К.М.***	-2,86	4	3,6	-2,48	0,38	нет
Пациент С.М.*	-1,44	4	1	-1,2	0,24	есть
Пациент Л.Д.*	-1,53	4	1,9	-1,03	0,5	есть
Пациент М.Д.	-2,52	4	0,9	-2,42	0,1	нет
Пациент Х.М.*	-2,68	5	3	-2,61	0,07	есть
Пациент И.Д.*	-2,99	5	1	-3,01	-0,02	есть
Пациент К.Е.*	-4,38	5	0,6	-3,61	0,77	нет
Пациент Е.М.*	-3,55	6	2	-3,61	-0,06	нет
Пациент С.С.*	-4,94	7	1	-3,68	1,26	нет
Пациент М.Д.**	-0,68	9	5	-1,19	-0,51	нет
Пациент Б.Л.*	-2,68	10	3	-2,24	0,44	нет
Пациент Н.И.**	-0,74	10	2	-2,09	-1,35	нет
Пациент К.А.*	-3,82	10	0,6	-3,52	0,3	нет
Пациент Б.С.**	-4,04	12	2	-4,07	-0,03	нет
Пациент В.Р.*	-3,13	12	0,6	-3,08	0,05	нет
Пациент Р.А.**	-1,97	12	2	-1,84	0,13	нет

*Примечание:* SD - коэффициент стандартного отклонения, \*пациенты, которым потребовалось проведение оперативной коррекции (временный эпифизиодез); \*\* пациенты, которым до назначения лечения была проведена операция (корректирующая остеотомия); \*\*\* терапия включала фосфорный буфер+ альфакальцидол+ рГР

У четверых мальчиков, несмотря на раннее начало консервативного лечения (старт терапии до 3 лет), имелась отрицательная динамика в виде прогрессии деформаций ног, у двоих из которых данная ситуация могла быть обусловлена недостаточностью доз терапии.

Несмотря на проводимое лечение, у 4 пациентов (Таблица 2, пациенты Л.Д.\*, И.Д.\*, Б.Л.\*, Х.М.\*) отмечалось усугубление деформаций ног, которое потребовало проведения временного эпифизиодеза с постановкой 8-образных пластин на зоны роста бедренных и большеберцовых костей. Важно подчеркнуть, что изначально проведение оперативной коррекции у данных пациентов было высоковероятным, так как на момент первичного обследования деформации были тяжелыми: расстояние между медиальными мыщелками бедренных костей составляло более 15 см. В последующем, учитывая данный опыт, нами было принято решение о проведении временного эпифизиодеза сразу после постановки диагноза ГФР еще шестерым пациентам.

В динамике через 12 месяцев после оперативного вмешательства и активно проводимого консервативного лечения отметилась положительная динамика в виде уменьшения деформаций ног у троих пациентов.

Показатели конечного роста двоих пациентов, фосфорный буфер которым был назначен в 12 и 10 лет, оказались низкими. Вполне вероятно, что у девочки (Таблица 2, Пациент Б.С.\*\*\*) на конечный рост могли отрицательно отразиться многократные оперативные вмешательства с 4-летнего возраста, поздно начатое лечение фосфатами. У мальчика (Таблица 2, Пациент Н.И.\*\*\*) низкий конечный рост скорее всего был обусловлен быстрым закрытием зон роста на фоне бурного пубертата с 10 лет.

Один мальчик наряду с препаратами фосфора и альфакальцидолом получал терапию рекомбинантным гормоном роста (рГР) из расчета 0,033 мг/кг/сутки в течение 3 лет. На этом фоне динамика его роста улучшилась, деформации ног без признаков прогрессии: до начала терапии рост -3,1 SD, скорость роста -4,17 SD; на фоне лечения рост -2,48 SD, скорость роста +0,51 SD,  $\Delta$ 1,69 SD.

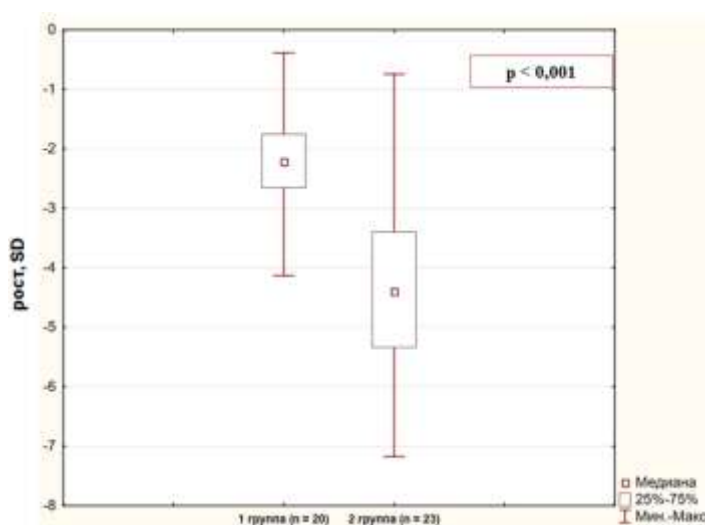
Таким образом, можно считать удовлетворительным результат консервативной терапии в 57% случаев.

## 6.2. Оперативное лечение

Оценка эффективности оперативного лечения проводилась в группе пациентов ( $n=43$ ), в анамнезе которых имелись указания о проведении остеотомий по поводу коррекции деформаций нижних конечностей. Оценка эффективности основывалась на показателях роста пациентов и количестве проведенных оперативных вмешательств.

Как показал анализ результатов, показатели роста были достоверно ниже у тех, кто перенес многократные (более 4) корригирующие остеотомии на костях ног ( $n=23$ ): Ме роста составила  $-4,4$  SD, при этом минимальный показатель роста был равен  $-7,17$  SD, максимальный показатель –  $-2,67$  SD (Рисунок 7). Медиана возраста первой оперативной коррекции деформаций составила 7 лет [6;10,5]. Медиана конечного роста пациентов ( $n=36$ ), перенесших остеотомии, составила  $-3,4$  SD [ $-4,54$ ;  $-2,28$ ].

Как показал анализ, необходимость проведения повторных оперативных вмешательств по причине рецидива деформаций ног возникла в 93,7% случаев, что может свидетельствовать о нецелесообразности выполнения в раннем детском возрасте остеотомий у пациентов с ГФР, тогда как предпочтение должно быть отдано консервативным методам лечения.



**Рисунок 7.** Показатели роста пациентов с ГФР после корригирующих остеотомий.

*Примечание:* 1 группа ( $n=20$ ) - пациенты, перенесшие 2-4 корригирующие остеотомии; 2 группа ( $n=23$ ) - пациенты, перенесшие более 4 корригирующих остеотомий; SD- коэффициент стандартного отклонения;  $p$  - вероятность ошибки, рассчитанная по U-тест Манна-Уитни.

## **7. Редкие формы наследственного рахита.**

### Характеристика пациентов с мутациями в гене *CYP27B1* ( $n=3$ )

**Таблица 3.** Характеристика пациентов с мутациями в гене *CYP27B1*

Показатель	Пациент Г.В.	Пациент Н.И.	Пациент М.К.
Пол	мужской	женский	женский
Возраст манифестации	5 месяцев	6 месяцев	12 месяцев
Клиническая картина	мышечная гипотония; судороги; деформации скелета; выпадение зубов; задержка физического развития	задержка физического развития; боль в ногах	деформации ног
SDS роста	-3,4	-0,1	-1,93
SDS ИМТ	0,36	-2,7	0,58
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л (норма: 1,03-1,29)	0,61	-	1,05
Ca общий крови, ммоль/л (норма: 2,15-2,55)	1,44	1,15	1,98
Фосфор крови, ммоль/л (норма: 1,45-1,87)	1,2	0,4	1,12
ЩФ, Ед/л (норма: 134-518)	11761	644,2	885
ПТГ, пг/мл (норма: 15-65)	209,8	408,9	611,4
TRP, % (норма: 85-95)	нет данных	86	90
TmP/GFR, ммоль/л (норма: 1,15-1,73)	нет данных	1,26	1,08
на фоне лечения альфакальцитриолом и кальцитриолом			
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л (норма: 1,03-1,29)	1,17	1,09	1,23
Фосфор крови, ммоль/л (норма: 1,45-1,87)	1,71	1,46	1,62
ЩФ, Ед/л (норма: 134-518)	223	345	450
ПТГ, пг/мл (норма: 15-65)	38	103	63
Мутация гена <i>CYP27B1</i>	c.240delT p.F80fsX79/ c.928A>G p.N310D	c.1166G>A p.R389H/ c.718dupC p.H240PfsX93	c.221C>T p.P74L/ c.1435C>T p.Q479X

Характеристика пациентов с мутациями в гене *VDR* (n=2)

**Таблица 4.** Характеристика пациентов с мутациями в гене *VDR*

Показатель	Пациент Л.Е.	Пациент Б.Ю.
Пол	женский	женский
Возраст манифестации	7 месяцев	6 месяцев
Клиническая картина	задержка физического развития; мышечная гипотония; дыхательная недостаточность; деформации скелета;	деформации скелета;
SDS роста	-4,09	-1,94
SDS ИМТ	0,36	0,68
Ca <sup>2+</sup> крови, ммоль/л (норма: 1,03-1,29)	0,96	0,93
Са общий крови, ммоль/л (норма: 2,15-2,55)	1,9	1,93
Фосфор крови, ммоль/л (норма: 1,45-1,87)	0,75	0,92
ЩФ, Ед/л (норма: 134-518)	2772	798
ПТГ, пг/мл (норма: 15-65)	970,6	347,2
на фоне лечения альфакальцитолом и кальцитриолом		
Ca <sup>2+</sup> крови, ммоль/л (норма: 1,03-1,29)	1,13	1,25
Фосфор крови, ммоль/л (норма: 1,45-1,87)	1,54	1,45
ЩФ, Ед/л (норма: 134-518)	379	189
ПТГ, пг/мл (норма: 15-65)	45	63
Мутация гена <i>VDR</i>	с.180C>A p.C60X/ с.847G>A p.D283N	/ с.950A>G p.Q317R

Клиническая характеристика пациента с мутацией в гене *CLCN5*

**Таблица 5.** Характеристика пациента В.Я., 5 лет, диагноз синдром Дента.

Показатель	Результат	Норма
Рост, SD	-1,74	± 2
Са общий крови, ммоль/л	2,55	2,15-2,7
Са 2+ крови, ммоль/л	1,21	1,03-1,29
фосфор крови, ммоль/л	1,23	1,45- 1,78
ЩФ крови, Ед/л	233	134-518
ПТГ крови, пг/мл	290,8	15-65

Креатинин крови, мкмоль/л	242,83	63-110
Мочевина крови, ммоль/л	24,1	1,7-8,3
СКФ, мл/мин	20	90-130
Белок мочи, г/л	2,68	0,03-0,05
Бета-2- микроглобулины мочи	имеются	отсутствуют
Са мочи, ммоль/л	4,92	1,7-5,3
Индекс Са/Сг, ммоль/ммоль	2,31	0,1-0,8
Са мочи, ммоль/сутки	2,12	2,5-8,0
Экскреция Са, мг/кг/сутки	6,1	не более 4
TRP, %	82	85-95
TmP/GFR, ммоль/л	1,0	1,22-1,6
УЗИ почек	медуллярный нефрокальциноз	
Мутация гена <i>CLCN5</i>	с. 160C>T p.R34X	

#### Характеристика пациентов с мутациями в гене *ALPL* (n=3)

**Таблица 6.** Характеристика пациентов с мутациями в гене *ALPL*

Показатель	Пациент Г.М.	Пациент В.М.	Пациент В.М.
Пол	мужской	женский	женский
Возраст манифестации	19 месяцев	3 месяца	6 месяцев
Клиническая картина	мышечная гипотония; деформации скелета; выпадение зубов; задержка физического развития	мышечная гипотония; деформации скелета; выпадение зубов; задержка физического развития	задержка физического развития; деформации скелета; выпадение зубов;
SDS роста	-2,66	-1,75	-1,31
SDS ИМТ	-2,1	-3,24	-2,31
Щелочная фосфатаза, Ед/л (норма: 134-518)	68,4	21	40
Фосфор крови, ммоль/л (норма: 1,45- 1,78)	2,0	2,0	нет данных



Са общий крови, ммоль/л (норма: 2,1- 2,55)	2,3	2,38	нет данных
Паратгормон, пг/мл (норма: 15- 65)	11,2	нет данных	нет данных
Мутация <i>ALPL</i>	c.340G>A p.A114T / c.571G>A p.E191K	c.253A>C p.T85P/ c.571G>A p.E191K	c.1157_1175inv p.GGYTPRG386_392 ATGGVST/ c.571G>A p.E191K

## ВЫВОДЫ

1. Анализ клинических проявлений РПЗ свидетельствует о высоком уровне морбидности, поздней диагностике и неадекватности проводимой терапии в данной группе. Среди наиболее частых проявлений отмечались деформации скелета (99%), мышечная гипотония (91%), патология зубов (89%) и задержка физического развития (63%).

2. Сравнительный анализ различных методов выявления гиперфосфатурии свидетельствует о высокой диагностической ценности индексов тубулярной реабсорбции фосфатов (TRP (%), TmP/GFR (ммоль/л)) в сравнении с рутинными методами определения фосфора в моче у пациентов с ГФР. В 44% случаев у пациентов с ГФР выявлен вторичный гиперпаратиреоз, который наиболее часто диагностировался у пациентов старше 18 лет (в 57,1% случаев).

3. Результаты молекулярно-генетического анализа свидетельствуют о преобладании дефектов гена *PHEX* как причины ГФР в структуре наследственных форм рахита. Дефекты гена *PHEX* выявлены у 90,2% пациентов, при этом 42 мутации являются ранее неописанными.

4. Высокая частота выявления генетической причины развития РПЗ (в 92% случаев) подтверждает высокую эффективность применения метода высокопроизводительного параллельного секвенирования.

5. Сравнительный ретроспективный анализ результатов хирургического и консервативного лечения ГФР указывает на ухудшение ростового прогноза (в 77% случаев) после проведения многократных коррегирующих остеотомий в детском возрасте, что свидетельствует о предпочтительном использовании препаратов фосфора

в сочетании с гидроксилированными формами витамина D в период активного роста у данной группы больных.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для подтверждения гиперфосфаурии у детей с гипофосфатемическим рахитом необходимо исследование индексов тубулярной реабсорбции фосфатов (TRP, TmP/GFR).

2. Для генетической верификации наследственных форм рахита целесообразно использовать высокопроизводительное параллельное секвенирование с одновременным исследованием нескольких генов-кандидатов и в первую очередь исключать наличие у таких пациентов мутаций в гене *PHEX*.

3. На основании клинико-лабораторных и молекулярно-генетических данных, предложен алгоритм диагностики и лечения пациентов с различными формами наследственного рахита, диагностированными в раннем возрасте (Приложение 1, рисунок 8).

## **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. К. С. Куликова, Н. Ю. Калинин, Е.Н. Сибилева, Е.В. Васильев, В.М. Петров, А.Н. Тюльпаков. Гипофосфатазия: клиническое описание трех случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза // Пробл. Эндокрин. – 2015- №3. – стр. 37-43.
2. К. С. Куликова, А.А. Колодкина, Е.В. Васильев, В.М. Петров, А.Н. Тюльпаков. Витамин D-зависимый рахит 1А типа: клиническое описание двух случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза// Педиатрия – 2016-Том 95- №2. – стр. 104-107.
3. К. С. Куликова, А.А. Колодкина, Е.В. Васильев, В.М. Петров, Ф.Ф. Гофман, А.Я. Коркин, Е.Н. Горбач, М.А. Петров, В.М. Кенис, А.Н. Тюльпаков. Клинические, гормонально-биохимические и молекулярно-генетические характеристики 75 пациентов с гипофосфатемическим рахитом // Пробл. Эндокрин. – 2016- №2. – стр. 31-36.
4. К. С. Куликова, А.А. Колодкина, Е.В. Васильев, В.М. Петров, Ф.Ф. Гофман, А.Я. Коркин, Е.Н. Горбач, М.А. Петров, В.М. Кенис, А.Н. Тюльпаков. Наследственные

формы рахита: сложности диагностики и лечения// Материалы IX Городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии». – Москва-2015.

5. К. С. Куликова, А.А. Колодкина, Е.В. Васильев, В.М. Петров, А.Н. Тюльпаков. Фосфопенические формы остеомалиции// Материалы Международной научно-практической конференции «Илизаровские чтения» - Курган - 2016.

6. Kristina Kulikova, Anna Kolodkina, Eugeny Vasiliev, Vasily Petrov, Anatoly Tiulpakov. The spectrum of molecular defects in 64 patients with hypophosphatemic rickets identified by targeted next-generation sequencing// 54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE 2015 Meeting) - Barcelona.- 2015.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВДЗР - витамин-Д-зависимый рахит

ВДЗР 1А - витамин-Д-зависимый рахит 1А типа

ВДЗР 2А - витамин-Д-зависимый рахит 2А типа

ВДРР - витамин-Д-резистентный рахит

витамин Д, витамин D — холекальциферол

ГФ - гипофосфатазия

ГФР - гипофосфатемический рахит

ДИ - доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ПТГ - паратгормон

РПЗ - рахитоподобные заболевания

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ТНЩФ, ЩФ, ALP- тканенеспецифичная щелочная фосфатаза

Са - кальций

Ca<sup>2+</sup> - кальций ионизированный сыворотки крови, ммоль/л

Me - медиана

Pi, Ph - фосфор неорганический

SD – стандартное отклонение

TRP - тубулярная реабсорбция фосфатов

TmP/GFR - максимум тубулярной реабсорбции фосфатов к СКФ

**Приложение 1. Рисунок 8 Алгоритм ведения пациентов с наследственными формами рахита**

