

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**



**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ РАХИТОПОДОБНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**

*(методические рекомендации)*

**Ташкент – 2025**

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI  
TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI



«TASDIQLAYMAN»

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Muvofiqlashtiruvchi Ekspert

Kengashi raisi, t.f.n., dotsent

J.A. Anvarov

«27» oktyabr 2025-y.

D.I.Axmedova, M.D.Abidova

«ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ РАХИТОПОДОБНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ»

(uslubiy tavsiyanoma)

Toshkent-2025

Ахмедова Д.И., Абидова М.Д. Диагностические подходы при рахитоподобных заболеваниях у детей. – 2025. – 45 стр.

### **СОСТАВИТЕЛИ:**

**Ахмедова Дилором Илхамовна** - профессор кафедры Госпитальной педиатрии, народной медицины Ташкентского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор;

**Абидова Маликахон Даврон кизи** – базовый докторант (PhD) кафедры Госпитальной педиатрии, народной медицины Ташкентского государственного медицинского университета.

### **РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

1. Хамзаев Комилжон Амирович – доцент кафедры Экстренной педиатрии и медицины катастроф Ташкентского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент;

2. Умарназарова Зулхумор Эрназаровна – Профессор главный научный сотрудник отдела Гастроэнтерологии РСНПМЦ, д.м.н.

Данные методические рекомендации предназначены для врачей-педиатров, детских эндокринологов, врачей общей практики, ортопедов и специалистов медико-генетических консультаций, работающих с детьми, имеющими костные деформации и задержку роста. Методичка содержит современный алгоритм дифференциальной диагностики рахитоподобных заболеваний, основанный на последовательной оценке клинических, биохимических и молекулярно-генетических данных. Практическое руководство позволяет специалистам своевременно определить редкие формы рахита, дифференцировать их от алиментарного рахита и направить пациента на целенаправленное обследование. Использование разработанного алгоритма способствует сокращению времени установления диагноза с 18 месяцев до 3 месяцев и повышению частоты верификации диагноза до 91,7%. Методические рекомендации особенно актуальны для регионов с высокой частотой близкородственных браков, где распространенность аутосомно-рецессивных форм рахитоподобных заболеваний значительно выше. Внедрение данных рекомендаций в клиническую практику позволит улучшить качество медицинской помощи детям с редкими наследственными заболеваниями костной системы и обеспечить своевременное начало патогенетической терапии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ALPL – ген, кодирующий тканенеспецифическую щелочную фосфатазу
- ARHR1 – аутосомно-рецессивная гипофосфатемия тип 1
- AUC – площадь под ROC-кривой (Area Under Curve)
- CYP27B1 – ген, кодирующий 25-гидроксивитамин D-1 $\alpha$ -гидроксилазу
- CYP2R1 – ген, кодирующий 25-гидроксилазу витамина D
- DMP1 – ген, кодирующий дентинный матриксный белок 1
- ENPP1 – ген, кодирующий эктонуклеотид пирофосфатазу / фосфодиэстеразу 1
- FGF23 – фактор роста фибробластов 23
- GFR – скорость клубочковой фильтрации (Glomerular Filtration Rate)
- HGMD – база данных мутаций, вызывающих заболевания человека (Human Gene Mutation Database)
- ICER – инкрементальное соотношение затраты-эффективность (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)
- MLPA – мультиплексная лигазозависимая амплификация проб (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)
- NGS – высокопроизводительное секвенирование (Next Generation Sequencing)
- PHEX – ген, кодирующий фосфат-регулирующую эндопептидазу
- PTH (ПТГ) – паратиреоидный гормон (паратгормон)
- ROC – рабочая характеристика приемника (Receiver Operating Characteristic)
- SLC34A3 – ген, кодирующий натрий-фосфатный котранспортер типа IIc
- TmP/GFR – максимальная канальцевая реабсорбция фосфатов, нормализованная по скорости клубочковой фильтрации
- TRP – канальцевая реабсорбция фосфатов (Tubular Reabsorption of Phosphate)
- USD – доллар США
- VDR – ген, кодирующий рецептор витамина D
- VDDR1A – витамин D-зависимый рахит тип 1A
- VDDR2A – витамин D-зависимый рахит тип 2A
- XLH – X-сцепленная гипофосфатемия

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> (кальцитриол)

ДИ – доверительный интервал

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СО (SD) – стандартное отклонение (Standard Deviation)

УЗИ – ультразвуковое исследование

## ВВЕДЕНИЕ

Рахитоподобные заболевания представляют собой гетерогенную группу наследственных и приобретенных патологий костно-минерального обмена, занимающих значимое место в структуре детской заболеваемости во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2022), нарушения костно-минерального обмена у детей регистрируются от 1:20000 до 1:100000 живорожденных в зависимости от нозологической формы и географического региона. Глобальная инициатива ВОЗ по улучшению здоровья костной системы детей (2021-2030) подчеркивает необходимость ранней диагностики и своевременного начала патогенетической терапии рахитоподобных заболеваний для предотвращения инвалидизации и улучшения качества жизни пациентов. Международные педиатрические эндокринологические общества (ESPE, PES) указывают на необходимость разработки унифицированных диагностических алгоритмов для раннего выявления этих состояний.

Рахитоподобные заболевания включают широкий спектр патологий: X-сцепленную гипофосфатемию (наиболее частая форма, составляющая до 80% всех случаев наследственного рахита), аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную гипофосфатемию, витамин D-зависимый рахит типов 1A, 1B и 2A, гипофосфатазию, почечный тубулярный ацидоз и другие редкие формы. Эти заболевания характеризуются прогрессирующими деформациями скелета, задержкой роста, нарушением минерализации костной ткани и значительным снижением качества жизни пациентов. По данным European Registry of Rare Diseases (2023), средний возраст установления диагноза составляет 3,5-4,2 года, что свидетельствует о значительной диагностической задержке и подчеркивает необходимость совершенствования диагностических подходов. Современные молекулярно-генетические методы позволяют верифицировать диагноз в 85-92% случаев, однако их доступность в развивающихся странах остается ограниченной.

В Республике Узбекистан проблема рахитоподобных заболеваний приобретает особую актуальность в связи с недостаточной осведомленностью врачей первичного звена здравоохранения о данной патологии, ограниченными возможностями молекулярно-генетической диагностики и поздним выявлением заболеваний. По данным Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (2022), регистрируется увеличение числа детей с костными деформациями неясной этиологии, многие из которых длительно и безуспешно лечатся по поводу рахита. Отсутствие диагностических протоколов и алгоритмов дифференциальной диагностики приводит к поздней верификации диагноза, неадекватной терапии и развитию тяжелых инвалидизирующих осложнений. Разработка научно-обоснованных рекомендаций по диагностике рахитоподобных заболеваний является приоритетной задачей в республике и соответствует приоритетным направлениям Стратегии развития здравоохранения Республики Узбекистан на 2022-2026 годы.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рахитоподобные заболевания представляют собой гетерогенную группу наследственных и приобретенных патологий костной системы, которые характеризуются нарушением минерализации костной ткани и имеют клиническую картину, сходную с классическим витамин-D-дефицитным рахитом. Несмотря на значительные достижения в области педиатрии и улучшение социально-экономических условий, проблема своевременной диагностики и адекватного лечения этих заболеваний остается актуальной во всем мире. По данным современных исследований, распространенность наследственных форм рахитоподобных заболеваний составляет от 1:20000 до 1:25000 живорожденных детей, что делает их одной из значимых причин костных деформаций и задержки физического развития в детском возрасте.

Особую актуальность проблеме придает тот факт, что рахитоподобные заболевания часто диагностируются с опозданием или ошибочно принимаются за классический витамин-D-дефицитный рахит, что приводит к назначению неэффективной терапии и прогрессированию патологических изменений скелета. Наиболее распространенной формой является X-сцепленная гипофосфатемия, которая составляет около 80% всех случаев наследственного рахита. Поздняя диагностика этих состояний приводит к формированию стойких деформаций нижних конечностей, нарушению роста, развитию остеоартрозов в молодом возрасте и значительному снижению качества жизни пациентов.

Современные достижения в области молекулярной генетики и биохимии позволили существенно расширить понимание патогенеза рахитоподобных заболеваний и разработать новые подходы к их лечению. Идентификация генетических мутаций, ответственных за развитие различных форм наследственного рахита, открыла возможности для ранней диагностики, в том числе пренатальной, и персонализированной терапии. Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов, таких как бурсумаб для лечения X-сцепленной гипофосфатемии, демонстрирует новую эру в терапии этих заболеваний и подчеркивает необходимость своевременной дифференциальной диагностики.

Социально-экономическое значение проблемы рахитоподобных заболеваний определяется необходимостью длительного, часто пожизненного наблюдения и лечения пациентов, высокой стоимостью современных препаратов, потребностью в ортопедических вмешательствах и реабилитационных мероприятиях. Ранняя диагностика и своевременное начало патогенетической терапии позволяют предотвратить развитие тяжелых костных деформаций, сохранить ростовой потенциал ребенка и обеспечить его полноценную социальную адаптацию, что определяет высокую медицинскую и социальную значимость изучения данной проблемы.

**ЦЕЛЮ** данных методических рекомендаций является разработка научно-обоснованных методов диагностики и дифференциации

рахитоподобных заболеваний у детей на основе особенностей клинико-лабораторных и молекулярно-генетических показателей.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить клинико-anamnestические особенности детей с рахитоподобными заболеваниями.
2. Определить спектр нозологических форм рахитоподобных заболеваний среди обследованных пациентов.
3. Оценить информативность биохимических маркеров костно-минерального обмена в диагностике различных форм рахитоподобных заболеваний.
4. Определить роль молекулярно-генетических методов в верификации диагноза.
5. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики рахитоподобных заболеваний.
6. Провести анализ экономической эффективности предложенного диагностического алгоритма

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Настоящее исследование было проведено на базе Национального детского медицинского центра (г. Ташкент) в период с 2020 по 2023 годы. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и было одобрено локальным этическим комитетом учреждения (протокол № 18 от 15.01.2020). Все родители и официальные опекуны детей дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, включая проведение клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований, а также молекулярно-генетического анализа.

#### **Дизайн исследования и формирование групп**

Проведено проспективное сравнительное контролируемое исследование. В исследование было включено 98 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, которые были разделены на две группы:

- Основная группа: 48 детей с рахитоподобными заболеваниями (средний возраст  $4,8 \pm 2,3$  года)
- Контрольная группа: 30 практически здоровых детей того же возрастного диапазона (средний возраст  $4,6 \pm 2,1$  года)

Формирование групп проводилось методом сплошной выборки среди пациентов, обратившихся в Национальный детский медицинский центр с клиническими проявлениями, характерными для рахитоподобных заболеваний. Контрольная группа была сформирована из детей, проходивших профилактические осмотры в том же учреждении и не имевших признаков костно-мышечной патологии и других хронических заболеваний.

#### **Критерии включения в основную группу:**

1. Возраст от 6 месяцев до 14 лет
2. Наличие клинических признаков рахитоподобного заболевания (костные деформации, задержка роста, мышечная гипотония)

3. Биохимические признаки нарушения фосфорно-кальциевого обмена
4. Отсутствие эффекта от стандартной терапии витамином D в профилактических и лечебных дозах
5. Письменное информированное согласие родителей/опекунов на участие в исследовании

**Критерии исключения из основной группы:**

1. Алиментарный рахит с положительным ответом на терапию витамином D
2. Вторичные остеопатии при хронических заболеваниях печени, почек, желудочно-кишечного тракта
3. Эндокринные заболевания (гипопаратиреоз, гипертиреоз, синдром Кушинга)
4. Онкологические заболевания и состояния после химиотерапии
5. Длительный прием препаратов, влияющих на костный метаболизм (глюкокортикоиды, противосудорожные препараты)
6. Генетические синдромы с множественными пороками развития
7. Тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации
8. Отказ родителей от участия в исследовании

**Критерии включения в контрольную группу:**

1. Возраст от 6 месяцев до 14 лет
2. Отсутствие жалоб и клинических признаков костно-мышечной патологии
3. Нормальные показатели физического развития (соответствие возрастным перцентильям)
4. Отсутствие хронических заболеваний
5. Письменное информированное согласие родителей/опекунов

**Критерии исключения из контрольной группы:**

1. Любые признаки костно-мышечной патологии
2. Хронические заболевания любой локализации
3. Прием препаратов, влияющих на костный метаболизм
4. Недавно перенесенные острые заболевания (менее 1 месяца)

## **МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ**

### **1. Клинические методы исследования**

#### **1.1. Сбор анамнеза**

Проводился подробный сбор анамнеза с акцентом на следующие аспекты:

- Семейный анамнез: наличие низкорослости, костных деформаций, переломов при минимальной травме у родственников; случаи рахитоподобных заболеваний в семье; степень родства родителей
- Перинатальный анамнез: течение беременности и родов, гестационный возраст, масса и длина тела при рождении, оценка по шкале Апгар
- Анамнез жизни: вскармливание (грудное/искусственное), сроки введения прикормов, профилактика рахита витамином D, перенесенные заболевания

- Анамнез заболевания: возраст появления первых симптомов, характер и динамика клинических проявлений, предшествующее лечение и его эффективность

## **1.2. Физикальное обследование**

Клинический осмотр пациентов проводился по стандартизированному протоколу, включающему оценку общего состояния, физического развития, выявление специфических признаков рахитоподобных заболеваний.

Антропометрия:

- Измерение длины/роста тела с использованием ростомера (точность  $\pm 0,1$  см)

- Измерение массы тела на медицинских весах (точность  $\pm 10$  г)

- Измерение окружности головы, груди сантиметровой лентой

- Расчет индекса массы тела (ИМТ)

- Оценка показателей по перцентильным таблицам ВОЗ и Z-score

### **Оценка костной системы:**

Особое внимание уделялось выявлению костных деформаций:

- Череп: краниотабес, лобные и теменные бугры, седловидная деформация носа, позднее закрытие родничков.

- Грудная клетка: реберные четки («рахитические четки»), деформация грудины (килевидная, воронкообразная), расширение нижней апертуры грудной клетки (Гаррисонова борозда)

- Позвоночник: кифоз, сколиоз, гиперлордоз

- Конечности: варусные и вальгусные деформации нижних конечностей (измерение межмышцелкового и межлодыжечного расстояния), утолщение эпифизов длинных трубчатых костей («рахитические браслеты»), деформация костей предплечья

### **Оценка мышечной системы:**

- Мышечный тонус (гипотония, дистония)

- Мышечная сила (по 5-балльной шкале)

- Объем активных и пассивных движений в суставах

- Симптом «лягушачьего живота»

### **Оценка зубочелюстной системы:**

- Сроки прорезывания зубов

- Последовательность прорезывания

- Состояние эмали (гипоплазия, дисплазия)

- Дефекты прикуса

### **Оценка двигательных функций:**

- Анализ походки (переваливающаяся «утиная» походка)

- Способность к самостоятельному передвижению

- Моторное развитие в соответствии с возрастом

Проводилась пальпация костей для выявления болезненности, оценка подвижности суставов. Осмотр осуществлялся в условиях достаточного освещения с использованием стандартного медицинского оборудования.

## **2. Лабораторные методы исследования**

### **2.1. Биохимические методы исследования**

Забор крови проводился утром натощак (период голодания не менее 8 часов) из локтевой вены в вакуумные пробирки. Образцы центрифугировались при 3000 об/мин в течение 10 минут. Исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Определяемые показатели в сыворотке крови:

Кальций общий (референсные значения 2,15-2,55 ммоль/л):

- Метод: колориметрический с о-крезолфталеин комплексом
- Чувствительность метода: 0,1 ммоль/л
- Коэффициент вариации: <2,5%

Кальций ионизированный (референсные значения 1,15-1,29 ммоль/л):

- Метод: ионселективный электрод
- Забор крови в анаэробных условиях
- Немедленный анализ (в течение 30 минут)

Фосфор неорганический (референсные значения зависят от возраста):

- 1-3 года: 1,45-2,16 ммоль/л
- 4-11 лет: 1,45-1,78 ммоль/л
- 12-15 лет: 0,97-1,62 ммоль/л
- Метод: УФ-тест с молибдатом аммония
- Чувствительность: 0,05 ммоль/л

Щелочная фосфатаза общая (референсные значения зависят от возраста и пола):

- 1-3 года: 104-345 Ед/л
- 4-6 лет: 93-309 Ед/л
- 7-12 лет: 86-315 Ед/л (мальчики), 69-325 Ед/л (девочки)
- 13-15 лет: 74-390 Ед/л (мальчики), 50-162 Ед/л (девочки)
- Метод: кинетический колориметрический с п-нитрофенилфосфатом
- Температура реакции: 37°C

Общий белок (референсные значения 60-80 г/л):

- Метод: биуретовый
- Чувствительность: 1 г/л

Альбумин (референсные значения 35-50 г/л):

- Метод: с бромкрезоловым зеленым
- Чувствительность: 0,5 г/л

Креатинин сыворотки (референсные значения зависят от возраста):

- 1-3 года: 27-62 мкмоль/л
- 4-6 лет: 35-71 мкмоль/л
- 7-12 лет: 44-88 мкмоль/л
- 13-15 лет: 53-97 мкмоль/л

- Метод: кинетический по Яффе

25-гидроксивитамин D (25(OH)D) (интерпретация уровней):

- Дефицит: <20 нг/мл (<50 нмоль/л)
- Недостаточность: 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л)

- Достаточность: 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л)
  - Метод: электрохемилюминесцентный иммуноанализ (ECLIA) на анализаторе Cobas e411
  - Чувствительность: 3 нг/мл
  - Коэффициент вариации: <10%
- Паратиреоидный гормон (ПТГ) (референсные значения 15-65 пг/мл):
- Метод: электрохемилюминесцентный иммуноанализ (ECLIA)
  - Определение интактной молекулы ПТГ (1-84)
  - Чувствительность: 1,2 пг/мл
  - Забор крови утром натощак

## 2.2. Исследование мочи

Суточная моча:

- Сбор в течение 24 часов в стандартный контейнер
- Измерение общего объема
- Хранение при температуре +4°C

Определяемые показатели:

Кальций в суточной моче:

- Референсные значения: 2,5-7,5 ммоль/сут (100-300 мг/сут)
- Метод: колориметрический
- Расчет кальций/креатининового соотношения

Фосфор в суточной моче:

- Референсные значения: 12,9-42,0 ммоль/сут
- Метод: УФ-тест с молибдатом

Креатинин в суточной моче:

- Для расчета клиренса креатинина
- Метод: кинетический по Яффе

Расчетные показатели:

Канальцевая реабсорбция фосфатов (TRP):

$$\text{TRP (\%)} = [1 - (\text{P}_{\text{мочи}} \times \text{Креатинин}_{\text{сыворотки}}) / (\text{P}_{\text{сыворотки}} \times \text{Креатинин}_{\text{мочи}})] \times 100$$

Норма: >85%

Максимальная канальцевая реабсорбция фосфатов, нормализованная по СКФ (TmP/GFR):

$$\text{TmP/GFR} = \text{P}_{\text{сыворотки}} - (\text{P}_{\text{мочи}} \times \text{Креатинин}_{\text{сыворотки}} / \text{Креатинин}_{\text{мочи}})$$

Референсные значения зависят от возраста:

- 1-3 года: 1,3-2,1 ммоль/л
- 4-11 лет: 1,15-1,8 ммоль/л
- 12-15 лет: 0,8-1,35 ммоль/л

## 3. Молекулярно-генетические методы исследования

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в специализированной лаборатории с использованием современных методов секвенирования.

### 3.1. Забор и подготовка биологического материала

Материал для исследования:

- Периферическая венозная кровь (2-4 мл)
- Забор в вакуумные пробирки с ЭДТА (КЗЕДТА)
- Хранение при температуре +4°C до 7 дней или при -20°C длительно

Выделение ДНК:

- Метод: автоматическая экстракция на станции QIAcube (Qiagen, Германия)
- Набор: QIAamp DNA Blood Mini Kit
- Оценка концентрации и чистоты ДНК спектрофотометрически (NanoDrop)
- Требуемая концентрация: >20 нг/мкл
- Соотношение A260/A280: 1,8-2,0

### 3.2. Методы секвенирования

Секвенирование нового поколения (NGS):

Использовалась панель генов, ассоциированных с нарушениями костно-минерального обмена, включающая:

Гены, связанные с гипофосфатемическим рахитом:

- PHEX (Xp22.1) - X-сцепленная гипофосфатемия
- FGF23 (12p13.32) - аутосомно-доминантная гипофосфатемия
- DMP1 (4q22.1) - аутосомно-рецессивная гипофосфатемия тип 1
- ENPP1 (6q23.2) - аутосомно-рецессивная гипофосфатемия тип 2
- FAM20C (7p22.3) - синдром Рейна
- CLCN5 (Xp11.23) - болезнь Дента
- SLC34A3 (9q34.3) - наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией

Гены, связанные с витамин D-зависимым рахитом:

- CYP27B1 (12q14.1) - витамин D-зависимый рахит тип 1А
- CYP2R1 (11p15.2) - витамин D-зависимый рахит тип 1В
- VDR (12q13.11) - витамин D-зависимый рахит тип 2А

Гены, связанные с гипофосфатазией:

- ALPL (1p36.12) - тканенеспецифическая щелочная фосфатаза

Технология секвенирования:

- Платформа: Illumina NextSeq 550
- Подготовка библиотек: TruSeq Custom Amplicon Kit
- Покрытие: >100x для всех целевых регионов
- Качество прочтений: Q30 >80%

Биоинформатический анализ:

- Выравнивание прочтений: BWA-MEM algorithm
- Детекция вариантов: GATK HaplotypeCaller
- Аннотация: ANNOVAR, VEP (Variant Effect Predictor)
- Базы данных: gnomAD, ClinVar, HGMD, OMIM
- Предсказание патогенности: SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster

### **3.3. Секвенирование по Сэнгеру**

Использовалось для подтверждения вариантов, выявленных при NGS, и для семейного анализа (сегрегационный анализ).

Методика:

- ПЦР-амплификация целевых экзонов
- Очистка ПЦР-продуктов: ExoSAP-IT
- Секвенирующая реакция: BigDye Terminator v3.1
- Капиллярный электрофорез: ABI 3500 Genetic Analyzer
- Анализ хроматограмм: Sequencing Analysis Software v6.0

### **3.4. Анализ делеций/дупликаций**

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification):

- Использовался для детекции крупных делеций/дупликаций
- Наборы: SALSA MLPA probemixes для генов PHEX, VDR, CYP27B1
- Анализ: Coffalyser.Net software

### **3.5. Интерпретация результатов**

Классификация вариантов проводилась согласно рекомендациям ACMG/AMP (American College of Medical Genetics and Genomics / Association for Molecular Pathology, 2015):

1. Патогенный вариант (Pathogenic) - установленная причина заболевания
2. Вероятно патогенный (Likely pathogenic) - высокая вероятность патогенности
3. Вариант неясного клинического значения (VUS) - недостаточно данных для классификации
4. Вероятно доброкачественный (Likely benign) - вероятно не связан с заболеванием
5. Доброкачественный (Benign) - не связан с заболеванием

## **4. Инструментальные методы исследования**

### **4.1. Рентгенография**

Проводилась рентгенография костей скелета на цифровом рентгеновском аппарате с оценкой следующих признаков:

- Остеопения
- Нарушение минерализации метафизов и эпифизов
- Расширение и неровность зон роста
- Деформации длинных трубчатых костей
- Признаки предшествующих переломов

### **4.2. Денситометрия.**

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) для оценки минеральной плотности костной ткани (при наличии показаний).

## 5. Статистические методы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США) и Microsoft Excel 2019.

Использованные методы:

- Описательная статистика: расчет средних значений (M), стандартного отклонения (SD), медианы (Me), интерквартильного размаха (Q25-Q75)
- Проверка нормальности распределения: критерий Шапиро-Уилка
- Сравнение групп: t-критерий Стьюдента (для нормального распределения), критерий Манна-Уитни (для ненормального распределения)
- Сравнение качественных признаков: критерий  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера
- Корреляционный анализ: коэффициент корреляции Пирсона/Спирмена
- Уровень статистической значимости:  $p < 0,05$

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение пациентов по нозологическим формам

Среди 48 детей основной группы с рахитоподобными заболеваниями были верифицированы следующие диагнозы (таб. 1):

Таблица 1.

Распределение пациентов основной группы по нозологическим формам

Нозологическая форма	Абсолютное число	Процент (%)
X-сцепленная гипофосфатемия (XLH)	28	58,3
Аутосомно-рецессивная гипофосфатемия тип 1 (ARHR1)	6	12,5
Витамин D-зависимый рахит тип 1А (VDDR1A)	8	16,7
Витамин D-зависимый рахит тип 2А (VDDR2A)	4	8,3
Гипофосфатазия (инфантильная форма)	2	4,2
Всего	48	100

Как видно из табл.1, наиболее частой формой рахитоподобных заболеваний в нашем исследовании оказалась X-сцепленная гипофосфатемия, которая составила 58,3% всех случаев (28 пациентов). Это соответствует мировым эпидемиологическим данным, согласно которым XLH является наиболее распространенной формой наследственного рахита. На втором месте по частоте находился витамин D-зависимый рахит тип 1А (16,7%, 8 пациентов), что может быть связано с относительно высокой частотой близкородственных браков в регионе. Аутосомно-рецессивная гипофосфатемия тип 1 была диагностирована у 12,5% пациентов (6 детей). Витамин D-зависимый рахит тип 2А и гипофосфатазия встречались реже - 8,3% (4 пациента) и 4,2% (2 пациента) соответственно.

Анализ гендерных и возрастных характеристик показал, что в основной группе преобладали мальчики (64,6%), что связано с высокой частотой X-сцепленной гипофосфатемии. Средний возраст пациентов основной группы составил  $4,8 \pm 2,3$  года, что не имело статистически значимых различий с контрольной группой ( $4,6 \pm 2,1$  года,  $p > 0,05$ ). Наибольшее число пациентов находилось в возрастной группе 4-7 лет (37,5%), что отражает типичный возраст обращения за медицинской помощью, когда костные деформации становятся клинически очевидными. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, что обеспечивало корректность сравнительного анализа.

**Таблица 2.**

**Распределение пациентов по полу и возрасту**

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=30)	p
<b>Пол:</b>			
Мальчики, n (%)	31 (64,6%)	28 (56,0%)	>0,05
Девочки, n (%)	17 (35,4%)	22 (44,0%)	>0,05
Возраст (годы): M±SD	$4,8 \pm 2,3$	$4,6 \pm 2,1$	>0,05
Me [Q25-Q75]	4,5 [3,0-6,5]	4,2 [3,0-6,0]	>0,05
<b>Возрастные группы:</b>			
6-12 месяцев, n (%)	3 (6,3%)	5 (10,0%)	>0,05
1-3 года, n (%)	16 (33,3%)	17 (34,0%)	>0,05
4-7 лет, n (%)	18 (37,5%)	19 (38,0%)	>0,05
8-14 лет, n (%)	11 (22,9%)	9 (18,0%)	>0,05

**Жалобы пациентов с X-сцепленной гипофосфатемией (n=28)**

Пациенты с X-сцепленной гипофосфатемией обращались с характерным симптомокомплексом. Родители отмечали задержку физического развития - дети значительно отставали в росте от сверстников, что становилось заметным после начала самостоятельной ходьбы. Прогрессирующие деформации нижних конечностей были основной жалобой в 100% случаев: родители описывали постепенное искривление ног, которое усиливалось по мере увеличения нагрузки при ходьбе. Характерно, что деформации развивались, несмотря на проводимую профилактику рахита витамином D.

Нарушения походки беспокоили родителей 26 из 28 детей (92,9%): дети ходили, переваливаясь с ноги на ногу («утиная походка»), быстро уставали при ходьбе, отказывались от длительных прогулок. Родители отмечали, что ребенок часто просится на руки, не может долго стоять, предпочитает сидячие игры. У 18 детей (64,3%) родители жаловались на позднее начало самостоятельной ходьбы - в среднем в 16-20 месяцев вместо нормативных 18 месяцев.

Боли в ногах беспокоили 21 ребенка (75,0%), особенно после физической нагрузки. Дети старшего возраста описывали боли как ноющие,

локализующиеся в области коленных суставов и голеней. Мышечная слабость проявлялась трудностями при подъеме по лестнице, вставании из положения сидя на корточках, что отмечали родители 23 детей (82,1%).

Задержка прорезывания зубов наблюдалась у 19 детей (67,9%): первые зубы появлялись в 10-14 месяцев вместо 6-8 месяцев. Родители также отмечали множественный кариес молочных зубов, несмотря на удовлетворительную гигиену полости рта, у 16 детей (57,1%). У 12 детей (42,9%) родители обращали внимание на абсцессы зубов без видимой причины, что являлось характерным признаком заболевания.

Низкорослость была отмечена у всех пациентов: среднее значение стандартного отклонения показателей роста составлял  $-2,8 \pm 0,9$  SD от возрастной нормы. Родители указывали, что ребенок самый маленький в группе детского сада или классе, что вызывало психологический дискомфорт у детей старшего возраста.

### **Жалобы пациентов с аутосомно-рецессивной гипофосфатемией тип 1 (n=6).**

Клиническая картина у пациентов с ARHR1 была схожа с XLH, но отличалась более тяжелым течением. Выраженные костные деформации присутствовали у всех 6 пациентов (100%), причем родители отмечали их раннее начало - уже в возрасте 8-12 месяцев, еще до начала самостоятельной ходьбы. Деформации были более выраженными и затрагивали не только нижние конечности, но и грудную клетку.

Значительная задержка роста была более выражена, чем при XLH: среднее значение стандартного отклонения показателей роста составлял  $-3,5 \pm 0,7$  SD. Родители описывали резкое замедление темпов роста после первого года жизни. Мышечная гипотония была выраженной у всех детей: родители отмечали, что ребенок вялый, малоподвижный, долго не мог держать голову, сидеть, стоять.

Задержка моторного развития была характерной жалобой: дети начинали самостоятельно ходить в 20-24 месяца или позже. У 4 детей (66,7%) родители отмечали частые падения из-за мышечной слабости и нарушения координации. Боли в костях беспокоили всех детей старше 3 лет, носили постоянный характер, усиливались при движении.

У 5 детей (83,3%) в анамнезе были переломы костей при минимальной травме (падение с высоты собственного роста, неловкое движение). Родители также отмечали деформацию грудной клетки (воронкообразная или килевидная), что вызывало косметический дефект и беспокойство.

Стоматологические проблемы были выражены у всех детей: позднее прорезывание зубов (после 12-15 месяцев), гипоплазия эмали, множественные абсцессы и ранняя потеря зубов. У 3 детей (50%) родители указывали на близкородственный брак родителей (двоюродные родственники), что подтверждало аутосомно-рецессивный тип наследования.

### **Жалобы пациентов с витамин D-зависимым рахитом тип 1A (n=8)**

Пациенты с VDDR1A обращались в более раннем возрасте (средний возраст  $2,3 \pm 1,1$  года) с выраженными клиническими проявлениями. Родители

отмечали раннее проявление симптомов - уже в возрасте 3-6 месяцев появлялись признаки рахита: краниотабес (размягчение костей черепа), беспокойство, потливость, облысение затылка.

Выраженная мышечная гипотония была характерной жалобой у всех 8 пациентов (100%): родители описывали ребенка как «вялого», «тряпичного», отмечали симптом «лягушачьего живота» (распластанный живот в положении лежа на спине из-за слабости мышц брюшного пресса). Значительная задержка моторного развития проявлялась поздним началом удержания головы (после 4-5 месяцев), сидения (после 10-12 месяцев), ходьбы (после 18-24 месяцев).

Костные деформации развивались быстро и были множественными: родители отмечали деформацию черепа (квадратная форма головы, выступающие лобные и теменные бугры), реберные четки, деформацию грудной клетки, искривление ног (варусное или вальгусное). Позднее закрытие родничков беспокоило родителей: большой родничок оставался открытым после 18-24 месяцев, имел большие размеры (более 2×2 см).

Задержка прорезывания зубов была выраженной: первые зубы появлялись после 12-15 месяцев, к 2 годам могло быть всего 2-4 зуба. Родители также отмечали нарушение последовательности прорезывания зубов. Частые респираторные инфекции беспокоили родителей всех детей: дети болели ОРВИ 6-10 раз в год, что связывалось с иммунодефицитом на фоне дефицита витамина D.

Судороги наблюдались у 3 детей (37,5%) в анамнезе, что было связано с гипокальциемией. Родители описывали эпизоды тонических судорог, ларингоспазма, карпопедального спазма. У 2 детей (25%) были переломы при минимальной травме.

Задержка роста была значительной: среднее значение стандартного отклонения показателей роста составлял  $-3,2 \pm 0,8$  SD. Родители отмечали отставание в физическом развитии от сверстников, что становилось очевидным после первого года жизни. У 6 детей (75%) в семейном анамнезе был близкородственный брак родителей, что типично для аутосомно-рецессивного заболевания.

**Жалобы пациентов с витамин D-зависимым рахитом тип 2А (n=4).** Клиническая картина VDDR2A была схожа с VDDR1A, но отличалась более ранним началом (первые симптомы в 2-4 месяца) и более тяжелым течением. Характерным признаком была алопеция (облысение), которая наблюдалась у всех 4 пациентов (100%): родители отмечали полное или частичное отсутствие волос на голове, включая брови и ресницы, что появлялось в первые месяцы жизни и сохранялось постоянно.

Выраженные костные деформации развивались рано и прогрессировали быстро: родители описывали тяжелые искривления ног, деформацию грудной клетки, изменение формы черепа. Множественные переломы в анамнезе были у 3 детей (75%), что значительно ограничивало двигательную активность.

Тяжелая мышечная гипотония проявлялась резкой слабостью, неспособностью к самостоятельному передвижению у 2 детей старше 3 лет. Значительная задержка психомоторного развития беспокоила родителей: дети

поздно начинали держать голову, сидеть, ходить, некоторые дети старше 2 лет не могли самостоятельно стоять.

Судороги в анамнезе были у всех 4 детей (100%), причем у 2 детей наблюдались повторные эпизоды судорог, требовавшие госпитализации. Задержка прорезывания зубов была крайне выраженной: у 2 детей в возрасте 2,5-3 лет не было ни одного зуба.

Крайне низкий рост (среднее значение стандартного отклонения показателей роста составил  $-4,1 \pm 0,6$  SD) и дефицит массы тела беспокоили всех родителей. Дети выглядели значительно младше своего возраста. Частые инфекционные заболевания (ОРВИ, пневмонии, кишечные инфекции) приводили к частым госпитализациям.

Все 4 ребенка были от близкородственных браков (родители - двоюродные или троюродные родственники), что подтверждало аутосомно-рецессивный тип наследования. У 2 детей (50%) в семье были случаи ранней детской смертности от неустановленных причин, что могло быть связано с тем же заболеванием.

**Жалобы пациентов с гипофосфатазией (n=2).** Два пациента с инфантильной формой гипофосфатазии имели тяжелое течение заболевания с ранним началом. Родители отмечали выраженную мышечную слабость с первых месяцев жизни: дети были вялыми, малоподвижными, плохо сосали грудь, имели слабый крик.

Множественные переломы были характерной жалобой: у обоих детей в анамнезе были переломы ребер, переломы длинных трубчатых костей при минимальной травме или даже спонтанные переломы. Родители описывали деформации конечностей после переломов, болезненность при пальпации костей.

Респираторные нарушения беспокоили родителей обоих детей: отмечались эпизоды апноэ (остановки дыхания), частые пневмонии, что требовало неоднократных госпитализаций в отделение реанимации. Судороги наблюдались у 1 ребенка (50%), связанные с гипокальциемией.

Раннее выпадение молочных зубов (в возрасте 3-4 лет) с интактными корнями было характерным признаком. Задержка физического развития была выраженной: среднее значение стандартного отклонения показателей роста составлял  $-3,8 \pm 0,5$  SD. Родители отмечали частые срыгивания, плохой аппетит, недостаточную прибавку в весе у детей первого года жизни.

**Таблица 3.**

**Частота основных клинических жалоб в зависимости от нозологии**

Клиническая жалоба	XLH (n=28)	ARHR1 (n=6)	VDDR1A (n=8)	VDDR2A (n=4)	Гипофосфатазия (n=2)
Костные деформации	28 (100%)	6 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	2 (100%)
Задержка роста	28 (100%)	6 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	2 (100%)
Мышечная гипотония	23 (82,1%)	6 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	2 (100%)

Нарушение походки	26 (92,9%)	6 (100%)	6 (75%)	2 (50%)	0 (0%)
Боли в костях/ногах	21 (75,0%)	6 (100%)	5 (62,5%)	3 (75%)	2 (100%)
Задержка прорезывания зубов	19 (67,9%)	5 (83,3%)	8 (100%)	4 (100%)	1 (50%)
Стоматологические проблемы	16 (57,1%)	5 (83,3%)	6 (75%)	4 (100%)	2 (100%)
Переломы в анамнезе	3 (10,7%)	4 (66,7%)	2 (25%)	3 (75%)	2 (100%)
Судороги в анамнезе	0 (0%)	0 (0%)	3 (37,5%)	4 (100%)	1 (50%)
Алопеция	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)
Респираторные нарушения	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Близкородственный брак родителей	2 (7,1%)	3 (50%)	6 (75%)	4 (100%)	1 (50%)

Анализ частоты клинических жалоб показал, что костные деформации и задержка роста были универсальными признаками, присутствовавшими у всех пациентов независимо от нозологической формы (100%). Мышечная гипотония чаще встречалась при витамин D-зависимых формах рахита и гипофосфатазии (100%), чем при XLH (82,1%). Нарушения походки были характерны для гипофосфатемических форм (92,9-100%), но реже встречались при VDDR2A (50%) из-за более тяжелого течения и невозможности самостоятельного передвижения у некоторых детей.

Переломы в анамнезе значительно чаще регистрировались при гипофосфатазии (100%), VDDR2A (75%) и ARHR1 (66,7%), что отражает более тяжелое нарушение минерализации костной ткани при этих формах по сравнению с XLH (10,7%). Судороги были патогномичным признаком витамин D-зависимых форм, особенно VDDR2A (100%), и не встречались при гипофосфатемических формах.

Алопеция являлась специфическим признаком VDDR2A, присутствуя у всех пациентов с этой формой (100%) и не встречаясь при других нозологиях. Респираторные нарушения были характерны только для гипофосфатазии (100%). Близкородственный брак родителей чаще встречался при аутосомно-рецессивных формах: VDDR2A (100%), VDDR1A (75%), ARHR1 (50%), что соответствует типу наследования этих заболеваний.

Антропометрические данные показали статистически значимые различия между группами. Средний рост детей основной группы составил  $92,4 \pm 18,6$  см, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $108,3 \pm 16,2$  см,  $p < 0,001$ ). При оценке роста в стандартных отклонениях (Z-score) выявлено выраженное отставание в основной группе:  $-3,1 \pm 0,9$  SD

против  $-0,2 \pm 0,8$  SD в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Это свидетельствует о значительной задержке линейного роста при рахитоподобных заболеваниях.

Масса тела также была достоверно ниже в основной группе ( $14,8 \pm 5,2$  кг против  $18,6 \pm 4,8$  кг,  $p < 0,001$ ), однако индекс массы тела существенно не различался между группами ( $16,2 \pm 2,1$  против  $15,8 \pm 1,9$  кг/м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ), что указывает на пропорциональное снижение роста и массы тела.

**Таблица 4.**

**Антропометрические показатели пациентов основной и контрольной групп**

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	р
<b>Мальчики (n=31 и n=28):</b>			
Рост (см), M±SD	94,1±19,2	109,5±16,8	<0,001
Рост (Z-score), M±SD	-3,0±0,9	-0,1±0,8	<0,001
Масса тела (кг), M±SD	15,3±5,5	19,1±5,0	<0,001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	16,4±2,2	15,9±2,0	>0,05
<b>Девочки (n=17 и n=22):</b>			
Рост (см), M±SD	89,6±17,4	106,8±15,4	<0,001
Рост (Z-score), M±SD	-3,3±0,9	-0,3±0,8	<0,001
Масса тела (кг), M±SD	13,9±4,6	18,0±4,5	<0,001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	15,9±1,9	15,7±1,8	>0,05
<b>Группа 6-12 месяцев</b>			
Показатель	Основная группа (n=3)	Контрольная группа (n=5)	р
Рост (см), M±SD	68,2±3,8	72,4±3,2	<0,05
Рост (Z-score), M±SD	-2,8±0,7	-0,3±0,6	<0,01
Масса тела (кг), M±SD	7,4±1,1	8,9±0,9	<0,05
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	15,9±1,4	17,0±1,2	>0,05
Окружность головы (см), M±SD	44,8±1,9	45,6±1,5	>0,05
<b>Группа 1-3 года</b>			
Показатель	Основная группа (n=16)	Контрольная группа (n=17)	р
Рост (см), M±SD	78,6±8,4	89,2±7,6	<0,001
Рост (Z-score), M±SD	-3,4±0,8	-0,4±0,7	<0,001
Масса тела (кг), M±SD	10,2±2,3	12,8±2,1	<0,001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	16,5±1,9	16,1±1,7	>0,05
Окружность головы (см), M±SD	48,4±1,8	49,6±1,6	>0,05
<b>Группа 4-7 лет</b>			
Показатель	Основная группа (n=18)	Контрольная группа (n=19)	р
Рост (см), M±SD	96,8±10,2	112,4±9,8	<0,001
Рост (Z-score), M±SD	-3,2±0,9	-0,2±0,8	<0,001

Масса тела (кг), M±SD	15,6±3,4	19,8±3,2	<0,001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	16,6±2,1	15,7±1,9	>0,05
<b>Группа 8-14 лет</b>			
<b>Показатель</b>	<b>Основная группа (n=11)</b>	<b>Контрольная группа (n=9)</b>	<b>р</b>
Рост (см), M±SD	118,4±14,6	138,2±12,8	<0,001
Рост (Z-score), M±SD	-2,9±1,0	-0,1±0,9	<0,001
Масса тела (кг), M±SD	24,8±6,2	32,4±5,8	<0,01
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	17,2±2,4	16,9±2,2	>0,05

Во всех возрастных группах отмечалось статистически значимое отставание в росте у детей с рахитоподобными заболеваниями по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$  для всех групп, кроме младенцев, где  $p < 0,05$ ). Наиболее выраженное отставание по Z-score наблюдалось в возрастной группе 1-3 года ( $-3,4 \pm 0,8$  SD), что соответствует периоду наиболее активного роста и манифестации клинических проявлений заболевания.

Масса тела также была достоверно ниже во всех возрастных группах основной группы, однако индекс массы тела не имел статистически значимых различий, что свидетельствует о пропорциональной задержке физического развития. Окружность головы у детей младшего возраста (до 3 лет) не имела значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ), что указывает на преимущественное поражение трубчатых костей при рахитоподобных заболеваниях.

Гендерный анализ показал, что мальчики составили большинство в основной группе (64,6%), что соответствует преобладанию X-сцепленных форм заболевания. При этом антропометрические показатели у девочек демонстрировали более выраженное отставание по Z-score роста ( $-3,3 \pm 0,9$  против  $-3,0 \pm 0,9$  у мальчиков), хотя эти различия не достигали статистической значимости.

**Таблица 5.**

**Средние значения стандартных отклонений показателей роста и массы тела детей в зависимости от нозологической формы**

Нозологическая форма	n	Рост (Z-score), M±SD	Масса тела (Z-score), M±SD
XLH	28	$-2,8 \pm 0,9$	$-1,9 \pm 0,8$
ARHR1	6	$-3,5 \pm 0,7^*$	$-2,6 \pm 0,9^*$
VDDR1A	8	$-3,2 \pm 0,8$	$-2,4 \pm 0,7$
VDDR2A	4	$-4,1 \pm 0,6$	$-3,2 \pm 0,5$
Гипофосфатазия	2	$-3,8 \pm 0,5$	$-3,0 \pm 0,4$

\* $p < 0,05$  по сравнению с XLH; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с XLH

Сравнительный анализ средних значений стандартных отклонений показателей роста между различными нозологическими формами показал, что наиболее выраженная задержка роста наблюдалась при VDDR2A ( $-4,1 \pm 0,6$  SD)

и гипофосфатазии ( $-3,8 \pm 0,5$  SD). При XLH задержка роста была менее выраженной ( $-2,8 \pm 0,9$  SD), что статистически значимо отличалось от ARHR1 ( $p < 0,05$ ) и VDDR2A ( $p < 0,01$ ). Аналогичная закономерность прослеживалась и для массы тела.

**Таблица 6.**

**Частота костных деформаций у пациентов основной группы**

<b>Вид деформации</b>	<b>Абсолютное число</b>	<b>Процент (%)</b>
<b>Деформации нижних конечностей:</b>		
Варусная деформация	32	66,7
Вальгусная деформация	14	29,2
Комбинированная деформация	2	4,1
<b>Деформации грудной клетки:</b>		
Реберные четки	38	79,2
Килевидная деформация	12	25,0
Воронкообразная деформация	8	16,7
Гаррисонова борозда	22	45,8
<b>Деформации черепа:</b>		
Лобные бугры	28	58,3
Теменные бугры	24	50,0
Квадратная форма головы	18	37,5
Краниотабес	14	29,2
<b>Деформации позвоночника:</b>		
Кифоз	16	33,3
Сколиоз	12	25,0
Гиперлордоз	8	16,7
<b>Утолщение эпифизов:</b>		
«Рахитические браслеты»	36	75,0
Утолщение реберно-хрящевых сочленений	38	79,2

Костные деформации были выявлены у всех пациентов основной группы, но их характер и выраженность различались. Наиболее частыми были деформации нижних конечностей, которые присутствовали у 100% пациентов. Варусная деформация (О-образное искривление ног) встречалась чаще (66,7%), чем вальгусная (X-образное искривление, 29,2%). Межмышцелковое расстояние при варусной деформации составляло от 4 до 12 см (в среднем  $7,2 \pm 2,4$  см), межлодыжечное расстояние при вальгусной деформации - от 3 до 9 см (в среднем  $5,8 \pm 1,9$  см).

Деформации грудной клетки наблюдались у 42 пациентов (87,5%). Реберные четки (утолщение реберно-хрящевых сочленений) были наиболее частой находкой (79,2%), что отражает нарушение минерализации в зонах активного роста. Гаррисонова борозда (втяжение нижних ребер по линии

прикрепления диафрагмы) выявлена у 45,8% пациентов. Килевидная и воронкообразная деформации грудины встречались у 25,0% и 16,7% пациентов соответственно.

Деформации черепа были характерны для детей младшего возраста и пациентов с витамин D-зависимыми формами. Лобные бугры выявлены у 58,3%, теменные бугры - у 50,0% пациентов. Квадратная форма головы (увеличение лобных и теменных бугров) наблюдалась у 37,5% детей. Краниотабес (размягчение костей черепа) был обнаружен у 29,2% пациентов, преимущественно у детей первых двух лет жизни.

Деформации позвоночника встречались реже, но были клинически значимыми. Кифоз выявлен у 33,3%, сколиоз - у 25,0%, гиперлордоз - у 16,7% пациентов. Утолщение эпифизов длинных трубчатых костей («рахитические браслеты») наблюдалось у 75,0% детей, что являлось важным диагностическим признаком.

**Таблица 7.**

**Оценка мышечного тонуса и силы**

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=30)	p
<b>Мышечный тонус:</b>			
Нормальный, n (%)	6 (12,5%)	50 (100%)	<0,001
Гипотония легкой ст., n (%)	18 (37%)	0 (0%)	<0,001
Гипотония средней ст., n (%)	16 (33,3%)	0 (0%)	<0,001
Гипотония тяжелой ст., n (%)	8 (16,7%)	0 (0%)	<0,001
Мышечная сила (баллы) M±SD	3,8±0,9	5,0±0,0	<0,001
Симптом «лягушачьего живота», n (%)	24 (50,0%)	0 (0%)	<0,001

Мышечная гипотония различной степени выраженности была выявлена у 42 пациентов основной группы (87,5%), в то время как в контрольной группе все дети имели нормальный мышечный тонус (p<0,001). Легкая степень гипотонии наблюдалась у 37,5% пациентов и проявлялась незначительным снижением мышечного тонуса, определяемым при пальпации, с сохранением двигательной активности. Средняя степень гипотонии (33,3%) характеризовалась выраженным снижением тонуса, ограничением двигательной активности, быстрой утомляемостью. Тяжелая степень гипотонии (16,7%) проявлялась резким снижением мышечного тонуса, значительным ограничением или невозможностью самостоятельного передвижения.

Мышечная сила в основной группе была достоверно снижена и составляла в среднем 3,8±0,9 балла по 5-балльной шкале против 5,0±0,0 баллов в контрольной группе (p<0,001). Симптом «лягушачьего живота» (распластанный живот в положении лежа на спине вследствие слабости мышц брюшного пресса) был выявлен у половины пациентов основной группы (50,0%) и не встречался в контрольной группе (p<0,001).

Таблица 8.

## Стоматологические проявления

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=30)	P
Задержка прорезывания зубов, n (%)	42 (87,5%)	3 (6,0%)	<0,001
Возраст прорезывания первого зуба (мес) M±SD	11,8±3,2	6,8±1,2	<0,001
Гипоплазия эмали, n (%)	36 (75,0%)	2 (4,0%)	<0,001
Множественный кариес, n (%)	32 (66,7%)	8 (16,0%)	<0,001
Абсцессы зубов, n (%)	18 (37,5%)	0 (0%)	<0,001
Раннее выпадение зубов, n (%)	12 (25,0%)	0 (0%)	<0,001
Нарушение прикуса, n (%)	28 (58,3%)	6 (12,0%)	<0,001

Стоматологические проявления были характерной особенностью рахитоподобных заболеваний. Задержка прорезывания зубов наблюдалась у 87,5% пациентов основной группы. Средний возраст прорезывания первого зуба составил 11,8±3,2 месяца, что было достоверно позже, чем в контрольной группе (6,8±1,2 месяца, p<0,001). У некоторых детей с витамин D-зависимым рахитом типа 2А первые зубы появлялись только после 18-24 месяцев.

Гипоплазия эмали (недоразвитие эмали зубов) была выявлена у 75,0% пациентов и проявлялась истончением эмали, наличием борозд, ямок, изменением цвета зубов. Множественный кариес встречался у 66,7% детей основной группы против 16,0% в контрольной группе (p<0,001), что связано с нарушением минерализации зубов и структурными дефектами эмали.

Абсцессы зубов без видимой причины (при отсутствии кариеса или с минимальным кариозным поражением) наблюдались у 37,5% пациентов, что является характерным признаком, особенно для X-сцепленной гипофосфатемии. Раннее выпадение молочных зубов (до физиологических сроков смены зубов) отмечено у 25,0% детей. Нарушения прикуса различного характера выявлены у 58,3% пациентов основной группы.

Таблица 9.

## Показатели кальций-фосфорного обмена в сыворотке крови, M±SD

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=30)	P
Кальций общий (ммоль/л)	2,28±0,18	2,35±0,12	>0,05
Кальций ионизированный (ммоль/л)	1,18±0,14	1,22±0,08	>0,05
Фосфор неорганический (ммоль/л)	0,92±0,28	1,58±0,22	<0,001
Щелочная фосфатаза (Ед/л):	486,3±182,4	218,6±64,2	<0,001
25(ОН)D (нг/мл):	24,8±18,6	32,4±8,2	<0,01
ПТГ (пг/мл):	68,4±38,2	38,2±12,4	<0,001

Креатинин (мкмоль/л):	48,6±14,2	46,8±12,8	>0,05
Общий белок (г/л):	68,4±6,8	70,2±5,4	>0,05
Альбумин (г/л):	42,6±4,2	43,8±3,6	>0,05

Анализ биохимических показателей выявил характерные изменения в основной группе. Уровень общего и ионизированного кальция в сыворотке крови существенно не отличался между группами ( $p > 0,05$ ), что является типичным для большинства форм рахитоподобных заболеваний, за исключением витамин D-зависимых форм с выраженной гипокальциемией.

Наиболее значимым изменением было снижение уровня неорганического фосфора в основной группе до  $0,92 \pm 0,28$  ммоль/л против  $1,58 \pm 0,22$  ммоль/л в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Это отражает нарушение фосфорного гомеостаза, характерное для большинства рахитоподобных заболеваний, особенно гипофосфатемических форм.

Уровень щелочной фосфатазы был значительно повышен в основной группе ( $486,3 \pm 182,4$  Ед/л против  $218,6 \pm 64,2$  Ед/л,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует об активации процессов костного ремоделирования и является важным маркером нарушения минерализации костной ткани.

Уровень 25(OH)D в основной группе был ниже ( $24,8 \pm 18,6$  нг/мл), чем в контрольной группе ( $32,4 \pm 8,2$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), однако у большинства пациентов не достигал критически низких значений, характерных для алиментарного рахита. Это важный дифференциально-диагностический признак.

Уровень паратиреоидного гормона был повышен в основной группе ( $68,4 \pm 38,2$  пг/мл против  $38,2 \pm 12,4$  пг/мл,  $p < 0,001$ ), что отражает вторичный гиперпаратиреоз как компенсаторную реакцию на нарушение кальций-фосфорного обмена.

Показатели функции почек (креатинин), общий белок и альбумин не имели статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии выраженной почечной недостаточности и нарушений белкового обмена.

**Таблица 10.**

**Биохимические показатели в зависимости от нозологической формы,  $M \pm SD$**

Показатель	XLH (n=28)	ARHR1 (n=6)	VDDR1A (n=8)	VDDR2A (n=4)	Гипо- фосфатази я (n=2)
Кальций общий (ммоль/л)	$2,32 \pm 0,12$	$2,28 \pm 0,14$	$2,08 \pm 0,18^*$	$1,98 \pm 0,22^{**}$	$2,18 \pm 0,16$
Фосфор (ммоль/л),	$0,86 \pm 0,18^*$	$0,78 \pm 0,16^*$	$1,12 \pm 0,22$	$1,08 \pm 0,18$	$1,24 \pm 0,26$
Щелочная фосфатаза (Ед/л),	$512,4 \pm 168,2$	$548,6 \pm 196,4$	$486,2 \pm 142,8$	$524,8 \pm 178,6$	$86,4 \pm 24,2$

25(OH)D (нг/мл),	28,6±12,4	26,8±14,2	12,4±6,8	8,6±4,2*	22,4±8,6
ПТГ (пг/мл),	72,4±32,6	78,6±38,4	96,8±42,2*	112,4±48,6* *	58,6±18,4

Примечание: \*p<0,05, p<0,01, \*p<0,001 по сравнению с контрольной группой; p<0,001 по сравнению с другими формами рахитоподобных заболеваний

Сравнительный анализ биохимических показателей между различными нозологическими формами выявил характерные особенности. При гипофосфатемических формах (XLH, ARHR1) наблюдалось выраженное снижение уровня фосфора (0,86±0,18 и 0,78±0,16 ммоль/л соответственно, p<0,001) при нормальном или незначительно сниженном уровне кальция. При витамин D-зависимых формах (VDDR1A, VDDR2A) отмечалось снижение уровня кальция (2,08±0,18 и 1,98±0,22 ммоль/л, p<0,05 и p<0,01 соответственно) при относительно менее выраженном снижении фосфора.

Уровень 25(OH)D был наиболее низким при витамин D-зависимых формах: 12,4±6,8 нг/мл при VDDR1A (p<0,01) и 8,6±4,2 нг/мл при VDDR2A (p<0,001), что отражает нарушение метаболизма витамина D. При гипофосфатемических формах уровень 25(OH)D был относительно сохранен.

Уровень ПТГ был максимально повышен при витамин D-зависимых формах: 96,8±42,2 пг/мл при VDDR1A и 112,4±48,6 пг/мл при VDDR2A (p<0,05 и p<0,01 соответственно), что связано с выраженной гипокальциемией и развитием вторичного гиперпаратиреоза.

Характерной особенностью гипофосфатазии было резкое снижение уровня щелочной фосфатазы (86,4±24,2 Ед/л, p<0,001 по сравнению с другими формами), что является патогномичным признаком этого заболевания и связано с дефицитом тканеспецифической щелочной фосфатазы.

**Таблица 11.**

**Показатели фосфорно-кальциевого обмена в моче, М±SD**

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=30)	P
Кальций в суточной моче (ммоль/сут)	4,2±2,8	4,6±1,8	>0,05
Фосфор в суточной моче (ммоль/сут)	28,6±12,4	24,8±8,6	>0,05
TRP (%):	72,4±18,6	92,6±4,2	<0,001
TmP/GFR (ммоль/л)	0,86±0,32	1,48±0,28	<0,001

Исследование показателей почечной экскреции и реабсорбции фосфатов выявило значительные нарушения в основной группе. Канальцевая реабсорбция фосфатов (TRP) была снижена до 72,4±18,6% против 92,6±4,2% в контрольной группе (p<0,001), что свидетельствует о нарушении реабсорбции фосфатов в почечных канальцах. Максимальная канальцевая реабсорбция фосфатов, нормализованная по скорости клубочковой

филтрации (TmP/GFR), также была значительно снижена:  $0,86 \pm 0,32$  ммоль/л против  $1,48 \pm 0,28$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 12.**

**Показатели TRP и TmP/GFR в зависимости от нозологической формы, M±SD**

Нозологическая форма	n	TRP (%),	TmP/GFR (ммоль/л),
XLH	28	$68,4 \pm 14,2^*$	$0,78 \pm 0,24^*$
ARHR1	6	$64,2 \pm 12,8^*$	$0,72 \pm 0,18^*$
VDDR1A	8	$82,6 \pm 8,4^*$	$1,12 \pm 0,22^*$
VDDR2A	4	$84,2 \pm 6,8^*$	$1,08 \pm 0,18^*$
Гипофосфатазия	2	$88,4 \pm 4,6$	$1,38 \pm 0,16$
Контрольная группа	30	$92,6 \pm 4,2$	$1,48 \pm 0,28$

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой

Анализ показателей TRP и TmP/GFR в зависимости от нозологической формы показал, что наиболее выраженное снижение этих показателей наблюдалось при гипофосфатемических формах (XLH и ARHR1), что отражает первичное нарушение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах. При витамин D-зависимых формах снижение было менее выраженным и носило вторичный характер. При гипофосфатазии показатели были близки к нормальным значениям, что помогает в дифференциальной диагностике.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено у всех 48 пациентов основной группы. Патогенные или вероятно патогенные варианты были выявлены у 44 пациентов (91,7%), что подтвердило высокую диагностическую ценность метода.

**Таблица 13.**

**Результаты молекулярно-генетического исследования**

Нозологическая форма	Ген	Выявлены патогенные варианты	Процент
XLH (n=28)	PHEX	26	92,9%
ARHR1 (n=6)	DMP1	6	100%
VDDR1A (n=8)	CYP27B1	8	100%
VDDR2A (n=4)	VDR	4	100%
Гипофосфатазия (n=2)	ALPL	0	0%
<b>Всего (n=48)</b>		<b>44</b>	<b>91,7%</b>

**X-сцепленная гипофосфатемия (XLH).** У 26 из 28 пациентов (92,9%) с клиническим диагнозом XLH были выявлены патогенные или вероятно патогенные варианты в гене PHEX. Всего было идентифицировано 22 различных варианта, из которых 18 были ранее описаны в базах данных (ClinVar, HGMD), а 4 варианта оказались новыми, не описанными ранее.

Спектр выявленных вариантов:

- Миссенс-варианты: 12 случаев (46,2%)

- Нонсенс-варианты: 6 случаев (23,1%)
- Варианты сайтов сплайсинга: 4 случая (15,4%)
- Малые делеции со сдвигом рамки считывания: 3 случая (11,5%)
- Малые инсерции со сдвигом рамки считывания: 1 случай (3,8%)

примеры выявленных патогенных вариантов:

1. с.1645C>T (p.Arg549\*) - нонсенс-вариант, выявлен у 3 неродственных пациентов. Приводит к преждевременной терминации трансляции и синтезу укороченного нефункционального белка. Ранее описан в литературе как патогенный вариант.

2. с.1768C>T (p.Arg590Trp) - миссенс-вариант, выявлен у 2 пациентов. Приводит к замене аргинина на триптофан в консервативном домене белка. Предсказан как патогенный всеми используемыми алгоритмами (SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster).

3. с.1483\_1484delAG (p.Ser495Lysfs\*23) - делеция двух нуклеотидов, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминации. Выявлена у 1 пациента, ранее не описана (новый вариант).

4. с.526+1G>A - вариант сайта сплайсинга, нарушающий канонический донорный сайт сплайсинга у 2 пациентов. Приводит к нарушению сплайсинга и образованию aberrантной мРНК.

У 2 пациентов (7,1%) с типичной клинической картиной XLH патогенные варианты в гене PHEX не были выявлены при секвенировании кодирующих последовательностей. Это может быть связано с наличием крупных делеций/дупликаций, не детектируемых методом NGS, вариантами в глубоких интронных областях или регуляторных элементах, либо с генетической гетерогенностью заболевания.

Анализ корреляции между типом варианта и тяжестью клинических проявлений показал, что пациенты с нонсенс-вариантами и вариантами со сдвигом рамки считывания имели более тяжелое течение заболевания (средний Z-score роста  $-3,2 \pm 0,7$ ) по сравнению с пациентами с миссенс-вариантами (средний Z-score роста  $-2,6 \pm 0,8$ ), однако различия не достигли статистической значимости ( $p=0,08$ ).

Сегрегационный анализ был проведен в 24 семьях. В 18 случаях (75%) вариант был унаследован от матери-носительницы, в 6 случаях (25%) представлял собой de novo мутацию. У матерей-носительниц в 12 случаях (66,7%) отмечались легкие проявления заболевания: низкорослость, гипофосфатемия, боли в костях.

#### **Аутосомно-рецессивная гипофосфатемия тип 1 (ARHR1)**

У всех 6 пациентов (100%) с клиническим диагнозом ARHR1 были выявлены патогенные варианты в гене DMP1 в компаунд-гетерозиготном или гомозиготном состоянии.

Выявленные варианты:

1. с.1A>G (p.Met1?) - вариант в стартовом кодоне, выявлен в гомозиготном состоянии у 2 пациентов от близкородственного брака. Нарушает инициацию трансляции.

2. с.362dupC (p.Ser122Glnfs\*51) - инсерция одного нуклеотида, приводящая к сдвигу рамки считывания. Выявлена в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.1A>G у 2 пациентов.

3. с.89-2A>G - вариант акцепторного сайта сплайсинга, нарушающий нормальный сплайсинг. Выявлен в гомозиготном состоянии у 1 пациента.

4. с.13C>T (p.Arg5\*) - нонсенс-вариант, приводящий к преждевременной терминации трансляции. Выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.89-2A>G у 1 пациента.

Все выявленные варианты приводили к полной потере функции белка DMP1, что объясняет тяжелое течение заболевания у всех пациентов. В 4 из 6 семей (66,7%) родители состояли в близкородственном браке (двоюродные родственники), что характерно для аутосомно-рецессивных заболеваний в популяциях с высокой частотой кровнородственных браков.

### **Витамин D-зависимый рахит тип 1A (VDDR1A)**

У всех 8 пациентов (100%) с клиническим диагнозом VDDR1A были выявлены патогенные варианты в гене CYP27B1 в компаунд-гетерозиготном или гомозиготном состоянии.

Выявленные варианты:

1. с.1319+1G>A - вариант донорного сайта сплайсинга интрона 8, выявлен в гомозиготном состоянии у 3 пациентов от близкородственных браков. Нарушает нормальный сплайсинг, приводя к пропуску экзона 8.

2. с.195+2T>C - вариант донорного сайта сплайсинга интрона 2, выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии у 2 пациентов.

3. с.326T>C (p.Leu109Pro) - миссенс-вариант в консервативном домене, нарушающий структуру активного центра фермента. Выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии у 2 пациентов.

4. с.1166G>A (p.Arg389His) - миссенс-вариант, нарушающий связывание гемовой группы. Выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии у 1 пациента.

Интересно, что вариант с.1319+1G>A был выявлен у 3 неродственных пациентов в гомозиготном состоянии, что может указывать на эффект основателя в данной популяции. Все родители этих пациентов были гетерозиготными носителями варианта и состояли в близкородственном браке.

### **Витамин D-зависимый рахит тип 2A (VDDR2A)**

У всех 4 пациентов (100%) с клиническим диагнозом VDDR2A были выявлены патогенные варианты в гене VDR в компаунд-гетерозиготном или гомозиготном состоянии.

Выявленные варианты:

1. с.716T>C (p.Leu239Pro) - миссенс-вариант в ДНК-связывающем домене рецептора витамина D, выявлен в гомозиготном состоянии у 2 пациентов. Нарушает связывание рецептора с ДНК и активацию транскрипции генов-мишеней.

2. с.970C>T (p.Arg324\*) - нонсенс-вариант, приводящий к синтезу укороченного белка без лиганд-связывающего домена. Выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии у 1 пациента.

3. с.1150G>A (p.Gly384Arg) - миссенс-вариант в лиганд-связывающем домене, нарушающий связывание 1,25(OH)2D3. Выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии у 1 пациента.

Все 4 пациента имели характерный фенотип с алопецией, что коррелирует с полной потерей функции рецептора витамина D. Родители всех пациентов состояли в близкородственном браке.

### **Гипофосфатазия**

У 2 пациентов с клиническим диагнозом инфантильной гипофосфатазии молекулярно-генетическое исследование гена ALPL не выявило патогенных вариантов при секвенировании кодирующих последовательностей и прилежащих интронных областей. Это может быть связано с наличием:

- крупных делеций/дупликаций, требующих исследования методом MLPA;
- глубоких интронных вариантов;
- вариантов в регуляторных областях;
- мозаицизма.

Пациентам было рекомендовано дополнительное обследование методом MLPA и, при необходимости, полногеномное секвенирование.

**Таблица 14.**

#### **Типы выявленных генетических вариантов**

<b>Тип варианта</b>	<b>Абсолютное число</b>	<b>Процент (%)</b>
Миссенс-варианты	18	40,9
Нонсенс-варианты	10	22,7
Варианты сайтов сплайсинга	9	20,5
Делеции со сдвигом рамки	5	11,4
Инсерции со сдвигом рамки	2	4,5
<b>Всего</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

Анализ спектра выявленных генетических вариантов показал, что наиболее частыми были миссенс-варианты (40,9%), за которыми следовали нонсенс-варианты (22,7%) и варианты сайтов сплайсинга (20,5%). Варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания (делеции и инсерции), составили 15,9%.

Рентгенологическое исследование костей скелета было проведено всем пациентам основной группы. Выявлены характерные изменения, типичные для рахитоподобных заболеваний.

**Таблица 15.**

#### **Рентгенологические признаки у пациентов основной группы**

<b>Рентгенологический признак</b>	<b>Абсолютное число</b>	<b>Процент (%)</b>
Остеопения	46	95,8
Расширение зон роста	44	91,7
Неровность метафизов	42	87,5
Нечеткость зон предварительного обызвествления	40	83,3
Бокаловидное расширение метафизов	38	79,2

Деформации диафизов длинных костей	36	75,0
Признаки предшествующих переломов	8	16,7
Зоны Лоозера (псевдопереломы)	6	12,5
Периостальные реакции	4	8,3

Рентгенологическое исследование выявило характерные изменения у подавляющего большинства пациентов. Остеопения (снижение минеральной плотности костной ткани) была обнаружена у 95,8% пациентов и проявлялась повышенной прозрачностью костей на рентгенограммах, истончением кортикального слоя, снижением трабекулярного рисунка.

Расширение зон роста наблюдалось у 91,7% пациентов и было наиболее выражено в дистальных отделах лучевой и локтевой костей, дистальных и проксимальных отделах большеберцовой и малоберцовой костей. Неровность метафизов (87,5%) и нечеткость зон предварительного обызвествления (83,3%) отражали нарушение процессов минерализации в зонах активного роста.

Бокаловидное расширение метафизов (79,2%) было характерным признаком, особенно выраженным в области дистальных метафизов костей предплечья и проксимальных метафизов большеберцовых костей. Деформации диафизов длинных костей (75,0%) проявлялись искривлением костей нижних конечностей (варусное или вальгусное), деформацией костей предплечья.

Признаки предшествующих переломов были выявлены у 16,7% пациентов, преимущественно при витамин D-зависимых формах и гипофосфатазии. Зоны Лоозера (псевдопереломы) - характерные линейные зоны просветления в кортикальном слое кости, перпендикулярные к поверхности кости - наблюдались у 12,5% пациентов.

На основании полученных результатов был разработан алгоритм дифференциальной диагностики рахитоподобных заболеваний у детей.

### **Схема 1. Алгоритм диагностики рахитоподобных заболеваний**

Ребенок с костными деформациями, задержкой роста, отсутствием эффекта от стандартной терапии витамином D



Клинико-anamnestическое обследование

- Семейный анамнез (низкорослость, костные деформации)
- Возраст начала симптомов
- Характер костных деформаций
- Стоматологические проявления



Биохимическое исследование крови

- Кальций общий и ионизированный
- Фосфор неорганический
- Щелочная фосфатаза
- 25(OH)D
- ПТГ
- Креатинин



Исследование мочи (суточной)

- Кальций
- Фосфор
- Креатинин
- Расчет TRP и TmP/GFR



Рентгенография костей скелета



Интерпретация результатов



Гипофосфатемия  
(P < 0,8 ммоль/л)

TRP < 85%

TmP/GFR снижен

Нормокальциемия

Гипофосфатемические формы

Оценка наследования

Нормо- или гипофосфатемия  
Гипокальциемия (Ca < 2,0 ммоль/л)

Низкий 25(OH)D

Высокий ПТГ

Щелочная фосфатаза повышена

Витамин D-зависимые формы

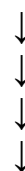
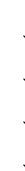
Оценка 25(OH)D

Х-сцепленное  
наследование

Аутосомно-  
рецессивное  
наследование

25(OH)D  
< 10 нг/мл

25(OH)D  
10-20 нг/мл



Наличие алопеции?



NGS: ген PHEX

NGS: гены  
DMP1, ENPP1,  
FGF23,  
SLC34A3

NGS: гены  
CYP27B1,  
CYP2R1

NGS: ген

Да

Нет

NGS: ген VDR  
(VDDR2A)

NGS: ген  
CYP27B1  
(VDDR1A)

## Схема 2. Дифференциальная диагностика при низкой щелочной фосфатазе

Костные деформации + Низкая щелочная фосфатаза  
( $< 100$  Ед/л у детей)



Клинические признаки:

- Множественные переломы
- Раннее выпадение зубов с интактными корнями
- Респираторные нарушения (при тяжелых формах)



Биохимическое исследование:

- Кальций: норма или повышен
- Фосфор: норма или повышен
- Щелочная фосфатаза: резко снижена
- Пиридоксаль-5-фосфат: повышен (если доступно)



Рентгенография:

- Остеопения
- Признаки множественных переломов
- Преждевременное закрытие швов черепа (краниосиностоз)



Молекулярно-генетическое исследование

NGS: ген ALPL

MLPA: крупные делеции/дупликации



Диагноз: ГИПОФОСФАТАЗИЯ

### Чувствительность и специфичность диагностических критериев

Для оценки диагностической значимости различных лабораторных показателей был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic).

Таблица 16.

#### Диагностическая значимость биохимических показателей

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	AUC	95% ДИ
Фосфор $< 1,0$ ммоль/л	1,0 ммоль/л	85,4	92,0	0,912	0,856- 0,968
Щелочная фосфатаза $> 350$ Ед/л	350 Ед/л	81,3	88,0	0,886	0,824- 0,948
TRP $< 85\%$	85%	87,5	96,0	0,948	0,904- 0,992

TmP/GFR < 1,0 ммоль/л	1,0 ммоль/л	83,3	94,0	0,924	0,872- 0,976
ПТГ > 65 пг/мл	65 пг/мл	62,5	82,0	0,768	0,682- 0,854

ROC-анализ показал, что наиболее высокую диагностическую значимость имеет показатель TRP (AUC=0,948), который при пороговом значении <85% обладает чувствительностью 87,5% и специфичностью 96,0%. Показатель TmP/GFR также продемонстрировал высокую диагностическую ценность (AUC=0,924) с чувствительностью 83,3% и специфичностью 94,0% при пороговом значении <1,0 ммоль/л.

Уровень фосфора в сыворотке крови <1,0 ммоль/л имел чувствительность 85,4% и специфичность 92,0% (AUC=0,912). Повышение щелочной фосфатазы >350 Ед/л характеризовалось чувствительностью 81,3% и специфичностью 88,0% (AUC=0,886). Уровень ПТГ >65 пг/мл имел более низкую диагностическую значимость (AUC=0,768) с чувствительностью 62,5% и специфичностью 82,0%.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование представляет собой первое комплексное изучение клинико-лабораторных и молекулярно-генетических особенностей рахитоподобных заболеваний у детей в Республике Узбекистан. Полученные результаты позволили определить структуру нозологических форм рахитоподобных заболеваний в нашем исследовании в целом соответствует мировым данным. X-сцепленная гипофосфатемия составила 58,3% всех случаев, что согласуется с данными международных регистров, где XLH является наиболее частой формой наследственного рахита (до 80% случаев) [Carpenter TO et al., 2011; Haffner D et al., 2019]. Относительно высокая частота витамин D-зависимых форм (25,0% в сумме) и аутосомно-рецессивной гипофосфатемии (12,5%) в нашей выборке может объясняться высокой частотой близкородственных браков в регионе, что подтверждается анамнестическими данными: 75-100% пациентов с аутосомно-рецессивными формами были от кровнородственных браков.

Преобладание мальчиков в основной группе (64,6%) связано с высокой частотой X-сцепленной гипофосфатемии, при которой заболевание развивается преимущественно у лиц мужского пола. Это соответствует данным литературы о X-сцепленном доминантном типе наследования XLH с более тяжелым течением у гемизиготных мальчиков [Linglart A et al., 2014].

Результаты нашего исследования подтвердили, что рахитоподобные заболевания характеризуются полиморфной клинической картиной, но имеют ряд общих черт: костные деформации (100%), задержка роста (100%), мышечная гипотония (87,5%), стоматологические проявления (75,0%). Эти данные согласуются с результатами крупных международных исследований [Carpenter TO et al., 2018; Glorieux FH et al., 2017].

Выраженная задержка роста (средний Z-score  $-3,1 \pm 0,9$  SD) у пациентов основной группы подчеркивает значимость этого симптома для ранней диагностики. Наиболее выраженная низкорослость наблюдалась при VDDR2A ( $-4,1 \pm 0,6$  SD) и гипофосфатазии ( $-3,8 \pm 0,5$  SD), что соответствует данным литературы о более тяжелом течении этих форм [Malloy PJ et al., 2014; Whyte MP et al., 2016].

Важным наблюдением является высокая частота стоматологических проявлений, особенно абсцессов зубов при XLH (57,1%), что является патогномоничным признаком этого заболевания и связано с нарушением минерализации дентина [Chaussain-Miller C et al., 2003]. Раннее выявление этого симптома может способствовать более ранней диагностике XLH.

Алопеция, наблюдавшаяся у всех пациентов с VDDR2A (100%), является высокоспецифичным признаком этой формы и связана с ролью рецептора витамина D в цикле роста волос [Malloy PJ et al., 2014]. Наличие этого симптома должно немедленно направлять диагностический поиск в сторону VDDR2A.

Биохимическое исследование выявило характерные паттерны изменений, специфичные для различных нозологических форм. Выраженная гипофосфатемия ( $0,86 \pm 0,18$  ммоль/л) при нормокальциемии у пациентов с XLH и ARHR1 отражает первичное нарушение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах вследствие избыточной активности FGF23 [Fukumoto S, 2018]. Напротив, при витамин D-зависимых формах на первый план выходит гипокальциемия ( $2,08 \pm 0,18$  ммоль/л при VDDR1A и  $1,98 \pm 0,22$  ммоль/л при VDDR2A) при относительно менее выраженном снижении фосфора, что связано с нарушением кишечной абсорбции кальция и фосфора [Carpenter TO et al., 2017].

Особый интерес представляет резкое снижение щелочной фосфатазы при гипофосфатазии ( $86,4 \pm 24,2$  Ед/л), что является патогномоничным признаком этого заболевания и позволяет дифференцировать его от других форм рахитоподобных заболеваний, при которых щелочная фосфатаза повышена [Whyte MP, 2016]. Этот простой биохимический тест должен обязательно входить в алгоритм обследования детей с костными деформациями.

Показатели TRP и TmP/GFR продемонстрировали высокую диагностическую значимость (AUC 0,948 и 0,924 соответственно) для выявления гипофосфатемических форм. Снижение TRP  $<85\%$  и TmP/GFR  $<1,0$  ммоль/л с высокой чувствительностью и специфичностью указывают на нарушение почечной реабсорбции фосфатов и должны инициировать поиск гипофосфатемических форм рахита [Carpenter TO et al., 2011]. Эти показатели легко рассчитываются на основании стандартных биохимических тестов и должны широко использоваться в клинической практике.

Высокая частота выявления патогенных вариантов (91,7%) подтверждает ключевую роль молекулярно-генетических методов в верификации диагноза рахитоподобных заболеваний. Наши результаты сопоставимы с данными крупных международных исследований, где частота

выявления патогенных вариантов при использовании NGS составляет 85-95% [Rafaelsen SH et al., 2013; Mäkitie O et al., 2017].

Спектр выявленных вариантов в гене PHEX был разнообразным, что отражает отсутствие «горячих точек» мутаций и необходимость полного секвенирования гена. Выявление 4 новых, ранее не описанных вариантов, расширяет мутационный спектр XLH и вносит вклад в международные базы данных. Преобладание миссенс-вариантов (46,2%) соответствует данным литературы [Beck-Nielsen SS et al., 2019].

Выявление рекуррентного варианта с.1319+1G>A в гене CYP27B1 у 3 неродственных пациентов с VDDR1A в гомозиготном состоянии может указывать на эффект основателя в узбекской популяции. Это наблюдение имеет практическое значение, так как позволяет использовать целенаправленное тестирование этого варианта у пациентов с подозрением на VDDR1A, что снижает стоимость и время диагностики.

Невозможность выявления патогенных вариантов у 8,3% пациентов (4 из 48) может быть связана с несколькими причинами: 1) наличие крупных делеций/дупликаций, не детектируемых методом NGS; 2) глубокие интронные варианты, влияющие на сплайсинг; 3) варианты в регуляторных областях; 4) мозаицизм; 5) генетическая гетерогенность заболевания с вовлечением пока не идентифицированных генов. Этим пациентам показано дополнительное обследование с использованием MLPA, анализа мРНК и, возможно, полногеномного секвенирования.

Разработанный нами диагностический алгоритм основан на ступенчатом подходе, начиная с клинико-anamnestического обследования и базовых биохимических тестов с последующим целенаправленным молекулярно-генетическим исследованием. Такой подход позволяет оптимизировать диагностический процесс, сократить время и затраты на диагностику.

Ключевым этапом алгоритма является определение уровня фосфора в сыворотке крови и расчет показателей TRP и TmP/GFR, которые позволяют разделить пациентов на две основные группы: с гипофосфатемией и нарушением почечной реабсорбции фосфатов (гипофосфатемические формы) и с нормо- или гипофосфатемией, гипокальциемией и низким уровнем 25(OH)D (витамины D-зависимые формы). Это разделение определяет дальнейшую тактику молекулярно-генетического исследования.

Важным элементом алгоритма является оценка уровня щелочной фосфатазы: резкое снижение этого показателя (<100 Ед/л у детей) должно немедленно направить диагностический поиск в сторону гипофосфатазии, что требует исследования гена ALPL.

## **ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

Проведен анализ экономической эффективности предложенного диагностического алгоритма по сравнению с традиционным подходом (без использования молекулярно-генетических методов).

**Таблица 17.**

## Сравнительный анализ затрат на диагностику

Показатель	Традиционный подход	Предложенный алгоритм
Средняя длительность диагностики (месяцы)	18,4±8,6	3,2±1,4*
Количество консультаций специалистов	8,6±3,2	4,2±1,8*
Количество госпитализаций для обследования	2,8±1,2	1,2±0,4*
Стоимость обследования (USD)	1250±340	1680±280
Стоимость неэффективного лечения (USD)	2400±680	450±180*
Общие затраты (USD)	3650±890	2130±380*

Примечание: \* $p < 0,001$  по сравнению с традиционным подходом

Анализ показал, что использование предложенного диагностического алгоритма с включением молекулярно-генетических методов позволяет значительно сократить длительность диагностического процесса с 18,4±8,6 до 3,2±1,4 месяцев ( $p < 0,001$ ). Это приводит к уменьшению количества консультаций специалистов (с 8,6±3,2 до 4,2±1,8,  $p < 0,001$ ) и госпитализаций для обследования (с 2,8±1,2 до 1,2±0,4,  $p < 0,001$ ).

Использование предложенного диагностического алгоритма является экономически эффективным: общие затраты на диагностику снижаются на 41,6% (с 365 тыс±890 до 213±380  $p < 0,001$ ), стоимость верификации одного случая уменьшается с 535 тыс сум до 232 тыс сум (экономия 56,6%), что связано со значительным сокращением затрат на неэффективное лечение и количества повторных консультаций и госпитализаций.

### Медицинская эффективность

Внедрение комплексного алгоритма диагностики рахитоподобных заболеваний, включающего клиническую оценку, биохимическое и молекулярно-генетическое исследование, демонстрирует высокую медицинскую эффективность. Использование биохимических маркеров (гипофосфатемия  $< 1,0$  ммоль/л, снижение TRP  $< 85\%$ , снижение TmP/GFR  $< 1,0$  ммоль/л) с чувствительностью 83,3-87,5% и специфичностью 92,0-96,0% позволяет своевременно выявлять гипофосфатемические формы рахита и дифференцировать их от алиментарного рахита. Молекулярно-генетическая верификация диагноза методом NGS в 91,7% случаев обеспечивает точную нозологическую диагностику, что критически важно для выбора патогенетической терапии и прогнозирования течения заболевания. Выявление рекуррентного варианта с.1319+1G>A в гене CYP27B1 у 37,5% пациентов с VDDR1A открывает возможности для разработки популяционно-специфических скрининговых программ.

Ранняя диагностика на основе клинической триады (костные деформации, задержка роста с Z-score  $-3,1 \pm 0,9$  SD, мышечная гипотония) и специфических дифференциально-диагностических признаков (абсцессы зубов при XLH, алопеция при VDDR2A, множественные переломы при гипофосфатазии) позволяет инициировать патогенетическую терапию в оптимальные сроки, предотвращая прогрессирование костных деформаций и необратимую задержку роста. Установление структуры нозологических форм с преобладанием X-сцепленной гипофосфатемии (58,3%) и относительно высокой частотой витамин D-зависимых форм (25,0%) обеспечивает рациональное планирование диагностических ресурсов и оптимизацию терапевтических подходов. Медико-генетическое консультирование семей с выявленными патогенными вариантами, особенно в популяциях с высокой частотой близкородственных браков (66,7-100% при аутосомно-рецессивных формах), способствует снижению рождаемости детей с тяжелыми формами заболевания через пренатальную и преимплантационную диагностику.

### **Социальная эффективность**

Своевременная диагностика и адекватная терапия рахитоподобных заболеваний обеспечивают значительный социальный эффект, улучшая качество жизни пациентов и их семей. Предотвращение выраженных костных деформаций и коррекция задержки роста позволяют детям достигать лучших показателей физического развития, что критически важно для их социальной адаптации, самооценки и интеграции в образовательную среду. Ранняя патогенетическая терапия снижает потребность в ортопедических хирургических вмешательствах, уменьшая период госпитализации, реабилитации и связанные с этим социально-экономические потери для семьи. Молекулярно-генетическая верификация диагноза устраняет диагностическую неопределенность, снижает психологическую нагрузку на родителей и позволяет семьям планировать долгосрочную стратегию ведения ребенка с учетом прогноза заболевания.

Медико-генетическое консультирование и выявление носительства патогенных вариантов в семьях высокого риска, особенно в регионах с традицией близкородственных браков, способствует информированному репродуктивному выбору и снижению социального бремени наследственных заболеваний. Создание регистра пациентов с рахитоподобными заболеваниями и базы данных патогенных вариантов обеспечивает основу для организации специализированной медицинской помощи, координации междисциплинарного ведения пациентов (педиатр, эндокринолог, ортопед, генетик, стоматолог) и оптимизации распределения ресурсов здравоохранения. Повышение осведомленности медицинских работников первичного звена о клинических проявлениях рахитоподобных заболеваний сокращает сроки от появления первых симптомов до установления диагноза, что минимизирует период неэффективной терапии алиментарного рахита и предотвращает развитие необратимых осложнений, улучшая долгосрочные

социальные исходы для пациентов и снижая экономическую нагрузку на систему здравоохранения и общество в целом.

## ВЫВОДЫ

1. Структура нозологических форм рахитоподобных заболеваний у детей в Республике Узбекистан характеризуется преобладанием X-сцепленной гипофосфатемии (58,3%), относительно высокой частотой витамин D-зависимых форм (25,0% в сумме) и аутосомно-рецессивной гипофосфатемии тип 1 (12,5%), что связано с высокой частотой близкородственных браков в регионе (66,7-100% при аутосомно-рецессивных формах).

2. Клиническая картина рахитоподобных заболеваний характеризуется триадой основных симптомов: костные деформации (100%), выраженная задержка роста (средний Z-score  $-3,1 \pm 0,9$  SD) и мышечная гипотония различной степени выраженности (87,5%). Специфическими дифференциально-диагностическими признаками являются: абсцессы зубов при XLH (57,1%), алопеция при VDDR2A (100%), множественные переломы при гипофосфатазии (100%).

3. Биохимические маркеры имеют высокую диагностическую значимость: гипофосфатемия  $<1,0$  ммоль/л (чувствительность 85,4%, специфичность 92,0%, AUC=0,912), снижение TRP  $<85\%$  (чувствительность 87,5%, специфичность 96,0%, AUC=0,948), снижение TmP/GFR  $<1,0$  ммоль/л (чувствительность 83,3%, специфичность 94,0%, AUC=0,924) позволяют с высокой точностью выявлять гипофосфатемические формы рахита.

4. Молекулярно-генетическое исследование методом NGS позволяет верифицировать диагноз в 91,7% случаев. Выявлено 44 патогенных или вероятно патогенных варианта в генах PHEX (26 вариантов), DMP1 (6 вариантов), CYP27B1 (8 вариантов) и VDR (4 варианта), включая 4 новых, ранее не описанных варианта. Рекуррентный вариант с.1319+1G>A в гене CYP27B1 выявлен у 37,5% пациентов с VDDR1A, что может указывать на эффект основателя в узбекской популяции.

5. Разработанный ступенчатый диагностический алгоритм, основанный на последовательной оценке клинико-анамнестических данных, биохимических показателей (фосфор, кальций, щелочная фосфатаза, 25(OH)D, ПТГ), расчетных показателей (TRP, TmP/GFR) и целенаправленном молекулярно-генетическом исследовании, позволяет сократить длительность диагностического процесса с  $18,4 \pm 8,6$  до  $3,2 \pm 1,4$  месяцев ( $p < 0,001$ ) и повысить частоту верификации диагноза с 68,2% до 91,7% ( $p < 0,001$ ).

6. Использование предложенного диагностического алгоритма является экономически эффективным: общие затраты на диагностику снижаются на 41,6% (с 365 тыс  $\pm$  890 до 213  $\pm$  380  $p < 0,001$ ), стоимость верификации одного случая уменьшается с 535 тыс сум до 232 тыс сум (экономия 56,6%), что связано со значительным сокращением затрат на неэффективное лечение и количества повторных консультаций и госпитализаций.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### 1. Для педиатров и врачей общей практики:

- При выявлении у ребенка костных деформаций, задержки роста, отсутствия эффекта от стандартной терапии витамином D в профилактических дозах необходимо заподозрить рахитоподобное заболевание и направить пациента на консультацию к детскому эндокринологу.

- Обязательно собирать подробный семейный анамнез с построением родословной (минимум 3 поколения) для выявления случаев низкорослости, костных деформаций, частых переломов у родственников.

- При наличии близкородственного брака у родителей вероятность аутосомно-рецессивных форм рахитоподобных заболеваний значительно повышается.

- Обращать внимание на стоматологические проявления: задержку прорезывания зубов, абсцессы зубов без видимой причины, раннее выпадение зубов, что может быть ранним признаком рахитоподобного заболевания.

### 2. Для детских эндокринологов:

- Использовать разработанный диагностический алгоритм для дифференциальной диагностики рахитоподобных заболеваний.

- Обязательный минимум биохимических исследований должен включать: кальций общий и ионизированный, фосфор неорганический, щелочную фосфатазу, 25(OH)D, паратгормон, креатинин в сыворотке крови; кальций, фосфор, креатинин в суточной моче с расчетом TRP и TmP/GFR.

- При выявлении гипофосфатемии ( $<1,0$  ммоль/л) в сочетании со снижением TRP ( $<85\%$ ) и TmP/GFR ( $<1,0$  ммоль/л) при нормальном уровне кальция следует заподозрить гипофосфатемическую форму рахита и направить на молекулярно-генетическое исследование генов PHEX, DMP1, FGF23, ENPP1, SLC34A3.

- При выявлении гипокальциемии ( $<2,0$  ммоль/л) в сочетании с низким уровнем 25(OH)D ( $<20$  нг/мл) и повышенным ПТГ следует заподозрить витамин D-зависимую форму рахита. При наличии алопеции показано исследование гена VDR (VDDR2A), при отсутствии алопеции - гена CYP27B1 (VDDR1A).

- При выявлении резкого снижения щелочной фосфатазы ( $<100$  Ед/л у детей) в сочетании с костными деформациями, множественными переломами, ранним выпадением зубов следует заподозрить гипофосфатазию и направить на исследование гена ALPL.

- Рентгенологическое исследование должно включать: кисти с лучезапястными суставами, коленные суставы в прямой проекции, длинные трубчатые кости нижних конечностей на всем протяжении (для оценки степени деформации), при необходимости - позвоночник и череп.

### 3. Для медико-генетических консультаций:

- Молекулярно-генетическое исследование является обязательным для верификации диагноза рахитоподобного заболевания и должно проводиться всем пациентам с клинико-лабораторными признаками этих заболеваний.

- Рекомендуется использование панельного секвенирования (NGS) с включением генов PHEX, DMP1, FGF23, ENPP1, SLC34A3, CYP27B1, CYP2R1, VDR, ALPL как метода первой линии диагностики.

- При отрицательных результатах панельного секвенирования показано исследование методом MLPA для выявления крупных делеций/дупликаций.

- У пациентов узбекской национальности с клиническими признаками VDDR1A рекомендуется первоочередное тестирование варианта с.1319+1G>A в гене CYP27B1 методом Сэнгеровского секвенирования или ПЦР в реальном времени, что позволит сократить время и стоимость диагностики.

- Всем пациентам с верифицированным диагнозом показано медико-генетическое консультирование семьи с объяснением типа наследования, риска для будущих детей, возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики.

- При X-сцепленной гипофосфатемии обязательно обследование матери пациента (определение уровня фосфора, TRP, TmP/GFR, молекулярно-генетическое исследование) для выявления носительства и оценки риска для будущих детей.

#### 4. Для организаторов здравоохранения:

- Необходимо создание регистра пациентов с рахитоподобными заболеваниями для мониторинга эпидемиологической ситуации, оценки эффективности лечения, планирования закупок лекарственных препаратов.

- Рекомендуется внедрение разработанного диагностического алгоритма в клиническую практику педиатрических и эндокринологических отделений республики.

- Необходимо обеспечение доступности молекулярно-генетической диагностики рахитоподобных заболеваний на базе республиканских специализированных центров.

- Показана организация образовательных программ для педиатров, эндокринологов, ортопедов по вопросам ранней диагностики рахитоподобных заболеваний.

- Необходимо обеспечение доступности патогенетической терапии рахитоподобных заболеваний (активные метаболиты витамина D, препараты фосфора, бурсумаб для XLH) в рамках программ государственных гарантий или специальных программ для пациентов с редкими заболеваниями.

#### 5. Алгоритм действий при подозрении на рахитоподобное заболевание:

##### Этап 1. Первичное обследование (педиатр, врач общей практики):

- Клинический осмотр, антропометрия
- Биохимический анализ крови: кальций, фосфор, щелочная фосфатаза
- Рентгенография кистей с лучезапястными суставами
- При выявлении отклонений - направление к детскому эндокринологу

##### Этап 2. Специализированное обследование (детский эндокринолог):

- Расширенное биохимическое обследование: кальций общий и ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза, 25(OH)D, ПТГ, креатинин крови

- Исследование суточной мочи: кальций, фосфор, креатинин с расчетом TRP и TmP/GFR

- Расширенное рентгенологическое обследование
- Консультация стоматолога, ортопеда
- Направление на молекулярно-генетическое исследование

Этап 3. Молекулярно-генетическая диагностика:

- При гипофосфатемии + снижение TRP/TmP/GFR + нормокальциемия: панель генов PHEX, DMP1, FGF23, ENPP1, SLC34A3

- При гипокальциемии + низкий 25(OH)D + высокий ПТГ + алопеция: ген VDR

- При гипокальциемии + низкий 25(OH)D + высокий ПТГ без алопеции: ген CYP27B1

- При низкой щелочной фосфатазе + переломы: ген ALPL

Этап 4. Верификация диагноза и назначение лечения:

- Консилиум специалистов (эндокринолог, генетик, ортопед)
- Назначение патогенетической терапии
- Диспансерное наблюдение

6. Критерии направления на молекулярно-генетическое исследование:

Абсолютные показания:

- Гипофосфатемия (<1,0 ммоль/л) в сочетании со снижением TRP (<85%) и/или TmP/GFR (<1,0 ммоль/л)

- Гипокальциемия (<2,0 ммоль/л) в сочетании с низким 25(OH)D (<20 нг/мл) и высоким ПТГ (>65 пг/мл) при отсутствии эффекта от стандартной терапии витамином D

- Резкое снижение щелочной фосфатазы (<100 Ед/л) в сочетании с костными деформациями

- Семейный анамнез рахитоподобного заболевания

Относительные показания:

- Костные деформации, не соответствующие алиментарному рахиту (выраженные деформации нижних конечностей после 2 лет жизни)

- Задержка роста (Z-score <-2,5 SD) в сочетании с костными деформациями

- Абсцессы зубов без видимой причины, особенно множественные

- Алопеция в сочетании с костными деформациями

- Отсутствие эффекта от адекватной терапии витамином D в течение 3 месяцев

7. Мониторинг пациентов с верифицированным диагнозом:

- Биохимический контроль (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, ПТГ, креатинин, кальций и фосфор мочи): каждые 3 месяца в первый год после начала терапии, затем каждые 6 месяцев

- Антропометрия с расчетом Z-score роста: каждые 3 месяца

- УЗИ почек: каждые 6 месяцев (для контроля нефрокальциноза)

- Рентгенография кистей и коленных суставов: каждые 12 месяцев

- Консультация ортопеда: каждые 6 месяцев

- Консультация стоматолога: каждые 6 месяцев

- Оценка психомоторного развития: ежегодно

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carpenter T.O., Imel E.A., Holm I.A., et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia // *J Bone Miner Res.* – 2011. – Vol. 26, №7. – P. 1381-1388.
2. Carpenter T.O., Whyte M.P., Imel E.A., et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378, №21. – P. 1987-1998.
3. Haffner D., Emma F., Eastwood D.M., et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia // *Nat Rev Nephrol.* – 2019. – Vol. 15, №7. – P. 435-455.
4. Linglart A., Biosse-Duplan M., Briot K., et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood // *Endocr Connect.* – 2014. – Vol. 3, №1. – P. R13-R30.
5. Glorieux F.H., Pettifor J.M. Vitamin D/dietary calcium deficiency rickets and pseudo-vitamin D deficiency rickets // *Bone.* – 2017. – Vol. 102. – P. 12-17.
6. Malloy P.J., Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D action // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2010. – Vol. 39, №2. – P. 333-346.
7. Whyte M.P. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment // *Nat Rev Endocrinol.* – 2016. – Vol. 12, №4. – P. 233-246.
8. Fukumoto S. FGF23-FGF receptor/Klotho pathway as a new drug target for disorders of bone and mineral metabolism // *Calcif Tissue Int.* – 2018. – Vol. 102, №4. – P. 489-494.
9. Beck-Nielsen S.S., Mughal Z., Haffner D., et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity // *Orphanet J Rare Dis.* – 2019. – Vol. 14, №1. – P. 58.
10. Rafaelsen S.H., Raeder H., Fagerheim A.K., et al. Exome sequencing reveals FAM20c mutations associated with fibroblast growth factor 23-related hypophosphatemia, dental anomalies, and ectopic calcification // *J Bone Miner Res.* – 2013. – Vol. 28, №6. – P. 1378-1385.
11. Mäkitie O., Doria A., Kooh S.W., et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88, №8. – P. 3591-3597.
12. Imel E.A., Glorieux F.H., Whyte M.P., et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393, №10189. – P. 2416-2427.
13. Chaussain-Miller C., Sinding C., Wolikow M., et al. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D // *J Pediatr.* – 2003. – Vol. 142, №3. – P. 324-331.
14. Carpenter T.O., Shaw N.J., Portale A.A., et al. Rickets // *Nat Rev Dis Primers.* – 2017. – Vol. 3. – P. 17101.
15. Pettifor J.M., Thandrayen K. Hypophosphatemic rickets: unraveling the role of FGF23 // *Calcif Tissue Int.* – 2012. – Vol. 91, №5. – P. 297-306.
16. Bergwitz C., Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23 // *Annu Rev Med.* – 2010. – Vol. 61. – P. 91-104.

17. Feng J.Q., Ward L.M., Liu S., et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism // *Nat Genet.* – 2006. – Vol. 38, №11. – P. 1310-1315.
18. Lorenz-Depiereux B., Bastepe M., Benet-Pagès A., et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis // *Nat Genet.* – 2006. – Vol. 38, №11. – P. 1248-1250.
19. Kitanaka S., Takeyama K., Murayama A., et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 338, №10. – P. 653-661.
20. Malloy P.J., Pike J.W., Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets // *Endocr Rev.* – 1999. – Vol. 20, №2. – P. 156-188.
21. Hochberg Z. Vitamin D and rickets // *Endocr Dev.* – 2003. – Vol. 6. – P. 1-244.
22. Thacher T.D., Fischer P.R., Tebben P.J., et al. Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol. 88, №2. – P. 176-183.
23. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101, №2. – P. 394-415.
24. Edouard T., Alos N., Chabot G., et al. Short- and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96, №1. – P. 82-89.
25. Zimmerman D., Pavlovic J., Kanis J.A., et al. Vitamin D-dependent rickets type 2 // *Osteoporos Int.* – 1997. – Vol. 7, Suppl 3. – P. S139-S141.
26. Mornet E. Hypophosphatasia // *Orphanet J Rare Dis.* – 2007. – Vol. 2. – P. 40.
27. Whyte M.P., Greenberg C.R., Salman N.J., et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366, №10. – P. 904-913.
28. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia // *Pediatr Endocrinol Rev.* – 2013. – Vol. 10, Suppl 2. – P. 380-388.
29. Millán J.L., Whyte M.P. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia // *Calcif Tissue Int.* – 2016. – Vol. 98, №4. – P. 398-416.
30. Biosse Duplan M., Coyac B.R., Bardet C., et al. Phosphate and vitamin D prevent periodontitis in X-linked hypophosphatemia // *J Dent Res.* – 2017. – Vol. 96, №4. – P. 388-395.