

Гипофосфатемический рахит у детей

С.Ю. Кузнецова, П.В. Новиков, Т.Ю. Прошлякова, Е.Ю. Захарова

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Hypophosphatemic rickets in children

S.Yu. Kuznetsova, P.V. Novikov, T.Yu. Proshlyakova, E.Yu. Zakharova

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Гипофосфатемический рахит — генетически гетерогенное заболевание, сопровождающееся гипофосфатемией, скелетными (рахитоподобными) нарушениями, задержкой роста детей с поражением других органов и систем. Без раннего и адекватного лечения заболевание приводит к инвалидности. Результатом молекулярно-генетических исследований гипофосфатемического рахита стало выделение восьми отдельных нозологических форм патологии, установлены их генные локусы, хромосомная локализация, типы наследственной передачи. Однако вопросы терапии гипофосфатемического рахита не нашли окончательного решения и остаются актуальными. Представлен обзор современных данных о клиническом полиморфизме и генетической гетерогенности наследственного гипофосфатемического рахита у детей. Отражены итоги пересмотра генетических основ заболевания. Даны клинические характеристики отдельных нозологических форм. Подчеркнута необходимость исследования генотипических корреляций гипофосфатемического рахита, что важно для разработки индивидуализированных подходов к терапии и эффективного медико-генетического прогноза. Представлены принципы лечения заболевания.

Ключевые слова: дети, гипофосфатемический рахит, наследственность, генетическая гетерогенность, лечение.

Hypophosphatemic rickets is a genetically heterogeneous disease accompanied by hypophosphatemia, skeletal (rickets-like) disorders, growth retardation in children with other organs and systems being involved. If early and adequate treatment is not started, the disease leads to disability. Molecular genetic studies could identify eight individual nosological entities and establish their gene loci, chromosomal localization, and types of hereditary transmission. However, the problems of hypophosphatemic rickets therapy have found no definitive solution and remain relevant. The paper reviews an update on the clinical polymorphism and genetic heterogeneity of hereditary hypophosphatemic rickets in children. It shows the results of reconsidering the genetic bases of the disease. The clinical characteristics of individual nosological entities are given. The paper underlines the need for an investigation of the genotype-phenotype correlations of hypophosphatemic rickets, which is essential for the elaboration of individualized therapy approaches and an effective medical genetic prediction. The principles of treatment for the disease are presented.

Key words: children, hypophosphatemic rickets, inheritance, genetic heterogeneity, treatment.

Гипофосфатемический рахит относится к группе наследственных редких (орфанных) заболеваний, встречающихся в детском возрасте. Внимание к этой категории болезней в нашей стране за последние годы значительно возросло, что привело к законодательному закреплению понятия критерия редкости орфанного заболевания, а именно — показателя распространенности нозологической формы болезни 1:10 000 населения и реже (ФЗ №323 от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

Наследственные рахитоподобные заболевания,

включая гипофосфатемический рахит, до настоящего времени остаются одной из актуальных проблем педиатрии [1]. Частота гипофосфатемического рахита составляет 1:20 000 детского населения [1—3].

Как показали исследования последних лет, гипофосфатемический рахит — генетически гетерогенное заболевание, сопровождающееся гипофосфатемией, скелетными (рахитоподобными) нарушениями, задержкой роста детей и поражением других органов и систем организма. Без раннего и адекватного лечения заболевание неизбежно приводит к инвалидности. Исследования молекулярной природы болезни свидетельствуют о том, что группа резистентных форм рахита отличается не только широкой вариабельностью клинических проявлений, но и генетической гетерогенностью, что определяет клинический полиморфизм патологии [4]. Очевидно, что клинические и биохимические характеристики гипофосфатемического рахита, а также лечение в значительной степени зависят от этиологии заболевания [5].

Актуальность темы обусловлена высокой инвали-

© Коллектив авторов, 2013

Ros Vestn Perinatol Pediat 2013; 4:14—19

Адрес для корреспонденции: Кузнецова Светлана Юрьевна — аспирант отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики МНИИ педиатрии и детской хирургии.

Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. отделения 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Прошлякова Татьяна Юрьевна — аспирант лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН.

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., рук. лаборатории

115478 Москва, ул. Москворечье, 1.

дизацией детей в связи с поражением опорно-двигательного аппарата и задержкой физического развития. Данные расстройства обусловлены недостатком фосфора в организме вследствие наследственного нарушения транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек, что приводит к гиперфосфатурии, гипофосфатемии и рахиту. Существующие в настоящее время методы лечения неспособны полностью устранить клинические проявления тубулопатии и костные деформации [6]. Вместе с тем подчеркивается, что назначение медикаментозных средств должно быть строго индивидуальным в зависимости от формы, характера, выраженности клинической симптоматики и степени изменения биохимических параметров по результатам комплексного клинического обследования [7].

Впервые заболевание было отграничено от обычного рахита D. McCune в 1935 г. Характерные черты гипофосфатемического рахита и его метаболические аспекты впервые были представлены F. Albright, A. M. Butler и E. Bloomberg в 1937 г. [4]. Результатом молекулярно-генетических исследований гипофосфатемического рахита стало выделение нескольких отдельных нозологических форм. Были установлены генные локусы, определяющие развитие заболевания, их хромосомные локализации и типы наследственной передачи. Данные суммированы в таблице.

Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный

Наибольший удельный вес в группе гипофосфатемического рахита занимает X-сцепленная доми-

натная форма, которая встречается в 80% всех случаев гипофосфатемического рахита [1, 2, 7]. Подробное описание клинических проявлений болезни и X-сцепленный тип наследования были представлены R. Winters и соавт. в 1958 г. [8]. В 1995 г. был идентифицирован ген X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита — ген *PHEX* (HYP Consortium, 1995) [9]. Ген *PHEX* (имеет также символы *HYP*, *HPDR1*, *LXHR*) локализован на хромосоме Xp22.1 — p22.2 и состоит из 22 небольших экзонов [1, 2, 9]. На сегодняшний день описано более 250 мутаций гена *PHEX*, которые представлены различными классами, в том числе нонсенс-мутациями (17–19%), миссенс-мутациями (21–22%), делециями (24–30%), инсерциями (11–12%), мутациями, ведущими к нарушению сплайсинга (18–24%), и др. [2].

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген *PHEX* кодирует фосфатрегулирующий белок, относящийся к классу эндопептидаз, состоящий из 749 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 86,5 кД. Экспрессия гена *PHEX* происходит в остеобластах, остеоцитах и одонтобластах. Основные функции белка заключаются в регулировании реабсорбции фосфатов и метаболизма витамина D [1, 2, 9]. Ген *PHEX* может активировать или инактивировать паракринные или аутокринные факторы, влияющие на минерализацию костной и зубной ткани, а также на циркулирующие факторы, регулирующие реабсорбцию фосфатов и метаболизм витамина D [2]. Ген контролирует активность Na/P-переносящего белка в почечных канальцах и эпителии кишечника.

Таблица. Клинико-генетические формы гипофосфатемического рахита

Клиническая форма	Локализация гена	Название гена	Тип наследования
Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный (OMIM 307800)	Xp22.1—p22.2	<i>PHEX</i> (Phosphate Regulating Gene with Homologies to Endopeptidases, X-linked)	X-сцепленный доминантный
Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный рецессивный (OMIM 300554)	Хромосома Xp11.22	<i>CLCN5</i> (H/Cl exchange transporter 5)	X-сцепленный рецессивный
Гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный. (OMIM 193100)	Хромосома 12p13.3	<i>FGF23</i> (Fibroblast growth factor 23)	АД
Гипофосфатемический рахит с нарушением дентиногенеза, аутосомно-рецессивный (OMIM 241520)	Хромосома 4q21	<i>DMP1</i> (dentin matrix protein 1)	АР
Гипофосфатемический рахит с генерализованной кальцификацией артерий, аутосомно-рецессивный (OMIM 613312)	Хромосома 6q22—q23	<i>ENPP1</i> (ecto-nucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase 1)	АР
Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (OMIM 241530)	Хромосома 9q34	<i>SLC34A3</i> (solute carrier family 34, member 3)	АР
Гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреоидизмом (OMIM 612089)	Хромосома 13q13.1	?	?
Гипофосфатемический рахит, связанный с генами Na/P транспортеров (OMIM182309)	5q35	<i>SLC34A1</i>	АР

Примечание. АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный.

Генетический дефект приводит к нарушению реабсорбции фосфатов в канальцах почек и нарушению его всасывания в тонкой кишке [7]. Последние данные свидетельствуют о том, что в основе патогенеза X-сцепленного гипофосфатемического рахита также лежит избыточное действие фактора роста фибробластов-23 (FGF23) [3].

Фенотипические признаки X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита сильно варьируют от изолированной гипофосфатемии до выраженной деформации нижних конечностей [10]. Манифестация заболевания чаще всего наступает на втором году жизни [11]. Ведущими признаками являются рахитоподобные изменения скелета, преимущественно нижних конечностей; деформации могут быть не только варусными, но и вальгусными. Эти изменения сопровождаются задержкой физического развития и нарушением походки детей («утиная походка»). Поражения скелета носят прогрессирующий характер и способствуют задержке статико-моторных функций ребенка [1, 10]. По мере прогрессирования заболевания наблюдается задержка роста, хотя показатели массы тела остаются в пределах нормальных значений (возникает диссоциация массоростовых показателей) [1, 3, 7].

Рентгенологические изменения костей выявляются через 3–4 мес после манифестации заболевания: генерализованный остеопороз, увеличение метафизов. Метафизарные поверхности имеют неровные контуры. По мере прогрессирования заболевания появляются и более глубокие изменения [1].

Характерными биохимическими признаками являются: гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы в 1,5–2 раза, нормальный уровень кальция и паратгормона в сыворотке крови, низкий уровень кальцитриола — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, гиперфосфатурия [1, 3, 7, 9].

Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный рецессивный

Заболевание обусловлено мутациями в гене *CLCN5*, локализованном на хромосоме X в локусе Xp11.22 и имеющем 12 экзонов. Впервые данная форма гипофосфатемического рахита была описана С. Dent и М. Friedman в 1964 г. В результате мутаций снижается реабсорбция кальция и фосфора в почечных канальцах, развивается нефрокальциноз, происходит камнеобразование в почках, прогрессирует почечная недостаточность [12]. Описано около 150 мутаций гена *CLCN5*, которые представлены нонсенс-мутациями, миссенс-мутациями, делециями, мутациями, ведущими к нарушению сплайсинга, и др. [13]. Заболевание встречается только у мальчиков [4]. Клинические признаки сходны с X-сцепленной доминантной формой и аутосомно-доминантным вариантом заболевания [4].

Гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный

Данный вариант встречается редко. Впервые был

описан J. Bianchini и соавт. в 1971 г. Заболевание обусловлено мутацией в гене *FGF23*, кодирующем фактор роста фибробластов 23, локализованном на хромосоме 12 в локусе 12p13.3 [4].

Фактор роста фибробластов 23 — белок с молекулярной массой 30 кД, состоящий из 251 аминокислотного остатка. Этот белок является новым, недавно открытым циркулирующим пептидом, регулирующим метаболизм фосфора и витамина D [14]. Ген экспрессируется в почках, в небольших количествах в мозге, тимусе, тонкой кишке, сердце, печени, лимфатических узлах, щитовидной и паращитовидной железах, костном мозге и в небольших количествах в опухолях при онкогенной остеомалации [7].

Свое действие белок FGF23 осуществляет через специфические рецепторы (FGFRs), расположенные в проксимальных канальцах почек (FGFR1, FGFR3 и FGFR4). FGF23 самостоятельно не может связываться с FGF-рецептором [15]. Для реализации действия FGF23 на органы необходим белок Klotho, который присоединяется к FGF23-рецептору и С-терминалу FGF23 белка. Белок Klotho является трансмембранным протеином и локализуется в дистальных извитых канальцах, паращитовидных железах, сосудистом сплетении, гипофизе и в репродуктивных органах. Активация FGF-рецепторов приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей, которые в свою очередь уменьшают экспрессию транспортеров NaPi-2a , NaPi-2 и 1α -гидроксилазы, что приводит к снижению реабсорбции фосфора в проксимальных канальцах и снижению синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [15].

Белок FGF23 дает фосфатурический эффект, стимулирует секрецию паратгормона и тормозит 1α -гидроксилазную активность почек, приводя к снижению синтеза кальцитриола и уменьшению его содержания в сыворотке крови [10]. Уровень FGF23 коррелирует с тяжестью заболевания [3].

При аутосомно-доминантной форме гипофосфатемического рахита генетический риск для потомства пробанда составляет 50% независимо от пола потомства. Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек [4].

Клиническая картина зависит от возраста дебюта заболевания. При манифестации в подростковом и более старшем возрасте отмечаются боли в ногах, слабость, повышенная утомляемость, псевдопереломы либо спонтанные переломы, остеомалация, но деформации нижних конечностей отсутствуют. При дебюте заболевания в детском возрасте (на 1–3-м, чаще на 2-м году жизни) клиническая картина сходна с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом [15]. Клинические проявления характеризуются нарушением походки, незначительной степенью костных деформаций, чаще всего по варусному типу, мало отражающихся на задержке роста. Костные деформации захватыва-

ют преимущественно нижние конечности. Задержка роста умеренная [4]. Характерная особенность — развитие парадонтоза и дентальных абсцессов [7]. Метаболические расстройства проявляются умеренной гипофосфатемией и гиперфосфатурией, нормальными показателями уровня кальция крови и незначительным повышением активности щелочной фосфатазы [4]. В некоторых случаях в постпубертатном периоде может возникать спонтанная ремиссия в виде нормализации биохимических показателей [15].

Гипофосфатемический рахит с нарушением дентиногенеза, ауtosомно-рецессивный

Ауtosомно-рецессивный гипофосфатемический рахит является редкой формой. Заболевание обусловлено мутацией в ауtosомном гене — *DMP1* (dentin matrix protein 1), локализованном на хромосоме 4, в локусе 4q21 [16]. Белок DMP1, первоначально названный как AG1, является кислым неколлагеновым фосфопротеином и относится к семейству SIBLING (small integrin binding ligand N-glycated), включающему в себя остеоопонтин, костный сиалопротеин, DMP1, дентин сиалопротеин (DSPP), энамелин и внеклеточный фосфогликопротеин (MEPE), которые являются неколлагеновыми белками внеклеточного матрикса костной ткани. Первоначально DMP1 был обнаружен в дентине, затем в костной и хрящевой тканях; недавно был выявлен в печени, мышцах, поджелудочной железе, почках, головном мозге, слюнных железах. DMP1 экспрессируется в остеобластах и остеоцитах и состоит из 531 аминокислотного остатка [17, 18]. DMP1 имеет несколько функций в регуляции постнатальной минерализации костной ткани [18]. Этот белок играет важную роль в пролиферации остеоцитов, а также в подавлении FGF23 [16].

Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек. Клиническая картина сходна с X-сцепленной доминантной и ауtosомно-доминантной формой: отмечается гиперфосфатурия, гипофосфатемия, очень низкий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, повышение активности щелочной фосфатазы, деформация нижних конечностей. Обязательным симптомом является поражение зубов в виде дистрофии эмали [16].

Гипофосфатемический рахит с генерализованной кальцификацией артерий, ауtosомно-рецессивный

Недавно V. Levi-Litan и соавт. (2010 г.) определили мутацию в гене *ENPP1* (ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1), локализованном на хромосоме 6, в локусе 6 q22 — q23 [16, 19]. Ген *ENPP1* имеет 25 экзонов, кодирует белок, представляющий собой трансмембранный гликопротеин II типа — NPP1 (ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1) [20]. Белок NPP1 регулирует кальцификацию мягких тканей, минерализацию костей и суставных хрящей путем генерации внеклеточного неорганического фосфора, который является важным физиологиче-

ским ингибитором кальцификации [16, 19]. Первые случаи данного варианта гипофосфатемического рахита были описаны в бедуинской семье, затем встречались и спорадические случаи [7]. Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек. Клинические проявления сходны с классическим гипофосфатемическим рахитом, однако заболевание сопровождается кальцификацией артерий (аорты, крупных и средних артерий) [4].

Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, ауtosомно-рецессивный

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией представляет собой редкое заболевание с ауtosомно-рецессивным типом наследования, который впервые был описан М. Tiedeg и соавт. в 1985 г. в семье бедуинов. Заболевание обусловлено мутацией в гене *SLC34A3*, локализованном на хромосоме 9, в локусе 9q34 и кодирующем белок NaPi-2c (sodium/inorganic phosphate cotransporter, type 2 C) [16, 21].

Заболевание манифестирует в раннем возрасте и характеризуется рахитическими деформациями нижних конечностей, задержкой роста, повышенным ренальным клиренсом фосфатов и гиперкальциурией, в то время как концентрация кальция в сыворотке крови остается нормальной. М. Tiedeg и соавт. в 1987 г. обследовали еще 50 человек из одного бедуинского племени, которые не имели клинических проявлений, и у 40% из них была выявлена «идиопатическая» гиперкальциурия, а также биохимические изменения, сходные с таковыми у их родственников. Предполагается, что они являлись гетерозиготными носителями данного заболевания [22].

Этот вариант отличается от других форм гипофосфатемического рахита тем, что проявляется не только гипофосфатемией и гиперфосфатурией, а также гиперкальциурией в связи с увеличением в сыворотке крови уровня $1,25$ -дигидроксиколекальциферола и повышением абсорбции кальция в кишечнике. В то же время в крови уровень кальция и паратормона остается в пределах нормы [4]. Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек.

Гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреоидизмом

Заболевание связано с мутацией в гене, локализованном на хромосоме 13, в локусе 13q13.1 [23]. Молекулярно-генетические исследования этого варианта пока еще не дали окончательного ответа на вопрос о типе наследственной передачи и патогенезе. Предполагается ауtosомно-рецессивное наследование. Заболевание встречается как у мальчиков, так и у девочек [4]. Клинические проявления сходны с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом, однако наблюдается гиперпаратиреоидизм и позднее развитие гиперкальциемии.

Тактика лечения гипофосфатемического рахита

Этиотропная терапия (генотерапия) гипофосфатемического рахита отсутствует. Проводится симптоматическое лечение. [7].

Терапия должна быть комплексной и направлена на коррекцию метаболических расстройств, профилактику осложнений, предупреждение инвалидизации. Пациенты (взрослые и дети) с гипофосфатемическим рахитом нуждаются в пожизненной терапии препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D [24]. Выбор способов медикаментозной коррекции метаболических расстройств базируется на знании патогенетических механизмов заболевания.

С целью ликвидации дефицита фосфора в крови и уменьшения их потерь с мочой используются витамин D, его активные метаболиты, препараты кальция и фосфора. Базисными лекарственными средствами являются витамин D и его синтетические аналоги (вигантол, компания Merck). Ориентировочные дозы препаратов витамина D: для детей 0–3 лет — 7000–6000 ЕД/кг в сутки, для детей 4–7 лет — 6500–4000 ЕД/кг в сутки. Начальные дозы витамина D составляют 10000–15000 ЕД/сут. Повышение доз должно осуществляться под индивидуальным контролем за содержанием кальция и неорганических фосфатов в сыворотке крови и моче, активности щелочной фосфатазы крови. Определение данных показателей должно проводиться каждые 10–14 дней.

Из метаболитов витамина D используется отечественный препарат оксидевит (кальцитриол) в суточной дозе 0,25–3 мкг. Кальцитриол увеличивает абсорбцию фосфора в кишечнике, однако его высокие дозы могут приводить к повышению уровня FGF 23 в сыворотке крови [3]. В комплекс лечения обязательно включаются препараты кальция (глюконат кальция или хлорид кальция 1,5–2 г/сут) и фосфора (неорганические фосфаты до 2 г в сутки, глицерофосфат кальция 0,5–1 г в сутки и др.). За рубежом

для коррекции дефицита фосфора используются препараты, содержащие неорганические фосфаты натрия или калия (редукто, фосфонеирос и др.), которые пока не имеют регистрации в России. Для ускорения темпов роста больных детей могут применяться препараты гормона роста — соматотропины курсами по 3–4 мес (1 МЕ/кг в неделю) [1].

В комплекс лечения детей включают остеогенон — оссеин гидроксиапатитный комплекс. Препарат содержит 178 мг кальция и 82 мг фосфора. Кроме того, в состав препарата входят неколлагеновые и коллагеновые белки — 75 и 216 мг соответственно. Остеогенон стимулирует остеогенез, ингибирует костную резорбцию, оптимизирует обмен фосфатов. Назначается по 1–2 таблетки 2–3 раза в день [7].

Лечение проводится под регулярным контролем уровня фосфора и кальция в крови, так как избыток фосфатов может привести к вторичному гиперпаратиреозу с усилением деминерализации кости, а избыток кальцитриола и оксидевита — к гиперкальциемии и нефрокальцинозу [7].

Актуальной остается проблема назначения терапии с учетом молекулярно-генетических вариантов гипофосфатемического рахита.

При наличии тяжелых костных деформаций, затрудняющих передвижение больных, может быть рекомендовано хирургическое лечение. Оптимальными сроками для успешного проведения хирургической коррекции деформаций является возраст 6–8 лет. Обязательным условием для проведения хирургического лечения является достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии в течение не менее 2 лет [1].

Лечение в период активного роста детей частично устраняет скелетные деформации, уменьшает количество необходимых операций, а также увеличивает конечный рост детей. Ранняя верификация заболевания и раннее начало лечения позволяют оптимизировать эффект от терапии [25].

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М: Триада-Х 2006; 194–224. (Novikov P.V. Rickets and hereditary disease rickets in children. M: Triada-X 2006; 194–224.)
2. Morey M., Castro-Feijó L., Barreiro J. et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: Tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)₂D serum levels are associated with PHEX mutation type. BMC Med Genet 2011; 12: 116.
3. Gattineni J., Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. Pediatr Nephrol 2012; 27: 9: 1477–1487.
4. Новиков П.В. Лечебная тактика коррекции метаболических расстройств у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ. М: Оверлей 2011; 104–132. (Novikov P.V. Treatment tactics correction of metabolic disorders in children with hereditary metabolic diseases. M: Overlay 2011; 104–132.)
5. Vélayoudom-Céphise F.L., Vantghem M.C., Wémeau J.L. Hereditary hypophosphatemia in adults. Presse Med 2005; 34: 22: 1720–1726.
6. Мусаева А.В. Катamnез детей и подростков с витамин-D-резистентным гипофосфатемическим рахитом: Ав-

- тореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2012; 22. (Musaeva A.V. Catamnesis children and teenagers with vitamin-D-resistant hypophosphatemic rickets. Author. diss. MD. 2012; 3.)
7. Мальцев С.В., Архипова Н.Н. Генетически детерминированные нарушения обмена фосфатов у детей и пути их коррекции. Каз мед журн 2004; 5: 374—376. (Maltsev S.V., Arhipova N.N. Genetically determined metabolism of phosphate in children and ways of their correction. Kaz med zhurn 2004; 5: 374—376.)
 8. Winters R. W., J. B. Graham, T. F. Williams et al. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1958; 37: 97—142.
 9. Gaucher C., Walrant-Debray O., Nguyen T.M. et al. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. Human Genetics 2009; 125: 4: 401—411.
 10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>
 11. Carpenter T.O. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. J Bone Mineral Metab 2012; 30: 1: 1—9.
 12. Gambaro G., Vezzoli G., Casari G. et al. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. Am J Kidney Dis 2004; 44: 6: 963—986.
 13. Devuyst O., Thakker R.V. Dent's disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 28.
 14. Perwad F., Azam N., Zhang M.Y. et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. Endocrinology 2005; 146: 5358—5364.
 15. Gattineni J., Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. Pediatr Nephrol 2010; 25: 4: 591—601.
 16. Levy-Litan V., Hershkovitz E., Avizov L. et al. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. Am J Hum Genet 2010; 86: 2: 273—278.
 17. Farrow E.G., Davis S.I., Ward L.M. et al. Molecular analysis of DMP1 mutants causing autosomal recessive hypophosphatemic rickets. Bone 2009; 44: 287—294.
 18. Ling Y., Rios H.F., Myers E.R. et al. DMP1 Depletion decreases bone mineralization in vivo: an FTIR imaging analysis. J Bone Miner Res 2005; 20: 12: 2169—2177.
 19. Rutsch F., Böyer P., Nitschke Y. et al. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. Circ Cardiovasc Genet 2008; 1: 2: 133—140.
 20. Nitschke Y., Baujat G., Botschen U. et al. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthomaelasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. Am J Hum Genet 2012; 90: 1: 25—39.
 21. Bergwitz C., Roslin N.M., Tieder M. et al. SLC34A3 Mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. Am J Hum Genet 2006; 78: 2: 179—192.
 22. <http://www.omim.org/entry/241530?search=241530&highlight=241530>
 23. <http://www.omim.org/entry/612089?search=612089&highlight=612089>
 24. Савенкова Н.Д., Мусаева А.В., Левиашвили Ж.Г. Гипофосфатемический рахит, обусловленный нарушением почечной канальцевой реабсорбции фосфатов у детей. Нефрология 2011; 4: 62—69. (Savenkova N.D., Musaeva A.V., Leviashvili G.G. Hypophosphatemic rickets associated with renal tubular phosphate reabsorption. Nefrologija 2011; 4: 62—69.)
 25. Carpenter T.O., Imel E.A., Holm I.A. et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res 2011; 26: 7: 1381—1388.

Поступила 16.05.13