



Гипофосфатемический рахит у детей – патофизиология и клинические аспекты

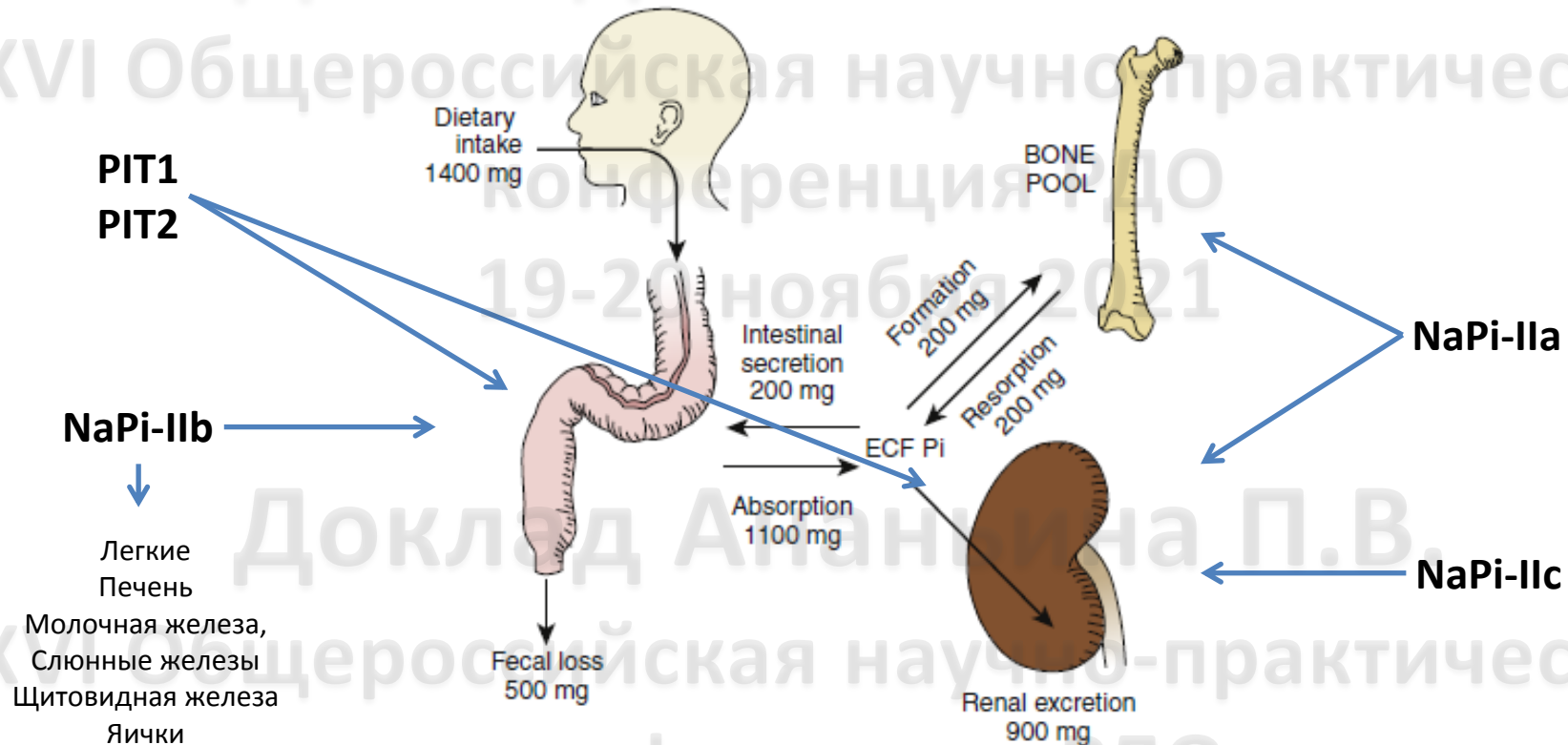
Национальный
медицинский
исследовательский
центр здоровья детей

Федеральное государственное
автономное учреждение
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Нефрологическое отделение
Руководитель отделения
д.м.н. проф. Цыгин А.Н.
Докладчик к.м.н. Ананьин П.В.



Москва 2021

Обмен фосфора в организме (взрослый)

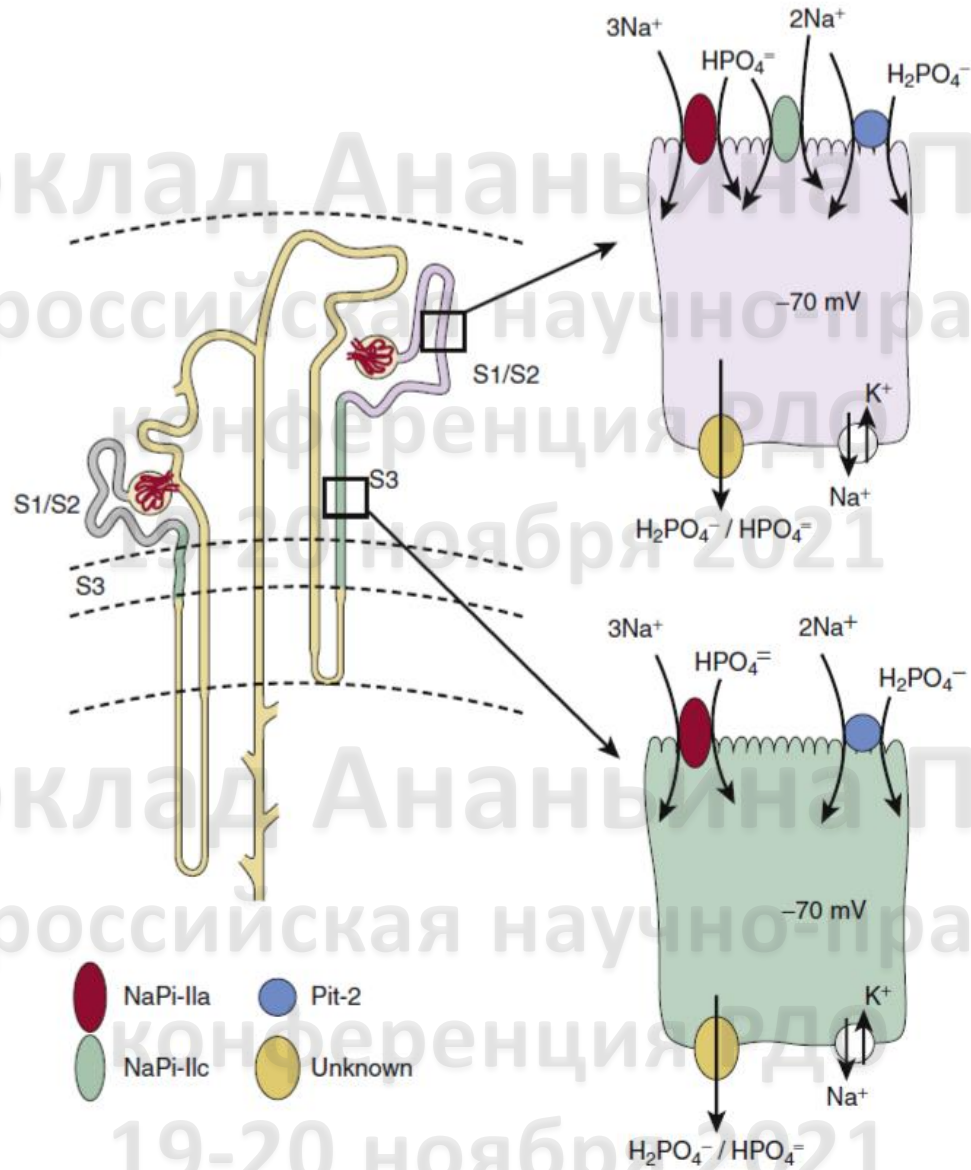


Brenner & Rector's the kidney / [edited by] Maarten W. Taal
[et al.]. - 9th ed. Taal, p. 239-246

Levi, M., Gratton, E., Forster, I.C. *et al.* Mechanisms of phosphate transport. *Nat Rev Nephrol* **15**, 482–500 (2019).
<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0159-y>

Доклад Ананьина П.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция ДВО
19-20 ноября 2021



Доклад Ананьина П.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция ДВО
19-20 ноября 2021

ПТГ

Доклад Ананьина П.В.

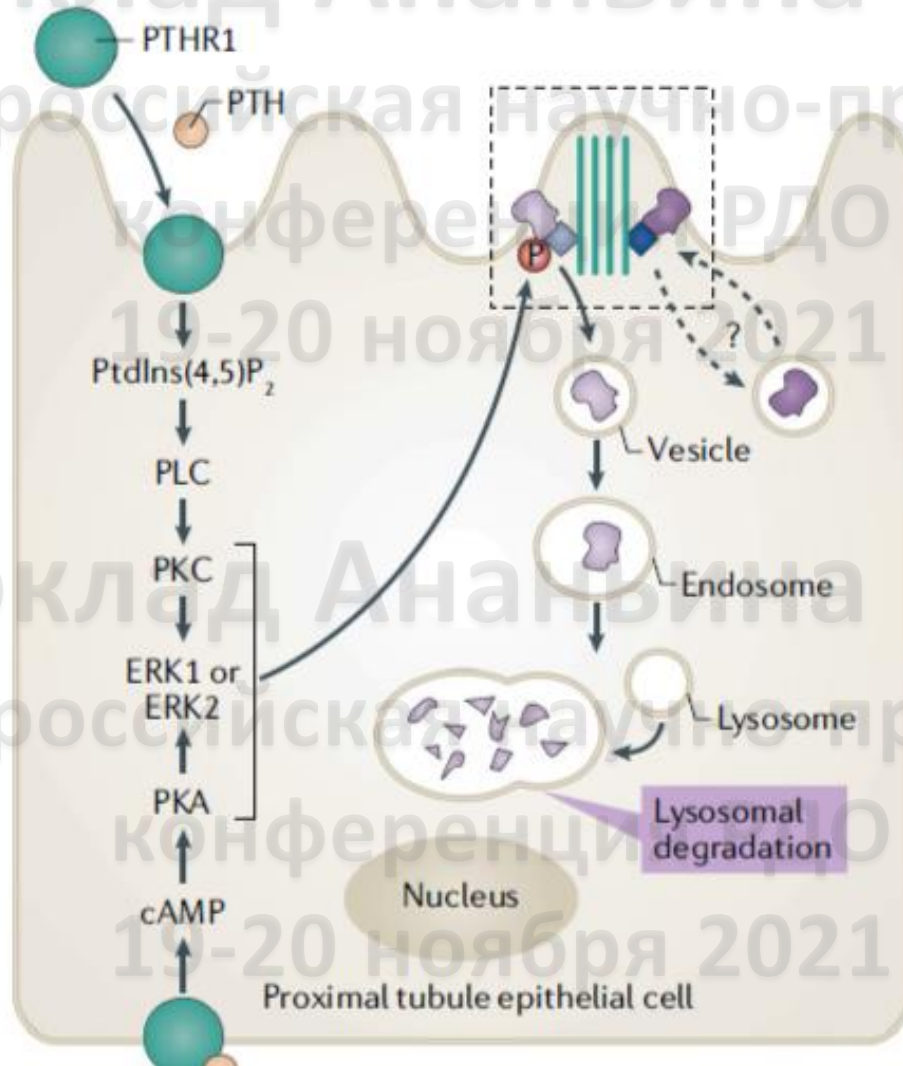
XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО

19-20 ноября 2021

Доклад Ананьина П.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО

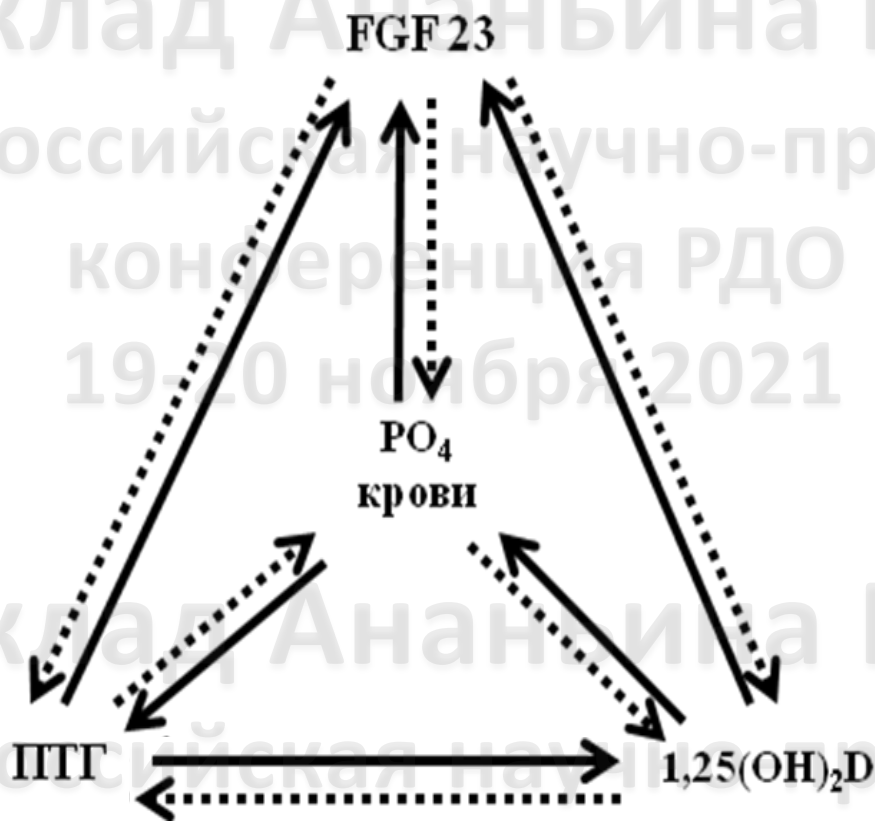
19-20 ноября 2021



Levi, M., Gratton, E., Forster, I.C. *et al.* Mechanisms of phosphate transport. *Nat Rev Nephrol* **15**, 482–500 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0159-y>

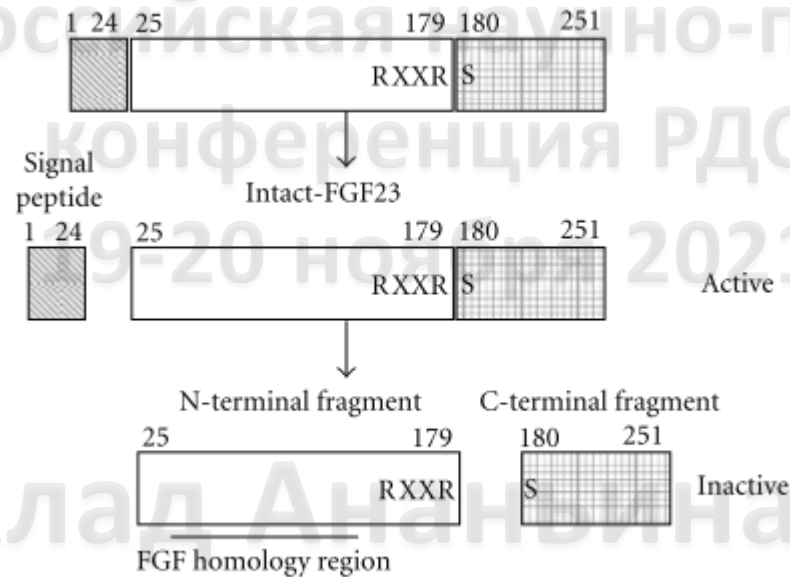
Доклад Ананьина П.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО
19-20 ноября 2021



Fukumoto S., Phosphate metabolism and vitamin D, BoneKey Reports, 2014; Feb 5;3:497

FGF23



Saito T., Fukumoto S., Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Disorders of Phosphate Metabolism. Int J Pediatr Endocrinol. 2009;2009:496514

Гипофосфатемические рахиты

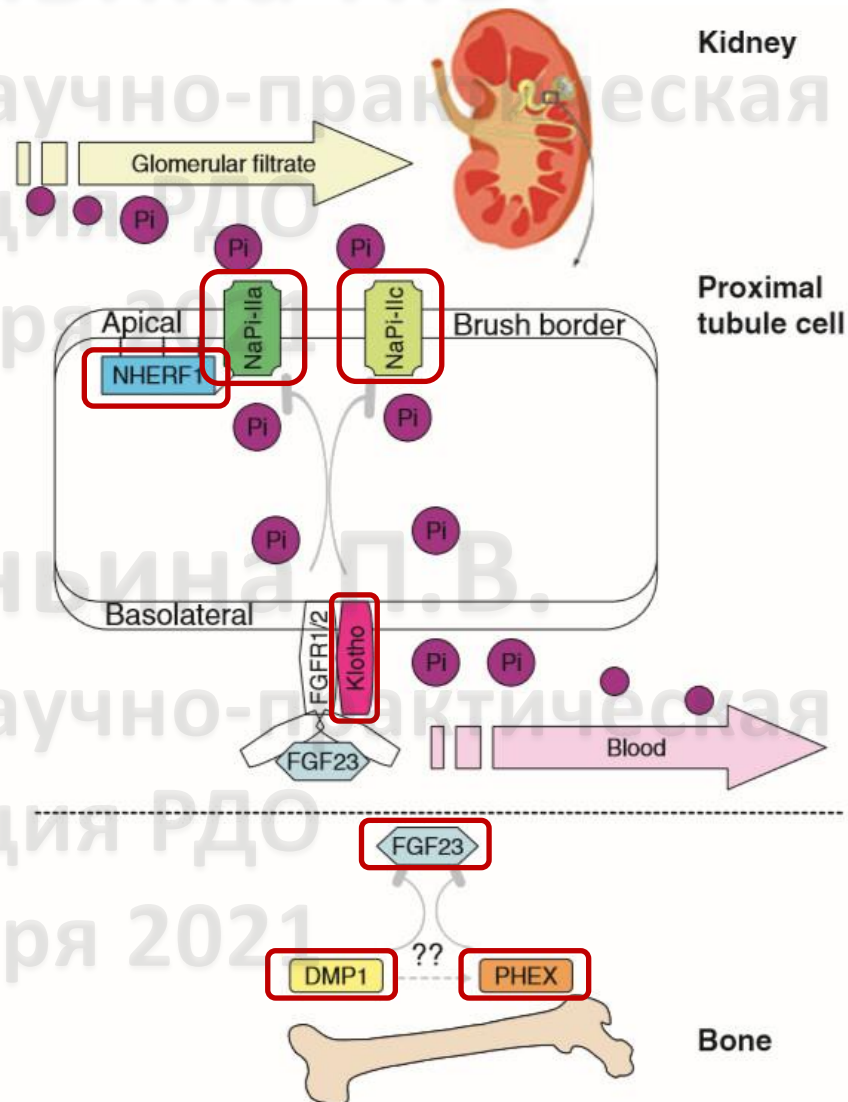
Доклад Ананьина П.В.

Table 1 Inherited hypophosphataemias – mutated proteins and clinical features

Protein	Disease
PHEX	hypophosphataemic rickets, X-linked dominant (XLH)
DMP1	hypophosphataemic rickets, autosomal recessive (ARHP)
FGF23	hypophosphataemic rickets, autosomal dominant (ADHR)
NHERF1	nephrolithiasis/osteoporosis, hypophosphataemic 2
KLOTHO	hypophosphataemic rickets and hyperparathyroidism
SLC34A1	nephrolithiasis/osteoporosis, hypophosphataemic 1
SLC34A3	hypophosphataemic rickets with hypercalciuria (HHRH)

PTH, parathyroid hormone, n.d., not determined.

Amatschek S. et al. Eur J Clin Invest. 2010 40(6): 552-600



конференция РДО
19-20 ноября 2021

Оценка фосфатурии

Показатель	Норма	Формула
Фракционная экскреция PO ₄	<15%	$FE_P = \frac{U_P}{P_P} * \frac{P_{Cr}}{U_{Cr}}$
Тубулярная реабсорбция	>85%	$TRP = 1 - \left(\frac{U_P}{P_P} * \frac{P_{Cr}}{U_{Cr}} \right)$
TmP/GFR	1.15-2.44 (2-15 лет)	
При TRP ≤ 0,86		$TmP/GFR = TRP * PP$
При TRP ≥ 0,86		$TmP/GFR = TRP * \alpha$
		$\alpha = \frac{0,3 * TRP}{1 - (0,8 * TRP)}$

Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. Ann Clin Biochem. 1998 Mar;35 (Pt 2):201-6. doi: 10.1177/000456329803500203. PMID: 9547891.

Частота встречаемости

- » PHEX – 1:20 000
- » FGF23 – 1:100 000
- » DMP1, ENPP, FAM20, KLOTNO, SLC34A1, SLC34A3 – нет данных

Доклад Ананьина П.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО
19-20 ноября 2021

Клинические рекомендации (Европа)

Open Access

CONSENSUS
STATEMENT

19-20 ноября 2021

OPEN

EVIDENCE-BASED GUIDELINE

Clinical practice recommendations
for the diagnosis and management
of X-linked hypophosphataemia

Dieter Haffner^{1,2*}, Francesco Emma³, Deborah M. Eastwood^{4,5}, Martin Biosse Duplan^{6,7,8},
Justine Bacchetta⁹, Dirk Schnabel¹⁰, Philippe Wicart^{8,11,12}, Detlef Bockenhauer¹³,
Fernando Santos¹⁴, Elena Levtchenko¹⁵, Pol Harvengt¹⁶, Martha Kirchhoff¹⁷,
Federico Di Rocco¹⁸, Catherine Chaussain^{6,7,8}, Maria Louisa Brandi¹⁹, Lars Savendahl^{10,20},
Karine Briot^{8,12,21,22}, Peter Kamenicky^{8,23,24}, Lars Rejnmark^{10,25} and Agnès Linglart^{8,24,26,27}

Nat Rev Nephrol **15**, 435–455 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>

Клиническая картина

- » Наследственность (*)
- » Рахит на первом году жизни
- » Отсутствие эффекта от профилактических и лечебных доз холекальциферола
- » Начало деформации нижних конечностей после года (вертикализации)
- » Диспропорциональное отставание в росте (за счет укорочения нижних конечностей)
- » **Краниосиностоз**
- » Остеомаляция
- » Аномалии строения зубов
- » Нефрокальциноз(*)

Лабораторная картина при X-сцепленном ГФР

	Характерные изменения
Фосфор крови	↓
Щелочная фосфатаза	↑
Тубулярная реабсорбция (TmP/GFR)	<85%
Фракционная экскреция фосфора	>15%
Кальций сыворотки	N/↓
Кальций в моче	N/↓
ПТГ	Верхняя граница нормы или ↑
1,25 (OH) ₂ витамин D ₃	↓
25 (OH) витамин D ₃	N или ↑
i-FGF23	↑

Рахит, деформация нижних конечностей

Доклад Ананьина П.В.



5 лет



15 лет

конференция РДО
19-20 ноября 2021

Дифференциальная диагностика



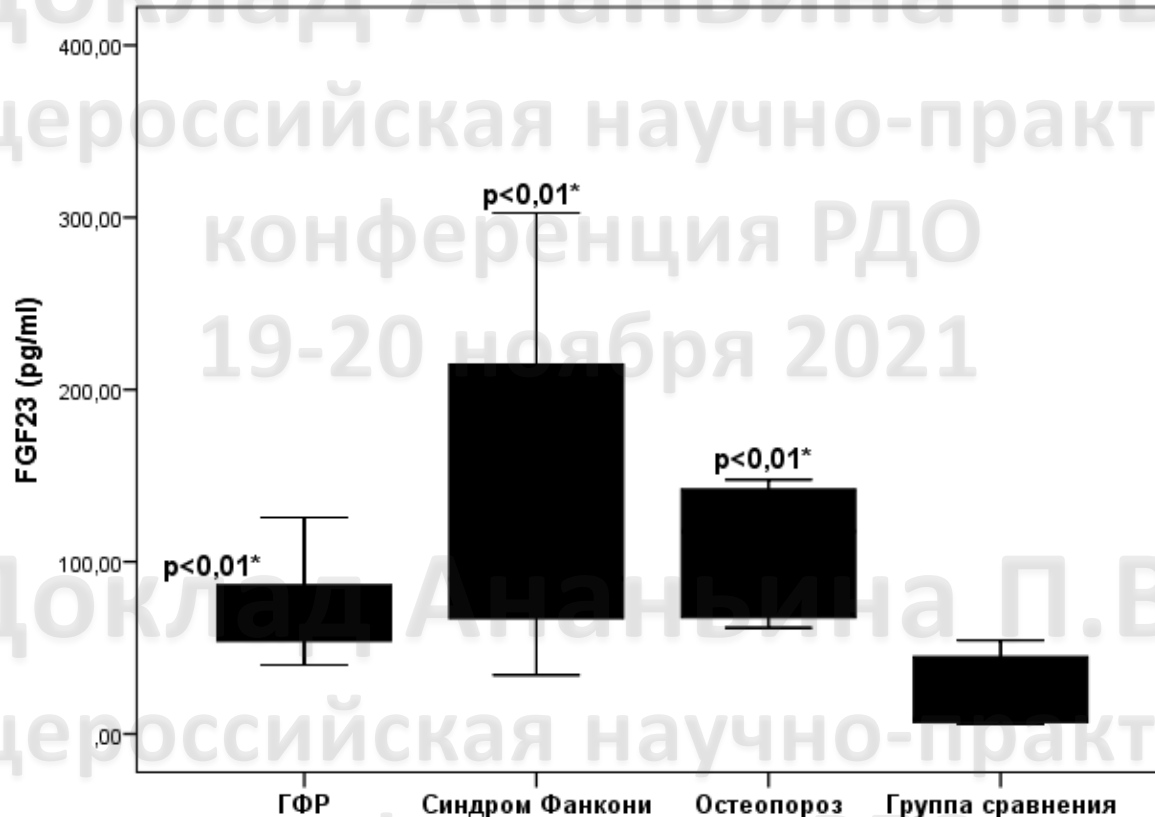
FGF-23 при ГФР

Доклад Ананьина П.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО
19-20 ноября 2021

Доклад Ананьина П.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО



	ГФР	Синдром Фанкони	ХБП 3-5 стадии	Стероидный остеопороз	Группа сравнения
iFGF-23 (M±SD)	*73,11 ±26,76	*141,56 ±101,85	*613,71 ±1016,60	*106,65 ±39,63	22,92 ±20,11

Нефрология, 2016, 20 (2) – С. 59-67.

Алгоритм обследования (1/3)

Evaluation	Age of patient		
	<5 years	5–18 years	Adults
Clinical			
Оценка физического развития	✓	✓	✓
Признаки рахита/деформации ног	✓	✓	✓
Межкondиллярное/межмаллеолярное расстояние	✓	✓	✓
Окружность головы, форма черепа	✓	✓	NA
Неврологический осмотр	✓	✓	✓
Оценка слуха	NA	✓	✓
Стоматологический осмотр	✓ ^b	✓	✓
Оценка мышечной системы	NA	✓	NA

Nat Rev Nephrol **15**, 435–455 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>

Алгоритм обследования (2/3)

	<5 years	5–18 years	Adults
Biochemistry			
Кальций, фосфор, креатинин крови	✓	✓	✓
Разовая порция мочи (Ca, PO ₄ , креатинин)	✓	✓	✓
Тубулярная реабсорбция фосфора	✓	✓	✓
Оценка СКФ	✓	✓	✓
25 (ОН) витамин D	✓	✓	✓
1,25 (ОН) ₂ витамин D	✓	✓	✓
ПТГ	✓	✓	✓
Общая ЩФ (дети), костная фракция (взрослые)	✓	✓	✓
Интактный FGF23	✓	✓	✓

Nat Rev Nephrol **15**, 435–455 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>

Алгоритм обследования (2/3)

	<5 years	5–18 years	Adults
Imaging			
Рентгенография кисти/колени/голеностопы (рахит)	✓	✓	NA
Рентгенография нижних конечностей на протяжении в передне-задней проекции стоя (по возможности низкодозные методы)	✓	✓	✓
Ортопантография зубов	NA	✓	✓
MPT головного мозга	✓	✓	✓
УЗИ почек (нефрокальциноз)	✓	✓	✓

Nat Rev Nephrol **15**, 435–455 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>

Рекомендации

Доклад Ананьина П.В.

» Проведение молекулярно-генетического исследования

– Секвенирование гена *RNEX* (22 экзона)

– Секвенирование нового поколения
(панель/полноэкзомное секвенирование)

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО
19-20 ноября 2021

Терапия фосфатами

» Начало терапии фосфатами и метаболитами витамина D сразу при постановке клинического диагноза

Дети раннего возраста/дошкольники: 20-60 мг/кг (0,7-2,0 ммоль/кг)

(доза корректируется по клиническим данным (рост, рахит), а так же уровню ЩФ, ПТГ)

C

Молодые пациенты с повышением ЩФ: увеличение частоты приема фосфатов

(4-6 раз в день, при снижении уровня ЩФ до нормальных значений – 3-4 раза в день)

B

Прогрессивное увеличение дозы (но не более 80 мг/кг/сутки)

При наличии по гиперпаратиреоза, диспепсии снижение дозы и/или увеличение кратности приема

C

Использовать низкие дозы при нетяжелых фенотипах

C

Nat Rev Nephrol **15**, 435–455 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>

Терапия витамином D

Начальная доза кальцитриола 20-30 нг/кг/день

Или

Начальная доза альфакальцидола 30-50 нг/кг/день

Или

Начало терапии с 0,5 мкг/сутки кальцитриола или альфакальцидола 1 мкг/сутки (>12 мес), коррекция по клиническим и биохимическим показателям

С

При наличии дефицита витамина D: Холекальциферол или эргокальциферол

С

слабая

Nat Rev Nephrol **15**, 435–455 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>

Буросумаб

(не зарегистрирован в РФ)

- » Рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к FGF-23
- » Рекомендовано для детей старше 1 года и подростков до окончания роста при наличии подтвержденного генетически X-сцепленного ГФР
 - + один из критериев:
 - Индекс тяжести рахита $\geq 1,5$ баллов (RSS)
 - непереносимость препаратов фосфора/невозможность увеличения дозы
 - Наличие нефрокальциноза
 - Выраженный болевой синдром/мышечная гипотония

Буросумаб применение

- » Подкожное введение
- » Стартовая доза (дети) 0,8 мг/кг 1 раз в 2 недели
- » Коррекция дозы по уровню фосфора перед очередной инъекцией, максимально 2 мг/кг, но не более 90 мг
- » Продолжительность до 18 лет (в России)

Гормон роста

Доклад Ананьина П.В.

XVI Общероссийская научно-практическая

» Рутинно терапия рекомбинантным
гормоном роста не рекомендована

» Может рассматриваться у детей с
выраженным отставанием роста

Доклад Ананьина П.В.

XVI Общероссийская научно-практическая

конференция РДО

19-20 ноября 2021

Хирургическое лечение 1/2

» Цели

- Ноги одинаковой длины
- Сохранение осей костей, горизонтальное положение голеностопных и коленных суставов
- Комфортные для пациента движения в суставах

» Минимальное количество вмешательств

» Отсутствие осложнений

» Минимальное время иммобилизации

Хирургическое лечение (2/2)

Остеотомии

- Быстрая коррекция
- Полная коррекция
- Коррекция во всех плоскостях

«Управляемый рост»

- Низкая травматичность
- Низкий риск осложнений

- Риск рецидива деформации
- Иммобилизация
- Осложнения



- Остаточная деформация
- Возможность проведения только до окончания роста

«Резюме»

Доклад Ананьина П.В.

1. Ранняя диагностика гипофосфатемических состояний у детей
2. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза
3. Своевременное назначение терапии фосфатами и метаболитами витамина D
4. Своевременное ортопедическое пособие
5. *Определение уровня iFGF23*
6. *Терапия буросумабом*



Благодарю за
внимание

Национальный
медицинский
исследовательский
центр здоровья детей

Федеральное государственное
автономное учреждение
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Нефрологическое отделение
Руководитель отделения
д.м.н. проф. Цыгин А.Н.
Докладчик к.м.н. Ананьин П.В.

Контакты:

г. Москва, Ломоносовский пр. 2с1

Телефон отделения +7(499) 134-04-49

email: ananin.pv@gmail.com



Москва 2021