

# Сравнительная характеристика рахитоподобных заболеваний

Т.Ю. Прошлякова<sup>1</sup>, Т.С. Короткая<sup>1</sup>, С.Ю. Кузнецова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Comparative characteristics of rickets-like diseases

T.Yu. Proshlyakova<sup>1</sup>, T.S. Korotkaya<sup>1</sup>, S.Yu. Kuznetsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research centre for medical genetics, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В представленной обзорной статье обобщены клинические особенности, биохимические и молекулярно-генетические характеристики, лабораторные и инструментальные показатели, а также подходы к лечению рахитоподобных заболеваний, таких как витамин D-зависимый рахит, почечный канальцевый ацидоз, синдром де Тони–Дебре–Фанкони.

Дифференциальная диагностика этой группы заболеваний сопряжена с рядом трудностей, основными из которых являются низкая частота встречаемости отдельных форм и большое сходство с другими болезнями обмена веществ.

Установление точного диагноза важно не только для правильного и своевременного лечения, но и для медико-генетического консультирования семьи и расчета генетического риска, поскольку разные формы заболеваний имеют разный тип наследования. Описанные в статье данные могут быть применены врачами на всех этапах обследования пациентов.

**Ключевые слова:** дети, рахитоподобные заболевания, тубулопатии, витамин D-зависимый рахит, почечный канальцевый ацидоз, синдром де Тони–Дебре–Фанкони.

**Для цитирования:** Прошлякова Т.Ю., Короткая Т.С., Кузнецова С.Ю. Сравнительная характеристика рахитоподобных заболеваний. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 19–25. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–19–25

The review summarizes clinical features, biochemical and molecular-genetic characteristics, laboratory and instrumental indicators, as well as approaches to the treatment of ricket-like diseases: vitamin D-dependent rickets, renal tubular acidosis, de Toni-Debre-Fanconi syndrome.

Differential diagnosis of this disease group is associated with a number of difficulties, the main of which are a fairly low frequency of certain forms occurrence and a strong resemblance with other diseases, that disrupt the metabolism, associated with the influence of many hereditary and external factors.

Establishing an accurate diagnosis is important not only for correct and timely treatment, but also for medical-genetic family counseling and genetic risk calculation, since different disease forms have different inheritance types. A competent and timely diagnosis should be based on knowledge of the distinctive features of very similar diseases. The data described in this article can be used by doctors at all stages of the patient survey.

**Key words:** rickets-like diseases, Vitamin D-dependent rickets, renotubular syndrome.

**For citation:** Proshlyakova T.Yu., Korotkaya T.S., Kuznetsova S.Yu. Comparative characteristics of rickets-like diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 19–25 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–19–25

**Н**аследственные рахитоподобные заболевания – большая группа генетически детерминированных болезней, характеризующихся расстройством обмена веществ, главным образом нарушением функций различных отделов почечных канальцев и процессов костеобразования. В основе указанных заболеваний лежит генетический дефект фосфорно-кальциевого транспорта, обусловленный снижением активности ферментов, структурных и транс-

портных белков, гормонов, а также дисплазией почечных канальцев [1, 2].

Трудности ранней диагностики заболеваний этой группы связаны как с редкой встречаемостью отдельных форм, так и с большим сходством с другими болезнями обмена веществ, вызванными многими наследственными и внешними (токсины, лекарственные препараты, химические соединения и т.д.) факторами. Промедление с определением диагноза и назначением должного лечения в большинстве своем приводит к необратимым последствиям [1]. Точный диагноз важен не только для правильного и своевременного лечения, но и для медико-генетического консультирования семьи, расчета генетического риска, поскольку рахитоподобные заболевания имеют разный тип наследования, прогноз и отличие в подходах к лечению.

Главной особенностью рассматриваемых заболеваний является сходство с классическим витамином D-дефицитным рахитом, что затрудняет диа-

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Прошлякова Татьяна Юрьевна – к.б.н., с.н.с. лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра, ORCID: 0000-0002-1483-8328

Короткая Татьяна Сергеевна – н.с. лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра, ORCID: 0000-0003-4527-4518

115478 Москва, ул. Москворечье, д.1

Кузнецова Светлана Юрьевна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3275-1808

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

гностику и приводит к поздней постановке диагноза и лечению. Поэтому необходим тщательный и подробный анализ всей совокупности клинических и лабораторных признаков [3].

Результаты молекулярно-генетических исследований показали высокую генетическую гетерогенность рахитоподобных заболеваний. Наибольшее практическое значение для педиатрической и медико-генетической практики имеют несколько наследственных форм: гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет), витамин D-зависимый рахит, почечный тубулярный ацидоз, синдром де Тони–Дебре–Фанкони [4]. В настоящем обзоре не приведены сведения о гипофосфатемическом витамин D-резистентном рахите, поскольку нами опубликована отдельная статья по данному заболеванию [3].

**Витамин D-зависимый рахит**

Витамин D-зависимый рахит – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся ранней манифестацией, миопатическим синдромом, а также снижением уровня кальция и фосфора в крови. Термин «витамин D-зависимый рахит» был предложен в 1958 г. американскими учеными D. Fraser и R.B. Salter, а подробное описание было представлено в 1961 г. [5]. Другие названия – псевдовитамин D-дефицитный рахит, или гипокальциемический витамин D-резистентный рахит. В настоящее время различают несколько типов: витамин D-зависимый рахит I типа (тип Прадера) и витамин D-зависимый рахит II типа (тип Брукса), каждый из них делится еще на два подтипа, в основе которых лежат различные генетические дефекты и довольно четкие клиничко-лабораторные характеристики [6].

**Витамин D-зависимый рахит I типа**

Витамин D-зависимый рахит I типа, подтип A (OMIM 264700) – редкий вариант заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором нарушение фосфорно-кальциевого обмена и формирование костной системы происходят в результате генетического дефекта метаболизма витамина D, обусловленного отсутствием или недостаточной активностью 1α-гидроксилазы в канальцах почек (митохондриальный фермент, необходимый для активации витамина D). Схема метаболизма витамина D приведена на рисунке. Частота заболевания 1–5:10 000, но среди новорожденных встречается чаще, примерно 1:2000 [5, 6].

**Этиология и патогенез.** Заболевание обусловлено мутациями гена *CYP27B1*, локализованного в длинном плече хромосомы 12 (12q13.1–q13.3). Ген *CYP27B1* состоит из 9 экзонов, к настоящему времени описано 78 часто встречающихся мутаций [7]. Фермент 1α-гидроксилаза участвует в превращении 25(OH)D<sub>3</sub> в биологически активную форму – гормон кальцитриол 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Дефект этого фермента у пациентов приводит к низкому уровню гормона в сыворотке крови [8]. Известно, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> играет важную роль в поддержании гомеостаза кальция, усиливая абсорбцию кальция и фосфора в тонком кишечнике и компенсируя гипокальциемию. При дефиците кальцитриола снижается абсорбция кальция в кишечнике, что ведет к гипокальциемии, вторичному гиперпаратиреозу, нарушению фосфорно-кальциевого обмена, рахитоподобной деформации скелета и остеомалации [5, 8].

**Клинические проявления.** Первые признаки заболевания появляются у детей в возрасте 3–6 мес в виде функциональных изменений центральной нервной



Рисунок. Метаболизм витамина D [8].

Fig. Vitamin D metabolism.

системы (беспокойство, нарушение сна, потливость, повышенная возбудимость, гиперестезии), к которым присоединяются нарастающая мышечная слабость и гипотония [9]. Характерны «рахитические четки» — утолщения на границе костной и хрящевой части ребер, грудная клетка сдавливается с боков, а по линии прикрепления диафрагмы появляется гаррисонова борозда. Постепенно у ребенка формируется рахитический кифоз и сколиоз. В том числе деформируются конечности: в области кистей и предплечий образуются «рахитические браслеты», в результате утолщения фалангов пальцев возникают «нити жемчуга», а нижние конечности приобретают О- или Х-образную форму. Часто присоединяется плоскостопие. Нередко зубы прорезываются поздно, проявляются дефекты зубной эмали и ее гипоплазия. У больных наблюдается мышечная гипотония, разболтанность суставов, «лягушачий живот», расхождение мышц живота. По мере прогрессирования заболевания отмечается задержка моторного развития и роста, иногда остеомалация и переломы [1, 10, 11].

Лабораторными признаками витамин D-зависимого рахита являются: гипокальциемия, гипофосфатемия, низкий уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке крови на фоне нормального содержания  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , повышение активности щелочной фосфатазы и высокий уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови. Дополнительным маркером служит гипераминоацидурия [8, 9, 11].

Ген *CYP27B1* состоит из 9 экзонов и описано 78 мутаций, частых мутаций не выявлено [7].

**Витамин D-зависимый рахит I типа, подтип В** (OMIM 600081) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *CYP2R1*, картированном на хромосоме 11 в коротком плече (11p15.2). Ген *CYP2R1* состоит из 5 экзонов, описано 6 мутаций, одна из которых L99P была выявлена у большинства пациентов афроамериканского происхождения [7].

**Патогенез** подтипа В связан с дефицитом 25-гидроксилазы — осуществляющей первый этап активации витамина D в печени путем присоединения ОН-группы в положении 25 углеродной цепи витамина D, при этом не происходит нарушения образования активных метаболитов в почках.

**Клинические проявления** во многом сходны с подтипом А, имеются различия по возрасту манифестации и ряду биохимических показателей [12]. Этот подтип относят к редко встречающимся вариантам заболевания, характерен для афроамериканского населения. Манифестирует между 2-м и 7-м годами жизни; почечная экскреция фосфатов повышена, экскреция кальция снижена; уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке крови остается нормальным при пониженном уровне  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови [3, 4].

**Лечение.** При витамин D-зависимом рахите I типа назначают массивные дозы витамина D, од-

нако более действенным оказывается использование биологически активного аналога метаболита  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Зависимость от витамина D проявляется возникновением рецидива заболевания при отмене лечения [13].

#### **Витамин D-зависимый рахит II типа**

Витамин D-зависимый рахит II типа — очень редкий вариант рахита, связанный с нечувствительностью органов-мишеней (почек, кожи, костной системы и др.) к  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  при отсутствии нарушения синтеза витамина D [14, 15]. Витамин D-зависимый рахит II типа подразделяют на два подтипа: А — есть дефект рецептора к витамину D (OMIM 277440), В — нет дефекта рецептора к витамину D (OMIM 600785).

**Этиология и патогенез.** Как и рецепторы других стероидных гормонов, рецепторы витамина D локализованы в цитоплазме клеток-мишеней; после связывания с лигандом рецепторы активируются и контролируют транскрипцию соответствующих генов. В настоящее время показано, что возникновение данного типа рахита связано с мутациями в гене *VDR*, ответственном за синтез рецепторов к витамину D [11]. Ген *VDR* локализован в хромосоме 12 в локусе 12q12–14, содержит 11 экзонов. В гене описано 70 мутаций, ассоциированных с витамин D-зависимым рахитом II типа [7, 13], указано несколько частых мутаций: Q152\*, R274L и H305Q.

Вероятнее всего, мутации в гене *VDR* обуславливают синтез дефектного витамин D-связывающего рецептора. При витамин D-зависимом рахите IIA типа это приводит к нарушению связывания  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  с цитоплазматическими рецепторами клеток костей, почек, кожи и других органов и тканей, несмотря на высокий уровень данного метаболита в сыворотке крови. А при витамин D-зависимом рахите IIB типа нарушение связывания  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  с рецепторами клеток мишеней, по-видимому, обусловлено присутствием ядерного рибонуклеопротеина [16–18].

**Клинические проявления.** Заболевание манифестирует в раннем возрасте, но есть описания спорадических случаев у подростков и взрослых. У больных определяются гипокальциемия, признаки рахита или остеомалации (вследствие недостаточной абсорбции кальция в тонком кишечнике) и нарушения минерализации костной ткани и хрящей. Алопеция, полная или частичная, является отличительным признаком данной формы заболевания, поскольку в результате мутаций в гене *VDR* снижается чувствительность рецепторов волосяных луковиц [16, 19, 20].

Из лабораторных показателей наиболее характерны гипофосфатемия, гипокальциемия и аминоацидурия, а также высокая активность щелочной фосфатазы. В сыворотке крови выявляется нормальный уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и высокий уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [15, 20]. Второй показательный признак заболевания — развитие гиперпаратиреоидизма со снижением концентрации ПТГ на фоне внутривенных введений кальция и в

процессе лечения витамином D или его активными метаболитами [21]. При рентгенологическом исследовании обращают внимание образование трабекул (выступов) на костях, изменения позвоночника, увеличение плотности костей черепа и многочисленные эрозии костей тела [20].

**Лечение.** Препараты витамина D обычно используют в более высоких дозах, чем при лечении больных с витамин D-зависимым рахитом I типа. Кроме того, назначают препараты кальция. При безуспешной терапии витамином D и его метаболитами применяют фосфаты. Следует иметь в виду, что после отмены препаратов у больных может наступать рецидив, поэтому лечение должно проводиться непрерывно в течение нескольких лет [2, 13, 22].

### Почечный канальцевый (тубулярный) ацидоз

Почечный канальцевый ацидоз — одно из рахитоподобных заболеваний (первичных тубулопатий), характеризующееся постоянным метаболическим ацидозом, низким уровнем бикарбонатов и увеличенной концентрацией хлора в крови [23]. Почечный канальцевый ацидоз ассоциирован не только с нарушением почечных функций, но и с нарушением слуха и глазной патологией.

**Этиология и патогенез.** Заболевание аутосомно-рецессивное, однако упоминаются спорадические случаи аутосомно-доминантного типа наследования. По локализации основных нарушений различают два типа болезни: тип I, или синдром Баттлера—Олбрайта и тип II, или синдром Лайтвуда. Тип I — дистальный почечный тубулярный ацидоз, связан с накоплением в организме ионов водорода вследствие снижения их экскреции в дистальных почечных канальцах, манифестирует в дошкольном возрасте. Тип II — проксимальный почечный тубулярный ацидоз, обусловлен недостаточной реабсорбцией бикарбонатов в проксимальных канальцах почек и гиперхлоремией [23].

В зависимости от генетического дефекта выделяют следующие варианты почечного канальцевого ацидоза:

1. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с/без гемолитической анемии (OMIM 179800 и OMIM 611590) — ген *SLC4A1* (17q21-q22), состоит из 20 экзонов. Описано 137 мутаций [7], определена частая мутация S773P, а также указывается регион с 589-го по 628-й кодон, в котором наиболее часто выявляются патогенные варианты;
2. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с поздно манифестирующей нейросенсорной тугоухостью (OMIM 605239) — ген *ATP6V0A4* (7q33-q34), состоит из 22 экзонов. Описано 80 мутаций [7];
3. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с нейросенсорной тугоухостью (OMIM 267300) — ген *ATP6V1*, или *ATP6V1B1* (2p13.1), состоит из 14 экзонов. Описано 55 мутаций [7], некоторые указаны как часто встречающиеся: R157C, M174R, G364S;

4. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с нефрокальцинозом, задержкой роста и умственной отсталостью (OMIM 611555) — первичный генетический дефект не установлен;
5. Почечный канальцевый ацидоз семейный проксимального типа — первичный генетический дефект не установлен;
6. Почечный канальцевый ацидоз проксимального типа с глаукомой, катарактой, кератопатией и умственной отсталостью (OMIM 604278) — ген *SLC4A4* (4q21), состоит из 23 экзонов. Описано 19 мутаций [7], нет возможности выделить среди них часто встречающиеся варианты;
7. Почечный канальцевый ацидоз проксимального типа с остеопетрозом (OMIM 259730) — ген *CA2* (8q22), состоит из 7 экзонов. Описано 30 мутаций [7];
8. Почечный канальцевый ацидоз III типа, атипичная форма (OMIM 267200) — первичный генетический дефект не установлен;
9. Почечный канальцевый ацидоз IV типа с гиперкалиемией — первичный генетический дефект не установлен.

**Клинические проявления.** Первые признаки заболевания — снижение аппетита, приступы рвоты, запоры, гипотрофия, мышечная гипотония, полиурия, полидипсия, быстрая утомляемость, отставание в физическом развитии — проявляются на первом году жизни. На втором году жизни к этой симптоматике присоединяются рахитические деформации черепа (лобные и теменные бугры), рахитические «четки» и «браслетки», вальгусные изменения нижних конечностей. Грудная клетка сдавлена с боков, выражена гаррисонова борозда. Нередко отмечается позднее прорезывание зубов, дефекты и гипоплазия зубной эмали. Затруднена походка. Почечный канальцевый ацидоз часто сопровождается такими заболеваниями почек, как пиелонефрит, нефрокальциноз, мочекаменная болезнь. Дистальные формы почечного канальцевого ацидоза ассоциируются преимущественно с глухотой, а проксимальные — с глазными аномалиями и остеопорозом. На ранних стадиях необходимо постоянно проверять слух [23, 24].

В крови у больных определяется метаболический ацидоз, умеренная гипофосфатемия, гипокальциемия, повышенный уровень хлоридов и щелочной фосфатазы. Реакция мочи щелочная, выявляется сниженная экскреция цитратных соединений; выделение с мочой аммиака, натрия, калия, кальция и бикарбонатов повышено. Может наблюдаться умеренная протеинурия и лейкоцитурия. Рентгенологически определяется системный остеопороз. При анализе скинтиграмм обнаруживается накопление радиоизотопа в зонах наибольшей активности рахитического процесса [23]. Необходимо проводить углубленные сопоставления

клинических и молекулярно-генетических данных, чтобы ясно представить детали патогенеза заболевания и подобрать правильное лечение [25].

**Лечение.** С учетом патологических механизмов почечного канальцевого ацидоза лечение пациентов проводится по трем основным направлениям: борьба с метаболическим ацидозом, коррекция остеопороза и профилактика осложнений. Лечение включает ощелачивающую терапию в виде приема соответствующе приготовленного бикарбоната в количестве, достаточном для поддержания нормального рН плазмы. Важно проводить мониторинг почечной экскреции кальция для предотвращения нефрокальциноза, а также тщательно следить за уровнем калия в сыворотке крови. Для коррекции остеопороза назначают препараты витамина D и его метаболитов [4, 23].

### Синдром де Тони–Дебре–Фанкони

Впервые данный синдром был описан в 1933 г. итальянским педиатром G. de Toni у ребенка с гипофосфатемическим рахитом и глюкозурией, затем в 1934 г. французским врачом R. Debre. В 1936 г. швейцарский педиатр G. Fanconi предложил гипотезу о тубулярной сущности заболевания. Для данного синдрома характерными являются три основных лабораторных признака: глюкозурия, генерализованная гипераминоацидурия и гиперфосфатурия, развитие которых обусловлено комбинированной тубулопатией [26, 27]. Синдром де Тони–Дебре–Фанкони является наиболее тяжелой формой патологии с рахитоподобными изменениями скелета из всех наследственных тубулопатий смешанного типа.

**Этиология и патогенез.** На данный момент характер генетического дефекта и первичный биохимический продукт недостаточно изучены. На данном этапе описаны 4 генетически гетерогенных варианта синдрома де Тони–Дебре–Фанкони, различающихся по типу наследования (аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный), степени нарушения кишечного всасывания кальция и тяжести течения [28]:

1. Синдром Фанкони тип 1 (OMIM 134600) – ген *FRTS1* (15q15.3), исследование этого гена проводилось только путем использования полиморфных маркеров, патогенных мутаций в базах данных не описано;
2. Синдром Фанкони тип 2 (OMIM 613388) – ген *SLC34A1* (5q35.3), состоит из 13 экзонов. Описано 26 мутаций [7];
3. Синдром Фанкони тип 3 (OMIM 615605) – ген *EHHADH* (3q27.2), состоит из 7 экзонов. Описана 1 мутация [7];
4. Синдром Фанкони тип 4 (OMIM 616026) – ген *HNF4A* (20q13.12), состоит из 10 экзонов. Описано 155 мутаций [7]. Для данного варианта заболева-

ния характерен сахарный диабет (MODY\*) и раннее старение.

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони может быть как полным, так и частичным, при котором нарушения реабсорбции касаются только отдельных компонентов почечного фильтрата. Исследования свидетельствуют о нарушении трансмембранного транспорта глюкозы, фосфатов и аминокислот в проксимальных частях почечных канальцев. Рахитоподобные изменения костной системы развиваются вследствие сочетания гипофосфатемии и ацидоза или же изолированной гипофосфатемии [27, 28]. Предполагается, что в основе заболевания лежит либо ферментативный дефект, либо аномалии транспортных белков почечных канальцев; в последнее время высказываются предположения о связи с патологией митохондрий почечных канальцев.

**Клинические проявления.** Основная клиника болезни начинается на первом году жизни и проявляется повышенной жаждой (полидипсия), полиурией, субфебрилитетом и рвотой. В дальнейшем ребенок начинает отставать в физическом развитии, появляется мышечная гипотония и к 5–6 годам дети не могут самостоятельно ходить. Иногда встречаются спонтанные переломы. Зубы дистрофичны и прорезываются со значительным опозданием. Ко второму году жизни наблюдается снижение сопротивляемости к инфекциям, возможны частые пневмонии, отиты, острые респираторные вирусные заболевания. При прогрессировании тубулярных расстройств к 10–12 годам жизни развивается хроническая почечная недостаточность [29].

При рентгенографии обнаруживаются выраженные костные деформации нижних конечностей (вальгусного или варусного типа), изменения грудной клетки, черепа, верхних конечностей, нарушение структуры костной ткани, остеопороз, возможен эпифизеолиз. Обнаруживается ячеистая структура костной ткани и шпороподобные образования.

При морфологическом исследовании биоптатов костной ткани структура костных балок нарушена, выявляются лакуны и слабая минерализация костей. При нефробиопсии отмечается своеобразная картина проксимальных канальцев (по форме напоминающих «лебединую шею»), выявляется атрофия эпителия, фиброз интерстиция. Клубочки вовлекаются в процесс на конечных стадиях заболевания [28, 29].

Основные биохимические нарушения – гипофосфатемия и гипокальциемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, метаболический ацидоз и повышенная экскреция органических кислот. Нередко обнаруживается умеренная протеинурия тубулярного типа (наличие в моче легких цепей иммуноглобулинов, лизоцима) и небольшая лейкоцитурия. Потеря бикарбонатов с мочой обуславливает развитие ме-

\* MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young

таблического ацидоза, при нарастании признаков ацидоза повышается кальциурия, усиливается фосфорно-кальциевый дисбаланс. Появляется глюкозурия, генерализованная гипераминоацидурия (не сопровождается повышением содержания аминокислот в крови), полиурия, увеличение рН мочи, снижение уровня натрия и калия, в крови повышается содержание молочной и пировиноградной кислот. Повышенная экскреция натрия и калия сопровождается развитием гипопозостенурии [26, 27, 30].

**Лечение.** Комплексное лечение проводится по нескольким направлениям: коррекция электролитных нарушений, устранение сдвигов в кислотно-щелочном равновесии, ликвидация дефицита калия и бикарбонатов, применение симптоматических средств [26, 28]. При применении витамина D и его метаболитов необходим постоянный контроль за почечной экскрецией кальция [4, 29, 30].

### Заключение

До настоящего времени проблема рахита в детском возрасте остается одной из наиболее актуальных, поскольку наблюдается его широкая распространенность и значительно выраженные клинические последствия. Рахитоподобные заболевания представлены большой гетерогенной группой, их развитие обусловлено разными этиологическими факторами

и патогенетическими механизмами, что необходимо учитывать при назначении лечения и проведении профилактических мероприятий. Сходство клинических симптомов классического рахита и рахитоподобных заболеваний служит причиной частых диагностических ошибок. До настоящего времени диагностика той или иной формы рахитоподобного заболевания осуществляется довольно поздно.

К сожалению, точное установление диагноза возможно только с помощью выявления мутаций в ответственном за патологию гене методами секвенирования. Трудности секвенирования по Сэнгеру связаны с дороговизной и временем, затраченным на анализ каждого отдельного гена. Благодаря секвенированию нового поколения (NGS), появилась возможность проводить анализ одновременно большого количества генов. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ для диагностики костной патологии разработана панель из 166 генов, в которую включены все известные гены, ответственные за рахитоподобные заболевания ( $n=18$ ) [31]. С помощью панелей установление диагноза может быть существенно ускорено. Важно подчеркнуть, что большинство форм рахитоподобных заболеваний поддается лечению при правильной постановке диагноза.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. Москва: Триада-Х 2006; 336. [Novikov P.V. Rickets and hereditary rachitis-like diseases in children. Moscow: Triada-X 2006; 336. (in Russ)]
2. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Омельченко Л.И. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей. Doctor 2002; 3: 9–15. [Luk'yanova E.M., Antipkin Yu.G., Omel'chenko L.I. Rickets and rickets-like diseases in children. Doctor 2002; 3: 9–15. (in Russ)]
3. Кузнецова С.Ю., Новиков П.В., Прошлякова Т.Ю., Захарова Е.Ю. Гипофосфатемический рахит у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 58 (4): 14–19. [Kuznetsova S.Yu., Novikov P.V., Proshlyakova T.Yu., Zakharova E.Yu. Hypophosphatemic rickets in children. Ros vestn perinatol i pediater 2013; 58 (4): 14–19. (in Russ)]
4. Новиков П.В. Основные направления профилактики врожденных и наследственных болезней у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2004; 1: 5. [Novikov P.V. The main directions of prevention of congenital and hereditary diseases in children. Ros vestn perinatol i pediater 2004; 1: 5 (in Russ)]
5. Fraser D., Salter R.B. The diagnosis and management of the various types of rickets. Pediatric Clinics of North America 1958; 5: 417–441.
6. Bland R., Walker E.A., Hughes S.V., Stewart P.M., Hewison M. Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell line: Evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. Endocrinology 1999; 140: 2027–2034.
7. The Human Gene Mutation Database. Version HGMD Professional 2017.4. <https://portal.biobase-international.com>
8. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Травма 2009; 10 (4): 63–69. [Shvarts G.Ya. Vitamin D, D-hormone and Alfacalcidol: medical, molecular biological and pharmacological aspects. Travma 2009; 10 (4): 63–69. (in Russ)]
9. DeLuca H.F. Overview of general physiological features and functions of vitamin D. Amer J Clin Nutr 2004; 80 (suppl): 1689–1696. DOI:10.1093/ajcn/80.6.1689S
10. Рязанова Е.А. Рахит и рахитоподобные заболевания: клинико-рентгенологические, биохимические проявления, лечение. Вестн Рос науч центра рентгенодиол Минздрава России (Москва) 2010; 1 (10): 10–15. [Ryazanova E.A. Rickets and rachitis-like diseases: clinical and radiological, biochemical manifestations, treatment. Vestn Ros nauch tsentra rentgenradiol Minzdrava Rossii (Moscow) 2010; 1 (10): 10–15. (in Russ)]
11. Erdem D., Minjing Z., Roua A.A. Clinical and genetic analysis of patients with vitamin D-dependent rickets type 1A. Clin Endocrinol 2012; 77 (3): 363–369. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04394.x
12. Casella S.J., Reiner B.J., Chen T.C., Holick M.F., Harrison, H.E. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. J Pediatrics 1994; 124: 929–932.
13. Zhu J., DeLuca H. F. Vitamin D 25-hydroxylase – Four decades of searching, are we there yet? Archives of Biochemistry and Biophysics 2012; 523 (1): 30–36. DOI: 10.1016/j.abb.2012.01.013
14. Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A., Hsieh J.C., Thompson P.D., Selznick S.H., Dominguez C.E., Jurutka P.W. The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. J Bone Miner Res 1998; 13 (3): 325–349.

15. Carpenter T.O., Shaw N.J., Portale A.A., Ward L.M., Abrams S.A., Pettifor J.M. Rickets. *Nature Reviews Disease Primers* 2017; 3: 17101. DOI:10.1038/nrdp.2017.101
16. Labuda M., Fujiwara T.M., Ross M.V. Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13-14. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1447–1453.
17. Iida K., Shinki T., Yamaguchi A., DeLuca H.F., Kurokawa K., Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1995; 92: 6112–6116.
18. Tiosano D., Weisman Y., Hochberg Z. The role of the vitamin D receptor in regulating vitamin D metabolism: A study of vitamin D-dependent rickets, type II. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 1908–1912.
19. Morris H.A. Vitamin D: A Hormone for All Seasons – How much is enough, Understanding the New Pressures. *Clin Biochem* 2004; 25: 21–32.
20. Sockalosky J.J., Ulstrom R.A., DeLuca H.F., Brown D.M. Vitamin D-resistant rickets: end-organ unresponsiveness to 1,25(OH)2D3. *J Pediatrics* 1980; 96: 701–703.
21. Malloy P.J., Tiosano D., Feldman D. Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Resistant Rickets. *Vitamin D*. Academic Press, 2011; 2: 1197–1232. DOI: 10.1016/B978-0-12-381978-9.10065-4
22. Malloy P.J., Pike J.W., Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocrine Reviews* 1999; 20 (2): 156–188.
23. Sutton A.L.M., MacDonald P.N. Vitamin D: More Than a “Bone-a-Fide” Hormone. *Molecul Endocrinol* 2003; 17 (5): 777–791. DOI: 10.1210/me.2002-0363
24. Fremont O.T., Chan J.C.M. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr* 2012; 8 (1): 25–30. DOI: 10.1007/s12519-012-0333-9
25. Stover E.H., Borthwick K.J., Bavalia C., Eady N., Fritz D.M., Rungroj N. et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet* 2002; 39: 796–803.
26. Feldman M., Prikis M., Athanasiou Y., Elia A., Pierides A., Deltas C.C. Molecular investigation and long-term clinical progress in Greek Cypriot families with recessive distal renal tubular acidosis and sensorineural deafness due to mutations in the ATP6V1B1 gene. *Clin Genet* 2006; 69: 135–144. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00559.x
27. Elmonem M.A., Veys K. R., Soliman N.A., van Dyck M., van den Heuvel L.P., Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 47–49. DOI: 10.1186/s13023-016-0426-y
28. Francesco E., Nesterova G., Langman C., Labbé A., Cherqui S., Goodyer P. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014; 29 (4): 87–94. DOI: 10.1093/ndt/gfu090
29. Haque S.K., Ariceta G., Battle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27 (12): 4273–4287. DOI: 10.1093/ndt/gfs493
30. Sirac C., Bridoux F., Essig M., Devuyst O., Touchard G., Cogné M. Toward understanding renal Fanconi syndrome: step by step advances through experimental models. *Contrib Nephrol* 2011; 169: 247–261. DOI: 10.1159/000313962
31. Захарова Е.Ю., Каменец Е.А., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д., Прошлякова Т.Ю., Милованова Н.В. Таргетные панели генов и оценка их эффективности для диагностики наследственных болезней обмена веществ. *Мат. Второй Международной научно-практической конференции «NGS в медицинской генетике»*. Суздаль, 2017; 12–13. [Zakharova E.Yu., Kamenets E.A., Itkis Yu.S., Krylova T.D., Proshlyakova T.Yu., Milovanova N.V. Target gene panels and evaluation of their effectiveness for the diagnosis of hereditary metabolic diseases. *The Second International Scientific and Practical Conference «NGS in Medical Genetics»*. Suzdal', 2017; 12–13. (in Russ)]

Поступила 18.04.18

Received on 2018.04.08

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.