



ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Кафедра детских болезней педиатрического факультета

Генетически детерминированные канальцевые дисфункции с ведущим синдромом полиурии и почечной остеопатии.

Самохвалова Вера Васильевна, доцент, кандидат медицинских наук

Волгоград, 2024 г.

Генетически детерминированные канальцевые дисфункции

- Генетически детерминированные канальцевые дисфункции обусловлены мутациями, вызывающими изменения структуры мембранных белков-переносчиков, функциональную недостаточность мембранных белков и изменениями чувствительности клеток канальцевого эпителия к действию гормонов.
- Группа различных по происхождению заболеваний, проявляющихся нарушением канальцевого транспорта органических веществ, воды и/или электролитов.
- По локализации транспортного дефекта различают: проксимальные, петлевые и дистальные тубулопатии.

Европейский регистр редких заболеваний почек (ERKRed 2021) тубулопатии (журнал Journal of the international Pediatric Nephrology Association. Volume37 number 1, januare 2022)

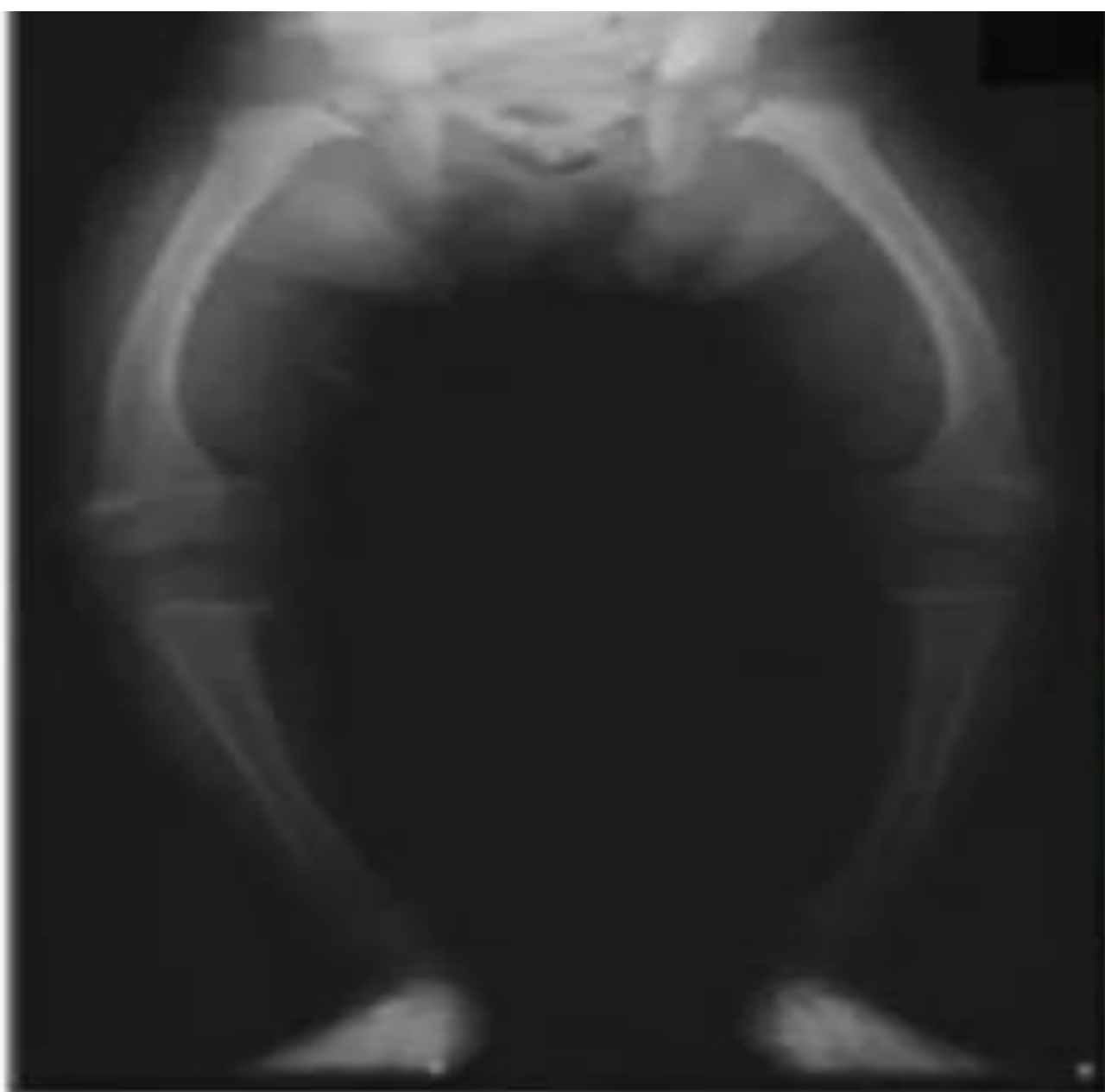
- Гипофосфатемический рахит – 6 типов
- Синдром Фанкони - 9 типов
- Почечный канальцевый ацидоз - 10 типов
- Цистинурия - 4 типа
- Синдром Барттера – 4 типа
- Синдром Гительмана
- Наследственный нефрогенный диабет 2 типа
- Гипомагниемия – 12 типов
- Псевдогипоальдостеронизм – 3 типа
- Гипокалиемический алкалоз
- Семейная почечная глюкозурия
- Наследственная почечная гипоурекемия

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет)

- заболевание, связанное с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляющееся у детей фосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D
- Описано несколько наследственных форм болезни, протекающих с изолированным нарушением проксимальной реабсорбции фосфатов в почках:
 - гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный (OMIM 307800);
 - гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный (OMIM 193100);
 - гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный (OMIM 241520; OMIM 613312);
 - наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (OMIM 241530).

Клинический случай ребенка с гипофосфатемическим рахитом и инновационный метод лечения данного заболевания.

- Девочка 3,5 лет была направлена на госпитализацию в педиатрическое отделение ГБУЗ ВОДКБ г. Волгограда с 13.06.2023 г. по 19.06.2023 г..
- В анамнезе: с 2-х летнего возраста обращено внимание на О-образную деформацию нижних конечностей, отстает в физическом развитии, при длительной ходьбе устает, просится на руки, гиперплазия дистальных отделов локтевых костей по типу «браслетов», варусная деформация нижних конечностей – варусные бедра, голени.
- Лабораторно: уровень **Д3 - 24 нг\мл**, **Р- 0,77 ммоль/л**, Са - 2,46 ммоль/л, **ЩФ - 617,5 Е/л**, паратиреоидный гормон - 66,9 нг/мл.
- Суточная моча: 2100 концентрация фосфора 30,2 ммоль/л, экстрекция **фосфора 63,4 ммоль/л/24** часа (в норме 17-27 ммоль/л/24 часа). Концентрация Са 0,95 ммоль/л, экстрекция кальция 2,0 ммоль/24 или 0,13 ммоль/кг/сутки (**норма менее 0,15 ммоль/кг/сутки**)
- УЗИ почек: без патологии.
- Принимала лечение: витамин Д3 2 000 МЕ внутрь, в крови уровень Д3 нормализовался.
- Консультирован генетиком: Гипофосфатемический рахит.



Рентгенография области исследования:

- коленные суставы, голень левая, голень правая и области кистей с лучезапястными суставами - картина нарушения минерального обмена костей, варусная деформация коленных суставов средней степени.
 - Количество баллов оценки коленных суставов по десятибалльной рентгенологической оценке рахита: 8 баллов.
 - Оценка по десятибалльной рентгенографической оценке рахита на правом и левом запястье - 6 баллов.
 - Костный возраст соответствует 2,5-3 годам.
-
- Предварительный диагноз: Гипофосфатемический рахит. Задержка роста. Варусная деформация коленных суставов.
 - Назначено лечение: витамина Д3 в дозе 2 тыс МЕ, с 15.06.2023 по 10000 МЕ 2 раза в день внутрь.

- Проведен забор материала (букальный соскоб) для ДНК - диагностики гипофосфатемического рахита.
- В подтверждение диагноза пациентки было получено генетическое исследование: RHEX NM_000444.6 - положительный.
- Девочка по направлению ГБУЗ «ВОДКБ» госпитализировали в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава России.
- Провели дополнительные методы исследования для подтверждения диагноза: анализ крови:
 - витамин Д3 - 130,9 нг/мл (на терапии витамин Д3 10000 МЕ/сутки),
 - фосфор - 0.78 ммоль/л,
 - Са - 1.24 ммоль/л,
 - ЩФ - 825 МЕ/л.,
 - фосфор неорганический - 0,78 ммоль/л (норма 1,38-2,19),
 - паратиреоидный гормон - 64,4 пг/мл,
 - биохимия мочи Са/Сг 0,13 (норма 0,07-1.16),
 - в моче Са²⁺ 1,24 (норма 1,13-1,32).

- У девочки в подтверждении данного механизма наблюдаются: на RG кисти KB 3 года (ПВЗ,5), задержка роста и варусная деформация коленных суставов на фоне гипофосфатемического рахита.
- После получения результатов ДНК - диагностики с подтверждением диагноза:
- **Гипофосфатемический рахит**, консилиумом Федерального уровня и врачебной комиссией Педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева было назначено лечение лекарственным препаратом Остеогеном, учитывая соотношения риска неблагоприятного исхода заболевания и возможной пользы при назначении данной медикаментозной терапии.
- Остеогенон: стимулирующее остеогенез, ингибирующее действие на костную резорбцию, восполняющее дефицит кальция средство (противопоказания – детский возраст)

Крисвита (Буросумаб).

- Биофармацевтические компании Ultragenyx Pharmaceutical и Kyowa Hakko Kirin предложили современный способ лечения X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита с помощью препарата МНН **Крисвита (Буросумаб)**.
- **Буросумаб** представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG1 к FGF23 и производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием культуры клеток млекопитающих - яичника китайского хомяка (СНО), показан для лечения X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита (Х-ГФР) у детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет с рентгенологическими признаками заболевания костей.
- **Буросумаб** включен в международные клинические рекомендации по лечению X-сцепленного доминантной гипофосфатемического рахита с 1 гола жизни.
- Его безопасность доказана многочисленными клиническими исследованиями.
- Препарат получил регистрационное удостоверение и одобрение к **применению в детской практике от Европейского медицинского агентства в 2018г** и Управления по санитарному надзору и качеством пищевых продуктов и медикаментов. Постановлением Правительства РФ от 01.06.2021 №853 «Об утверждении Правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в РФ.
- Приказ Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 N494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

Результаты лечения

- Первое введение препарата проведено в условиях нефрологического отделения ДГБ 8 28.03.2024
- Лабораторные показатели: 27.03.2024 креатинин в сыворотке крови: 50 мкмоль/л; общий белок: 52 г/л; щелочная фосфатаза: 756 ЕД/л (норма: 278 -830ЕД/л) ЛДГ: 369 ЕД/л, кальций: 2,5%, **фосфор неорганический: 0,14 ммоль/л** (0,81 - 1,45); мочевая кислота: 317 мкмоль /л (норма 155 -418 мкмоль /л); калий: 4.1 ммоль/л; натрий 139 ммоль/л; мочевины: 6,0 ммоль/л (1.7 -8.3); холестерин: 4,7 ммоль/л
- ОАМ 27.03.2024 Объем мочи: 50 мл. цвет; соломенно-желтый, рН: кислая, удельный вес: 1012, прозрачная, кетоны, белок, нитриты - нет лейкоциты -1 в п/зр, эритроциты - нет, эпителий плоский: 2-4 в п/зр
- **Крисвита (Буросумаб) 10 мг-1 мл п/к 1р/д. однократно.**
- Повторное введение Крисвита (Буросумаб) ч/з 2 недели проведено в амбулаторных условиях, показатели фосфора в сыворотке крови поднялись до **1,14 ммоль/л**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

- Частота встречаемости канальцевых дисфункций крайне редка, в связи с чем четкая топическая диагностика канальцевых нарушений представляет определенные трудности.
- Несмотря на разнообразие, основу их диагностики составляет раннее выявление таких клинических симптомов, как артериальная гипертензия/гипотензия, полидипсия, полиурия, рахитоподобные изменения скелета, с последующим исследованием и определением нарушений кислотно-щелочного состояния (метаболический ацидоз/алкалоз), натрий-калиевого и кальций-фосфорного гомеостаза.
- Генетическое обследование.
- Своевременное назначение адекватной патогенетической терапии позволяет предотвратить многие серьезные осложнения.



- **Буросумаб** — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG1), которое связывает и ингибирует активность фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Ингибируя FGF23, буросумаб увеличивает канальцевую реабсорбцию фосфатов в почках и увеличивает концентрацию в плазме 1,25 дигидрокситамина D.
- **Противопоказания**
- Повышенная чувствительность к буросумабу;
- одновременный приём с пероральными препаратами, содержащими фосфаты и аналогами витамина D (например, кальцитриол, парикальцитол, доксеркальциферол, кальцифедиол);
- повышенный уровень сывороточного фосфора;
- тяжёлая почечная недостаточность или терминальная стадия почечной недостаточности;



Спасибо за внимание!