

Вакуленко Л.І. 

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Розгляд сімейного випадку Х-зчепленої гіпофосфатемії через призму сучасних методів діагностики й лікування

For citation: *Počki. 2024;13(3):220-227. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.467*

Резюме. Актуальність. Х-зчеплена гіпофосфатемія є найпоширенішою формою спадкового вітамін-*D*-резистентного рахіту. На сьогодні має місце пізня діагностика, пізній початок лікування і пов'язане з цим значне погіршення якості життя пацієнтів з Х-зчепленою гіпофосфатемією. **Мета:** на прикладі клінічного випадку привернути увагу до проблеми Х-зчепленої гіпофосфатемії, розглянути традиційні й новітні підходи до діагностики та терапії. **Матеріали та методи.** Проаналізований сімейний випадок Х-зчепленої гіпофосфатемії у хлопчика 4 років. **Результати.** У зв'язку з аналізом сімейного випадку розглянуті сучасні підходи до клінічної, лабораторної та інструментальної діагностики, рекомендовані міжнародними клінічними настановами з діагностики й лікування Х-зчепленої гіпофосфатемії. Проаналізовано причини пізньої діагностики, переваги й недоліки традиційної терапії. Проведено корекцію лікування, що включає препарати фосфату й активного вітаміну *D* з урахуванням рекомендацій міжнародних клінічних настанов. Наведені новітні дані про лікування Х-зчепленої гіпофосфатемії за допомогою біологічної терапії з використанням препарату буросумаб. Наведені результати короткострокових досліджень ефективності й безпеки буросумабу в дітей і дорослих. **Висновки.** Х-зчеплена гіпофосфатемія — складна спадкова тубулопатія, що вимагає своєчасної діагностики, лікування і ретельного ведення пацієнта мультидисциплінарною командою лікарів. У разі підозри на Х-зчеплену гіпофосфатемію слід якомога раніше провести клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження пацієнта згідно з міжнародними рекомендаціями. Незважаючи на те, що традиційне лікування має обмежену терапевтичну ефективність і побічні ефекти, раннє його призначення пов'язане з кращими результатами для пацієнтів. Значний прогрес у ліванні гіпофосфатемічного вітамін-*D*-резистентного рахіту пов'язаний із спрямованою на його патофізіологічні механізми біологічною терапією буросумабом, профіль ефектів якого дозволяє розглядати цю терапію як рятівну.

Ключові слова: діти; гіпофосфатемічний вітамін-*D*-резистентний рахіт; Х-зчеплена гіпофосфатемія; фосфат-діабет; фактор росту фібробластів 23; біологічна терапія; буросумаб

Вступ

Х-зчеплена гіпофосфатемія (ХГФ) є найпоширенішою формою спадкового рахіту [1–4]. Захворюваність становить 3,9 на 100 000 живонароджених, поширеність — від 1,7 на 100 000 дітей до 4,8 на 100 000 осіб (дітей і дорослих). Приблизно вдвічі частіше реєструється в осіб жіночої статі [1, 2, 5].

Хоча патогенез ХГФ повністю не вивчений, на сьогодні відомо, що ХГФ — це Х-зчеплений домінуючий розлад, який виникає в результаті мутацій у гені гомо-

лога фосфат-регулюючої нейтральної ендопептидази (ФРНП), розташованому на Хр22.1 [6–8]. Мутації викликають надмірну продукцію фактора росту фібробластів 23 (ФРФ23) і, отже, надмірну його активність. Це, у свою чергу, зменшує ниркову канальцеву реабсорбцію та збільшує ниркову екскрецію фосфату (P), що призводить до зниження рівня P у сироватці крові та, зрештою, до порушення мінералізації кісток і їх патологічних змін [7–10]. Крім того, ФРФ23 знижує активність ниркової 1 α -гідроксилази, тим самим зни-

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Вакуленко Людмила Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: vakulenkol@ukr.net; тел.: +380 (97) 158-88-88

For correspondence: Liudmyla Vakulenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net, phone: +380 (97) 158-88-88

Full list of author information is available at the end of the article.

жуючи рівень 1,25-дигідроксिवітаміну D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) у сироватці крові, зменшує шлунково-кишкову абсорбцію P, що також знижує рівень P у сироватці крові й погіршує мінералізацію кісток [6, 9, 11, 12]. Ці ефекти пояснюють більшість характерних клінічних ознак ХГФ, включно з рахітом, остео- та одонтомаляцією, непропорційно низьким зростом, які зазвичай розвиваються в пацієнтів протягом першого-другого року життя [1–5].

Тонка регуляція P в організмі повністю залежить від нирок, керованих циркулюючими гормонами (зокрема, паратиреоїдним гормоном (ПТГ), ФРФ23 і дофаміном), інсуліноподібним фактором росту 1, фосфатним навантаженням та іншими агентами. Майже вся ниркова реабсорбція P відбувається в перших сегментах нефронів, коротких проксимальних звивистих каналцях [10]. Відомо, що P необхідний у першу чергу для синтезу й обміну кісткової тканини і забезпечення цілої низки клітинних процесів, включно із синтезом нуклеїнової кислоти, енергетичним метаболізмом (утворення АТФ) і механізмом фосфорилування/дефосфорилування сигнальних молекул. Крім того, він є частиною гідроксіапатиту, який є важливою неорганічною сполукою кістки [8–10]. Підтримка рівня P також важлива для забезпечення апоптозу хондроцитів у пластині росту з подальшою мінералізацією. Якщо P недостатньо, хондроцити не переходять у стан апоптозу й остеоїд накопичується без мінералізації, що призводить до затримки росту, рахіту й остеомаляції [13].

Порушення мінералізації кісток може призвести не тільки до деформації кінцівок, низького зросту, остеоартриту, але й до патологічних переломів та інших несприятливих результатів [6, 11].

Багато вчених дійшли висновку, що рання діагностика й адекватне лікування ХГФ мають вирішальне значення для досягнення оптимальних результатів [2, 4, 14, 15].

На сьогодні в Україні існує проблема: оскільки з усіх проявів ХГФ найбільш виражена патологія саме з боку опорно-рухового апарату, сімейні лікарі зазвичай скеровують таких пацієнтів до ортопедів-травматологів, які є першими, а часто і довготривало єдиними, хто лікує цих хворих за допомогою ортопедичних втручань. На жаль, консультування, і в першу чергу дитячого нефролога та суміжних спеціалістів, часто буває відстроченим, запізненим і в кінцевому підсумку впливає на прогноз ХГФ.

Мета дослідження: на прикладі клінічного випадку привернути увагу до проблеми ХГФ, розглянути традиційні й новітні підходи до діагностики та терапії.

Матеріали та методи

У статті розглядається сімейний випадок ХГФ у хлопчика К. 4 років.

На проведення клініко-лабораторно-інструментального дослідження отримано інформовану згоду пацієнта. При проведенні дослідження дотримувались правил безпеки для збереження життя, здоров'я і прав пацієнта, морально-етичних норм і канонів людської

гідності згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації, основних положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, етичного кодексу вченого України (2009) і наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012).

Результати

Клінічний випадок. Мати 4-річного хлопчика К. звернулась зі скаргами на відставання дитини в рості, затримку прорізування зубів, деформацію черепа, нижніх кінцівок і хребта, періодичні болі в кістках. При об'єктивному огляді одразу привернуло увагу, що дитина має затримку фізичного розвитку (зріст 85 см, вага 13 кг, ІМТ 18 кг/м^2 , висновок — нанізм), психомоторного розвитку, затримку дентації відносно віку, помірну варусну деформацію нижніх кінцівок після вже проведеної ортопедичної корекції (остеосинтезу).

Згідно з анамнезом захворювання, перші зміни з боку опорно-рухового апарату в дитини у вигляді дисплазії лівого кульшового суглоба були діагностовані дитячим ортопедом у 2-місячному віці, а в 5 міс. після проведення рентгенологічного обстеження виявлений підвивих голівки лівої стегнової кістки за рахунок гіпоплазії кульшового суглоба. Початок дентації зареєстрований у 8 місяців, у тому ж віці дитина почала сидіти з опорою. У 9-місячному віці на тлі прийому профілактичної дози вітаміну D сімейним лікарем виявлені перші ознаки рахіту — виражені лобні бугри. Хлопчик почав опиратись на ноги в 10 місяців, а впевнено ставати на ніжки — в 1 рік, ходити — в 1 рік 4 місяці. Саме в цьому віці, з початком ходи, і маніфестували основні порушення — варусна деформація нижніх кінцівок, значне відставання в рості, зміна постави, ходи, які в динаміці значно прогресували. У віці 2 роки хлопчик мав вагу 10 кг, ріст 77 см, з приводу чого був консультований ендокринологом, який встановив діагноз: нанізм неуточнений.

У 2-річному віці в дитини вперше зафіксовано зниження в сироватці крові рівня P — $0,77 \text{ ммоль/л}$ (N $1,45\text{--}1,78$) при нормальній концентрації іонізованого Ca — $1,28 \text{ ммоль/л}$ (N $1,18\text{--}1,32$) і $25(\text{OH})\text{D}$ — $41,59 \text{ нг/мл}$ (N $30\text{--}100$).

У 3-річному віці консультований нефрологом. При обстеженні виявлено зниження в сироватці крові рівня P — $0,66 \text{ ммоль/л}$ (N $1,45\text{--}1,78$) при нормальних концентраціях інших показників: загального Ca — $1,26 \text{ ммоль/л}$ (N $1,2\text{--}1,38$), іонізованого Ca — $2,37 \text{ ммоль/л}$ (N $2,2\text{--}2,7$), лужної фосфатази (ЛФ) — 326 Од/л (N $142\text{--}335$), паратгормону — $7,19 \text{ пмоль/л}$ (N $1,3\text{--}10,0$), кальцитоніну — $7,01 \text{ пг/мл}$ (N < 15), $25(\text{OH})\text{D}$ — $51,5 \text{ нг/мл}$ (N $30\text{--}100$). Показник креатиніну в сироватці крові — в межах норми ($24,9 \text{ мкмоль/л}$), результати ультразвукового дослідження (УЗД) нирок — також. Встановлено попередній діагноз: фосфат-діабет (?)

У тому ж віці, в 3 роки, хлопчик консультований у КП «Міжобласний центр медичної генетики

і пренатальної діагностики ім. П.М. Веропотвеляна ДОР» (м. Кривий Ріг). Діагноз: гіпофосфатемічний рахіт (фосфат-діабет). E83.3. Тип успадкування — Х-зчеплений домінантний.

Ортопедична корекція нижніх кінцівок (остеосинтез) проведена у віці 3 роки 2 місяці. Функції опори й ходи поступово покращились. На даний час пацієнт готується до чергової ортопедичної корекції нижніх кінцівок.

На особливу увагу заслуговує сімейний анамнез, згідно з яким у мами хлопчика з 1-річного віку, з початком ходи, спостерігалась помірна варусна деформація нижніх кінцівок, а в 4-річному віці — вивих кульшового суглоба, що потребував іммобілізації. У 15 років жінці проведена ортопедична корекція: остеотомія стегнових і гомілкових кісток з іммобілізацією дистракційно-компресійним апаратом Ілізарова. З приводу патології опорно-рухового апарату мати в дитячому віці спостерігалась і лікувалась виключно дитячим ортопедом. Коли її сину був встановлений діагноз, стало зрозуміло, що захворювання у хлопчика та його матері має генетично обумовлений характер і являє собою сімейний випадок фосфат-діабету. На жаль, мати хлопчика дізналась про своє захворювання тільки в 41 рік, після встановлення діагнозу сину, якого народила в 38 років. На сьогодні мати хлопчика має низький зріст (145 см), варусну деформацію нижніх кінцівок у стегнах і гомілках, остеоартроз колінних суглобів 3-ї стадії, скарги на періодичні болі в колінних суглобах і пародонтоз. Терапія, яку періодично (1 раз на 3–6 міс.) отримує мати: хондроїтин, глюкозамін.

На момент консультації в 4-річному віці хлопчик мав такі результати обстеження: у сироватці крові зниження рівня Р — 0,77 ммоль/л (N 1,05–1,80) при нормальних значеннях іонізованого Са — 1,31 ммоль/л (N 1,16–1,32), підвищений рівень лужної фосфатази — 530 Од/л (N 142–335), нормальні значення паратгормону — 43,6 пг/мл (N 14,9–56,9) і 25-гідроксिवітаміну D — 41,4 нг/мл (N > 20), підвищений рівень соматотропного гормону — 8,43 нг/мл (N 0,8–7,7). Показники добової концентрації та екскреції Са, добової екскреції Р (12,67 ммоль/л) у сечі були в межах норми, а значення добової концентрації Р в сечі — підвищене — 57,6 ммоль/добу (N < 2,60), УЗД нирок — без патологічних змін.

На момент консультації хлопчик отримував терапію: Р активний по 500 мкг тричі на добу, альфакальцидол 1 мг 1 раз на день, вітамін D 2000 МО на добу.

Обговорення

ХГФ, що розглядається в даній статті, є найпоширенішим генетичним розладом гіпофосфатемії, опосередкованої ФРФ23 [8, 14, 15]. Крім цього варіанта, значно рідше рееструються: автосомно-домінантний і автосомно-рецесивний гіпофосфатемічний рахіт, фіброзна дисплазія кісток, синдром Мак-К'юна — Олбрайта і синдром епідермального невиса, також відомий як синдром шкірно-скелетної гіпофосфатемії. Серед набутих форм опосередкованої ФРФ23 гіпофосфатемії основною є пухлинно-індукована остеомаляція [8, 9, 15].

У 2019 році були опубліковані вичерпні міжнародні клінічні практичні настанови з діагностики й лікування ХГФ, засновані на доказах: Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia [1]. У подальшому з метою сприяння адекватному лікуванню захворювання в багатьох країнах Європи окремо була проведена адаптація клінічних настанов [2–6].

ХГФ зазвичай маніфестує в ранньому дитинстві проявами рахіту, хоча сімейний анамнез може стати причиною діагностики ще до появи видимих клінічних ознак [17]. На жаль, у даному випадку у зв'язку з тим, що патологія в матері хлопчика не була встановлена, сімейний анамнез хоча і був наявним, проте не сприяв ранній діагностиці. Тому, незважаючи на сімейний анамнез, у цьому випадку маємо справу із запізнілою діагностикою ХГФ.

Найбільш поширеними клінічними проявами ХГФ є затримка росту й порушення ходи, так звана переважна хода, деформації колін, рахіт, біль у кістках, аномальний розвиток зубів і поява спонтанних зубних абсцесів, втрата слуху, ентезопатія та остеоартрит, пов'язані з нижніми деформаціями кінцівок і хребта.

Діагноз встановлюється на підставі фізичного огляду, лабораторних досліджень, візуалізаційних досліджень і сімейного анамнезу; генетичний аналіз може підтвердити діагноз, якщо мутація виявлена, але він не є суворо необхідним для встановлення діагнозу [2, 3, 15].

Нижче наводимо детальний опис змін, характерних для ХГФ, виявлених лікарем-ортопедом у хлопчика, клінічний випадок якого ми розглядаємо в даній статті: функція опорно-рухового апарату обмежена й різко порушена. Має місце порушення функції опори — дитина не утримує рівновагу. Хода нестійка, вимушена, на напівзвігнутих кінцівках, рухи в кульшових суглобах обмежені, особливо відведення і ротація. Дитина швидко втомлюється під час ходи, шкутильгає. Варусна деформація нижніх кінцівок у стегнах і гомілках. S-подібна деформація хребта в грудному і поперековому відділах. Значне обмеження рухів у хребті.

У цілому захворювання на ХГФ пов'язане зі значним погіршенням якості життя як дітей, так і в дорослих, ключову роль у цьому відіграють структурні аномалії, пов'язані з болем і функціональними обмеженнями, які зберігаються, незважаючи на лікування [3].

Розглянемо рекомендації щодо клінічного, лабораторного й інструментального обстеження пацієнта в разі підозри на ХГФ залежно від віку.

Хочемо акцентувати увагу на декількох причинах гіподіагностики/пізньої діагностики ХГФ у дітей.

Згідно з даними дослідників, активність ЛФ у сироватці крові дітей, хворих на ХГФ, зазвичай підвищується не одразу, а з віком, у той час як у дорослих цей показник більш маніфестний [11]. На цей факт слід звертати особливу увагу під час встановлення діагнозу. Саме ця особливість ускладнила своєчасну діагностику у випадку, що розглядається в даній публікації. Так, значення ЛФ у 3-річному віці в дитини ще було нормальним, через що остаточний діагноз встановлений

не був, терапія не призначалась, а вже через 12 місяців, у 4 роки, значення ЛФ підвищилось.

На думку дослідників, до відтермінування своєчасної діагностики призводить і те, що, на жаль, клінічні лабораторії часто не вказують нормальні вікові діапазони Р для дітей і лікарі вимушені орієнтуватись на нормативні значення дорослих, у той час як нормальні значення Р у дорослих значно нижчі, ніж у дітей, особливо в немовлят [2, 11]. За даними різних дослідників, концентрація Р у сироватці змінюється залежно від віку, при цьому найвища реєструється саме в немовлят. Так, контрольний діапазон Р у дітей становить від 4,5 до 8,3 мг/дл (1,50–2,65 ммоль/л), коефіцієнт перерахунку — 0,322, порівняно з 2,5–4,5 мг/дл (0,8–1,5 ммоль/л) у дорослих [9, 13].

Рекомендації щодо лікування дітей. Розглянемо підходи щодо лікування згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями з діагностики й лікування ХГФ [1].

Традиційне лікування ХГФ. Початкове лікування ХГФ поєднує комбінацію перорального прийому препаратів фосфору (фосфатні солі) й активного вітаміну D як замісної терапії (кальцитріолу або альфакальцидолу) одразу після встановлення діагнозу [13]. Раннє традиційне лікування дітей із ХГФ пов'язане з кращими результатами для росту і скелета [19]. Є переконливі докази того, що принаймні результати росту покращуються, коли традиційне лікування починається у віці до одного року. Однак низький зріст залишається поширеним проявом ХГФ, досить часто пацієнти потребують корекції деформації кісток, лікування зубів або навіть введення гормону росту [3, 17].

Препарати фосфору. Лікувальні дози перорального фосфату, згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями, варіюють залежно від віку і тяжкості фенотипу. Консенсусу щодо оптимальної дози на сьогодні не існує. Рекомендована початкова доза препаратів Р ста-

Таблиця 1. Початкова клінічна оцінка згідно з міжнародними клінічними практичними настановами з діагностики та лікування ХГФ [1]

Клінічна оцінка	Вік пацієнта		
	< 5 років	5–18 років	Дорослі
Діаграма динаміки росту	✓	✓	✓
Ознаки рахіту і/або деформації ніг	✓	✓	✓
Вимірювання IMD та ICD ^a	✓	✓	✓
Окружність голови і форма черепа	✓		Н/в
Неврологічний огляд (наслідки краніосиностозу і стенозу хребта)	✓	✓	✓
Оцінка слуху	Н/в	✓	✓
Огляд зубів і порожнини рота ^b	✓	✓	✓
Функція опорно-рухового апарату (хода)	Н/в	✓	Н/в

Примітки: Н/в — не визначають; ^a — IMD — міжмалеолярна відстань — відстань між двома гомілковостопними суглобами; ICD — міжвиросткова відстань — відстань між двома виростками стегнової кістки; ^b — починаючи з 3 років.

Таблиця 2. Початкова лабораторна оцінка згідно з міжнародними клінічними практичними настановами з діагностики та лікування ХГФ [1]

Лабораторні дослідження	Вік пацієнта		
	< 5 років	5–18 років	Дорослі
Кров: кальцій, фосфат, креатинін	✓	✓	✓
Разова сеча: кальцій, фосфат і креатинін ^c	✓	✓	✓
TmP/GFR ^d — максимальна швидкість ниркової канальцевої реабсорбції фосфату/швидкість клубочкової фільтрації	✓	✓	✓
Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації	✓	✓	✓
25(OH)D	✓	✓	✓
1,25(OH) ₂ D	✓	✓	✓
Паратгормон	✓	✓	✓
ЛФ сироватки крові (діти); кісткова ЛФ (дорослі)	✓	✓	✓
Інтактний фактор росту фібробластів ФРФ23 (у разі негативного сімейного анамнезу)	✓	✓	✓

Примітки: ^c — верхній нормальний діапазон співвідношення кальцію/креатиніну (моль/моль): 2,2 (< 1 рік), 1,4 (1–3 роки), 1,1 (3–5 років), 0,8 (5–7 років) і 0,7 (> 7 років); ^d — нормальний діапазон у немовлят і дітей (від 6 місяців до 6 років): 1,2–2,6 ммоль/л; дорослі: 0,6–1,7 ммоль/л; ^e вебкалькулятор цього показника.

новить 20–60 мг/кг маси тіла на добу (0,7–2,0 ммоль/кг на добу) елементарного Р для немовлят і дітей дошкільного віку, яку слід коригувати відповідно до клінічних проявів рахіту, поліпшення динаміки росту, рівня ЛФ і ПТГ. Фосфатні добавки рекомендують приймати не менше за 4–6 разів на день пацієнтам з високим рівнем ЛФ, а після нормалізації її рівня в сироватці крові слід зменшити кратність прийому до 3–4 разів на день. У випадках недостатньої клінічної відповіді дози фосфатних добавок слід поступово збільшувати, але максимальна доза не повинна перевищувати 80 мг/кг/добу (на основі елементарного фосфору). Це запобігатиме шлунково-кишковим розладам і гіперпаратиреозу. У випадку появи побічних ефектів дозу слід відкоригувати, зменшивши разову дозу і/або кратність прийому препаратів Р [1, 3–6].

У пацієнтів з помірними фенотиповими проявами, наприклад у немовлят, у яких діагностовано сімейні випадки, рекомендовані низькі дози препаратів фосфору [1].

Препарати активного вітаміну D. Препарати Р завжди слід приймати з препаратами активного вітаміну D (кальцитріол або альфакальцидол) для протидії дефіциту кальцитріолу і нирковому виснаженню Р, запобігання вторинному гіперпаратиреозу і збільшенню всмоктування Р з кишечника [1–4].

Оптимальна доза варіює залежно від декількох факторів. По-перше, потреби в активному вітаміні D вищі в ранньому дитинстві та в період статевого дозрівання (у фази росту), по-друге, дозу потрібно коригувати відносно рівнів ЛФ і ПТГ у сироватці крові й екскреції кальцію із сечею. Не слід забувати, що великі дози активного вітаміну D сприяють росту і загоєнню кісток, але пов'язані з підвищеним ризиком гіперкальціурії та нефрокальцинозу. І навпаки, недостатні дози активного вітаміну D зазвичай пов'язані з низьким всмоктуванням кальцію в кишечнику, низьким виведенням кальцію із сечею, стійким рахітом і високим рівнем ЛФ і/або ПТГ.

Стосовно препаратів активного вітаміну D — кальцитріол можна давати один або два рази на день, тоді як альфакальцидол — один раз на день, що обумовле-

но довшим періодом напіввиведення останнього. А от біодоступність кальцитріолу при пероральному прийомі приблизно вдвічі вища, ніж альфакальцидолу. Тому еквівалентна доза альфакальцидолу в 1,5–2 рази перевищує дозу кальцитріолу. Отже, одна вечірня доза кальцитріолу може допомогти запобігти надмірному всмоктуванню кальцію після прийому їжі та, отже, гіперкальціурії.

Початкова доза кальцитріолу становить 20–30 нг/кг маси тіла, альфакальцидолу — 30–50 нг/кг маси тіла щодня. У пацієнтів, старших за 12 місяців, лікування можна починати емпірично з дозування 0,5 мкг кальцитріолу або 1 мкг альфакальцидолу на день і коригувати його на основі клінічної та біохімічної відповіді [1].

Якщо дитина не рухається протягом тривалого періоду, терапію активними препаратами вітаміну D слід зменшити або припинити і відновити, як тільки пацієнт відновить ходу.

Нативний вітамін D і кальцій. Як і в здорових дітей, дефіцит 25(OH)D у дітей із ХГФ слід коригувати в разі його дефіциту додаванням нативного вітаміну D (холекальциферолу або ергокальциферолу). Згідно з настановами, регулярні добавки кальцію не рекомендовані, достатньо щоденного дієтичного контролю за вживанням продуктів, які містять кальцій.

Лікування дорослих пацієнтів з ХГФ. Існує думка, що після досягнення пацієнтом повноліття обмін кісткової тканини зменшується, а закриття епіфізарних пластин визначає різну потребу в лікуванні. Деякі не лікуються зовсім, дехто потребує лише низької дози кальцитріолу, у поодиноких випадках потрібний і кальцитріол, і Р [13]. Мати пацієнта, клінічний випадок якого розглядається в цій статті, не отримує традиційного лікування ХГФ.

Недоліки й ускладнення традиційного лікування ХГФ. Традиційна терапія ХГФ є замісною, але вона не діє на патофізіологію гіпофосфатемії, спричиненої ФРФ23 [4]. Звичайна терапія намагається усунути наслідки надлишку ФРФ23 (низький вміст фосфату і 1,25(OH)₂D), але не блокує ефекти ФРФ23, навпаки, численні дослідження фактично продемонстрували збільшення рівня ФРФ23 під час терапії ХГФ [17, 20].

Таблиця 3. Початкова інструментальна оцінка згідно з міжнародними клінічними практичними настановами з діагностики та лікування ХГФ [1]

Інструментальні дослідження	Вік пацієнта		
	< 5 років	5–18 років	Дорослі
Рентгенографія зап'ястка, і/або коліна, і/або гомілковостопного суглоба (рахіт)	✓	✓	Н/в
Стандартизована передньозадня рентгенограма, виконана з вирівнюванням стоячих кінцівок (за можливості з використанням техніки низьких доз) ^е	✓	✓	✓
Стоматологічна ортопантомограма ^ф	Н/в	✓	✓
МРТ головного мозку ^г	✓	✓	✓
УЗД нирок (нефрокальциноз)	✓	✓	✓

Примітки: Н/в — не визначають; ^е — система з низьким рівнем опромінення (наприклад, EOS), перевірте наявність псевдопереломів у дорослих; ^ф — за наявності клінічних потреб; ^г — за наявності морфології черепа на користь краніосиностозу або клінічних ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску (наприклад, постійний головний біль або блювання).

Пояснюється це тим, що у відповідь на підвищення концентрації позаклітинного P при лікуванні фосфатними препаратами остецити синтезують гормон ФРФ23 [16]. Тобто традиційна терапія додатково підвищує рівень ФРФ23, а отже, ниркову втрату P, що призводить до формування порочного кола, яке може обмежити її ефективність [1]. Звичайна терапія не покращує каналцеву реабсорбцію P у пацієнтів з ХГФ. У результаті ниркові втрати фосфату зберігаються і навіть збільшуються, що може сприяти як деяким обмеженням традиційної терапії, так і її ускладненням, зокрема нефрокальцинозу [4, 9, 17]. Лікування кальцитриолом і фосфатними добавками може покращити мінералізацію кісток у пацієнтів із ХГФ, але їх використання не усуває основні недоліки реабсорбції P у нирках і продукції $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, спричинені надмірною активністю ФРФ23 [6]. Такі лікування покращує, але не нормалізує ріст кісток, тому деяким пацієнтам все одно потрібна операція для виправлення деформацій [13].

Крім того, прихильність до традиційної терапії обмежена, з одного боку, необхідністю частих щоденних прийомів фосфату, а з іншого боку, побічними ефектами, такими як шлунково-кишкові симптоми, вторинний/третинний гіперпаратиреоз і нефрокальциноз [4, 9, 17].

Саме розвиток шлунково-кишкового дистресу, гіперкальціємії, нефрокальцинозу і гіперпаратиреозу є причиною невдалого лікування в значній частині пацієнтів [1].

Кальциміметики, лікування якими слід розглянути в пацієнтів зі стійким вторинним гіперпаратиреозом, теж мають серйозні побічні ефекти: гіпокальціємію, подовження інтервалу QT. У кінцевому підсумку у випадку третинного гіперпаратиреозу (персистуючого гіперкальціємічного гіперпаратиреозу), незважаючи на оптимізовану активну терапію вітаміном D і цинакальцетом, слід розглянути питання про проведення паратиреоїдектомії.

Корекція лікування пацієнта. З урахуванням того, що рівень ЛФ сироватки крові на тлі отримуваної терапії в пацієнта, клінічний випадок якого ми розглядаємо, залишався підвищеним, була проведена корекція лікування. Перерахувавши добову дозу P, виявили, що вона становила 600 мг (у таблетці 500 мкг міститься 200 мкг елементарного P), що становило 46 мкг/кг/добу. Тому було прийняте рішення збільшити кратність прийому препарату P до чотирьох разів, тоді добова доза становитиме 800 мкг з розрахунку 61,5 мкг/кг/добу. Вітамін D і альфакальцидол залишили в тому ж дозуванні з акцентом на більш оптимальний прийом останнього у вечірній час. Ефективність терапії рекомендовано контролювати за рівнем у сироватці крові P, Ca, ЛФ, паратгормону і визначенням у разовій порції сечі кальцію, фосфату, креатиніну, співвідношення Ca/креатиніну, співвідношення максимальної швидкості ниркової каналцевої реабсорбції фосфату/ШКФ (показник TmP/GFR).

Новітні методи лікування ХГФ. Біологічна терапія. Буросумаб, повністю людське рекомбінантне моноклональне антитіло, був розроблений для патогене-

тичного усунення дефектів, які виникли в результаті мутацій у гені ФРНЕП. Безпосереднього зв'язуючись із ФРФ23, буросумаб пригнічує передачу сигналів ФРФ23, тим самим збільшує каналцеву реабсорбцію P і зменшує його ниркову екскрецію, а також підвищує рівні $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у сироватці крові та збільшує шлунково-кишкову абсорбцію фосфату. У результаті підвищується рівень P у сироватці крові і, зрештою, покращується мінералізація кісток і знижуються ризики ускладнень захворювання [12–14, 17–20].

У 2018 році буросумаб затверджений для лікування ХГФ одразу трьома агенціями: ЕМА, FDA та NICE, як монотерапія для лікування як пацієнтів із ХГФ, які раніше не отримували традиційну терапію, так і тих, які вже лікувались починаючи з 1-го року життя [17, 18, 20]. За тиждень до початку лікування буросумабом традиційну терапію рекомендовано припинити. Схема лікування в дітей полягає у підшкірному введенні буросумабу в дозуванні 0,8 мг/кг кожні 2 тижні. У тому випадку, якщо нормальний рівень P у сироватці крові не досягається, можливе збільшення дози на 0,4 мг/кг. Максимальна доза становить 2 мг/кг. Біодоступність буросумабу завдяки добрій підшкірній абсорбції становить майже 100 %. Максимальні рівні досягаються в інтервалі 7,0–8,5 дня, період напіврозпаду — 16,4 дня [18].

У даний час проводиться декілька неконтрольованих відкритих досліджень. Одне з них — відкрите дослідження 2-ї фази 52 дітей віком від 1 до 12 років. Мета дослідження: дослідити динаміку біохімічних показників на 40-й і 64-й тижні від початку лікування, дотримуючись шкали тяжкості рахіту (за шкалою Thacher) [18]. Результати короткострокових ефектів буросумабу в цьому дослідженні — стійке покращення рівня P у сироватці крові всіх пацієнтів з позитивною динамікою в кінцевих точках ефективності: зменшення проявів рахіту, збільшення лінійного росту, поліпшення фізичної активності, зменшення болю. Отримані результати, які свідчать про терапевтичну користь у педіатричній популяції, порівняно з обмеженим клінічним поліпшенням на тлі звичайної терапії стали підґрунтям для початку 3-ї фази дослідження подальшої ефективності й безпеки буросумабу [18].

Обнадійливі результати, які можуть суттєво змінити лікування маленьких дітей із ХГФ, отримали у відкритому дослідженні фази 2, яке проводилось у трьох лікарнях США. Дослідники встановили, що буросумаб підвищував рівень P у сироватці крові, зменшував клінічні прояви рахіту і запобігав ранньому зниженню росту в 13 дітей віком від 1 до 4 років з ХГФ і при цьому мав сприятливий профіль безпеки [12].

Нещодавно L.M. Ward зі співавт. подали результати 64-тижневого відкритого рандомізованого контрольованого дослідження фази 3, яке проводилось в 16 академічних центрах світу. Дослідники вивчали ефективність і безпеку буросумабу у двох вікових групах дітей із ХГФ: молодшій (< 5 років, n = 26) і старшій (5–12 років, n = 35). Із 61 дитини буросумаб отримували 29 (молодші, n = 14; старші, n = 15), а 32 продовжували індивідуальне традиційне лікування препаратами P

і вітаміну D відповідно до рекомендацій (молодші, $n = 12$; старші, $n = 20$). Отримані дані дозволили зробити висновок про значно кращі результати в обох вікових групах, зокрема щодо проявів рахіту, деформації нижніх кінцівок, показника росту і ЛФ, у групі буросумабу порівняно з дітьми, які отримували традиційну терапію [19].

Дослідження ефективності буросумабу проводяться і в дорослій популяції. Повідомляється про дослідження 134 дорослих: рандомізоване 24-тижневе плацебо-контрольоване дослідження з подальшим відкритим періодом такої ж тривалості. Первинна кінцева точка — нормалізація рівня Р, вторинна кінцева точка — біль і показники функціональної здатності. Буросумаб призначався 1 раз на 4 тижні в дозуванні 1 мг/кг, максимумно — 90 мг/ін'єкцію. Нормалізація Р у сироватці крові зареєстрована в 94 % пацієнтів, які отримували буросумаб, у той час як у групі плацебо — у 7 %. Загоєння переломів у пацієнтів з лікуванням буросумабом збільшилося в 16,7 раза порівняно з групою плацебо. Усі результати тестів на біль та інвалідність значно покращилися залежно від часу у хворих, які отримували буросумаб [20].

Недоліки біологічної терапії ХГФ. Суттєвим недоліком біологічної терапії буросумабом є її висока вартість. Якщо для дорослого пацієнта середня доза становить 50–90 мг/ін'єкцію, то вартість становить приблизно 180–290 тисяч євро/рік залежно від маси тіла [5]. Деякі країни вже мають державні програми, завдяки яким пацієнти можуть отримувати терапію безкоштовно. В Україні, на жаль, такої програми поки що немає.

Дослідження короткострокової ефективності буросумабу показали, що поліпшення має оборотний характер: пацієнти, які припинили попереднє лікування за 21 місяць до включення в наступне дослідження, мали початкові симптоми майже такої ж інтенсивності й частоти, як і пацієнти, які ніколи не отримували лікування. Отже, тривалість лікування має бути адаптована до наявності симптомів, оскільки мутація ФРНЕП постійно викликає біологічні розлади [5, 17].

Лабораторний контроль у тому випадку, коли пацієнт отримує буросумаб, повинен бути більш широким і ретельним порівняно з традиційною терапією [17].

Серед найчастіших побічних ефектів лікування буросумабом дослідники вказують почервоніння навколо місця ін'єкції, головний біль і біль у кістках кінцівок [17, 18].

Перспективи. Сьогодні вчені наголошують на необхідності подальших достатньо потужних клінічних досліджень, які б надали змогу конкретно визначити, чи має позитивний вплив початок лікування буросумабом у більш ранньому (а не в пізньому) віці на ріст, деформацію нижніх кінцівок і ризик зубних абсцесів. Заслугує на подальше вивчення також з'ясування зв'язку між генотипом ФРНЕП і результатами, отриманими при використанні різних схем лікування. Необхідна програма моніторингу, що забезпечить довгострокову (10 років) оцінку пацієнтів, які отримують лікування буросумабом або без нього [19].

Висновки

Гіпофосфатемічний вітамін-D-резистентний рахіт — складна спадкова тубулопатія, що вимагає своєчасної діагностики, медикаментозного і хірургічного лікування, ретельного ведення пацієнта мультидисциплінарною командою. У разі підозри на ХГФ якомога раніше слід провести клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження пацієнта згідно з міжнародними рекомендаціями.

Незважаючи на те, що традиційна терапія має обмежену терапевтичну ефективність і побічні ефекти, раннє її призначення пов'язане з кращими результатами для пацієнтів.

Значний прогрес у лікуванні гіпофосфатемічного вітамін-D-резистентного рахіту пов'язаний із спрямованою на його патофізіологічні механізми біологічною терапією буросумабом.

Профіль ефектів дозволяє розглядати терапію буросумабом як рятівну і продовжувати дослідження для оцінки його довгострокових переваг і ризиків.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Подяка. Автор висловлює подяку професору О. Левченко за консультативну допомогу пацієнту, клінічний випадок якого розглядається в даній статті, і готовність сприяти отриманню пацієнтом біологічної терапії в Нідерландах.

References

- Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul;15(7):435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5.
- Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 19;12:641543. doi: 10.3389/fendo.2021.641543.
- González-Lamuño D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI, Marín-Del Barrio S, Martínez Díaz-Guerra G, Peris P. Clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia: A consensus based on the ADAPTE method. *Med Clin (Barc).* 2022 Aug 12;159(3):152.e1-152.e12. doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.029.
- Padidela R, Cheung MS, Saraff V, Dharmaraj P. Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations. *Endocr Connect.* 2020 Oct;9(10):1051-1056. doi: 10.1530/EC-20-0291.
- Lafage-Proust MH. What are the benefits of the anti-FGF23 antibody burosumab on the manifestations of X-linked hypophosphatemia in adults in comparison with conventional therapy? A review. *Ther Adv Rare Dis.* 2022 Feb 21;3:26330040221074702. doi: 10.1177/26330040221074702.
- Lyseng-Williamson KA. Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA. *Drugs Ther Perspect.* 2018;34(11):497-506. doi: 10.1007/s40267-018-0560-9.

7. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Feb 26;14(1):58. doi: 10.1186/s13023-019-1014-8.
8. Rausch S, Föller M. The regulation of FGF23 under physiological and pathophysiological conditions. *Pflugers Arch.* 2022 Mar;474(3):281-292. doi: 10.1007/s00424-022-02668-w.
9. Kritmetapak K, Kumar R. Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocr Pract.* 2023 Jan;29(1):69-79. doi: 10.1016/j.eprac.2022.09.007.
10. Walker V. The Intricacies of Renal Phosphate Reabsorption—An Overview. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 25;25(9):4684. doi: 10.3390/ijms25094684.
11. Imel EA, White KE. Pharmacological management of X-linked hypophosphatemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Jun;85(6):1188-1198. doi: 10.1111/bcp.13763.
12. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphatemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):189-199. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30338-3.
13. Marques JVO, Moreira CA, Borba VZC. New treatments for rare bone diseases: hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):658-665. doi: 10.20945/2359-3997000000555.
14. Bacchetta J, Rothenbuhler A, Gueorguieva I, et al. X-linked hypophosphatemia and burosumab: Practical clinical points from the French experience. *Joint Bone Spine.* 2021 Oct;88(5):105208. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105208.
15. Rush ET, Johnson B, Aradhya S, et al. Molecular diagnoses of X-linked and other genetic hypophosphatemias: results from a sponsored genetic testing program. *J Bone Miner Res.* 2022 Feb;37(2):202-214. doi: 10.1002/jbmr.4454.
16. Athonvarangkul D, Insogna KL. New Therapies for Hypophosphatemia-Related to FGF23 Excess. *Calcif Tissue Int.* 2021 Jan;108(1):143-157. doi: 10.1007/s00223-020-00705-3.
17. Imel EA. Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Curr Osteoporos Rep.* 2021 Jun;19(3):271-277. doi: 10.1007/s11914-021-00669-9.
18. Jurca CM, Iuhas O, Kozma K, et al. Effects of Burosumab Treatment on Two Siblings with X-Linked Hypophosphatemia. *Case Report and Literature Review. Genes (Basel).* 2022 Aug 4;13(8):1392. doi: 10.3390/genes13081392.
19. Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Effect of Burosumab Compared with Conventional Therapy on Younger vs Older Children with X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jul 14;107(8):e3241-e3253. doi: 10.1210/clinem/dgac296.
20. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period after a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int.* 2019 Sep;105(3):271-284. doi: 10.1007/s00223-019-00568-3.

Отримано/Received 04.08.2024

Рецензовано/Revised 14.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2024 ■

Information about author

Liudmyla Vakulenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net, phone: +380 (97) 158-88-88; <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Acknowledgments. The author expresses his gratitude to Professor O. Levchenko for consulting the patient, whose clinical case is considered in this article, and for his willingness to help the patient receive biological therapy in the Netherlands.

L.I. Vakulenko

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Consideration of a family case of X-linked hypophosphatemia through the prism of modern diagnostic and treatment methods

Abstract. Background. X-linked hypophosphatemia is the most common form of hereditary vitamin D-resistant rickets. Today, there is a late diagnosis, later treatment start and a significant deterioration in the quality of life of patients with X-linked hypophosphatemia. The aim of the study is to use a clinical case as an example in order to draw attention to the problem of X-linked hypophosphatemia and consider traditional and novel approaches to the diagnosis and therapy. **Materials and methods.** We analyzed a family case of X-linked hypophosphatemia in a 4-year-old boy. **Results.** Based on the analysis of a family case, modern approaches to clinical, laboratory and instrumental diagnosis recommended by international clinical guidelines for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia are considered. The causes for late diagnosis, advantages and disadvantages of traditional therapy are analyzed. Treatment was adjusted including phosphate and active vitamin D preparations, taking into account international clinical guidelines. The latest data are presented on the treatment of X-linked hypophosphatemia with

biological therapy using burosumab. The results of short-term studies on the efficacy and safety of burosumab in children and adults are described. **Conclusions.** X-linked hypophosphatemia is a complex hereditary tubulopathy requiring timely diagnosis, treatment and thorough patient management by a multidisciplinary team of doctors. Once X-linked hypophosphatemia is suspected, a clinical, laboratory and instrumental examination of a patient should be carried out in accordance with international recommendations. Although traditional therapy has limited therapeutic efficacy and side effects, its early initiation is associated with better outcomes. A significant progress in the treatment of hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets was achieved due to the biological therapy with burosumab aimed at its pathophysiological mechanisms. The profile of burosumab effects allows this therapy to be considered life-saving. **Keywords:** children; hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets; X-linked hypophosphatemia; phosphate diabetes; fibroblast growth factor 23; biological therapy; burosumab