

Разработчик:
Ассоциация нефрологов России
МОО «Творческое объединение детских нефрологов»
Научное общество нефрологов России

Национальные клинические рекомендации
«Диагностика и лечение тубулопатий.
Гипофосфатемический рахит»

«Утверждено»
18 декабря 2014 г.

2014 г. Москва

Рабочая группа

Новиков П.В. – руководитель отдела клинической генетики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, главный специалист-эксперт по медицинской генетике Министерства здравоохранения, доктор медицинских наук, профессор

Длин В.В. – Заместитель директора по научной работе ОСП-Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций*.

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); «недифференцированный уровень» (табл. 1). Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
«Нет градации» (НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2. Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
А	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый

		эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
B	Средний	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
C	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
D	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального.

Примечание: * - составлены в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO.

Раздел 1. Введение, генетика, эпидемиология, патогенез

Рекомендация 1.1. Под тубулопатиями (лат. tubulus трубочка + греч. pathos страдание, болезнь) следует понимать гетерогенную группу патологических состояний, характеризующихся врожденным или приобретенным дефектом канальцевых функций почек (без существенных изменений клубочковой фильтрации) с нарушением обмена веществ, соответствующим характеру дефекта. Большинство тубулопатий имеет наследственный характер и выявляется в детском возрасте. У взрослых тубулопатии также могут представлять собой поздно распознанное генетическое заболевание, но чаще, чем у детей, они обусловлены приобретенным дефектом канальцевых функций при заболевании почек (интерстициальный нефрит, амилоидоз), опухолях и аутоиммунных заболеваниях. Основными в группе тубулопатий являются гипофосфатемический рахит, ренальный тубулярный ацидоз, синдром Фанкони, почечная глюкозурия и почечный диабет (НГ).

Рекомендация 1.2. Гипофосфатемический рахит (ГФР) (синонимы: гипофосфатемия, X-сцепленная; витамин D-резистентный рахит; гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит) - наследственное рахитоподобное заболевание, в основе которого лежит ферментный дефект, проявляющийся снижением реабсорбции фосфатов в проксимальных отделах почечных канальцев, приводящим к гиперфосфатурии и гипофосфатемии и характеризуется клинической картиной рахита или остеомаляции, не поддающихся лечению обычными для терапии рахита дозами витамина D (НГ).

Рекомендация 1.3. Генетическая диагностика важна, так как от генетической формы гипофосфатемического рахита зависят клинические и биохимические характеристики ГФР, а также терапия и прогноз заболевания (1А).

Суммарная частота ГФР составляет 1:20 000 детского населения. Исследования молекулярной природы этого заболевания свидетельствуют о том, что ГФР отличается не только широкой вариабельностью клинических проявлений, но и является генетически гетерогенным заболеванием (одной из форм наследственных гипофосфатемий), что и определяет клинический полиморфизм патологии.

Клинические и биохимические характеристики ГФР, а также лечение, в значительной степени зависят от этиологии заболевания.

В настоящее время известны следующие клинико-генетические формы гипофосфатемического рахита:

Клинические формы	Локализация гена	Название гена	Тип наследования
Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный (OMIM 307800)	Хромосома Xp22.1-p22.2	PHEX (Phosphate Regulating Gene with Homologies to Endopeptidases, X-linked)	X-сцепленный доминантный
Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный рецессивный (OMIM 300554)	Хромосома Xp11.22	CLCN5 (H/Cl exchange transporter 5)	X-сцепленный рецессивный
Гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный. (OMIM 193100)	Хромосома 12p13.3	FGF 23 (Fibroblast growth factor 23)	Аутосомно-доминантный
Гипофосфатемический	Хромосома	DMP1	Аутосомно-

рахит с нарушением дентиногенеза, аутосомно-рецессивный (OMIM 241520)	4q21	(dentinmatrixprotein 1)	рецессивный
Гипофосфатемический рахит с генерализованной кальцификацией артерий, аутосомно-рецессивный (OMIM 613312)	Хромосома 6 q22-q23	ENPP1 (ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1)	Аутосомно-рецессивный
Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (OMIM241530)	Хромосома 9q34	SLC34A3 (solute carrier family 34 (sodium phosphat, member 3))	Аутосомно-рецессивный
Гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреодизмом (OMIM 612089)	Хромосома 13q13.1		
Гены Na/P транспортеры - SLC34A3 (OMIM 609826) -SLC34A1 (OMIM 182309)	Хромосома 9q34 5q35		Аутосомно-рецессивный Аутосомно-рецессивный

Наибольший удельный вес в группе ГФР занимает **X-сцепленная доминантная форма**, которая встречается в 80% среди всех случаев гипофосфатемического рахита.

Ген этой формы ГФР (имеет символы PHEX-ген (Phosphate Regulating Gene with Homologies to Endopeptidases, X-linked), HYP, HPDR1, LXHR) локализован на хромосоме Хр22.1-р22.2 и состоит из 22 небольших экзонов.

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген PHEX кодирует фосфатрегулирующий белок, относящийся к классу эндопептидаз и состоящий из 749 аминокислотных остатков, и имеет молекулярную массу 86,5 кДа. Экспрессия гена PHEX происходит в остеобластах, остеоцитах и одонтобластах. Основные функции данного белка заключаются в регулировании реабсорбции фосфатов и метаболизма витамина D. PHEX может активировать или инактивировать паракринные или аутокринные факторы, влияющие на минерализацию костной и зубной ткани, а также на циркулирующие факторы, регулирующие реабсорбцию фосфатов и метаболизм витамина D. Ген контролирует активность Na/P переносящего белка в почечных канальцах и эпителии кишечника. Генетический дефект приводит к нарушению реабсорбции фосфатов в канальцах почек и его всасыванию в тонкой кишке. Однако последние данные свидетельствуют о том, что в основе патогенеза X-сцепленного ГФР также лежит избыточное действие фактора роста фибробластов-23 (FGF23).

На сегодняшний день описано более 250 мутаций PHEX-гена, которые представлены различными классами, в том числе нонсенс-мутации (17-19%), миссенс-мутации (21-22%), делеции (24-30%), инсерции (11-12%), мутации, ведущие к нарушению сплайсинга (18-24%) и др.

Фенотипические признаки X-сцепленного доминантного ГФР сильно варьируют от изолированной гипофосфатемии до выраженной деформации нижних конечностей.

Манифестация X-сцепленного гипофосфатемического рахита чаще всего наступает на втором году жизни. Ведущими признаками являются рахитоподобные изменения скелета, преимущественно нижних конечностей, деформации могут быть не только варусными, но и вальгусными. Эти изменения сопровождаются задержкой физического развития и нарушением походки детей («утиная походка»). Поражения скелета носят

прогрессирующий характер и способствуют задержке статико-моторных функций ребенка.

Рентгенологические изменения костей выявляются через 3-4 месяца после манифестации заболевания: генерализованный остеопороз, увеличение метафизов, метафизарные поверхности имеют неровные контуры, по мере прогрессирования заболевания появляются и более глубокие изменения.

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

ГФР, X-сцепленный рецессивный обусловлен мутациями в гене *CLCN5*, локализованном на хромосоме X в локусе – Xp11.22 и имеет 12 экзонов.

В результате мутаций снижается реабсорбция кальция и фосфора в почечных канальцах, развивается нефрокальциноз и камнеобразование в почках, прогрессирующая почечная недостаточность. Описано около 148 мутаций *CLCN5*-гена, которые представлены различными классами, в том числе нонсенс-мутациями, миссенс-мутациями, делециями, мутациями, ведущими к нарушению сплайсинга и др. Заболевание встречается только у мальчиков.

Клинические признаки сходны с X-сцепленной доминантной формой заболевания и аутосомно-доминантным вариантом заболевания.

ГФР, аутосомно-доминантный встречается редко и обусловлен мутацией в гене, кодирующем фактор роста фибробластов 23 (*FGF23*), локализованном на хромосоме 12 в локусе 12p13.3. *FGF23* – белок с молекулярной массой 30 кДа, состоящий из 251 аминокислотных остатков. Фактор роста фибробластов-23 (*FGF23*) является новым недавно открытым циркулирующим пептидом, регулирующим метаболизм фосфора и витамина D. Ген экспрессируется в почках, в меньшей степени в мозге, тимусе, тонком кишечнике, сердце, печени, лимфатических узлах, щитовидной и паращитовидной железах, костном мозге и в небольших количествах в опухолях при онкогенной остеомалиции. Свое действие *FGF23* осуществляет через специфические рецепторы *FGF* (*FGFRs*), расположенные в проксимальных канальцах почек (*FGFR1*, *FGFR3* и *FGFR4*). *FGF23* самостоятельно не может связываться с *FGF*-рецептором. Для реализации эффектов *FGF 23* на органы необходим белок *Klotho*, который присоединяется к рецептору *FGF23* и C-терминалу этого гормона. Белок *Klotho* является трансмембранным протеином и локализуется в дистальных извитых канальцах, паращитовидных железах, сосудистом сплетении, гипофизе и в репродуктивных органах. Активация *FGFR* приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей, которые, в свою очередь, уменьшают экспрессию *NaPi-2a*, *NaPi-2c*, и 1α -гидроксилазы, что приводит к снижению реабсорбции фосфора в проксимальных канальцах и снижению синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. *FGF 23* оказывает фосфатурический эффект, стимулирует секрецию паратгормона и тормозит 1α -гидроксилазную активность почек, приводя к снижению синтеза кальцитриола и его уровня в сыворотке крови.

При аутосомно-доминантной форме заболевания генетический риск для sibсов пробанда составляет 50% независимо от пола потомства. Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек.

Клиническая картина при данной форме ГФР зависит от возраста дебюта заболевания. При манифестации заболевания в подростковом и более старшем возрасте отмечаются боли в ногах, слабость, повышенная утомляемость, псевдопереломы, либо спонтанные переломы, остеомалиция, но деформации нижних конечностей отсутствуют. При дебюте заболевания в детском возрасте (на 1-3 году жизни, чаще на 2 году) клиническая картина сходна с X-сцепленным ГФР. Клинические проявления

характеризуются нарушением походки, незначительной степенью костных деформаций, чаще всего по варусному типу, мало отражающихся на задержке роста. Костные деформации захватывают преимущественно нижние конечности. Задержка роста умеренная. Характерная особенность – развитие парадонтоза и дентальных абсцессов. Метаболические расстройства проявляются умеренной гипофосфатемией и гиперфосфатурией, нормальными показателями уровня кальция крови и незначительным повышением щелочной фосфатазы сыворотки крови. В некоторых случаях в постпубертатном периоде может возникать спонтанная ремиссия в виде нормализации биохимических показателей.

ГФР с нарушением дентиногенеза, аутосомно-рецессивный является редкой формой и обусловлен инактивирующей мутацией в аутосомном гене – DMP1 (dentinmatrixprotein 1), локализованном на хромосоме 4 в локусе 4q21. DMP1, первоначально названный как AG1, является кислым неколлагеновым фосфопротеином и относится к семейству SIBLING (small integrin bindin gligand N-glycated), включающее в себя в себя остеоопонтин, костный сиалопротеин, DMP1, дентин сиалопротеин (DSPP), энамелин и внеклеточный фосфоагликопротеин (MEPE), которые являются неколлагеновыми белками внеклеточного матрикса костной ткани. Первоначально DMP1 был обнаружен в дентине, затем в костной и хрящевой тканях; недавно был обнаружен в печени, мышцах, поджелудочной железе, почках, головном мозге, слюнных железах. DMP1 экспрессируется в остеобластах и остеоцитах и состоит из 531 аминокислотных остатков. DMP1 имеет несколько функций в регуляции постнатальной минерализации костной ткани. Этот белок играет важную роль в пролиферации остеоцитов, а также в подавлении FGF23.

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

ГФР с генерализованной кальцификацией артерий, аутосомно-рецессивный обусловлен инактивирующей мутацией в гене ENPP1 (ectonucleotidpyrophosphatase/phosphodiesterase 1), локализованном на хромосоме 6 в локусе 6q22-q23 и имеет 25 экзонов. Ген ENPP1 кодирует белок, представляющий собой трансмембранный гликопротеин II типа – NPP1 (ectonucleotidpyrophosphatase/phosphodiesterase 1). NPP1 регулирует кальцификацию $\square\square\square\square\square\square$ $\square\square\square\square\square\square$, минерализацию костей и суставных хрящей путем генерации внеклеточного неорганического фосфора, который является важным физиологическим ингибитором кальцификации.

Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек. Клинические проявления данного варианта сходны с классическим гипофосфатемическим рахитом, однако заболевание сопровождается кальцификацией артерий (аорты, крупных и средних артерий).

ГФР с гиперкальциурией, аутосомно-рецессивный обусловлен мутацией в гене SLC34A3, локализованном на хромосоме 9 в локусе 9q34, кодирующий NaPi-IIIc и отличается от других форм гипофосфатемического рахита тем, что заболевание проявляется не только гипофосфатемией и гиперфосфатурией, а также гиперкальциурией в связи с увеличением в сыворотке крови 1,25-дигидроксиголекальциферола и повышением абсорбции кальция в кишечнике, в то время как в крови уровень Ca в норме; уровень паратгормона остается в пределах нормы. Заболевание манифестирует в раннем возрасте и характеризуется рахитическими деформациями нижних конечностей,

задержкой роста, повышенным ренальным клиренсом фосфатов и гиперкальциурией, в то время как концентрация кальция в сыворотке крови остается нормальной. Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек.

ГФР с гиперпаратиреодизмом связано с мутацией в гене, локализованном на хромосоме 13, в локусе 13q13.1. Молекулярно-генетические исследования этого варианта заболевания пока еще не дали окончательного ответа на вопрос о типе наследственной передачи заболевания и механизмах его развития. Предполагается аутосомно-рецессивное наследование. Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек.

Клинические проявления данного варианта сходны с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом, однако заболевание сопровождается гиперпаратиреодизмом и поздним развитием гиперкальциемии.

Раздел 2. Клиническая диагностика

Рекомендация 2.1. Клиническая диагностика ГФР должна включать сбор данных о наличии рахитических изменений у кровных родственников (НГ). При X-сцепленных формах заболевания рекомендуется исследование уровня фосфатов крови у матерей.

Рекомендация 2.2. Клиническими критериями диагностики являются сроки начала заболевания, появление рахитоподобных изменений скелета, преимущественно нижних конечностей (варусные или вальгусные деформации), задержка физического развития, нарушение походки детей («утиная походка»), прогрессирующий характер поражения скелета (НГ).

Рекомендация 2.3. Рентгенологическими критериями диагностики являются: развитие генерализованного остеопороза, увеличение метафизов, метафизарные поверхности имеют неровные контуры (НГ).

Рекомендация 2.4. Биохимическими критериями диагностики являются: гипофосфатемия, повышенная активность щелочной фосфатазы в 1,5-2 раза, нормальный уровень кальция и паратгормона в сыворотке крови, низкий уровень кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), гиперфосфатурия (НГ).

Рекомендация 2.5. Дополнительными критериями являются: генерализованная кальцификация артерий, гиперкальциурия, гиперпаратиреодизм (НГ).

Рекомендация 2.6. Генетическую диагностику следует считать целесообразной в случае не типичной картины заболевания и при выявлении дополнительных критериев диагностики; генетические исследования следует назначить всем членам семьи, что позволяет выявить доклинические или малосимптомные случаи заболевания и определить тип наследования, что важно для генетического прогноза семьи; проведение популяционного генетического скрининга нецелесообразно (НГ).

Раздел 3. Лечение

Рекомендация 3.1. Методы этиологического (генотерапия) лечения ГФР не разработаны; основой лечения ГФР является патогенетическая и симптоматическая терапия, направленная на а) коррекцию метаболических расстройств; б) профилактику осложнений; в) предупреждение инвалидизации детей (НГ).

Рекомендация 3.2. Назначение медикаментозных средств должно быть строго индивидуальным в зависимости от формы, характера и степени изменения клинических и биохимических параметров после комплексного обследования (НГ).

Рекомендация 3.3. Лечение в период активного роста детей частично устраняет скелетные деформации, уменьшает количество необходимых операций, а также

увеличивает конечный рост детей. Ранняя верификация заболевания и раннее начало лечения позволяют оптимизировать эффект от терапии (НГ).

Рекомендация 3.4. При наличии тяжелых костных деформаций, затрудняющих передвижение больных, может быть рекомендовано хирургическое лечение (НГ).

Комментарии

Патогенетическая терапия

Дефицит витамина D. С целью ликвидации дефицита фосфора в крови и уменьшения их потерь с мочой используются витамин D, его активные метаболиты. Базисными препаратами является витамин D и его синтетические аналоги. Ориентировочные дозы препаратов витамина D: для детей 0-3 лет составляют 7000-6000 ЕД/кг/24ч, для детей 4-7 лет 6500-4000 ЕД/кг/24ч. Начальные дозы витамина D составляют 10000-15000 ЕД/24ч. Повышение доз должно осуществляться под индивидуальным контролем за содержанием кальция и неорганических фосфатов в сыворотке крови и моче, активности щелочной фосфатазы крови, исследование которых должно проводиться каждые 10-14 дней. Из метаболитов витамина D используется отечественный препарат оксидевит в суточной дозе 0,25-3 мкг, а также кальцидол, альфа D₃-TEVA, кальцитриол. Кальцитриол увеличивает абсорбцию фосфора в кишечнике, однако высокие дозы кальцитриола могут приводить к повышению уровня FGF23 в сыворотке крови.

Симптоматическая терапия

Дефицит фосфора и кальция. Для восполнения дефицита фосфора и кальция в комплекс лечения обязательно включаются препараты фосфора (неорганические фосфаты до 2,0 г в сутки, глицерофосфат кальция 0,5-1 г/24ч и др.) и кальция (глюконат кальция или хлористый кальций 1,5-2,0 г/24ч). За рубежом для коррекции дефицита фосфора используются препараты, содержащие неорганические фосфаты натрия или калия (редукта, фосфонефрос и др.), которые пока не имеют регистрации в России. В комплекс лечения детей с ГФР включается остеогенон – оссеин гидроксиапатитный комплекс. Препарат содержит 178 мг кальция и 82 мг фосфора. В состав препарата входят также неколлагеновые белки – 75 мг и коллагеновые белки – 216 мг. Остеогенон стимулирует остеогенез, ингибирует костную резорбцию, оптимизирует обмен фосфатов. Применяется по 1-2 таблетки 2-3 раза в день.

Отставание в росте. Для ускорения темпов роста больных детей могут применяться препараты гормона роста – соматотропины в виде курсов по 3-4 месяца (1 МЕ/кг/неделю). В комплекс лекарственных средств рекомендуется включение бисфосфонатов, в том числе отечественных (ксидифон).

Осложнения терапии. Лечение проводится под регулярным контролем уровня фосфора и кальция в крови, так как избыток фосфатов может привести к вторичному гиперпаратиреозу с усилением деминерализации кости, а избыток кальцитриола и оксидевита – к гиперкальциурии и нефрокальцинозу.

Хирургическое лечение костных деформаций. Хирургическое лечение показано пациентам при наличии тяжелых костных деформаций, затрудняющих передвижение больных. Оптимальными сроками для успешного проведения хирургической коррекции костных деформаций является возраст 6-8 лет. Обязательным условием для проведения хирургического лечения является достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии в течение не менее 2 лет.

Раздел 4. Перспективы в терапии ГФР

Одним из перспективных направлений которые находятся сейчас в стадии клинических разработок и которые, возможно, приведут к формулировке соответствующих рекомендаций является использование принципиально нового препарата цинакалцет (торговое название Мимпара), оказывающего антигиперпаратиреоидное действие за счет аллостерической модуляции кальцийчувствительных рецепторов, расположенных на поверхности главных клеток околощитовидных желез, и снижающий порог их реакции на внеклеточный кальций, что обеспечивает контроль секреции паратгормона и обратное развитие гиперплазии паращитовидных желез у больных гипофосфатемическим рахитом с гиперпаратиреозом. По имеющимся данным у пациентов с ХПН и гиперпаратиреозом улучшаются показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза, повышается плотность костной ткани и препарат предупреждает развитие кальциноза сердца и сосудов.

Реальных перспектив разработки этиотропной терапии ГРФ в настоящее время нет.

Библиография

1. Волгина Г.В., Балкарова О.В., Штандель В.С., Ловчинский Е.В. Кальцимиметики – новый этап в лечении гиперпаратиреоза. Леч. врач 2011;№3:1-4.
2. Мальцев С.В., Архипова Н.Н. Генетически детерминированные нарушения обмена фосфатов у детей и пути их коррекции. Казанский медицинский журнал. 2004;85(5):374-376.
3. Молчанова М.С., Петросян Э.К., Панкратенко Т.У. и соавт. Опыт применения цинакалцета у детей с хронической болезнью почек стадии. Клиническая нефрология 2011;6:66-70.
4. Мусаева А.В. Катамнез детей и подростков с витамин-D-резистентным гипофосфатемическим рахитом. Автореф. дис. к.м.н.. 2012; 30.
5. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М.: Триада-Х, 2006;194-224.
6. Новиков П.В. Лечебная тактика коррекции метаболических расстройств у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ. М.:Оверлей. 2011;104-132.
7. Юрьева Э.А., Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Тубулопатии. В кн.: Детская нефрология: руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, 3-е изд. М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2011;355-389.
8. Bergwitz C., Roslin N.M., Tieder M. et al. SLC34A3 Mutations in Patients with Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria Predict a Key Role for the Sodium-Phosphate Cotransporter Na Pi-IIc in Maintaining Phosphate Homeostasis. Am J Hum Genet. 2006;78(2):179-192.
9. Carpenter T.O. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 2012; 30 (1):1-9.
10. Carpenter T.O., Imel E.A., Holm I.A. et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2011;26(7):1381-1388.
11. Devuyt O., Thakker R.V. Dent's disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:28.
12. Farrow E.G., Davis S.I., Ward L.M. et al. Molecular Analysis of DMP1 Mutants Causing Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets. Bone. 2009; 44:287-294.
13. Gambaro G., Vezzoli G., Casari G. et al. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. Am J Kidney Dis. 2004 Dec;44(6):963-986.
14. Gattineni J., Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. PediatrNephrol. 2012; 27(9):1477-1487.

15. Gattineni J., Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *PediatrNephrol.*2010;25:4: 591- 601.
16. Gaucher C., Walrant-Debray O., Nguyen TM. et al. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Human Genetics.* 2009; 125 (4): 401-411.
17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>
18. Ichii M., Ishimura E., Okuno S et al. Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron.Clin.Pract.*, 2010;115(3):195-202.
19. Levy-Litan V., HersHKovitz E., Avizov L. et al. Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets Is Associated with an Inactivation Mutation in the ENPP1 Gene. *Am J Hum Genet.* 2010; 8(6):273-278.
20. Lindberg J.S., Culleton B., Wong G. et al. Cinacalcet HCl , an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized double-blind multicenter study. *J AM. Soc Nephrol*, 2005;16(3): 800-807.
21. Ling Y., Rios H.F., Myers E.R. et al. DMP1 Depletion Decreases Bone Mineralization In Vivo: An FTIR Imaging Analysis. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(12):2169-2177.
22. Morey M., Castro-Feijóo L., Barreiro J. et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: Tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)2D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med Genet.* 2011;12: 116.
23. Nitschke Y., Baujat G., Botschen U. et al. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthomaelasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am J Hum Genet.* 2012;90(1): 25-39.
24. Perwad F., Azam N., Zhang M.Y. et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology.* 2005;146:5358-5364.
25. Rutsch F., Böyer P., Nitschke Y. et al. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. *CircCardiovasc Genet.* 2008; 1(2):133-140.
26. Vélayoudom-Céphise F.L., Vantighem M.C., Wémeau J.L. Hereditary hypophosphatemia in adults. *Press Med.* 2005;34(22):1720-1726.