



**ФОСФАТ-ДИАБЕТ С МНОГОЧИСЛЕННЫМИ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ
(клиническое наблюдение)**

В.Ю. ПОЛОСИН*, В.Л. ПОТАПОВ*, А.Д. МИШУСТИН**

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия e-mail: vlp14@mail.ru

**ГУЗ «ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина», ул. Первомайская, 13, г. Тула, 300035, Россия

Аннотация. Фосфат-диабет относится к редким (орфанным) наследственным заболеваниям. Фосфат-диабет заболевание, связанное с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах. На настоящее время известно, как минимум, о пяти генах, дефект которых приводит к данному типу нарушений обмена. У пациентов унаследовавших дефектные гены это проявляется фосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D. Данная генетическая патология обычно проявляется в семейной форме, все дети в таких семьях находятся под пристальным вниманием врачей, и при выявлении дефицита фосфора, им сразу назначается заместительная терапия. Фосфат-диабет редкая патология, при отсутствии лечения, еще в детском возрасте приводящая к инвалидности или даже к летальному исходу. В сообщении представлен случай клинического наблюдения взрослого пациента страдающего гипофосфатемическим рахитом, с младенчества получающего заместительную терапию, тем не менее, страдающего многочисленными патологическими переломами.

Ключевые слова: фосфат-диабет, гипофосфатемический рахит, переломы, патологические, нарушения обмена фосфора, медицинская реабилитация, ложный сустав, накостный остеосинтез.

**PHOSPHATE DIABETES WITH NUMEROUS PATHOLOGIC FRACTURES
(clinical follow-up)**

V.Yu. POLOSIN*, V.L. POTAPOV*, A.D. MISHUSTIN**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tula State University»,
medical institute, Boldina str., 128, Tula, 300012, Russia e-mail: vlp14@mail.ru

**State Institution of Healthcare "Tula State Clinical Hospital of Emergency Medical Care of D.Ya. Vanykin",
Pervomayskaya str., 13, Tula, 300035, Russia

Abstract. Phosphate diabetes belongs to rare (orphan) hereditary diseases. Phosphate diabetes is a disease associated with disorders of phosphate reabsorption in proximal tubules. Currently, we know at least five genes whose defects lead to this type of metabolic diseases. In patients who inherited defective genes it is manifested in phosphaturia, hypophosphatemia and pronounced rachitic changes which are resistant to regular amounts of vitamin D. This genetic pathology is usually manifested in family forms which means that all children in such families are under the attention of physicians and in case phosphorus deficiency is revealed, replacement therapy is immediately prescribed to them. Phosphate diabetes is a rare pathology which, at lack of treatment, leads to disability and even to mortality as early as in childhood. The report presents the case of clinical follow-up of an adult patient with hypophosphatemic rickets who has been receiving replacement therapy since infancy and still suffering from numerous pathologic fractures.

Keywords: phosphate diabetes, hypophosphatemic rickets, fractures, pathological disorders of phosphate metabolism, medical rehabilitation, false joint (pseudoarthrosis), extramedullary osteosynthesis.

Введение. Орфанные заболевания – редкие патологии, обнаруживаемые с небольшой частотой, прогрессирующие, угрожающие жизни, которые при отсутствии корректного и своевременного лечения могут приводить к летальному исходу или стойкой инвалидности. Критерием, определяющим принадлежность заболевания к данной группе, служит ее распространенность. В Евросоюзе не более 1 случая на 2 тыс. человек. В США – не более 1:1250, в России к ним относят заболевания с частотой встречаемости не более 1:10000 в популяции).

Фосфат-диабет относится к редким (орфанным) наследственным заболеваниям. Фосфат-диабет (гипофосфатемический рахит) принято относить к наследственным (первичным) моносимптомным тубулопатиям с проксимальной локализацией транспортного дефекта. Заболевание связано с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек. Самой распространенной считается X-сцепленная

доминантная форма (ген PHEX, мутация локализуется в локусе Xp22.1). Этот дефект встречается с частотой 1:20000 - 1:50000 живых новорождённых. Остальные формы встречаются гораздо реже и их частота достоверно не известна[1].

По способу наследования отец в 100% случаев передаст заболевание дочерям, все сыновья будут здоровы; мать имеет 50% вероятность передать заболевание ребёнку любого пола. При этой форме мутации в гене фосфат-регулирующей гомологичной эндопептидазы в локусе Xp22.1 (*PHEX*), приводят к нарушению ферментных систем, осуществляющих протеолиз факторов роста *фибробластов-23* (*FGF23*). Сроки манифестации заболевания 6–18 месяцев, после того как ребенок начинает вставать. В процессе жизни проявляется задержка роста, общий остеопороз. К настоящему времени описано более 170 мутаций гена *PHEX* (миссенс, нонсенс, делеции, сплайс-сайт мутации), но генотип-фенотипические корреляции не прослеживаются [3, 4].

Кодирование гипофосфатемического рахита по МКБ-10 [2]:

Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев (N25)

N25.0 – Почечная остео дистрофия

N25.1 – Нефрогенный несахарный диабет

N25.8 – Другие нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев

N25.9 – Нарушение функции почечных канальцев уточненное

Материалы и методы исследования. В ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина обратился пациент с жалобами на боли в левом бедре при ходьбе, нарушении функции ходьбы.

Согласно данным медицинской документации и словам пациента: мать пациента страдала фосфат-диабетом. Была многократно прооперирована по поводу деформации костей и патологических переломов. Дебют заболевания у пациента 10.12.1983 небольшая варусная деформация бедренных костей. В 1984 г. в Московском НИИ педиатрии установлен клинический диагноз: фосфат-диабет, О-образное искривление ног, гипофосфатемия, снижение реабсорбции фосфатов в почках. Рекомендована постоянная заместительная терапия. С 1984 г. по 1998 г. находился на лечении в Московском НИИ педиатрии, НИИТО г. Кургана, Гкулькевичской ЦРБ в связи с постоянными рецидивами деформаций. В течение этого периода многократно выполнялись оперативные вмешательства: корригирующие остеотомии бедер, костей голени, внеочаговый чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез по Илизарову с коррекцией деформация и удлинением конечностей. В 2006 году в ТОКБ по поводу патологического перелома правой бедренной кости выполнен накостный остеосинтез титановой пластиной (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограмма правой бедренной кости, оперированной по поводу патологического перелома

С 2011 года пациент отмечает прогрессирование болевого синдрома в левом бедре, на контрольных рентгенограммах левой бедренной кости характерные этапы формирования ложного сустава (рис. 2 а-в).

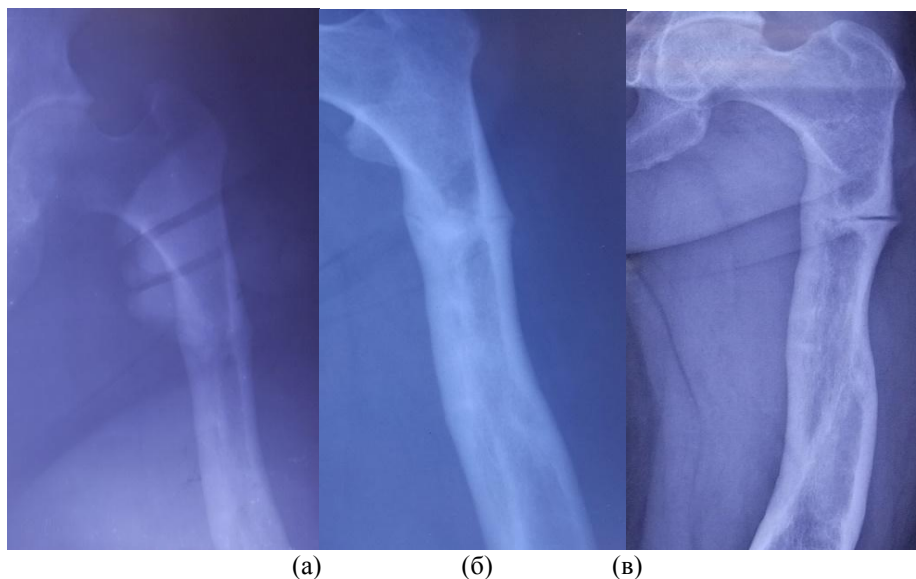


Рис. 2. Рентгенограммы, иллюстрирующие этапы формирования ложного сустава левой бедренной кости («а» – 2011 год, «б» – 2016 год, «в» – 2023 год)

При поступлении выполнен клинический осмотр: возраст 40 лет, рост 152 см, вес 68 кг. Локальный статус: передвигается с опорой на костыли, шая левую нижнюю конечность. Походка неправильная, «утиная». Визуально варусная деформация обоих бедер, голеней. Левая нижняя конечность укорочена на 1,5 см. Послеоперационные рубцы без особенностей. Пальпаторно в области верхней трети левого бедра, по наружной поверхности, умеренная болезненность. Патологической подвижности не выявлено. Выполнены лабораторные исследования:

Общий анализ крови, общий анализ мочи: без патологии.

Анализ крови на витамин D, суммарный (кальциферол): 10,0 нг/мл.

Анализ крови на кальций: 2,54 ммоль/л.

Анализ крови на фосфор: 0,74 ммоль/л.

Анализ крови на тиреотропный гормон: 1,45 мкМЕ/мл.

Прочие показатели биохимического анализа крови: без патологии.

Пациентом предоставлены данные четырех ультразвуковых денситометрий: T-индекс в красной зоне, что соответствует системному остеопорозу.



Рис. 3. Рентгенограмма левой бедренной кости после выполнения оперативного вмешательства

Семейный анамнез, анамнез жизни и заболевания, физикальное, лабораторное и инструментальное обследование пациента позволило диагностировать: фосфат-диабет, вторичный остеопороз на фоне на-

рушения реабсорбции фосфатов и гипофосфатэмии с множественными патологическими переломами, формирующийся ложный сустав в/3 диафиза левой бедренной кости, О-образная деформация нижних конечностей.

В составе комплексного лечения, учитывая характер происходящего патологического процесса и возраст пациента, был выбран метод накостного остеосинтеза титановой пластиной с предварительной декортикацией, рассверливанием костномозгового канала и костной аутопластикой (рис. 3).

В раннем послеоперационном периоде осложнений не отмечено. Болевой синдром купирован медикалезно. После выполнения оперативного вмешательства проведено реабилитационное, физиотерапевтическое лечение, пациент активизирован, научился самостоятельно передвигаться с дополнительной опорой на костыли. Выполнялась профилактика венозных тромбоэмболических осложнений. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы удалены на 14 сутки. Послеоперационный рубец самостоятельный.

С учетом угрозы возникновения ложных суставов и патологических переломов, выполнена коррекция заместительной терапии, ранее получаемой пациентом: дозу колекальциферола увеличить с 4000 до 7000 МЕ/сутки, альфакальцидиола до 2 мкг/сутки; назначить «Кальцецин-Адванс» 1 т. 2 р/д, «Остеогенон» 830 мг 2 т. 2 р/д.

При выписке рекомендовано: передвижение при помощи костылей, без опоры на оперированную нижнюю конечность; продолжить занятия лечебной физкультурой, проводить профилактику венозных тромбоэмболических осложнений. Назначена контрольная явка к лечащему врачу через 3 месяца после операции, проведение инструментальных исследований: контрольная рентгенография левой бедренной кости, анализ крови на общий кальций, ионизированный кальций, фосфор, щелочную фосфатазу, паратгормон, остеокальцин, бетакрослапс; суточный анализ мочи на кальций, фосфор, креатинин, уровень 25-ОН витамина D.

В результате своевременно проведенного лечения удалось ликвидировать формирующийся ложный сустав на ранних стадиях. Открытая техника оперативного вмешательства применяется для удаления измененных участков костной ткани, заполнения дефекта костным аутооттрансплантатом. Данный метод лечения повышает эффективность выполнения остеосинтеза, повышает вероятность благоприятного исхода комплексного лечения фосфат-диабета. Пациент удовлетворен результатом лечения.

Выводы:

1. Из-за крайне низкой частоты встречаемости сбор статистики при орфанных заболеваниях представляет собой значительные трудности, что и наблюдается в данном конкретном случае: полноценно скорректировать заместительную терапию удастся эмпирическим путем.

2. Постоянное наблюдение за состоянием пациента позволило выявить и вовремя скорректировать хирургическим путем возникшие осложнения: ложные суставы, патологические переломы.

3. Фосфат-диабет – орфанное заболевание, нуждающееся в постоянном приеме корригирующих лекарственных препаратов и динамическом диспансерном, пожизненном наблюдении со своевременной коррекцией не только лекарственной терапии, но и возникающей хирургической патологией. Только такая тактика позволяет обеспечить приемлемое качество жизни пациенту и вовремя скорректировать возникающие хирургические осложнения.

4. Рассматриваемый метод комплексного лечения может эффективно использоваться с целью коррекции осложнений, возникающих на фоне фосфат-диабета с учетом возраста пациентов.

Литература

1. Клинические рекомендации – 2016 – Тубулопатии у детей – 2019 (23.05.2019) Утверждены Минздравом РФ.

2. Лойман Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практическое руководство. М.: Литтерра, 2010, 400 с.

3. Carpenter T.O., Olear E.A., Zhang J.H. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. № 99 (9). P. 3103–3111

4. Langman C.B., Greenbaum L.A., Sarwal M. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: Effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012. № 7 (7). P. 1112–1120

References

1. Klinicheskie rekomendacii [Clinical recommendations] – 2016 – Tubulopatii u detej – 2019 (23.05.2019) Utverzhdeny Minzdravom RF. Russian.

2. Lojman Je, Cygin AN, Sarkisjan AA. Detskaja nefrologija: praktičeskoe rukovodstvo [Pediatric nephrology: a practical guide]. M.: Litterra; 2010. Russian.

3. Carpenter TO, Olear EA, Zhang JH. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99 (9):3103-11

4. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: Effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7 (7):1112-20

Библиографическая ссылка:

Полосин В.Ю., Потапов В.Л., Мишустин А.Д. Фосфат-диабет с многочисленными патологическими переломами (клиническое наблюдение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №6. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-6/3-6.pdf> (дата обращения: 24.11.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-6-3-6. EDN FRMFXI*

Bibliographic reference:

Polosin VYU, Potapov VL, Mishustin AD. Fosfat-diabet s mnogochislennymi patologičeskimi perelomami (kliničeskoe nabljudenie) [Phosphate diabetes with numerous pathologic fractures (clinical follow-up)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2023 [cited 2023 Nov 24];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-6/3-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-6-3-6. EDN FRMFXI

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-6/e2023-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY