



Курамагомедова Р.Г.¹ ✉, Ряхимова А.В.², Николаева Е.А.^{1,2}, Воинова В.Ю.^{1,2},
Березина М.Ю.¹, Боченков С.В.¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии
имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского
медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Сочетание X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита и синдрома Нунан I типа у мальчика: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Курамагомедова Р.Г., Николаева Е.А., Ряхимова А.В.; анализ данных и написание текста – Курамагомедова Р.Г., Николаева Е.А., Ряхимова А.В., Боченков С.В., Березина М.Ю.; научное редактирование – Николаева Е.А., Воинова В.Ю.

Информированное согласие: авторы имеют информированное согласие законного представителя пациента на опубликование изображений и информации о нем в медицинском издании.

Для цитирования: Курамагомедова Р.Г., Ряхимова А.В., Николаева Е.А., Воинова В.Ю., Березина М.Ю., Боченков С.В. Сочетание X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита и синдрома Нунан I типа у мальчика: клинический случай. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(3):476–487. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.010>

Подана: 11.07.2024

Принята: 05.09.2024

Контакты: kuramagomedova.r@pedklin.ru

Резюме

Цель. Представить редкий клинический случай сочетания 2 генетических заболеваний – X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита и синдрома Нунан I типа у четырехлетнего мальчика.

Материалы и методы. Генеалогический анализ, клиническое обследование с включением биохимических и рентгенорадиологических методов, а также молекулярно-генетическая диагностика с использованием полноэкзомного секвенирования ДНК.

Результаты. Рассмотрен клинический случай пациента, у которого выявлено сочетание X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита и синдрома Нунан I типа. Молекулярно-генетическое исследование выявило патогенные варианты в генах PHEX и RPTN11, подтверждающие наличие обоих заболеваний. Представлены актуальные сведения литературы об этиологии, патогенезе, клинических особенностях и современных подходах к лечению гипофосфатемического рахита и синдрома Нунан I типа.

Заключение. Описанный клинический случай подчеркивает важность использования современных молекулярно-генетических методов исследования для выявления редких сочетаний наследственных заболеваний. Это необходимо для прогнозирования возможных осложнений, определения мультидисциплинарного подхода к диагностике, ведению пациента и назначению патогенетической терапии.

Ключевые слова: X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит, синдром Нунан, FGF23, PHEX, RPTN11, терапия бурсумабом

Rabiat G. Kuramagomedova¹ ✉, Alsu V. Ryakhimova², Ekaterina A. Nikolaeva^{1,2},
Viktoria Yu. Voinova^{1,2}, Marina Yu. Berezina¹, Sergey V. Bochenkov¹

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery
of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Combination of X-Linked Dominant Hypophosphatemic Rickets and Noonan Syndrome Type I in a Boy: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Rabiat G. Kuramagomedova, Ekaterina A. Nikolaeva, Alsu V. Ryakhimova; data analysis and text writing – Rabiat G. Kuramagomedova, Ekaterina A. Nikolaeva, Alsu V. Ryakhimova, Sergey V. Bochenkov, Marina Yu. Berezina; scientific editing – Ekaterina A. Nikolaeva, Viktoria Yu. Voinova.

Informed consent: the authors have the informed consent of the patient's legal representative for the publication of images and information about him in a medical journal.

For citation: Kuramagomedova R., Ryakhimova A., Nikolaeva E., Voinova V., Berezina M., Bochenkov S. Combination of X-Linked Dominant Hypophosphatemic Rickets and Noonan Syndrome Type I in a Boy: A Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(3):476–487. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.010> (in Russian)

Submitted: 11.07.2024

Accepted: 05.09.2024

Contacts: kuramagomedova.r@pedklin.ru

Abstract

Purpose. To present a rare clinical case of a combination of two genetic diseases – X-linked dominant hypophosphatemic rickets and Noonan syndrome type I in a four-year-old boy.

Materials and methods. Genealogical analysis, clinical examination including biochemical and X-ray radiological methods, as well as molecular genetic diagnostics using whole exome DNA sequencing.

Results. The clinical case of a patient with a combination of X-linked dominant hypophosphatemic rickets and Noonan syndrome type I is considered. Molecular genetic testing revealed pathogenic variants in the PHEX and PTPN11 genes, confirming the presence of both diseases. The current literature data on the etiology, pathogenesis, clinical features and modern approaches to the treatment of hypophosphatemic rickets and Noonan syndrome type I are presented.

Conclusion. The described clinical case emphasizes the importance of using modern molecular genetic research methods to identify rare combinations of hereditary diseases. This is necessary to predict possible complications, determine a multidisciplinary approach to diagnostics, patient management and prescribing pathogenetic therapy.

Keywords: X-linked dominant hypophosphatemic rickets, Noonan syndrome, FGF23, PHEX, PTPN11, burosumab therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все чаще в клинической практике встречаются пациенты с сочетанием нескольких наследственных заболеваний. Диагностика подобных случаев

сложна, но стала возможной благодаря внедрению в широкую практику молекулярно-генетических методов исследования.

Х-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (синонимы: Х-сцепленная гипофосфатемия; витамин D-резистентный рахит, фосфат-диабет; OMIM #307800) – это наследственное заболевание, обусловленное нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальных почечных канальцах [1]. Причиной заболевания являются мутации в гене PHEX, кодирующем фосфат-регулирующую эндопептидазу, что приводит к системным нарушениям минерального обмена. Ген PHEX насчитывает более 220 тысяч пар нуклеотидов, состоит из 22 экзонов. Он локализован в области Хр22.1-p22.2 и экспрессируется преимущественно в остеобластах [2].

Частота Х-сцепленного гипофосфатемического рахита оценивается как 1:20000 новорожденных, что составляет примерно 80% от общего числа случаев гипофосфатемического рахита. В Российской Федерации ежегодно регистрируются около 70 новых пациентов с Х-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом [3, 4].

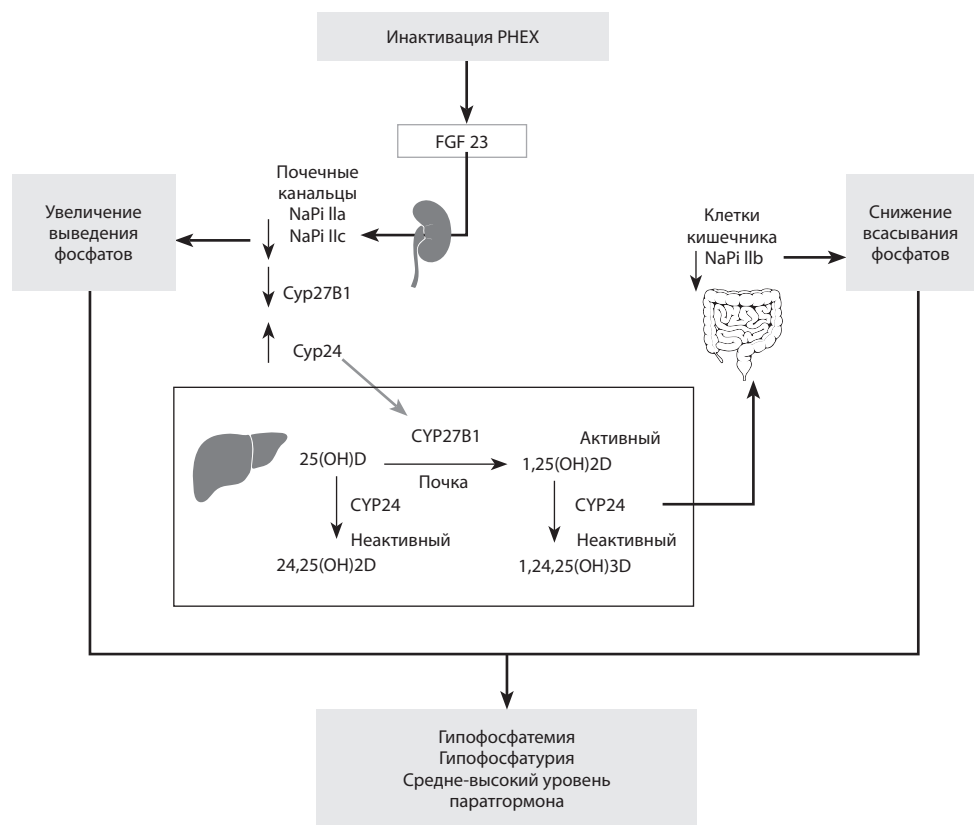


Рис. 1. Схематическое изображение механизма развития гипофосфатемического рахита (объяснения в тексте) [7]
Fig. 1. Schematic representation of the mechanism of hypophosphatemic rickets (explanation in the text) [7]

Мутации в гене PHEX приводят к повышенной экспрессии фактора роста фибробластов 23 (FGF23) остеокитами. Избыток FGF23 подавляет экспрессию генов натрий-фосфорных котранспортеров 2-го типа (NaPiII-a, NaPiII-c), ответственных за реабсорбцию фосфата в проксимальных почечных канальцах. Снижение количества и активности этих котранспортеров ведет к фосфатурии и гипофосфатемии [5]. Кроме того, повышенный уровень FGF23 приводит к нарушению регуляции метаболизма витамина D путем следующих механизмов: 1) подавления экспрессии гена CYP27B1, кодирующего фермент 25-OH D-1α-гидроксилазу, ответственный за образование активной формы витамина D – кальцитриола (1,25(OH)2D); 2) усиления экспрессии генов семейства цитохромов P450, включая ген CYP24A1, кодирующий фермент 24-гидроксилазу, разрушающий кальцитриол. Недостаток кальцитриола приводит к снижению абсорбции фосфора в кишечнике [6, 7] (рис. 1).

Несмотря на Х-сцепленный тип наследования, предполагающий более тяжелое течение заболевания у лиц мужского пола по сравнению с женским, в клинических или биохимических параметрах не обнаруживается существенных гендерных различий. Более тесная корреляция прослеживается между типом мутации в гене PHEX и ее локализацией в структуре гена [8]. На сегодняшний день описаны как семейные, так и спорадические случаи заболевания, связанные с различными мутациями в гене PHEX: миссенс- и нонсенс-мутациями, делециями, а также мутациями в сайтах сплайсинга [9].

У подавляющего большинства пациентов с Х-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом дебют заболевания регистрируется в раннем детском возрасте. Первым и ведущим клиническим проявлением являются рахитоподобные изменения скелета, преимущественно нижних конечностей, в виде варусной или вальгусной деформации. Данные изменения сопровождаются нарушением походки («переваливающаяся походка») и болевым синдромом. В дальнейшем деформации прогрессируют, наблюдается задержка роста и диспропорциональное телосложение за счет укорочения нижних конечностей. Стоматологические осложнения проявляются в виде позднего прорезывания зубов или их преждевременного выпадения на фоне множественного кариеса, спонтанных эндодонтических инфекций и абсцессов [10].

Высокий уровень FGF23 и перекрестное связывание с рецепторами FGF2 и FGF3 в черепных швах может привести к краниосиностозу с риском развития внутричерепной гипертензии [11]. Редкой клинической особенностью является аномалия Арнольда – Киари – в медицинской литературе сообщается об 11 случаях [12].

Также нечастыми проявлениями заболевания служат нефрокальциноз и нейро-сенсорная тугоухость. Последняя может быть связана с эндолимфатическим гидропом (несоответствующий объем или состав эндолимфы во внутреннем ухе) и дегенерацией (потерей) нейронов в спиральном ганглии. Прямая связь нарушений слуха с гипофосфатемией полностью не установлена [1].

В течение десятилетий для лечения больных детей использовались большие дозы препаратов витамина D, неорганические фосфаты, способствующие коррекции уровня фосфора в крови и минерализации костной ткани. В 2018 г. произошел значительный прорыв в лечении Х-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита – разработана таргетная терапия. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и управление по санитарному надзору за качеством продуктов и медикаментов США (FDA) одобрили препарат буросунаб, содержащий

моноклональные антитела IgG1, направленные на FGF23 [13, 14]. Данный препарат назначается, если стандартная терапия неэффективна или имеются ее осложнения, а также в случаях, когда пациент не может следовать стандартной терапии. При назначении препарата бурсумаб у детей наблюдались повышение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах, нормализация уровня фосфата в крови, уменьшение выраженности рахитических изменений и болезненности в костях, улучшение роста и физической активности. Эффективность таргетной терапии значительно превосходит результаты стандартных методов лечения [15, 16]. Для детей рекомендуется начальная доза бурсумаба 0,8 мг/кг массы тела, которая вводится подкожно каждые 2 недели. Доза может быть изменена после титрования до достижения нормального уровня фосфатов для данного возраста, но не более 2,0 мг/кг массы тела на 1 введение.

Помимо нарушений фосфорно-кальциевого обмена, к наследственным заболеваниям с вовлечением скелета относится группа наследственных RASопатий, обусловленных мутациями более чем в 20 генах. Одной из наиболее распространенных является синдром Нунан I типа (OMIM #163950) [17], ассоциированный с мутациями в гене PTPN11, который локализован на хромосоме 12 в локусе 12q24.1 и состоит из 16 экзонов [18]. Ген PTPN11 кодирует нерецепторный белок SHP2 (тирозин-фосфатаза). Этот белок принимает участие в универсальном клеточном сигнальном пути RAS-MAPK, регулирующем клеточный цикл, рост, дифференцировку и онкогенную трансформацию клеток. Более 50% случаев синдрома Нунан I типа являются спорадическими, а семейные случаи имеют аутосомно-доминантный тип наследования [19].

Клинические проявления синдрома Нунан I типа включают в себя следующие особенности: низко посаженные и ротированные назад ушные раковины, ярко-голубые или сине-зеленые радужки глаз, широко расставленные глазные щели с наклоненными вниз наружными углами, эпикант, а также полные или опущенные верхние веки (птоз). У пациентов наблюдаются задержка роста и врожденные пороки сердца, а также возможны другие аномалии: легкая или умеренная задержка психоречевого развития, деформации скелета, крипторхизм у мальчиков, отмечается предрасположенность к миелопролиферативным заболеваниям и эндокринным или метаболическим нарушениям [20, 21].

Частота врожденных пороков сердца при синдроме Нунан оценивается в диапазоне 50–80%. Наиболее распространенным является стеноз легочного клапана, который встречается у 20–50% пациентов; гипертрофическая кардиомиопатия диагностируется у 20–30%. Кроме того, встречаются и другие структурные аномалии, такие как дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, стеноз ветвей легочной артерии и тетрада Фалло [22]. Врожденные пороки сердца наиболее часто наблюдаются у пациентов с патогенными вариантами в экзонах 3 и 8 гена PTPN11 [23].

Когнитивные способности у 80% пациентов находятся в пределах нормы – IQ в диапазоне от 70 до 120 ед. В то же время у детей были зарегистрированы нарушения в распознавании эмоций и неспособность выражать их вербально (алекситимия). Описаны расстройства настроения, трудности в общении и социальном взаимодействии, синдром дефицита внимания и гиперактивности. Чаще, чем в общей популяции, встречаются языковые нарушения, связанные с трудностями чтения и письма [24, 25].

В настоящее время патогенетическая терапия для синдрома Нунан I типа, обусловленного мутациями в гене PTPN11, не разработана.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ фенотипа ребенка, имеющего 2 генетических заболевания – синдром Нунан и X-сцепленный гипофосфатемический рахит, а также оценка роли секвенирования NGS в диагностике редких случаев сочетанной генетической патологии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сбор и анализ родословной и комплексное клиническое обследование ребенка с включением биохимических и рентгенорадиологических методов. Для установления диагноза использованы результаты полногеномного секвенирования ДНК, выявившего de novo мутации в генах PHEX и PTPN11.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание клинического случая

Пробанд А. родился от неродственного брака, II благоприятно протекавшей беременности. Роды II, физиологические, на 41-й неделе гестации, масса тела при рождении 4200 г (97-й перцентиль), длина 52 см (50–75-й перцентиль). Раннее психомоторное и речевое развитие протекало с задержкой темпов: самостоятельно стал ходить с 1 г. 9 мес., отдельные слова появились с 2 лет, фразовая речь с 3 лет. Наследственный анамнез не отягощен (мать, отец и 2 сибса женского пола здоровы).

Начальные признаки гипофосфатемического рахита появились на первом году жизни ребенка: в 6 месяцев родители заметили увеличение прироста окружности головы и изменение формы черепа. В возрасте 1 года и 3 месяцев мать стала обращать внимание на вальгусную деформацию нижних конечностей, измененную походку и отставание в росте. В возрасте 1 г. 6 мес. ребенок получал стационарное лечение в психоневрологическом отделении по месту жительства из-за отставания в психомоторном и речевом развитии. При лабораторном и инструментальном обследовании были получены следующие результаты: уровень щелочной фосфатазы в крови составил 456,8 Ед/л (норма 0–640); уровень общего кальция 2,29 ммоль/л (норма 2,2–2,75); соматомедина-С (инсулиноподобный фактор роста-1 – ИФР-1) 28 нг/мл (норма 51–303). МРТ головного мозга показала умеренное расширение наружных ликворных пространств и боковых желудочков. Согласно заключению, нельзя было исключить аномалию Арнольда – Киари I типа без признаков нарушения ликвородинамики. Ребенок выписан из стационара с диагнозом: последствия перинатального поражения ЦНС, миотонический синдром, задержка психомоторного развития. Была предположена хондродисплазия.

Для исключения врожденных нарушений обмена веществ пациенту было проведено исследование крови методом tandemной масс-спектрометрии, не выявившее данных за наличие патологии обменных процессов. После консультации врача-генетика по месту жительства было рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования для верификации ахондроплазии и гипохондроплазии. Проведенный анализ мутаций в гене FGFR3, приводящих к развитию этих заболеваний, патогенных вариантов не обнаружил.

С целью дальнейшего диагностического поиска в возрасте 2 лет пациенту было выполнено полноэкзомное секвенирование (лаборатория «Геномед»), по результатам которого были выявлены 2 клинически значимые мутации. Обнаружена патогенная нонсенс-мутация в гене PHEX (chrX:22033063C>T; c.58C>T; p.Arg20Ter) в гомозиготном состоянии, ассоциированная с развитием X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита. А также был выявлен патогенный миссенс-вариант в гене PTPN11 (chr12:112489068C>T; NM_002834.5:c.1492C>T; p.Arg498Trp) в гетерозиготном состоянии, ассоциированный с аутосомно-доминантным синдромом Нунан I типа. Проведено секвенирование по Сэнгеру выявленных вариантов у родителей пробанда; указанные нуклеотидные замены не были обнаружены, что свидетельствует об их возникновении *de novo* у ребенка.

У мальчика продолжалось прогрессирование деформаций конечностей, увеличение прироста окружности головы и отставание в росте. В возрасте 4 лет при первичном обследовании ребенка в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева было выявлено очень низкое физическое развитие: длина тела 87 см (<3 перцентилей), масса тела 12,7 кг (<3 перцентилей), окружность головы 55 см (>97 перцентилей). При осмотре обращали на себя внимание: долихоцефальная форма черепа, гипертелоризм глаз, широкие глазные щели, длинные ресницы, западающая переносица, микрогнатия, короткая шея, низко расположенные ушные раковины, рахитические изменения («браслеты» на запястьях, «четки» на ребрах), задержка роста, комбинированные деформации нижних конечностей, задержка роста (рис. 2).

По результатам проведенных лабораторных исследований были обнаружены отклонения в биохимическом анализе крови. Уровень креатинина был снижен до 29 мкмоль/л (референсные значения 45–105 мкмоль/л), расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) составила 123,9 мл/мин/1,73 м² при норме выше 90 мл/мин/1,73 м². Выявлены выраженная гипофосфатемия 0,85 ммоль/л (норма 1,38–2,19 ммоль/л), повышение активности щелочной фосфатазы до 520 Ед/л (норма 93–309 Ед/л) и остазы до 157,29 мкг/л (норма 48–120 мкг/л), увеличение концентрации паратиреоидного гормона до 197,9 пг/мл (референсные значения 16,0–62,0 пг/мл) на фоне дефицита 25-ОН витамина D – 8,8 нг/мл (норма 14,0–60,0 нг/мл). Уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1, соматомедин C) оставался в пределах нормы – 39,1 нг/мл (норма 26,8–134,0 нг/мл). Была снижена тубулярная реабсорбция фосфатов (TRP) – 84% (норма 85–95) и TmP/GFR (отношение максимальной скорости реабсорбции фосфатов в почечных канальцах (TmP) к скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) – 0,72 (норма 1,15–2,44).

По результатам ультразвукового исследования выявлено увеличение объема почек, утолщение паренхимы, расширение лоханки левой почки; в пирамидке правой почки визуализировано гиперэхогенное включение размером 0,15 см. Указанные изменения интерпретированы нефрологом как проявления медуллярного нефрокальциноза, хронической болезни почек 1-й стадии.

На рентгенограмме костей черепа отмечалась деформация черепа с увеличением его передне-заднего размера. Покровные кости были неравномерной толщины, слабо визуализировался затылочный шов, лобный шов был плотно склерозирован, имелись участки склероза по ходу венечного шва (рис. 3, А). Результаты МРТ головного мозга: долихоцефалическая деформация черепа, аномалия Арнольда – Киари I – миндалины мозжечка опущены ниже линии большого затылочного отверстия

на 5 мм. Ребенок был консультирован нейрохирургом относительно аномалии Киари I типа и краниосиностоза, рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке.

По результатам рентгенографии кистей с захватом костей предплечий выявлены остеопенические изменения (индекс Барнета – Нордена до 33% при норме не менее 43%) и рахитические изменения (индекс шкалы тяжести рахита RSS составил 4 балла), костный возраст соответствовал 2 годам (рис. 3, В).

По данным рентгенографии костей голеней с захватом коленных суставов определены варусная деформация бедренных костей, вальгусная деформация коленных суставов и костей голеней. Зоны роста были расширены, разрыхлены, метафизы ретро-образно расширены. Выражены рахитические изменения (индекс RSS составил 5 баллов) (рис. 3, С).

По данным ЭХО-КГ выявлены следующие изменения: межпредсердные сообщения 2,2 и 1,5 мм с гемодинамически незначимым лево-правым сбросом. Аневризматическое изгибание межпредсердной перегородки R-типа. Регургитация на трикуспидальном клапане 1+ с градиентным давлением 18 мм рт. ст. Минимальная регургитация на митральном клапане 0–1+. Диагональная трабекула и поперечная хорда в полости левого желудочка. Полости сердца не расширены. Глобальная систолическая функция желудочков не нарушена. Выпот в полости перикарда нет. Гиперкинетический вариант гемодинамики.



Рис. 2. Пациент, описываемый в клиническом примере (получено информированное согласие на проведение фотосъемки и использование фотографии от законного представителя пациента): долихоцефальная форма черепа, низко расположенные ушные раковины, микрогнатия, короткая шея, рахитоподобные деформации скелета

Fig. 2. Patient described in the clinical example (informed consent for photography and use of the photograph was obtained from the patient legal representative): dolichocephalic skull shape, low-set auricles, micrognathia, short neck, rickets-like skeletal deformities

Ребенок консультирован медицинским психологом. На момент консультации (2024 г.) мальчик детский сад не посещал; характеризовался отцом как замкнутый, с трудом вступающий в общение, в том числе речевое, с незнакомыми взрослыми. В связи с тем, что мальчик демонстрировал трудности вербального взаимодействия, а также с учетом его возраста, оценка когнитивных функций проводилась методикой Leiter-3 (Международные шкалы продуктивности, третье издание). Невербальный интеллектуальный показатель – 95 (перцентиль – 37%, доверительный



Рис. 3. Рентгенограмма: А – черепа (боковая проекция): долихоцефалия, неравномерная толщина костей черепа, краниосиностоз лобного и венечного швов; В – кистей, с захватом костей предплечья (прямая проекция): отставание костного возраста, рахитические изменения, индекс RSS 4 балла; С – голеней с захватом коленных суставов (прямая проекция): деформации костей бедер и голеней, расширение и разрыхление зон роста, раструбообразное расширение метафизов, рахитические изменения, индекс RSS 5 баллов
Fig. 3. Radiograph: A – of the skull (lateral projection): dolichocephaly, uneven thickness of the skull bones, craniosynostosis of the frontal and venous sutures; B – of the hands with forearm bone capture (direct projection): lagging bone age, rickets changes, index RSS 4 points; C – of the lower legs with capture of the knee joints (direct projection): deformities of femur and tibia bones, enlargement and loosening of growth zones, socket-shaped expansion of metaphyses, rickets, index RSS 5 points

интервал – 89–101), что означает средний уровень интеллектуального развития (90–109). Согласно баллам роста когнитивной батареи тестов невербальный интеллектуальный показатель соответствовал 4 годам.

На основании результатов клинического обследования и молекулярно-генетического анализа у пробанда была выявлена сочетанная патология: X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит и синдром Нунан I типа. С клинических позиций о наличии X-сцепленного гипофосфатемического рахита свидетельствовали: задержка роста, долихоцефалия, рахитические изменения костей, выраженная гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы, снижение тубулярной реабсорбции фосфатов на фоне нормального уровня кальция, дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз. На наличие синдрома Нунан I типа указывали малые аномалии развития: гипертелоризм глаз, широкие глазные щели, длинные ресницы, западающая переносица, микрогнатия, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, а также особенности психологического статуса.

Ребенку назначен комплексный курс лечения, включающий препараты фосфора 602 мг/360 мг (dinatriumhydrogenphosphat 2 H₂O, kaliumdehydrogenphosphat) из расчета 30 мг/кг массы тела по алиментарному фосфору и препарат 1,25-дигидроксид-витамина D₃ (альфакальцидол) из расчета 0,04 мкг/кг/сут. Дозы и длительность лечения рахита зависят от степени выраженности рахитических изменений, уровня фосфатов в крови и возраста пациента. В начале терапии и в периоды активного роста необходимы более высокие дозы лекарств. С антикристаллообразующей целью назначен комбинированный препарат (цитратная смесь) в возрастной дозировке. Также составлен протокол консилиума на препарат бурсумаб, который не зарегистрирован в Российской Федерации.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По мере более широкого использования в клинической практике методов секвенирования ДНК появились сообщения о сочетании 2 (или даже более) наследственных заболеваний у 1 пациента – двойной генетический диагноз. У такого пациента имеются патогенные варианты в 2 генах, и каждый из этих 2 вариантов обуславливает формирование конкретного заболевания, если присутствует изолированно [26]. Результаты первых крупномасштабных исследований применения секвенирования нового поколения показали, что двойной генетический диагноз может иметь место у значимой части пациентов. Так, Posey и др., проведя ретроспективную оценку более 7000 случаев, проанализированных с применением секвенирования экзома, выявили двойной генетический диагноз у 1,4% всех пациентов. Среди пациентов с уже диагностированным наследственным заболеванием второй диагноз был установлен в 4,9% случаев [27]. В другой публикации представлены аналогичные цифры и доказательства того, что двойной генетический диагноз особенно часто встречается в кровнородственных семьях [28]. Примечательно, что в упомянутых исследованиях рассматривались только патогенные и вероятные патогенные нуклеотидные варианты. Приняв во внимание также варианты неопределенного значения, истинную распространенность двойного генетического диагноза можно оценивать еще выше.

В отделении клинической генетики Института Вельтищева также наблюдались дети, имевшие сочетание 2 наследственных заболеваний [29]. В представленном в данной статье случае обращают внимание достаточно четкие клинические

проявления гипофосфатемического рахита и относительно менее выраженные признаки синдрома Нунан, тип I. При этом высокая степень задержки роста у мальчика, возможно, связана с тем, что она является типичной для обеих нозологических форм, а их сочетание привело к крайней выраженности данного признака у ребенка. Молекулярное подтверждение X-сцепленного доминантного гипофосфатемического рахита позволило исключить другие генетические формы наследственного рахита и дало основание повысить эффективность лечения ребенка путем назначения не зарегистрированного в РФ препарата бурсумаб. Наличие у ребенка синдрома Нунан I заставило обратить особое внимание на его сердечно-сосудистую систему и психологический статус и рекомендовать наблюдение медицинского психолога в динамике и психолого-педагогическую коррекцию. Мальчику показаны индивидуальные и групповые занятия с психологом с целью развития навыков социальной коммуникации, что в дальнейшем будет способствовать эффективной интеграции и адаптации к условиям пребывания в детских коллективах.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение подчеркивает трудности клинической диагностики наследственных заболеваний в случае их сочетания, когда клинические признаки обеих нозологических форм смешиваются в фенотипе пациента. Данный клинический случай также демонстрирует необходимость использования современных молекулярно-генетических методов исследования для выявления редких сочетаний наследственных заболеваний, прогнозирования возможных осложнений, определения мультидисциплинарного подхода к диагностике, ведению пациента и назначению патогенетической терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Beck-Nielsen, S.S., Mughal, Z., Haffner, D., Nilsson, O., Levchenko, E., Ariceta, G., Makitie, O. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1). doi: 10.1186/s13023-019-1014-8
2. Grieff, M., Mumm, S., Waelz, P., Mazzarella, R., Whyte, M.P., Thakker, R.V., Schlessinger, D. Expression and cloning of the human Xlinked hypophosphatemia gene cDNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997;231(3):635–639. doi: 10.1006/bbrc.1997.6153
3. Beck-Nielsen SS., Brock-Jacobsen B., Gram J., Brixen K., Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):491–7. doi: 10.1530/EJE-08-0818
4. Endo I., Fukumoto S., Ozono K., Namba N., Inoue D., Okazaki R., et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.* 2015;62(9):811–6. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0275
5. Francis F., Hennig S., Korn B., et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat. Genet.* 1995;11(2):130–136. doi: 10.1038/ng1095-130
6. Vito Pavone, Gianluca Testa, Salvatore Gioietta Iachino, Francesco Roberto Evola, Sergio Avondo, Giuseppe Sessa. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment; *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25:221–226. doi: 10.1007/s00590-014-1496-y
7. Fuente R., Gil-Pena H., Claramunt-Taberner D., Hernandez O., Fernandez-Iglesias A., Alonso-Duran L., Santos F. X-linked hypophosphatemia and growth. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2017;18(1):107–115. doi: 10.1007/s11154-017-9408-1
8. Holm I.A., Nelson A.E., Robinson B.G., Mason R.S., Marsh D.J., Cowell C.T., Carpenter T.O. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(8):3889–3899. doi: 10.1210/jcem.86.8.7761
9. Ishihara Y., Ohata Y., Takeyari S., Kitaoka T., Fujiwara M., Nakano Y., Yamamoto K., Yamada C., Yamamoto K., Michigami T., Mabe H., Yamaguchi T., Matsui K., Tamada I., Namba N., Yamamoto A., Etoh J., Kawaguchi A., Kosugi R., Ozono K., Kubota T. Genotype-phenotype analysis, and assessment of the importance of the zinc-binding site in PHEX in Japanese patients with Xlinked hypophosphatemic rickets using 3D structure modeling; *Bone.* 2021;153:116135. doi: 10.1016/j.bone.2021.116135
10. Carpenter T.O., Imel E.A., Holm I.A., Jan de Beur M.S., Insogna K.L. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011;26(7):1381–1388. doi: 10.1002/jbmr.340
11. Murthy A.S. X-Linked Hypophosphatemic Rickets and Craniosynostosis; *Journal of Craniofacial Surgery.* 2009;20(2):439–442. doi: 10.1097/scs.0b013e31819b9868
12. Rothenbuhler A., Fadel N., Debza Y., Bacchetta J., Diallo M.T., Adamsbaum C., Di Rocco F. High incidence of cranial synostosis and Chiari I malformation in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Journal of Bone and Mineral Research.* 2018. doi: 10.1002/jbmr.3614

13. Abe Y., Nagasaki K., Watanabe T., Abe T., Fukami M. Association between Compound Heterozygous Mutations of SLC34A3 and Hypercalciuria. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;82(1):65–71. doi: 10.1159/000360291
14. Courbebaisse M., Leroy C., Bakouh N., Salaun C., Beck L., Grandchamp B., Planelles G., Hall R.A., Friedlander G., Prie D. A New Human NHERF1 Mutation Decreases Renal Phosphate Transporter NPT2a Expression by a PTH-Independent Mechanism. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34764. doi: 10.1371/journal.pone.0034764
15. Carpenter T.O., Whyte M.P., Imel E.A., Boot A.M., Högl W., Linglart A., Padidela R., Van't Hoff W., Mao M., Chen C.Y., et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(21):1987–1998. doi: 10.1056/nejmoa1714641
16. Whyte M.P., Carpenter T.O., Gottesman G.S., Mao M., Skrinar A., San Martin J., Imel E.A. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1–4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Diabetes. Endocrinology*. 2019;7(3):189–199. doi: 10.1016/s2213-8587(18)30338-3
17. Carcavilla A., Suarez-Ortega L., Rodriguez Sanchez A., Gonzalez-Casado I., Ramon-Krauel M., Labarta J.I., Lopez-Siguero J. P. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *Anales de Pediatría*. 2020;93(1):61. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.04.008
18. Essawi M.L., Ismail M. F., Affi H. H., Kobesiy M. M., El Kotoury A., Barakat M. M. Mutational analysis of the PTPN11 gene in Egyptian patients with Noonan syndrome. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2013;112(11):707–712. doi: 10.1016/j.jfma.2012.06.002
19. Tartaglia M., Mehler E. L., Goldberg R., Zampino G., Brunner H. G., Kremer H., Gelb B.D. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nature Genetics*. 2001;29(4):465–468. doi: 10.1038/ng772
20. Tartaglia M., Gelb B.D., Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Practice. Research Clinical Endocrinology. Metabolism*. 2011;25(1):161–179. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.002
21. Tartaglia M., Zampino G., Gelb B.D. Noonan Syndrome: Clinical Aspects and Molecular Pathogenesis. *Molecular Syndromology*. 2010;1(1):2–26. doi: 10.1159/000276766
22. Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J., Gripp K.W. *Noonan Syndrome*. University of Washington, Seattle; 1993, 2001 [updated 2022]. PMID: 20301303
23. Athota J.P., Bhat M., Nampoothiri S., Gowrishankar K., Narayanachar S.G., Puttamalles V., Farooque M.O., Shetty S. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with PTPN11 mutations. *BMC Medical Genetics*. 2020;21(1):50. doi: 10.1186/s12881-020-0986-5
24. Pierpont E.I., Ellis Weismer S., Roberts A. E., Tworog-Dube E., Pierpont M.E., Mendelsohn N.J., Seidenberg M.S. The Language Phenotype of Children and Adolescents With Noonan Syndrome. *Journal of Speech Language and Hearing Research*. 2010;53(4):917. doi: 10.1044/1092-4388(2009/09-0046)
25. Kim Y.E., Baek S.T. Neurodevelopmental aspects of RASopathies. *Molecules and Cells*. 2019;42(6):441–447. doi: 10.14348/molcells.2019.0037
26. Beetz C., Bauer P. Dual genetic diagnoses - underappreciated "double trouble". *JBC Genetics*. 2020;3(2):52–53. doi: 10.24911.183-1600154983
27. Posey J.E., Harel T., Liu P., Rosenfeld J.A., James R.A., Coban Akdemir Z.H., Lupski, J.R. Resolution of Disease Phenotypes Resulting from Multilocus Genomic Variation. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(1):21–31. doi: 10.1056/nejmoa1516767
28. Smith E.D., Blanco K., Sajan S.A., Hunter J.M., Shinde D.N., Wayburn B., Radtke K. A retrospective review of multiple findings in diagnostic exome sequencing: half are distinct and half are overlapping diagnoses. *Genetics in Medicine*. 2019;21(10):2199–207. doi: 10.1038/s41436-019-0477-2
29. Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Dzhevanshiryan G.V., Shcherbakova N.V., Smirnova A.V. A rare combination of monogenic connective tissue diseases — Marfan and Stickler syndromes — in one patient. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(4):93–98. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-4-93-98. (in Russian)