

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я кафедра детских болезней

З.А. Станкевич, А.В. Сукало, Е.С. Зайцева

Рахитоподобные заболевания у детей

Учебно-методическое пособие

Минск БГМУ 2009

УДК 616. 391-053.2 (075.8)

ББК 57. 33 я 73

С 77

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 25.03.2009 г., протокол № 7

Рецензенты:

Войтович Т.Н. – д.м.н., профессор, зав. 2-й кафедрой детских болезней БГМУ

Твардовский В.И. – к.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней БГМУ

Рахитоподобные заболевания у детей: учеб.-метод. пособие / З.А. Станкевич, А.В. Сукало, Е.С. Зайцева – Минск: БГМУ, 2009. -58 с.

В учебно-методическом пособии изложены современные представления об этиологии, патогенезе рахитоподобных заболеваний у детей. Представлены клинические варианты этих заболеваний. Приведены алгоритмы диагностики на разных уровнях обследования и современные методы лечения.

Предназначено для студентов педиатрического факультета, врачей-стажеров, педиатров и нефрологов.

Список сокращений

H^+ - водород

ВДДР – витамин Д-дефицитный рахит

ВДЗР – витамин Д-зависимый рахит

Са – кальций

КОС – кислотно-основное состояние

ПКА – почечноканальцевый ацидоз

ПТГ – паратгормон

P^- - фосфор

РПЗ – рахитоподобные заболевания

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТДФ – Тони-Дебре-Фанкони

ФД – фосфат-диабет

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЭУ – Экскреторная урограмма

Содержание

1. Введение.....	5-6
2. Классификация РПЗ.....	6
3. Фосфат-диабет.....	8-17
4. Почечный канальцевый ацидоз.....	17-28
5. Болезнь де Тони-Дебре Фанкони.....	28-36
6. Витамин Д-зависимый рахит.....	37-42
7. Дифференциальная диагностика рентгенологических признаков РПЗ....	43-45
8. Приложения.....	46-59
9. Литература.....	60

ВВЕДЕНИЕ

Рахит и фенотипически сходные с ним рахитоподобные заболевания (РПЗ) до сих пор остаются одной из актуальных проблем педиатрии. Это обусловлено, с одной стороны, высокой частотой рахита среди детей раннего возраста, с другой – трудностями дифференциальной диагностики отдельных форм рахита и РПЗ, которые на фоне относительно широкого распространения в популяции, прогрессирующего характера течения основного патологического процесса, нередко служат причиной тяжёлой инвалидизации, а порой и гибели детей. РПЗ относятся к патологии, которая существенно нарушает рост и развитие больных, отягощает течение других болезней и способствует формированию хронических форм самых различных заболеваний, в том числе и хронической почечной недостаточности.

Рахитоподобные заболевания отличаются выраженным клиническим полиморфизмом, в основе которого, по всей вероятности, лежит генетическая гетерогенность.

Ранняя идентификация отдельных форм наследственных рахитоподобных заболеваний у детей позволяет использовать комплексную, патогенетически оправданную терапию и предупредить развитие тяжелых костных деформаций и инвалидизации ребенка.

Точный диагноз, ранняя и своевременная верификация патологии и адекватное лечение дают возможность оказать эффективную помощь детям и помочь семье в выборе дальнейшей тактики деторождения.

Проанализировав данные литературы и собственные наблюдения за больными с рахитоподобными заболеваниями, мы сочли необходимым составить учебно-методическое пособие по данной проблеме.

Классификация. Рахитоподобные заболевания – эта гетерогенная группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением фосфорно-кальциевого обмена и сопровождающихся деформациями скелета.

РПЗ относятся к тубулопатиям- наследственно обусловленным поражениям канальцев почек. Единой и общепринятой классификации тубулопатий, отражающей все многообразие генетических нарушений и клинических проявлений, в настоящее время нет.

К РПЗ относятся:

- Фосфат-диабет;
- Почечный кальцевый ацидоз;
- Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони;
- Витамин Д-зависимый рахит.

Выраженные прогрессирующие деформации скелета, резистентность к лечебным дозам витамина Д и нарушение физического состояния ребенка – основные признаки РПЗ.

Фосфат-диабет (ФД).

Определение. ФД – гетерогенная группа наследственно обусловленных заболеваний, проявляющихся нарушением фосфорно-кальциевого обмена и

рахитоподобными изменениями, резистентными к лечебным дозам витамина Д. Синонимами ФД являются: гипофосфатемический рахит, почечный рахит, синдром Олбрайта-Батлера-Блюмберга, витамин Д резистентный гипофосфатемический рахит.

Распространенность. Частота составляет примерно 1:20000 детского населения.

Семейный анамнез. Наследуется по доминантному типу сцепленному с X-хромосомой, аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам наследования.

Патогенез. Согласно П.В. Новикову (2006) развитие патогенеза фосфат-диабета обусловлено:

- первичным нарушением реабсорбции фосфатов в почечных канальцах (первичная тубулопатия);
- первичным дефектом нарушения всасывания кальция и фосфора в кишечнике;
- генетически обусловленным сочетанным дефектом почечных канальцев и кишечника;
- нарушением метаболизма витамина Д в печени.

Нарушение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах (гиперфосфатурия) создает в организме гипофосфатемию, которая и приводит к формированию рахитоподобных деформаций скелета. Этому способствуют потери фосфора через кишечник, в отдельных случаях повышенная секреция паратгормона (ПТГ) и развитие вторичного паратиреоза (П.В. Новиков, 1982).

Диагностические критерии ФД.

Опорные признаки:

- начало заболевания в возрасте 1-2 лет жизни ребенка;
- выраженные прогрессирующие деформации скелета, особенно нижних конечностей по варусному типу;
- резистентность к действию обычных лечебных доз витамина Д;
- гипофосфатемия (ниже 0,6 ммоль/л);
- гиперфосфатурия (более 20 ммоль/л);
- нормальный уровень кальция в сыворотке крови;
- умеренно повышена активность щелочной фосфатазы;
- уровень ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в норме;
- грубые бокаловидные деформации метафизов, искривление и утолщение длинных трубчатых костей за счет одностороннего (медиального) увеличения кортикального слоя периоста.

Факультативные признаки.

- боль в конечностях;
- слабость, быстрая утомляемость;

Клинические варианты.

1-ый вариант. Фосфат-диабет (ФД), обусловленный доминантным геном, сцепленным с X-хромосомой, имеет более выраженные проявления у мальчиков. У лиц женского пола, если они гетерозиготны по мутантному гену, заболевание может проявляться только гипофосфатемией. Болезнь может

передаваться матерью как сыновьям, так и дочерям, а отец не передаёт заболевание своим сыновьям.

Для этого варианта заболевания характерно:

- задержка роста;
- заболевание чаще проявляется на 2-м году жизни ребенка, но возможна и ранняя манифестация (1й год жизни) и поздняя (7-8 лет);
- прогрессирующая выраженность деформации скелета по варусному типу преимущественно нижних конечностей;
- рентгенологические изменения в костях обнаруживаются через 3-4 недели после манифестации заболевания преимущественно в зонах роста, в зонах энхондрального окостенения трубчатых костей и на границе между эпифизом и метафизом. В период активных проявлений генерализованный остеопороз.

2-ой вариант. Аутосомно-доминантное гипофосфатемическое поражение костей характеризуется:

- началом заболевания с 12-24 месяцев жизни ребенка;
- искривлением ног с начала ходьбы;
- крепким телосложением, деформацией скелета (преимущественно нижних конечностей);
- гипофосфатемией (0,8-0,9 ммоль/л) и гиперфосфатурией;
- нормальным уровнем кальция в крови;
- умеренно повышенной активностью щелочной фосфатазы;
- рентгенологическими признаками рахита с выраженным остеопорозом;

- выраженной резистентностью к высоким дозам витамина Д;
- одинаково болеют мальчики и девочки.

У родителей больных детей отмечается также гипофосфатемия без костных деформаций. Течение заболевания не тяжелое. Прогноз благоприятный.

3-ий вариант. Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией. Это аутосомно-рецессивный тип тубулопатии. Родители нередко состоят в кровном родстве.

Клиника:

- начало проявления заболевания в раннем возрасте;
- деформация нижних конечностей, грудной клетки;
- гиперфосфатурия и гиперкальциурия (экскреция кальция достигает 6-9 мг/кг/сут., уровень кальция в крови в норме);
- гипофосфатемия;
- повышена в сыворотке концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$;
- уровень ПТГ в крови в норме.

В зависимости от сроков манифестации, клинико-биохимических особенностей и характера ответной реакции на витамин Д П.В. Новиков (1982) выделяет 4 клинико-биохимических варианта заболевания:

1-й вариант – ранняя манифестация (1ый год жизни ребенка) заболевания, незначительная степень костных деформаций, хорошая реакция на лечение;

2-й вариант – более поздняя манифестация (на втором году жизни ребенка), выраженные костные изменения, резистентность к высоким дозам витамина Д. Этот вариант обусловлен дефектом почечных канальцев (снижена реабсорбция фосфора).

3-й вариант – манифестное заболевание после 6-летнего возраста, выраженные скелетные деформации, выраженная резистентность к витамину Д. Этот вариант связывают с преимущественным вовлечением в патологический процесс кишечника, нарушением всасывания кальция и фосфора в кишечнике. При этом варианте отсутствует гиперфосфатурия.

4-й вариант – повышенная чувствительность к витамину Д и склонность к развитию клинко-биохимической картины гипервитаминоза Д (жажда, рвота, гиперкальциурия и др.). Начало проявления заболевания – 2-й год жизни, умеренные костные деформации.

Диагностика.

На уровне детских поликлиник:

- сбор семейного анамнеза, составление родословной и ее анализ;
- оценка параметров физического развития (дефицит роста и нормальная масса тела);
- характеристика костных деформаций (преимущественно варусный тип);
- общий анализ мочи;
- общий анализ крови;
- определение уровня кальция и фосфора в крови;

- определение активности щелочной фосфатазы;
- проба Сулковича;
- рентгенография трубчатых костей верхних и нижних конечностей;
- консультация ортопеда.

На уровне стационара и специализированных отделений:

- определение уровня кальция общего и ионизированного, фосфора крови;
- определение суточной экскреции кальция и фосфора с мочой;
- определение активности щелочной фосфатазы сыворотки крови;
- определение уровня 25(ОН)Д₃ и 1,25(ОН)Д₃ в крови;
- определение концентрации паратиреоидного гормона;
- исследование минеральной плотности костной ткани (остеоденситометрия);
- рентгенография трубчатых костей верхних и нижних конечностей;
- УЗИ почек и ЭУ;
- консультация генетика;
- консультация ортопеда.

Дифференциальная диагностика представлена в таблице (приложение 1).

Лечение. Лечение должно быть комплексным и длительным. Оно направлено на коррекцию метаболических расстройств, профилактику осложнений и предупреждение инвалидизации.

В активной фазе болезни (высокая активность щелочной фосфатазы, выраженная гипофосфатемия, активный процесс в костной ткани по данным

детситометрии и рентгенографии), при наличии болей в костях и суставах показан постельный режим до 2-х недель. Диета богатая фосфором (рыба, яйца, сливочное масло и др.).

Медикаментозная терапия.

1. Обязательным условием лечения является прием внутрь неорганических фосфатов в дозе 70-100 мг/кг (по фосфору):

- неорганические фосфаты (фосфатный буфер - смесь Олбрайта (45 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ + 18 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 950 мл дистиллированной воды) по 80 мл в сутки в 5-6 приёмов;
- остеогенон (в 1 таблетке кальция 178 мг и фосфора 162 мг) по 1 таблетке 3 раза в день;
- центрум (в 1 таблетке кальция 162 мг, фосфора 125 мг, магния 100 мг) по 1 таблетке 2 раза в день;
- кальция глицерофосфат 0,5-1,5 г в сутки.

2. Витамин Д, его метаболиты. Начальная доза -10000-15000 МЕ (назначение таких доз только при установленном диагнозе фосфат-диабета!). Через 4-6 недель можно увеличивать дозу на 10000-15000 МЕ под обязательным контролем уровня кальция в крови и моче. Контроль проводить 1 раз в 10-14 дней. Увеличение дозы возможно до нормализации биохимических показателей (Р, ЩФ, Са) и восстановление структуры костной ткани по рентгенологическим данным.

3. Активные метаболиты витамина Д:

- альфакальцидол (1 α -гидроксивитамин Д₃) 0,5-1,0мкг/сутки под контролем биохимических показателей. В 1 капс. (0,25 мкг) начинать с 0,25 мкг, контролируя 1 раз в неделю уровень кальция и фосфора в крови. Дозу препарата можно повышать на 0,25-05, мкг/сутки до стабилизации биохимических показателей;
- оксидевит в суточной дозе 0,25-3 мкг под строгим контролем кальция и фосфора в крови. При достижении ремиссии перейти на поддерживающую дозу, индивидуально подобранную.

Противопоказаниями для назначения витамина Д и его метаболитов являются:

- индивидуальная непереносимость препаратов;
- выраженная гиперкальциурия (более 4 ммоль/сутки);
- отсутствие активного процесса в костной ткани по данным лабораторных и рентгенологических исследований;
- IV тип фосфат-диабета.

При развитии признаков гипервитаминоза Д (отказ от еды, жажда, полиурия, повышенная экскреция кальция с мочой выше 4 ммоль/сутки, гиперкальцемия и др.) показано:

- гидратация физиологическим раствором (3 мл на 1 м² поверхности тела ребенка) внутривенное введение или per os;

- применение дифосфанатов: клондронат, этидронат в 0,5% р-ре натрия хлорида внутривенно в течение более 2-х часов 1 раз в день в течение 3-7 дней или per os 10-20 мг/кг через день;
- миакальцин (раствор для инъекций в 1 мл 50 МЕ и 100 МЕ, 200 МЕ, в упаковке 14 доз 1 МЕ соответствует 0,2 мкг препарата).

Препараты кальцитонина – краткосрочная ингибиция остеокластической резорбции кости и кальцийуретический эффект.

Препараты кальцитонина назначаются в дозе 4-10 МЕ/кг массы тела в день в/венно медленно, подкожно или внутримышечно каждые 12 часов. Действие препарата временное.

С кальцитонином можно сочетать назначение стероидов: преднизолон – 1-2 мг/кг/сут. внутрь или 5-10 мг/кг парентерально или другие стероиды в соответствующих дозировках.

- 5% раствор токоферола 1-2 капли на 1 год жизни;
- витамин А 6600 МЕ в сутки;
- бета-каротин 5-10 кап. в сутки.

Этот комплекс витаминов назначается на 7-10 дней.

4. Препараты кальция (III вариант болезни): глюконат кальция 1,5-2 г/сутки. При назначении лечебных доз Са учитывать потребности детей в зависимости от возраста (приложение 2).

5. Для улучшения всасывания кальция и фосфора в кишечнике рекомендуют длительное (5-6 мес.) применение концентрированных цитратных

смесей (лимонная кислота 24г, цитрат натрия 48 г и дистиллированная вода 500 мл) по 20-50 мл в сутки. Для улучшения процессов минерализации 2% раствор ксидифона в дозе 10 мг/кг/сутки в 3 приема 2-3 недели.

В период клинико-лабораторной ремиссии рекомендуют соляно-хвойные ванны, ЛФК по специальной щадящей программе.

Хирургическое лечение только в период стойкой клинико-биохимической ремиссии продолжительностью не менее 2 лет. Оперативное лечение лучше проводить после остановки роста.

Критерии правильности лечения и излеченности:

- улучшение общего состояния;
- ускорение темпа роста детей;
- нормализация или значительное улучшение показателей фосфорно-кальциевого обмена;
- снижение активности щелочной фосфатазы крови;
- положительная динамика структурных изменений костной ткани.

Осложнения:

- вторичный гиперпаратиреоз;
- пиелонефрит;
- переломы костей.

Прогноз для жизни благоприятный, в отношении выздоровления - сомнительный. Требуется, по-видимому, пожизненная терапия. После периода полового созревания прогрессирование деформаций прекращается.

Профилактика.

Первичная профилактика - консультация генетика беременных женщин, в семье или у родственников которых имеются или имелись подобные больные, для уточнения риска возможности рождения больного ребёнка.

Вторичная - раннее выявление заболевания и коррекция основных биохимических сдвигов, что обеспечивает предупреждение инвалидизации.

Почечный канальцевый ацидоз (ПКА)

Определение. ПКА – многочисленная группа заболеваний, в основе которых лежит неспособность почечных канальцев подкислять мочу и сопровождающихся сдвигом реакции крови в кислую сторону. В конечном итоге патология характеризуется метаболическим ацидозом, полиурией, рахитоподобными изменениями, нефрокальцинозом и нефролитиазом.

Синонимы: синдром Лайтвуда-Олбрайта, гиперхлоремический тубулярный ацидоз с гиперкальциурией и гипоцитратурией.

Семейный анамнез: типы наследственной передачи различные. Это генетически гетерогенные заболевания.

Патогенез. В настоящее время известно, что патогенетические механизмы развития ПКА связаны, главным образом, с двумя процессами – с избыточной потерей бикарбонатов с мочой или с недостаточной секрецией водородных ионов в просвет почечных канальцев.

Классификация. В основу классификации ПКА положены этиопатогенетические, клинико-функциональные принципы.

Принято ПКА у детей классифицировать:

- первичный ПКА (наследственный);
- вторичный ПКА, обусловленный рядом заболеваний;

По локализации дефекта:

- дистальный ПКА (I тип, первичный и вторичный);
- проксимальный ПКА (II тип, первичный и вторичный);
- проксимальный и дистальный (III тип);
- ПКА с гиперкалиемией (IV тип).

Диагностические критерии ПКА.

Основные признаки:

- полидипсия;
- полиурия;
- отставание в физическом развитии;
- гипоизостенурия;
- выраженный метаболический ацидоз;
- рахитоподобные изменения костей (чаще в виде вальгусной деформации нижних конечностей);
- изменение ионограммы крови (гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперхлоремия, умеренная гипофосфатемия);
- низкие величины экскреции ионов водорода с мочой;

- нефрокальциноз и нефролитиаз.

Факультативные признаки:

- длительный стойкий субфебрилитет;
- рвота;
- отсутствие аппетита;
- запоры;
- мышечная гипотония;
- лейкоцитурия.

Клинические варианты ПКА.

Почечный канальцевый ацидоз I типа (дистальный, классический). При этом варианте дистальный каналец не способен создавать определенный градиент концентрации водородных ионов между кровью и канальцевой жидкостью, нарушена секреция H^+ в дистальных канальцах. Содержание H^+ в дистальных канальцах снижается, резко нарушается аммоний и титруемая кислотность мочи. рН мочи не снижается обычно менее 6,8 независимо от тяжести ацидоза. Особенностью этой формы является то, что в мочу постоянно выделяются гидрокарбонаты, вместо которых в кровь диффундируют ионы хлора – развивается гиперхлоремия.

Для классического ПКА I типа характерно:

- отставание в росте;
- рахитоподобные изменения в костях;
- метаболический ацидоз (дефицит $BE = -10-20$ ммоль/л);

- кризы обезвоживания и полиурия;
- нефрокальциноз (двусторонний) и мочекаменная болезнь с тубулоинтерстициальным нефритом и/или пиелонефритом;
- повышение уровня хлоридов крови;
- гипокалиемия;
- щелочная реакция мочи (рН 6,7-7,2);
- гипоцитратурия;
- гиперкальциурия до 10-20 мг/сут. (при норме 1-5 мг/сут.).

Полиурия при ПКА I типа, обусловленная повышенной экскрецией натрия, приводит к гиперкалиурии, гиперкальциурии. Большая потеря кальция с мочой и щелочная реакция мочи приводит к отложению камней в почках, к 3-5 годам возникает двусторонний нефрокальциноз, который создает условия для вторичной инфекции мочевыводящей системы или абактериального процесса.

Гипокальциемия стимулирует выработку паратгормона, развивается вторичный гиперпаратиреоз, что приводит к резорбции костной ткани. Развиваются деформации (X-образные искривления нижних конечностей, бочкообразная грудная клетка и др.). В результате резорбции костной ткани в кровь поступает кальций, в связи с чем отмечается нормокальциемия.

I тип ПКА встречается одинаково как у мальчиков, так и у девочек. Чаще впервые выявляется в возрасте 2-3 лет жизни. Однако этот тип может встречаться и у взрослых, так называемая «форма взрослых». Микросимптомы

могут проявляться значительно раньше до манифестации этого заболевания, в грудном возрасте. К этим симптомам можно отнести:

- недостаточную прибавку веса,
- бледность,
- мышечную гипотонию,
- периодическую рвоту,
- анорексию,
- признаки дегидратации на фоне полиурии и полидипсии,
- запоры и беспричинный длительный субфебрилитет.

Деформации костной системы развиваются к 2-3 годам.

Для «неполных» форм I типа ПКА характерны нефрокальциноз и отсутствие системного ацидоза. Отмечается нарушение к подкислению мочи, но нет резкого снижения секреции аммония, что компенсирует ограниченную экскрецию титруемых кислот.

ПКА I типа подразделяется на 3 подтипа:

1. *ПКА дистального типа с аутосомно-доминантной наследственной передачей.* Клинические проявления появляются к концу 1-го года жизни ребенка – периодически рвота, гипотрофия, запоры, жажда, полиурия, немотивированные подъемы температуры, задержка статико-моторного развития, позднее прорезывание зубов. Через 1,5-2 года присоединяются рахитоподобные изменения скелета, преимущественно в виде вальгусных деформаций нижних конечностей, деформации грудной клетки, рахитических

«четок», «браслеток». У подавляющего большинства пациентов с данным типом ПКА развивается двухсторонний нефрокальциноз.

2. *ПКА дистального типа с прогрессирующей глухотой.* Это аутосомно-рецессивный тип наследования. Довольно часто при этом типе наблюдается кровное родство родителей.

В клинической картине отмечаются признаки, характерные для ПКА дистального типа и нейросенсорная глухота различной степени тяжести (снижение слуха от 49 дБ до 100 дБ), что может быть причиной задержки темпов психо-моторного развития.

В крови при метаболическом ацидозе различной степени выраженности наблюдается нормальный уровень кальция. Реакция мочи щелочная.

3. *ПКА дистального типа без глухоты.* Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Клинические проявления аналогичны аутосомно-рецессивному типу с глухотой (гиперхлоремический метаболический ацидоз, двухсторонний нефрокальциноз/уролитиаз, щелочная реакция мочи, бикарбонатурия, гиперкальциурия, гипоцитратурия, снижение мочевой экскреции аммония).

Почечный канальцевый ацидоз II типа (проксимальный канальцевый ацидоз).

В основе этого типа ПКА лежит нарушение реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах и их повышенной экскреции с мочой. Причины

нарушения реабсорбции различны (недостаточность карбоангидразы II-(С); снижение активности в крови карбоангидразы I-(В); дисплазия почек и др.).

За сутки с мочой выделяется до 10-15% бикарбонатов клубочкового фильтрата, в то время как у здоровых до 2%. В связи со значительной потерей бикарбонатов содержание буферных оснований в крови значительно снижается. Секреция H^+ при этом типе ПКА не нарушена, поэтому реакция мочи может быть кислой, экскреция с мочой аммония и титруемая кислотность мочи без отклонений.

Клинически это заболевание проявляется с 3-18 мес. с таких симптомов:

- полидипсия, полиурия;
- подъемы температуры неясного генеза;
- отставание физического развития;
- деформации большеберцовых и бедренных костей;
- метаболический ацидоз (снижение бикарбонатов и pH);
- гиперхлоремия;
- гипокалиемия;
- резко снижен порог реабсорбции бикарбонатов;
- гипо- или нормокальциемия;
- реакция мочи может быть щелочной за счет повышенной экскреции бикарбонатов с мочой, но может быть кислой и нейтральной.

Эта форма ПКА чаще встречается у мальчиков. Тип наследования ПКА II типа (проксимальный) может быть аутосомно-доминантный и аутосомно-

рецессивный. Аутосомно-рецессивный проксимальный почечный канальцевый ацидоз сопровождается глазными аномалиями (глаукома, катаракта, кератопатия), задержкой умственного развития. При этом варианте отсутствуют рахитические изменения скелета.

Клиника ПКА II типа протекает легче, чем ПКА I типа. Для ПКА проксимального типа не характерен нефрокальциноз.

Выделяют еще спорадический вариант первичного проксимального почечного ацидоза II типа. Клиника проявляется в грудном возрасте рвотой, запорами, анорексией, полиурией, подъемами температуры тела неясного генеза, эпизодами обезвоживания. Лабораторно-метаболический ацидоз с гипокалиемией, рН мочи снижается менее 5,5. Изменения могут быть обратимы, возможна спонтанная ремиссия.

Дифференциальная диагностика между ПКА I и II типами представлена в приложении 3.

Кроме 2-х основных типов ПКА выделяют еще:

III тип – частичное нарушение реабсорбции бикарбоната в проксимальных канальцах и снижение секреции водородных ионов дистальными канальцами, т.е. сочетанный характер.

Клиника. Мышечная гипотония, рахитоподобные изменения скелета, остеопороз (рентгенологически), нефролитиаз и нефрокальциноз. Лабораторно-щелочная реакция мочи, дефицит оснований ($BE = -6,2 - (-5,8)$). Гипокалиемия, снижение содержания бикарбонатов в крови.

IV тип – связан с резистентностью почечных канальцев к действию альдостерона. Различают первичный и вторичный. При первичном – метаболический ацидоз с гиперкалиемией, рахитические деформации скелета. Экскреция титруемых кислот нормальная, экскреция аммония снижена. Нефрокальциноз отсутствует. Реакция мочи менее 5,5.

При вторичном почечном канальцевом метаболическом ацидозе IV типа, обусловленном дефицитом минералокортикоидов или резистентностью рецепторов к альдостерону, метаболический ацидоз с гиперкалиемией. Клинически – значительно выражена задержка роста. Лабораторно – повышен уровень альдостерона, ренина и калия в плазме крови, нормальный уровень кортизола в крови.

Диагностика ПКА.

На уровне детских поликлиник:

- сбор семейного анамнеза, составление родословной и ее анализ;
- оценка параметров физического развития;
- характеристика костных деформаций (преимущественно вальгусный тип);
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- УЗИ почек;
- консультация ортопеда.

Стационар:

- показатели КОС крови (приложение 4);

- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, инограмма);
- инограмма мочи;
- ацидоаммониогенез;
- рентгенография почек (обзорная и ЭУ);
- проба Зимницкого;
- суточная экскреция оксалатов;
- рентгенография костей;
- консультация отоларинголога;
- консультация окулиста;
- консультация генетика;

Лечение. Основная цель лечения – коррекция метаболического ацидоза. При выраженном ацидозе – коррекция в условиях стационара. Диета растительного происхождения (картофельная), ограничение белков животного происхождения, фруктовые соки.

2. Коррекция метаболического ацидоза путем введения растворов натрия бикарбоната. Надо помнить, что быстрая коррекция может быть опасной из-за компенсаторного дыхательного алкалоза, поэтому выведение из метаболического ацидоза должно проводиться поэтапно: в первые 12 часов рекомендуется устранить ацидоз лишь частично (примерно на 1/3), оставшийся дефицит – в течение следующих 6 часов. Суточное количество вводимого бикарбоната можно вычислить по формуле: HCO_3^- (в ммоль) = ВЕ (дефицит бикарбоната крови) \times 1/3 массы тела (в кг).

При ПКА (II типа) потребность в дозах бикарбоната натрия значительно выше, чем при ПКА I типа.

В последние годы для коррекции метаболического ацидоза используют димефосфон в виде 15% раствора из расчета 30 мг/кг в сутки или 1 мл 15% раствора на 5 кг массы.

Для уменьшения ацидоза показана цитратная смесь (140 г лимонной кислоты, 90 г кристаллической соли цитрата натрия на 1 л воды) по 15-25 мл 3 раза в день.

3. Препараты калия: при I типе ПКА – 2 ммоль/кг/сут., при II типе – 4-10 ммоль/кг/сут. под контролем уровня К в сыворотке крови (уровень калия 4-5 ммоль/л).

4. Препараты кальция при наличии гипокальциемии.

5. При остеопорозе и остеомаляции (деформация костной системы) витамин Д или его метаболиты:

- Начальные суточные дозы витамина Д 10000-20000МЕ. Максимальные – 30000-60000 МЕ.

- Оксидевит 0,5-2 мкг/сутки.

Витамин Д и его метаболиты назначаются до стабилизации биохимических показателей и рентгенологических данных под контролем почечной экскреции кальция, экскреции оксалатов и УЗИ почек.

6. При нефролитиазе (оксалатно-кальциевом):

- окись магния по 0,2-0,25 г в сутки курсами по 3-4 недели в течение длительного времени до 5 лет. Широкое применение нашли препараты «Блемарен», содержащий буферные смеси лимонной кислоты, цитрата натрия и калия; «Магурлит», содержащий, кроме того, цитрат магния и пиридоксин, по 1 ч.л. 3 р/день на фоне обильного питья. При применении цитратных смесей дозу гидрокарбоната уменьшают

- канефрон в возрастной дозе в течение длительного времени

Осложнения: нефролитиаз, нефрокальциноз, пиелонефрит, ХПН.

Прогноз. При ПКА ухудшается при присоединении нефрокальциноза, уролитиаза, пиелонефрита, ХПН.

Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони.

Это наиболее тяжелая форма РПЗ, обусловленная нарушением транспорта глюкозы, аминокислот, неорганических фосфатов и бикарбонатов. Нарушение канальцевого транспорта указанных веществ связывают с дефицитом ферментов, ответственных за транспорт аминокислот, неорганических фосфатов, глюкозы, реабсорбцию бикарбонатов, а также с дисплазией нефронов.

Синонимы: глюкоаминофосфатдиабет, Дебре- де Тони-Фанкони синдром, почечный канальцевый синдром Фанкони и др.

Распространенность. Частота заболевания составляет 1 – 350.000 новорожденных (П.В. Новиков, 2006).

Семейный анамнез. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако экспрессивность мутантного гена в гомозиготном состоянии значительно варьирует.

Патогенез. Высказывается предположение, что в основе заболевания лежит либо ферментативный дефект, либо аномалии транспорта белков почечных канальцев, а также генетически детерминированные аномалии проксимальных канальцев.

Морфологическая картина биоптата почек: изменения проксимальных канальцев в виде уплощения эпителия, истончения и удлинения проксимального сегмента по типу «лебединой шеи», расширение в области петли Генле и собирательных трубок; гиперплазия и гипертрофия юкстагломерулярного аппарата. В интерстиции лимфогистиоцитарная инфильтрация и, нередко, фиброз. Клубочки до развития ХПН интактны.

Классификация.

1. Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони (первичная наследственная тубулопатия).
2. Синдром де Тони-Дебре-Фанкони, встречающийся при многих врожденных и приобретенных заболеваниях у детей.

В зависимости от степени генетического дефекта глюкозаминофосфат диабет может быть полным или неполным.

Для неполного синдрома характерно нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах лишь отдельных компонентов почечного фильтрата (фосфатов, аминокислот или глюкозы).

Диагностические критерии.

Опорные:

- глюкозурия;
- генерализованная гипераминоацидурия;
- гиперфосфатурия;
- гипофосфатемический рахит с гипокальциемией или нормокальциемией;
- проксимальный канальцевый метаболический ацидоз с гипокалиемией;
- полиурия;
- полидипсия.

Факультативные:

- раздражительность;
- рвота;
- анорексия;
- мышечные боли.

Клинические варианты:

Различают 2 варианта:

- болезнь де Тони-Дебре-Фанкони – как первичная идиопатическая форма и
- синдром де Тони-Дебре-Фанкони (как вторичная форма), встречаемый при метаболических нарушениях (цистинозе, гликогенозе, галактоземии, фруктоземии и др.), при отравлении солями тяжелых металлов и др. Тогда наряду с клиническими проявлениями глюкоаминофосфатдиабета регистрируются симптомы основного заболевания. Особой тяжестью

отмечается синдром при цистинозе, при котором патологический процесс обусловлен накоплением кристаллов цистина в клетках различных органов, в том числе и почках. Отмечается задержка физического развития, светобоязнь, рахитоподобные изменения скелета и стойкие нарушения функции почек.

Для болезни де Тони-Дебре-Фанкони характерны глюкозурия, фосфатурия, гипофосфатемия и аминокацидурия. Но может встречаться в виде неполного синдрома, когда отсутствует один из этих симптомов.

Основные клинические проявления появляются на первом году жизни, чаще во втором полугодии: жажда, полиурия, рвота, иногда запоры и длительный субфебрилитет. На втором году жизни отмечается резкое отставание физического развития, костные деформации (вальгусные или варусные) нижних конечностей и других отделов скелета. Выраженная гипотония мышц, гипорефлексия, снижение АД развиваются на 2 году жизни.

Полидипсия, подъемы температуры тела без видимых причин, возможно результат дегидратации. Потери калия с мочой приводят к развитию гипокалиемии с соответствующей клиникой (мышечная гипотония, гипорефлексия, понижение АД, изменения на ЭКГ). С метаболическим ацидозом, обусловленным нарушением реабсорбции бикарбонатов и калия, связаны признаки интоксикации: вялость, раздражительность, бледность кожных покровов.

Рахитоподобная остеопатия – следствие сочетанного действия метаболического ацидоза, гипофосфатемии и дефицита кальция.

Резистентность к витамину Д, по-видимому, обусловлена нарушением превращения его в активные формы в условиях метаболического ацидоза.

Лабораторные показатели:

- гипокальциемия (ниже 2-2,1 ммоль/л);
- гипофосфатемия (менее 0,9 ммоль/л);
- повышение активности щелочной фосфатазы;
- метаболический ацидоз (ВЕ = - 10-12 ммоль/л);
- глюкозурия;
- генерализованная гипераминоацидурия (до 2-2,5 г/сут.);
- нарушение аммоноацидогенеза – снижение титруемой кислотности;
- рН мочи (выше 6,0);
- протеинурия тубулярного типа;

Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони может протекать в виде 2-х вариантов:

- выраженная задержка физического развития (дефицит длины тела более 20%), тяжелое течение, выраженные деформации костей нередко с переломами, гипокальциемия;
- умеренная задержка физического развития (дефицит длины тела менее 13%), легкое течение, умеренные костные деформации, нормальный уровень кальция в сыворотке крови.

2. Синдром де Тони-Дебре-Фанкони – (вторичная тубулопатия).

Течение синдрома зависит от характера основного заболевания. Чаще всего синдром ТДФ бывает при цистинозе, болезни Вильсона-Коновалова,

несовершенном остеогенезе. Вторичные формы синдрома де Тони-Дебре-Фанкони представлены в таблице (приложение 5).

Диагностика.

В условиях поликлиники:

- сбор генеалогических данных;
- сбор и анализ клинических данных (симптомы полиурии, рвота, немотивированные подъемы температуры, переломы трубчатых костей, не соответствующие тяжести травмы);
- клинический анализ мочи (протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, глюкозурия);
- проба Сулковича;
- биохимический анализ крови (Са, Р, К, Na, Cl);
- УЗИ почек;
- рентгенография трубчатых костей верхних и нижних конечностей;
- общий анализ крови;
- уровень глюкозы в крови;
- консультация ортопеда.

В условиях стационара:

- биохимический анализ крови (мочевины, креатинина, белка, Са, Р, К, Na, Cl, активность щелочной фосфатазы);
- определение КОС;
- проба Зимницкого;

- ионограмма мочи;
- суточная экскреция глюкозы;
- определение 25(ОН)Д₃ и 1,25(ОН)Д₃ в крови;
- определение СКФ;
- определение ПТГ в сыворотке крови;
- рентгенография трубчатых костей верхних и нижних конечностей;
- исследование минеральной плотности костной ткани (остеоденситометрия);
- УЗИ почек;
- ЭУ;
- консультация генетика.

Дифференциальный диагноз (приложение 1).

Лечение. Основными в лечении болезни ТДФ являются:

- диетотерапия;
- коррекция электролитов и КОС;
- назначение витамина Д и его метаболитов.

1. Диета предусматривает:

- ограничение продуктов, содержащих ацидогенные аминокислоты (яйца, творог);
- введение продуктов, богатых фосфатами;
- включение пищевых продуктов, оказывающих ощелачивающее действие (молоко, молочные продукты, фруктовые соки), богатых калием (чернослив, курага, изюм).

- Лучше всего это картофельная или капустная диета;
- Нельзя ограничивать потребление жидкости.

2. Для коррекции электролитов и КОС показано:

- при выраженном ацидозе введение щелочных растворов (бикарбоната натрия, цитратных смесей) см. раздел ПКА;
- при дефиците калия – панангин или аспаркам в возрастных дозировках; при выраженной гипокалиемии противопоказано парентеральное введение глюкозы (более 10% р-ра) особенно в условиях ацидоза.

3. Для ликвидации нарушений фосфорно-кальциевого обмена применяется витамин Д и его метаболиты под постоянным контролем за уровнем кальция в моче и крови.

Начальная доза витамина Д – 10000-15000 МЕ в сутки. Повышение дозы каждые две недели по 10000-15000 МЕ под контролем до нормализации показателей Са и Р в крови и моче. Максимальная доза – 75000-100000 МЕ в сутки.

Из метаболитов витамина Д рекомендуется: оксидевит в дозе 0,5-1,5 мкг в сутки, кальцитриол, альфакальцидол 0,5-1 мкг в сутки, препараты кальция (глюконат кальция 1,5-2,0 в сутки), препараты фосфора (фитин 0,5-1,0 в сутки), остеогенон 1 таб. 3 раза в день (приложение 5).

Лечение проводится под постоянным контролем (каждые 10-14 дней) за уровнями кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы, калия, КОС крови.

4. Витамины А, Е, С, группы В в возрастных дозах.

Лечение болезни ТДФ должно проводиться повторными курсами, так как при отмене препаратов часто наступают рецидивы.

При нормализации биохимических показателей, уменьшении активности процесса в костной ткани показаны массаж и соляно-хвойные ванны (20-30 процедур).

Для борьбы с остеопорозом и остеомалацией некоторые авторы предлагают применять препараты витамина Д в сочетании с анаболическими гормонами (метиландростенолон 0,1-0,3 мг/кг/сут.).

Хирургическая коррекция показана при выраженных костных деформациях нижних конечностей, затрудняющих передвижение больных, в период стойкой клинико-лабораторной ремиссии в течение 1,5-2 лет.

Осложнения: пиелонефрит, интерстициальный нефрит, ХПН.

Прогноз. Прогноз определяется наличием осложнений. При прогрессировании ХПН – почечная заместительная терапия с последующей трансплантацией почки.

Витамин Д-зависимый рахит (ВДЗР).

ВДЗР еще известен как псевдовитамин Д-дефицитный рахит.

В основе ВДЗР лежит нарушение превращения 25 оксивитамина Д₃ в 1,25 диоксивитамин Д₃ или нарушение чувствительности рецепторов к 1,25 (ОН)₂Д₃. Клинически это заболевание сходно с рахитом, но резистентно к профилактическим и лечебным дозам витамина Д.

Заболевание чаще встречается у детей от родственных браков, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Диагностические критерии ВДЗР:

Клинические проявления:

- раннее развитие заболевания (в первые месяцы жизни) и его прогрессирующий характер;
- рахитические деформации скелета (нижних конечностей грудной клетки, верхних конечностей);
- мышечная гипотония;
- семейный характер заболевания.

Лабораторные показатели:

- гипокальциемия (ниже 2,0 ммоль/л);
- повышение активности щелочной фосфатазы;
- повышенная экскреция фосфатов с мочой. Объективным показателем является клиренс фосфатов (в норме 0,1-0,25 мл/мин);
- гипераминоацидурия.

Клинические варианты.

1. Витамин Д-зависимый рахит I типа. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Схематически патогенез данного типа можно представить в следующем порядке:

дефицит 1 α гидроксилазы почек → недостаточный синтез 1,25 (ОН)Д₃ → нарушение всасывания кальция в кишечнике → вторичный

гиперпаратиреоз → нарушение фосфорно-кальциевого обмена → развитие рахитоподобных изменений скелета.

По данным П.В. Новикова (2006 г.), в основе этого варианта лежит нарушение всасывания кальция в кишечнике.

Клиника характеризуется полиморфизмом.

Чаще первые проявления заболевания отмечаются в первые 3-5 мес. жизни ребенка (ранняя манифестация) в виде: потливости, нарушения сна, вздрагивания. Затем присоединяются деформации костей нижних конечностей (чаще саблевидного или варусного типа), грудной клетки, черепа, рахитических «четок», «браслеток». Развивается мышечная гипотония. Могут быть судороги, обусловленные гипокальциемией и провоцируемые гипертермией. Изменения носят прогрессирующий характер и к концу года жизни больные имеют полный симптомокомплекс ВДЗР.

Но заболевание может проявляться и гораздо позже в 5-6 летнем возрасте. Первыми признаками болезни в этом возрасте являются нарушение походки, боль в ногах, деформации нижних конечностей. В крови – гипокальциемия, повышенная активность щелочной фосфатазы. При рентгенологическом обследовании костей отмечаются деформации, остеопороз различной степени выраженности, нарушения структуры костной ткани.

2. Витамин Д-зависимый рахит II типа. В основе этого типа ВДЗР лежит нечувствительность рецепторов-мишеней к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, в то время как синтез этого метаболита не нарушен. Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови нормальный,

показатели $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ также нормальны или чуть повышены, что позволяет дифференцировать этот тип ВДЗР от I типа.

Второй тип ВДЗР может протекать с алопецией и без нее. Вариант II типа ВДЗР с алопецией (субтип ВДЗР II А) связывают с дефектом самого рецептора витамина Д, снижается чувствительность рецепторов волосяных луковиц к метаболитам витамина Д, что и приводит к развитию алопеции. Эта форма заболевания известна как синдром рахито-алопеции.

Субтип ВДЗР II В обусловлен нарушением взаимодействия гормонально-рецепторного комплекса (рецептор + $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) с ядром клетки. Этот вариант протекает без алопеции.

Клинически для ВДЗР II типа характерны симптомы I типа, но в отличие от последнего к рахитическим изменениям часто присоединяется тотальное облысение, которое наступает в возрасте 14-16 мес. жизни.

Для обоих типов ВДЗР свойственны следующие лабораторные данные:

- низкий уровень общего Са сыворотки крови (1,7-2,0 ммоль/л);
- нормальный или слегка сниженный уровень неорганических фосфатов сыворотки крови (0,8-1,0 ммоль/л);
- повышенная активность щелочной фосфатазы крови;
- повышенные уровни ПТГ в сыворотке крови;
- сниженная экскреция Са с мочой (0,3-0,6 ммоль/сут. при норме 1,5-4,0 ммоль/сут.);

- генерализованная гипераминоацидурия (суточная экскреция с мочой может достигать 1-1,5 г).

Диагностика ВДЗР.

Поликлиника:

- сбор и анализ генеалогических данных;
- биохимический анализ крови (Са, Р, активность щелочной фосфатазы);
- проба Сулковича;
- рентгенограмма трубчатых костей нижних конечностей;
- консультация ортопеда.

Подлежат такому обследованию дети, имеющие:

- выраженные и прогрессирующие рахитические изменения скелета при отсутствии лечебного эффекта от профилактических и лечебных доз витамина Д;
- судорожный синдром неясного генеза в сочетании с деформациями скелета у детей раннего возраста.

Стационар:

- определение ионизированного кальция в сыворотке крови;
- определение КОС;
- определение уровня ПТГ в крови;
- ионограмма мочи и крови;
- определение уровня аминокислот в крови;
- определение почечной экскреции аминокислот;

- определение клиренса эндогенного креатинина;
- определение уровня 25(ОН)Д₃ и 1,25(ОН)₂Д₃ в крови (приложение 7);
- консультация генетика;

Дифференциальная диагностика (приложение 1).

В пользу ВДЗР основными аргументами являются:

- отягощенная наследственность (в 30% случаев родители имеют кровное родство);
- прогрессирующий характер костных деформаций;
- гипокальциемия;
- нормальное содержание 25(ОН)Д₃ для I и II типов;
- уровень 1,25(ОН)₂Д₃ для I типа сниженный, для II и III типов – нормальный.

Лечебно-диагностическим тестом может быть отсутствие положительного эффекта на получение витамина Д в дозе 4000-5000 МЕ в течение 4-6 недель.

Лечение. Основным в лечении ВДЗР является назначение активных форм витамина Д. При ВДЗР I типа назначается оксидевит – аналог 1,25(ОН)₂Д₃ в дозе 0,5-3 мкг/сут., кальцитриол в дозе 0,5 мкг 2 раза в день. Для ВДЗР II типа оксидевит назначается в дозе 2-10 мкг в сутки.

При отсутствии активных метаболитов витамина Д можно назначить витамин Д в дозе 10000-15000 с последующим увеличением до 40000-60000 МЕ в сутки.

Назначение активных метаболитов витамина Д требует постоянного контроля. Определение уровня Са, фосфора в крови и моче 1 раз в 10-14 дней. Повышение уровня Са в крови более 2,8 ммоль/л или его экскреции более 4 ммоль/л – показания для немедленной отмены препарата в связи с развитием гипервитаминоза Д.

Повторное назначение витамина Д или его метаболитов через 7-10 дней после отмены в половинной дозировке (от первоначальной) под тщательным лабораторным контролем.

В комплекс лечения рекомендуется включать препараты Са (глюконат кальция 1,5-2 г), фосфора, цитратные смеси, витамин А,С,Е курсами по 3-5 мес.

Обычно ремиссия наступает через 4-6 недель после начала комплексной терапии. После отмены препарата может наступить рецидив (чаще через 3-6 мес.), поэтому лечение должно проводиться непрерывно в течение нескольких лет.

Хирургическое лечение только по показаниям и не ранее чем через 1,5-2 года стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Дифференциальная диагностика рентгенологических признаков РПЗ.

Рентгенологический метод исследования является одним из ведущих методов диагностики РПЗ.

Для оценки костных изменений при РПЗ выполняются следующие рентгеновские снимки:

1. Рентгенограммы костей кистей с захватом предплечий в прямой проекции.
2. Костей голеней с захватом суставов в прямой проекции с укладкой «носки внутрь».

При необходимости план обследования может дополняться:

1. рентгенограммами тазобедренных суставов, бедренных костей.
2. рентгенограммами шейного отдела позвоночника в боковой проекции с захватом основания черепа;
3. обзорными снимками брюшной полости;
4. другими рентгенологическими исследованиями.

Контрольные рентгенограммы проводятся по клиническим показаниям через 6-8 месяцев.

Наиболее характерными рентгенологическими признаками поражения костной системы при РПЗ являются:

- разнообразные деформации костей;
- системный остеопороз;
- изменение энхондрального окостенения;
- нарушение костного возраста;
- наличие зон перестройки;
- патологические переломы;

- остеофиты;
- изменение позвоночника, особенно в шейном отделе;
- поражение других систем и органов (мочевыводящие пути, эндокринная система, сердечно-сосудистая, желудочно-кишечный тракт и др.). Эти изменения являются вторичными, обусловленными метаболическими расстройствами.

Для ВДРР или ФД наиболее типичны варусные, кордантные деформации костей ног и системный остеопороз. Энхондральные изменения (разрыхление зоны предварительного обызвествления) умеренно выражены, костный возраст в большинстве случаев соответствует паспортному.

При почечном канальцевом ацидозе характерными признаками являются вальгусные деформации трубчатых костей. Выраженный остеопороз с истончением коркового слоя. Значительное нарушение энхондрального окостенения. Значительное отставание костного возраста от паспортного. Течение заболевания более тяжелое. Нефрокальциноз.

Тяжелые деформации скелета с преобладанием смешанных, дискордантных, вальгусных нарушений с резким отставанием физического развития, укорочением трубчатых костей характерны для болезни де Тони-Дебре-Фанкони. Выражен системный остеопороз с истончением коркового слоя, с потерей костной архитектоники и структуры костей. Резкое изменение энхондрального окостенения с отсутствием зоны предварительного обызвествления. Значительное отставание костного возраста.

При ВДЗР деформации костей имеют варусный тип. Системный остеопороз. Не резко выражены энхондральные изменения. Костный возраст в большинстве случаев соответствует паспортному.

Правильная интерпретация рентгенограмм помогает в диагностике РПЗ.

Литература:

1. Игнатова, М.С. Детская нефрология / М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев. - Л.: Медицина, 1989. – С. 257-272.
2. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей: руководство для врачей / Н.А. Коровина [и др.]; М., 2005. - 70 с.
3. Новиков, П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика / П.В. Новиков. – Москва: «Триада-Х», 2006. - 336 с.
4. Савенкова, Н.Д. Тубулопатии в практике педиатра: руководство для врачей / Н.Д. Савенкова, А.В. Папаян, Ж.Г. Левиашвили. - С.-Петербург, 2006. - 140 с.
5. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Нефрология / под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. - М.: Медпрактика-М, 2003.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Дифференциальная диагностика рахита и рахитоподобных заболеваний.

Заболевание	ВДР	ВДЗР	Фосфат-диабет	Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони	ПКА	
					I тип	II тип
Тип наследования	Не установлен	Аутосомно-рецессивный	Доминантный Х-сцепленный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	
Этиопатогенез	Экзокринная недостаточность витамина Д	Недостаток 1- α -гидроксилазы в почках	Снижение абсорбции Са в кишечнике, реабсорбции Са и Р в проксимальных канальцах	Нарушение реабсорбции ряда веществ в проксимальных канальцах	Снижение секреции Н ⁺ в дистальных канальцах	Снижение реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах
Сроки	1,5-3 мес.	5-6мес.	1 г. 3 мес. – 1 г.	2 г. 6 мес. – 3 г.	2 г. 6 мес. – 3 г.	5-6 мес.

манифестации			6 мес.			
Первые клинические проявления	Изменения со стороны ЦНС (раздражительность, плаксивость, потливость, нарушения сна), снижение аппетита, мышечная гипотония	Мышечная гипотония, нарушения сна, раздражительность, плаксивость	Выраженная О-образная деформация ног с началом ходьбы, «рахитические браслеты» на кистях, мышечная гипотония ног	Беспричинные подъемы температуры, полиурия, полидипсия, мышечные боли	Полиурия, полидипсия, признаки поражения ЦНС (раздражительность, плаксивость), резкая мышечная гипотония, мышечные боли	
Специфические признаки	Костные изменения:	Костные изменения,	Отставание в росте при нормальной	Отставание в росте и массе,	Отставание в росте, гипотрофия, вальгусная деформация нижних	

	<p>краниотабес, лобные и теменные бугры, «рахитические четки и браслеты», иногда деформация ног</p>	<p>сходные с ВДР</p>	<p>массе тела («коренастые дети»), прогрессирующая варусная деформация ног</p>	<p>прогрессирующи е множественные деформации костной системы, увеличение печени, склонность к запорам, снижение резистентности к инфекциям</p>	<p>конечностей, полиурия, полидипсия. Мышечная гипотония до адинамии, склонность к запорам, увеличение печени. Часто МКБ, инфекции ОМС.</p>
--	---	--------------------------	--	--	---

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

**Суточная потребность в кальции и фосфоре (в мг) по данным
института питания РАМН**

Возраст	Кальций	Фосфор
до 3 мес.	400	300
4-6 мес.	500	400
7-12 мес.	600	500
1-3 г	800	800
4-6 лет	900	1350
6 лет	1000	1500
Школьники		
7-10 лет	1100	1650
11-13 лет	1200	1800
14-17 лет	1200	1800

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Основные признаки почечного тубулярного ацидоза I и II типа.

Признаки	Тип I, дистальный, синдром Баттлера- Олбрайта	Тип II, проксимальный

Ацидификация мочи	Нарушена всегда, Рн мочи не бывает ниже 6,8.	Не нарушена, Рн мочи бывает ниже 6,5.
Экскреция Н ⁺ (титруемая кислотность, аммоний).	Всегда нарушена (резко снижена).	Не нарушена, адекватна пищевому режиму.
Почечный порог реабсорбции бикарбонатов	Нормален (23 ммоль/л)	Резко снижен (19-20 ммоль/л).
Экскреция бикарбонатов с мочой	Нормальна, 0-1-2% профильтровавшегося количества	Резко повышена, около 10% профильтровавшегося количества.
T_m бикарбонатов	Всегда нормальный	Низкий или нормальный.
Наследственность	Имеет наследственный генез, тип передачи доминантный, сцепленный с X-хромосомой.	Возникает спорадически, болеют исключительно мальчики раннего возраста.

Терапия	Корректирующая доза бикарбонатов определяется в зависимости от пищевого введения H^+ (2-3 ммоль бикарбонатов в день).	Необходимо введение высоких доз бикарбонатов (5-10 ммоль на 1 кг массы тела в день и более).
Осложнения	Нефролитиаз, нефрокальциноз, кальциурия, остеомалация, интерстициальный нефрит, уремия.	Могут отсутствовать, за исключением задержки роста и умеренной кальциурии.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Показатели КОС крови:

pH крови – показатель концентрации водородных ионов в крови, параметры $pH=7,35-7,45$ свидетельствуют о компенсации.

P_{CO_2} – парциальное давление углекислого газа, в норме $P_{CO_2} = 35-45$ мм.рт.ст.; $P_{CO_2} < 35$ мм.рт.ст. свидетельствует о респираторном алкалозе, $P_{CO_2} > 45$ мм.рт.ст. свидетельствует о респираторном ацидозе;

BE – показатель сдвига буферных оснований в сторону избытка или дефицита, свидетельствующий о метаболических сдвигах, $N=BE \pm 2,3$ до $\pm 3,0$

ммоль/л; ВЕ более + 2,3 ммоль/л свидетельствуют о метаболическом алкалозе, значения ВЕ менее -2,3 ммоль/л свидетельствуют о метаболическом ацидозе.

НСО₃ – бикарбонатный анион крови, в норме=24 ммоль/л.

SB – стандартный бикарбонат, отражает содержание бикарбоната в стандартных условиях.

AB – актуальный (истинный) бикарбонат крови у пациента, показатели стандартного и актуального бикарбонатов при сдвигах КОС различны.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Вторичные формы синдрома де Тони-Дебре-Фанкони

1. Наследственного генеза:

- дефекты метаболизма углеводов (галактоземия, непереносимость фруктозы, гликогеноз 1-го типа);
- нарушение обмена аминокислот (тирозинемия, цистиноз);
- несовершенный остеогенез;
- болезнь Вильсона-Коновалова;
- болезни крови (серповидно-клеточная анемия, сфероцитоз, талассемия);
- болезни почек (врожденный нефротический синдром, почечный тубулярный ацидоз).

2. Приобретенные:

- отравления (тяжелые металлы – кадмий, свинец, ртуть, уран, висмут);

- отравления химическими веществами и лекарственными средствами (салицилаты, тетрациклин, нитробензол, лизол, метил-3-хромосмон, малеиновая кислота);
- выраженный дефицит минеральных веществ, витаминов, белков (калия, кальциферола, аскорбиновой кислоты, цианкобаламина, белковое голодание);
- эндокринопатии (вторичный гиперпаратиреоз);
- патология почек (острый некроз почечных канальцев);
- ожоги тяжелой степени;
- болезни крови (множественная миелома);
- реакции «трансплантат против хозяина».

3. Идиопатические

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Активные метаболиты витамина Д.

НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА	АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО	ФОРМА ВЫПУСКА
ОКСИДЕВИТ	1- α -оксивитамин Д ₃	Капсулы 0,001; 0,0005; 0,00025 мг
АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ ЭТАЛЬФА	1- α -оксивитамин Д ₃	Капсулы 0,25 мкг

КАЛЬЦИТРИОЛ	1,25 дигидровитамин Д ₃	Капсулы 0,25; 0,5 мкг
А.Т. 10 (ДИГИДРОТАХИСТЕРОЛ)	1- α,25 (ОН) ₂ ДГТ ₂	Раствор в 1 мл (30 капель)=1,0 мг

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

Нормативы метаболитов витамина Д в сыворотке крови.

1. Содержание 25 (ОН)Д₃ в сыворотке крови:

- в зимнее время года – 35-105 нмоль/л (14-42 нг/мл)
- в летнее время – 37-2000 нмоль/л (15-80 нг/мл).

Коэффициент перерасчета 25 (ОН)Д₃ сыворотки крови: концентрация в нмоль/л x 0,4 = нг/мл или нг/мл x 2,496 = нмоль/л

2. Содержание 1,25 (ОН)₂Д₃ в сыворотке крови: 86-144 пмоль/л = 15-60 пг/мл).

Коэффициент перерасчета.

Концентрация в нмоль/л x 0,417 = пг/мл; пг/мл x 2,4 = пмоль/л

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

ПРЕПАРАТ	ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО	ФОРМА ВЫПУСКА И ДОЗИРОВКА
Вигантол (масляный)	Холекальциферол	Масляный раствор в 1 капле 500 МЕ
Аквдетрим (водный)	Холекальциферол	Водный раствор 1 капля

раствор)		500 МЕ
Д ₃ (BON)	Холекальциферол	Ампулы для внутримышечного введения 200000 МЕ в ампуле
Д ₂ (масляный)	Эргокальциферол	Масляный раствор 0,0625% (1 капля 700 МЕ) 0,125% (1 капля 1400 МЕ)

Учебное издание

Станкевич Зинаида Антоновна, Александр Васильевич Сукало, Елена Семёновна Зайцева

РАХИТОПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Ответственная за выпуск Е.С. Зайцева

Редактор

Компьютерная верстка