

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
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 2010

УДК 616.391–053.2 (075.8)
ББК 57.33 я 73
С 76

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

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Т. Н. Войтович; канд. мед. наук, доц.
В. И. Твардовский

Станкевич, З. А.

С 76 Рахитоподобные заболевания у детей : учеб.-метод. пособие / З. А. Станкевич, А. В. Сукало, Е. С. Зайцева. – Минск : БГМУ, 2010. – 32 с.

ISBN 978–985–528–117–8.

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 6-го курса педиатрического факультета, врачей-интернов.

УДК 616.391–053.2 (075.8)
ББК 57.33 я 73

ISBN 978–985–528–117–8

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2010

Список сокращений

ВДДР — витамин Д-дефицитный рахит

ВДЗР — витамин Д-зависимый рахит

КОС — кислотно-основное состояние

ПКА — почечный канальцевый ацидоз

ПТГ — паратгормон

РПЗ — рахитоподобные заболевания

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТДФ — де Тони–Дебре–Фанкони

ФД — фосфат-диабет

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ЭУ — экскреторная урограмма

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 тяжелой инвалидности, 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 почечной недостаточности.

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

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

Точный диагноз, ранняя и своевременная верификация патологии и адекватное лечение дают возможность оказать эффективную помощь детям, а семье — выбрать определенную тактику деторождения.

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

Классификация РПЗ

РПЗ — это 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 (ФД);
- почечный кальцевый ацидоз (ПКА);
- болезнь де Тони–Дебре–Фанкони;
- витамин Д-зависимый рахит (ВДЗР).

Выраженные прогрессирующие деформации скелета, резистентность к лечебным дозам витамина Д и нарушенное физическое состояние ребенка — основные признаки РПЗ.

Фосфат-Диабет

Определение. ФД — гетерогенная группа наследственно обусловленных заболеваний, проявляющихся нарушением фосфорно-кальциевого обмена и рахитоподобными изменениями, резистентными к лечебным дозам витамина Д.

Синонимы названия ФД — гипофосфатемический, почечный рахит, синдром Олбрайта–Батлера–Блюмберга, витамин Д-резистентный гипофосфатемический рахит.

Распространенность. Частота составляет примерно 1:20 000 детского населения.

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

Патогенез. По данным П. В. Новикова (2006), обусловлен:

- первичным нарушением реабсорбции фосфатов в почечных канальцах (первичная тубулопатия), 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) обуславливает 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.

Основные:

- начало заболевания в 1–2 года жизни ребенка;
- выраженные прогрессирующие деформации скелета (особенно нижних конечностей) по варусному типу;
- резистентность к действию обычных лечебных доз витамина Д;
- гипофосфатемия (менее 0,6 ммоль/л);
- гиперфосфатурия (более 20 ммоль/л);
- нормальный уровень кальция в сыворотке крови;
- умеренно повышенная активность щелочной фосфатазы;

- нормальный уровень ПТГ и $1,25(\text{ОН})_2\text{Д}_3$;
- грубые бокаловидные деформации метафизов, искривление и утолщение длинных трубчатых костей за счет одностороннего (медиального) увеличения кортикального слоя периоста.

Факультативные:

- боль в конечностях;
- слабость, быстрая утомляемость.

Клинические варианты.

1-й вариант — ФД, обусловленный доминантным геном, сцепленным с X-хромосомой. Более выражен у мальчиков. У девочек, если они гетерозиготны по мутантному гену, заболевание может проявляться только гипофосфатемией. Матерью ФД может передаваться как сыновьям, так и дочерям, а отцом заболевание сыновьям не передается.

Для этого варианта характерно:

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

2-й вариант — аутосомно-доминантное гипофосфатемическое поражение костей, характеризующееся:

- началом заболевания в 12–24 мес. 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;
- одинаковым проявлением болезни у мальчиков и девочек.

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

3-й вариант — наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией. Это аутосомно-рецессивный тип тубулопатии, для которого характерно:

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

Родители больных детей нередко состоят в кровном родстве.

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

1-й тип: ранняя манифестация заболевания (в первый год жизни ребенка), незначительная степень костных деформаций, хорошая реакция на лечение.

2-й тип: 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 тип: манифестация заболевания 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 нем, отсутствием гиперфосфатурии.

4-й тип: проявление заболевания на втором году жизни, умеренные костные деформации, повышенная чувствительность к витамину Д и склонность к развитию гипервитаминоза Д (жажда, рвота, гиперкальциурия и др.).

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, крови;
- определение уровня кальция и фосфора в крови;
- выявление активности щелочной фосфатазы;
- проба Сулковича;
- рентгенография трубчатых костей верхних и нижних конечностей;
- консультация ортопеда.

На уровне стационара:

- определение уровня кальция общего и ионизированного, фосфора в крови;
- выявление суточной экскреции кальция и фосфора с мочой;
- определение уровня $25(\text{ОН})\text{Д}_3$ и $1,25(\text{ОН})\text{Д}_3$ в крови;
- выявление активности щелочной фосфатазы сыворотки крови;
- определение концентрации ПТГ;
- исследование минеральной плотности костной ткани (остеоденситометрия);
- рентгенография трубчатых костей верхних и нижних конечностей;
- УЗИ почек и ЭУ;
- консультация генетика, ортопеда.

Дифференциальная диагностика. Представлена в прил. 1.

Лечение. Направлено на коррекцию метаболических расстройств, профилактику осложнений и предупреждение инвалидности, должно быть комплексным и длительным.

В активной фазе болезни (высокий уровень щелочной фосфатазы, выраженная гипофосфатемия, остеопороз по данным денситометрии и рентгенографии), при болях в костях и суставах показан постельный режим до двух недель. Диета должна быть богата фосфором (рыба, яйца, сливочное масло и др.).

Медикаментозная терапия.

Обязательно при лечении принимаются внутрь:

1. Неорганические фосфаты в дозе 70–100 мг/кг (по фосфору):
 - фосфатный буфер — смесь Олбрайта ($45 \text{ г } \text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O} + 18 \text{ г } \text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O} + 950 \text{ мл}$ дистиллированной воды) — по 80 мл/сут в 5–6 приемов;
 - остеогенон — по 1 таблетке (кальция 178 мг и фосфора 162 мг) 3 раза в день;
 - центрум — по 1 таблетке (кальция 162 мг, фосфора 125 мг, магния 100 мг) 2 раза в день;
 - кальция глицерофосфат — по 1,5 г/сут в 3 приема.
2. Витамин Д. Начальная доза — 10 000–15 000 МЕ (назначается только при установленном диагнозе фосфат-диабета!). Через 4–6 недель ее можно увеличивать на 10 000–15 000 МЕ при обязательном контроле уровня кальция в крови и моче (1 раз в 10–14 дней). Увеличивать дозу можно до нормализации биохимических показателей (Р, ЩФ, Са) и восстановления структуры костной ткани по рентгенологическим данным.
3. Активные метаболиты витамина Д:
 - альфакальцидол (1- α -гидроксивитамин Д_3) — по 0,5–1,0 мкг/сут при контроле биохимических показателей. Начинать с 0,25 мкг (1 капс.), контролируя 1 раз в неделю уровень кальция и фосфора в крови. Дозу

препарата можно повышать на 0,25–0,5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей;

– оксидевит — по 0,25–3 мкг/сут при строгом контроле уровня кальция и фосфора в крови. При достижении ремиссии перейти на индивидуально подобранную поддерживающую дозу.

Противопоказания к назначению витамина Д и его метаболитов:

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

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

– гидратация физиологическим раствором — 3 мл/1 м² поверхности тела) внутривенно или per os;

– применение дифосфанатов (клондроната, этидроната) — 20 мг/кг в 0,5%-ном растворе натрия хлорида внутривенно в течение более 2 часов 1 раз в день на протяжении 3–7 дней или per os — по 10–20 мг/кг через день;

– кальцитонин (миакальцик) (раствор для инъекций, в 1 мл 50, 100 и 200 МЕ, в упаковке — 14 доз, 1 МЕ соответствует 0,2 мкг препарата).

Препараты кальцитонина ингибируют остеокластическую резорбцию кости и кальцийуретический эффект. Назначаются в дозе 4–10 МЕ/кг массы тела в день внутривенно медленно, подкожно или внутримышечно каждые 12 часов. Действие препарата временное.

С кальцитонином можно сочетать стероиды (преднизолон — 1–2 мг/кг/сут внутрь или 5–10 мг/кг парентерально или другие в соответствующих дозировках):

- 5%-ный раствор токоферола — по 1–2 капли на год жизни;
- витамин А — по 6600 МЕ/сут;
- бета-каротин — по 5–10 кап./сут.

Этот комплекс витаминов назначается на 7–10 дней.

4. Препараты кальция (III вариант болезни): глюконат кальция — по 1,5–2 г/сут. При назначении лечебных доз учитывать потребности детей в зависимости от возраста (прил. 2).

5. Для улучшения всасывания кальция и фосфора в кишечнике рекомендуют длительное (в течение 5–6 мес.) применение концентрированных цитратных смесей (лимонная кислота 24 г, цитрат натрия 48 г и дистиллированная вода 500 мл) по 20–50 мл/сут. Для улучшения процессов минерализации — 2%-ный раствор ксидифона по 10 мг/кг/сут в 3 приема на протяжении 2–3 недель.

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 двух 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 полового созревания прогрессирование деформаций прекращается.

Профилактика.

Первичная — консультация генетика беременных женщин, в семье или у родственников которых имеются или имелись подобные больные, для уточнения риска рождения больного ребенка.

Вторичная — раннее выявление заболевания и коррекция основных биохимических сдвигов, что предупреждает инвалидность.

Почечный канальцевый ацидоз

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 названия ПКА — 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 механизмы развития ПКА связаны, главным образом, с двумя процессами: избыточной потерей бикарбонатов с мочой или недостаточной секрецией водородных ионов в просвет почечных канальцев.

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

ПКА у детей принято классифицировать:

- на первичный (наследственный);
- вторичный (обусловленный рядом заболеваний).

По локализации дефекта ПКА бывает:

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

Диагностические критерии.

Основные:

- 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:

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

Клинические варианты.

ПКА I типа (дистальный, классический). При этом варианте дистальный каналец не способен создавать определенный градиент концентрации водородных ионов между кровью и канальцевой жидкостью, нарушена их секреция в дистальных канальцах и снижено содержание. Резко нарушается аммоний и титруемая кислотность мочи. рН мочи обычно не бывает менее 6,8 независимо от тяжести ацидоза. Особенностью этой формы является то, что в моче 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 ВЕ равен от –10 до 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 ее щелочная реакция 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 ПТГ, развивается вторичный гиперпаратиреоз, что приводит к резорбции костной ткани. В результате этого в кровь поступает кальций, поэтому отмечается нормокальциемия. Развиваются деформации (X-образные искривления нижних конечностей, бочкообразная форма грудной клетки и др.).

I тип ПКА встречается одинаково как у мальчиков, так и у девочек. Чаще впервые проявляется в 2–3 года 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 ним можно отнести:

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

Деформации костной системы развиваются к 2–3 годам.

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

ПКА I типа делят на 3 подтипа:

1. *ПКА с аутосомно-доминантной наследственной передачей.* Клинические проявления (в конце первого года жизни ребенка): рвота (периодически), гипотрофия, запоры, жажда, полиурия, немотивированные повышения 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 двусторонний нефрокальциноз.

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

В клинической картине отмечаются признаки, характерные для ПКА дистального типа, а также нейросенсорная глухота различной степени тяжести (снижение слуха от 100 до 50 дБ), что может быть причиной задержки темпов психомоторного развития.

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

3. *ПКА без глухоты.* Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Клинические проявления те же, что при аутосомно-рецессивном типе с глухотой (гиперхлоремический метаболический ацидоз, двусторонний нефрокальциноз/уролитиаз, щелочная реакция мочи, бикарбонатурия, гиперкальциурия, гипоцитратурия, снижение мочевого экскреции аммония).

ПКА II типа (проксимальный канальцевый ацидоз). В его основе лежит повышенная экскреция бикарбонатов с мочой и нарушение их реабсорбции в проксимальных канальцах, причины которого различны (недостаточность карбоангидразы II-(С); снижение активности в крови карбоангидразы I-(В); дисплазия почек и др.).

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

Клинически это заболевание проявляется в 3–18 мес. с таких симптомов, как:

- полидипсия, полиурия;
- повышение температуры неясного генеза;
- отставание в физическом развитии;
- деформации большеберцовых и бедренных костей;
- метаболический ацидоз (снижение бикарбонатов и pH);
- гиперхлоремия;
- гипокалиемия;
- резкое снижение порога реабсорбции бикарбонатов;
- гипо- или нормокальциемия;

– щелочная реакция мочи за счет повышенной экскреции бикарбонатов с мочой, но может быть кислая и нейтральная.

Эта форма ПКА чаще встречается у мальчиков. Тип наследования может быть аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным. Аутосомно-рецессивный проксимальный ПКА сопровождается глазными аномалиями (глаукомой, катарактой, кератопатией), задержкой умственного развития. Отсутствуют рахитические изменения скелета.

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

Выделяют еще спорадический вариант первичного ПКА II типа.

Клиника (проявляется в грудном возрасте):

- рвота;
- запоры;
- анорексия;
- полиурия;
- повышения температуры тела неясного генеза;
- эпизоды обезвоживания;
- лабораторно-метаболический ацидоз с гипокалиемией;
- снижение pH мочи менее 5,5.

Изменения могут быть обратимыми, возможна спонтанная ремиссия.

Дифференциальная диагностика ПКА I и II типов представлена в прил. 3.

Кроме двух основных типов выделяют еще:

ПКА III типа — 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 равен от $-6,2$ до $-5,8$);
- гипокалиемия;
- снижение содержания бикарбонатов в крови.

ПКА IV типа, связанный с резистентностью почечных канальцев к действию альдостерона. Различают первичный и вторичный.

При первичном, метаболический ацидоз с гиперкалиемией, рахитические деформации скелета, нормальная экскреция титруемых кислот, сниженная экскреция аммония, отсутствие нефрокальциноза, реакция мочи менее 5,5.

При вторичном, обусловленном дефицитом минералокортикоидов или резистентностью рецепторов к альдостерону, — метаболический ацидоз с гиперкалиемией; значительно выраженная задержка роста (клинически); повышенный уровень альдостерона, ренина и калия в плазме крови, нормальный уровень кортизола в крови (лабораторно).

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, мочи;
- УЗИ почек;
- консультация ортопеда.

На уровне стационара:

- определение показателей КОС крови (прил. 4);
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, инограмма);
- инограмма мочи;
- ацидоаммиогенез;
- рентгенография почек (обзорная и ЭУ);
- проба Зимницкого;
- суточная экскреция оксалатов;
- рентгенография костей;
- консультация отоларинголога, окулиста, генетика;

Лечение. Основная цель — коррекция метаболического ацидоза. При выраженном ПКА — в условиях стационара. Необходима растительная (картофельная) диета, предусматривающая ограничение белков животного происхождения, потребление фруктовых соков.

Коррекция метаболического ацидоза осуществляется введением растворов натрия бикарбоната. Надо помнить, что быстрая коррекция может быть опасной из-за компенсаторного дыхательного алкалоза, поэтому устранять метаболический ацидоз нужно поэтапно: в первые 12 часов — лишь частично (примерно на $\frac{1}{3}$), оставшийся дефицит — в течение следующих 6 часов. Суточное количество вводимого бикарбоната можно вычислить по формуле:

$\text{НСО}_3 \text{ (ммоль)} = \text{дефицит бикарбоната крови (ВЕ)} \times \frac{1}{3} \text{ массы тела (кг)}$.

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

В последние годы для коррекции метаболического ацидоза используют 15%-ный раствор димефосфона из расчета 30 мг/кг/сут или 1 мл 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.

Препараты калия: при I типе ПКА — 2 ммоль/кг/сут, при II типе — 4–10 ммоль/кг/сут при контроле уровня К в сыворотке крови (нормальный уровень К — 3,5–5,1 ммоль/л).

При гипокальциемии — препараты кальция.

При остеопорозе и остеомалации (деформации костной системы):

– витамин Д — начальные суточные дозы 10 000–20 000 МЕ, максимальные — 30 000–60 000 МЕ;

– метаболиты витамина Д (оксидевит) — по 0,5–2 мкг/сут.

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

При нефролитиазе (оксалатно-кальциевом):

– окись магния — по 0,2–0,25 г/сут курсами по 3–4 недели в течение длительного времени (до 5 лет). Широко применяется препарат «Блемарен», содержащий буферные смеси лимонной кислоты, цитрата натрия и калия; «Магурлит», включающий, кроме того, цитрат магния и пиридоксин, — по 1 ч. л. 3 раза в день, сопровождая обильным питьем. При применении цитратных смесей дозу гидрокарбоната уменьшают;

– канефрон — в возрастной дозе в течение длительного времени.

Осложнения: нефролитиаз, нефрокальциноз, пиелонефрит, ХПН.

Прогноз. Ухудшается после присоединения нефрокальциноза, уролитиаза, пиелонефрита, ХПН.

Болезнь Де Тони–Дебре–Фанкони

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

Синонимы названия — 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 транспортных 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 «лебединая шея», 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 и неполным.

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

Диагностические критерии.

Основные:

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

Факультативные:

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

Клинические варианты:

– болезнь де Тони–Дебре–Фанкони (первичная идиопатическая форма);

– синдром де Тони–Дебре–Фанкони (вторичная форма), встречаемый при метаболических нарушениях (цистинозе, гликогенозе, галактоземии, фруктоземии и др.), отравлении солями тяжелых металлов и др. Тогда наряду с клиническими проявлениями глюкозаминофосфатдиабета

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 в физическом развитии, светобоязнь, рахитоподобные изменения скелета и стойкие нарушения функции почек.

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони характеризуется глюкозурией, фосфатурией, гипофосфатемией и аминокислотурией. Может встречаться в виде неполного синдрома, когда отсутствует один из этих симптомов.

Основные клинические проявления (на первом году жизни, чаще во втором полугодии): жажда, полиурия, рвота, иногда запоры и длительный субфебрилитет. На втором году жизни отмечается резкое отставание в физическом развитии, костные деформации (вальгусные или варусные) нижних конечностей и других частей скелета, выраженная гипотония мышц, гипорефлексия, снижение АД.

Полидипсия, повышения температуры тела без видимых причин, возможно, результат дегидратации. Потери калия с мочой приводят к развитию гипокалиемии с соответствующей клиникой (мышечная гипотония, гипорефлексия, снижение 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 равен от –10 до 12 ммоль/л);
- глюкозурия;
- генерализованная гипераминоацидурия (до 2–2,5 г/сут);
- нарушение аммониацидогенеза — снижение титруемой кислотности;
- рН мочи выше 6,0;
- протеинурия тубулярного типа.

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони может протекать в двух вариантах, для которых характерно:

1) выраженная задержка в физическом развитии (дефицит длины тела более 20 %), тяжелое течение, выраженные деформации костей нередко с переломами, гипокальциемия;

2) умеренная задержка в физическом развитии (дефицит длины тела менее 13 %), легкое течение, умеренные костные деформации, нормальный уровень кальция в сыворотке крови.

Течение синдрома де Тони–Дебре–Фанкони (вторичной тубулопатии) зависит от характера основного заболевания. Чаще всего он бывает при цистинозе, болезни Вильсона-Коновалова, несовершенном остеогенезе. Вторичные формы синдрома ТДФ представлены в прил. 5.

Диагностика.

На уровне поликлиники:

- получение генеалогических данных;
- сбор и анализ клинических данных (симптомы полиурии, рвота, немотивированные повышения 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;
- определение уровня глюкозы в крови;
- консультация ортопеда.

На уровне стационара:

- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, белок, Са, Р, К, Na, Cl, активность щелочной фосфатазы);
- выявление КОС;
- проба Зимницкого;
- ионограмма мочи;
- суточная экскреция глюкозы;
- определение 25(ОН)Д₃ и 1,25(ОН)Д₃ в крови;
- нахождение 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 представлен в прил. 1.

Лечение. Основными в лечении болезни ТДФ являются:

- 1) диетотерапия;
- 2) коррекция электролитов и КОС;

3) назначение витамина Д и его метаболитов.

1. Диета предусматривает:

- ограничение потребления продуктов, содержащих ацидогенные аминокислоты (яйца, творог);
- включение в рацион продуктов, богатых фосфатами, калием (чернослив, курага, изюм);
- потребление продуктов, оказывающих ощелачивающее действие (молоко, молочные продукты, фруктовые соки);
- неограниченное потребление жидкости.

Лучше всего придерживаться картофельной или капустной диеты.

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 (раствора более 10 %), особенно в условиях ацидоза.

3. Для ликвидации нарушений фосфорно-кальциевого обмена применяется витамин Д и его метаболиты при постоянном контроле уровня кальция в моче и крови.

Начальная доза витамина Д — 10 000–15 000 МЕ/сут. Повышение дозы — каждые две недели на 10 000–15 000 МЕ до нормализации показателей Са и Р в крови и моче. Максимальная доза — 75 000–100 000 МЕ/сут.

Из метаболитов витамина Д рекомендуются: оксидевит в дозе 0,5–1,5 мкг/сут, кальцитриол, альфакальцидол — 0,5–1 мкг/сут, препараты кальция (глюконат кальция — 1,5–2,0 мкг/сут), препараты фосфора (фитин — 0,5–1,0 мкг/сут), остеогенон — 1 таб. 3 раза в день (прил. 6).

Лечение проводится при постоянном контроле (каждые 10–14 дней) уровня кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы, калия, КОС крови.

Дополнительно назначаются 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 остеомаляцией некоторые авторы предлагают применять препараты витамина Д в сочетании с анаболическими гормонами (метиландростенолоном — 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. Определяется наличием осложнений. При прогрессировании ХПН — почечная заместительная терапия с последующей трансплантацией почки.

Витамин Д-зависимый рахит (ВДЗР)

В основе ВДЗР лежит нарушение превращения 25 оксивитамина D_3 в 1,25 диоксивитамин D_3 или нарушение чувствительности рецепторов к $1,25(OH)_2D_3$. Клинически это заболевание сходно с рахитом, но, в отличие от последнего, резистентно к профилактическим и лечебным дозам витамина Д. Синоним названия — псевдовитамин Д-дефицитный рахит.

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

Диагностические критерии.

Клинические:

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

Лабораторные:

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

Клинические варианты.

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 $1,25(OH)D_3$ → 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.

Первые проявления заболевания (ранняя манифестация) чаще отмечаются в 3–5 мес. жизни ребенка в виде потливости, нарушения сна, вздрагивания. Затем присоединяются деформации костей нижних конеч-

ностей (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.

Заболевание может проявляться и гораздо позже — в 5–6 лет. Первые признаки болезни в этом возрасте — 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.

Витамин Д-зависимый рахит II типа. В его основе 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 в норме или чуть повышены, что позволяет дифференцировать этот тип ВДЗР от I типа.

ВДЗР II типа может протекать с алопецией и без нее. ВДЗР с алопецией (субтип ВДЗР II А) связывают с дефектом самого рецептора витамина Д, снижением чувствительности 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 (без алопеции) обусловлен нарушением взаимодействия гормонально-рецепторного комплекса (рецептор + $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) с ядром клетки.

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

Для двух типов ВДЗР характерны следующие лабораторные данные:

- низкий уровень общего Са в сыворотке крови (1,7–2,0 ммоль/л);
- нормальный или слегка сниженный уровень неорганических фосфатов в сыворотке крови (0,8–1,0 ммоль/л);
- повышенная активность щелочной фосфатазы крови;
- повышенный уровень 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 1–5 г).

Диагностика ВДЗР.

На уровне поликлиники:

- сбор и анализ генеалогических данных;
- биохимический анализ крови (Са, Р, активность щелочной фосфатазы);

- проба Сулковича;
- рентгенограмма трубчатых костей нижних конечностей;
- консультация ортопеда.

Такому обследованию подлежат 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 в раннем возрасте.

На уровне стационара:

- определение ионизированного кальция в сыворотке крови;
- выявление КОС;
- определение уровня ПТГ в крови;
- ионограмма мочи и крови;
- определение уровня аминокислот в крови;
- выявление почечной экскреции аминокислот;
- определение клиренса эндогенного креатинина;
- определение уровня 25(ОН)Д₃ и 1,25(ОН)₂Д₃ в крови (прил. 7);
- консультация генетика.

Дифференциальная диагностика (прил. 1).

Для ВДЗР характерно:

- 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 — 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 применение активных форм витамина Д. При ВДЗР I типа назначается оксидевит (аналог 1,25(ОН)₂Д₃) в дозе 0,3 мкг/сут, кальцитриол — 0,5 мкг 2 раза в день, при ВДЗР II типа — оксидевит в дозе 2–10 мкг/сут.

При отсутствии активных метаболитов витамина Д можно назначить сам витамин в дозе 10 000–15 000 МЕ с последующим увеличением до 40 000–60 000 МЕ/сут.

Назначение активных метаболитов витамина Д требует постоянного контроля уровня кальция, 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 к немедленной отмене препарата в связи с развитием гипервитаминоза Д.

Повторно витамин Д или его метаболиты назначаются через 7–10 дней после прекращения использования в половинной дозировке (от первоначальной) при тщательном лабораторном контроле.

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:

- костей кистей с захватом предплечий в прямой проекции;
- 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 мес.

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 (мочевыводящих путей, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта и др.). Эти изменения являются вторичными, обусловленными метаболическими расстройствами.

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

Характерными признаками ПКА являются: вальгусные деформации трубчатых костей; выраженный остеопороз с истончением коркового слоя; значительное нарушение эпхондрального окостенения; значительное отставание костного возраста от паспортного; течение заболевания более тяжелое; нефрокальциноз.

Для болезни де Тони–Дебре–Фанкони характерны: тяжелые деформации скелета с преобладанием смешанных, дискордантных, вальгусных нарушений с резким отставанием физического развития, укорочением трубчатых костей; выраженный системный остеопороз с истончением коркового слоя, с потерей костной архитектоники и структуры костей; резкое изменение эпхондрального окостенения с отсутствием зоны предварительного обызвествления; значительное отставание костного возраста.

При ВДЗР деформации костей имеют варусный тип, наблюдается системный остеопороз, не резко выражены эпхондральные 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 : рук. 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. М. : Триада-Х, 2006. 336 с.
4. *Савенкова, Н. Д.* Тубулопатии в практике педиатра : рук. для врачей / Н. Д. Савенкова, А. В. Папаян, Ж. Г. Левиашвили. СПб., 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.

Дифференциальная диагностика рахита и рахитоподобных заболеваний

Признаки	ВДДР	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 манифестации	1,5–3 мес.	5–6 мес.	1 год 3 мес. – 1 год 6 мес.	2 года 6 мес. – 3 года	2 года 6 мес. – 3 года	5–6 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 повышения температуры, полиурия, полидипсия, мышечные боли	Полиурия, полидипсия, признаки поражения ЦНС (раздражительность, плаксивость), резкая мышечная гипотония, мышечные боли	
Специфические признаки	Костные изменения: краниотабес, лобные и теменные бугры, рахитические «четки» и «браслеты», иногда деформация ног	Костные изменения те же, что и при ВДДР	Отставание в росте при нормальной массе тела («коренастые дети»), прогрессирующая варусная деформация ног	Отставание в росте и массе, прогрессирующие множественные деформации костной системы, увеличение печени, склонность к запорам, снижение резистентности к инфекциям	Отставание в росте, гипотрофия, вальгусная деформация нижних конечностей, полиурия, полидипсия. Мышечная гипотония до адинамии, склонность к запорам, увеличение печени. Часто мочекаменная болезнь, инфекции мочевой системы	

**Суточная потребность в кальции и фосфоре, 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 года	800	800
4–6 лет	900	1350
6 лет	1000	1500
7–10 лет	1100	1650
11–13 лет	1200	1800
14–17 лет	1200	1800

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 H^+ (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, 0–2 % профильтрованного количества	Резко повышена, около 10 % профильтрованного количества
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	Задержка роста и умеренная кальциурия

Показатели КОС крови

pH крови — показатель концентрации водородных ионов в крови, значения 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 и $P_{CO_2} > 45$ мм рт. ст. — 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; значения BE менее $-2,3$ ммоль/л свидетельствуют о метаболическом ацидозе.

HCO_3^- — бикарбонатный анион крови, норма — 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.

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 (тяжелыми металлами: кадмием, свинцом, ртутью, ураном, висмутом; химическими веществами и лекарственными средствами: салицилатами, тетрациклином, нитробензолом, лизолом, метил-3-хромосмоном, малеиновой кислотой);
- 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

Препарат	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:
 - зимой — 35–105 нмоль/л (14–42 нг/мл);
 - летом — 37–2000 нмоль/л (15–80 нг/мл).

Коэффициент перерасчета 25(ОН)Д₃:

Концентрация в нмоль/л \times 0,4 = нг/мл; нг/мл \times 2,496 = нмоль/л.

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

Коэффициент перерасчета:

Концентрация в нмоль/л \times 0,417 = пг/мл; пг/мл \times 2,4 = пмоль/л.

Приложение 8

Препараты витамина Д

Препарат	Действующее вещество	Форма выпуска и дозировка
Вигантол	Холекальциферол	Масляный раствор, в 1 капле — 500 МЕ
Аквадетрим	Холекальциферол	Водный раствор, в 1 капле — 500 МЕ
Д ₃ (ВОН)	Холекальциферол	Ампулы для внутримышечного введения, в ампуле — 200 000 МЕ
Д ₂	Эргокальциферол	Масляный раствор, 0,0625 % (в 1 капле — 700 МЕ), 0,125 % (в 1 капле — 1400 МЕ)

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Классификация РПЗ.....	4
Фосфат-диабет.....	5
Почечный канальцевый ацидоз.....	10
Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони.....	16
Витамин Д-зависимый рахит.....	21
Дифференциальная диагностика рентгенологических признаков РПЗ.....	24
Литература.....	26
Приложения.....	27

Учебное издание

Станкевич Зинаида Антоновна
Сукало Александр Васильевич
Зайцева Елена Семеновна

РАХИТОПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 26.03.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 99 экз. Заказ 80.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.