

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: проф, д.м.н., Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н. доцент Макарец Б.Г.

Реферат

На тему: «Тубулопатии у детей. Гипофосфатемический рахит.»

Выполнил: врач-ординатор Попова Д.В.

Проверил зав. Макарец Б.Г.

5/5 баллов

г. Красноярск, 2018 год

*21.01.19.
авт. Попов
Проф*

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|------------------------------------|----|
| Общие сведения о заболевании | 3 |
| Проксимальные тубулопатии | 5 |
| Петлевые тубулопатии | 6 |
| Дистальные тубулопатии | 7 |
| Гипофосфатемический рахит | 9 |
| Клиническая картина | 10 |
| Принципы диагностики | 15 |
| Лечение | 18 |
| Ведение пациентов | 20 |
| Список литературы | 22 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тубулопатии – группа различных по происхождению заболеваний, проявляющихся нарушением канальцевого транспорта органических веществ, воды или электролитов. Все тубулопатии разделяют на две основные группы: наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные). По локализации транспортного дефекта различают проксимальные, петлевые и дистальные тубулопатии.

При *первичных* тубулопатиях нарушение транспорта веществ по почечным канальцам связано с врожденным дефектом ферментных систем и/или неполноценностью (дисплазией) мембран клеток.

Тубулопатии классифицируют в зависимости от локализации транспортного дефекта определенного отдела нефрона.

Проксимальные тубулопатии

- Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет)
- Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)
- Синдром Фанкони (Де Тони–Дебре)
- Ренальная глюкозурия
- Болезнь Дента

Петлевые тубулопатии

- Синдром Барттера

Дистальные тубулопатии

- Синдром Гительмана
- Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

- Псевдогипоальдостеронизм
- Нефрогенный несахарный диабет
- Синдром Лиддла.

В зависимости от характера и степени выраженности нарушений канальцевого транспорта клинические признаки тубулопатий могут манифестировать как в первые недели жизни, так и в более позднем возрасте. Несмотря на разнообразие тубулопатий, клинически они проявляются различным сочетанием таких симптомов, как: *артериальная гипертензия/гипотензия, полиурия, полидипсия, рахитоподобные изменения, задержка физического развития, а также метаболическими нарушениями в виде ацидоза/алкалоза, патологией натрий-калиевого и кальций-фосфорного гомеостаза*. Некоторые виды тубулопатий протекают достаточно благоприятно, без выраженных нарушений гомеостаза и не требуют специфической терапии (например, ренальная глюкозурия). Однако при большинстве первичных тубулопатий уже в грудном возрасте у детей отмечаются возбудимость, рвота, необъяснимые подъемы температуры тела, обусловленные водно-электролитными расстройствами. Эти симптомы зачастую трактуются участковыми педиатрами как проявления других заболеваний. До момента постановки диагноза и начала лечения возможны повторные приступы дегидратации с гипернатриемией, приводящие к судорогам и задержке психического развития.

Многие тубулопатии сопровождаются *нефрокальцинозом, рецидивирующей мочекаменной болезнью*, прогрессирующее течение которых приводит к потере почечных функций. Нередко первичная канальцевая дисфункция осложняется инфекцией мочевой системы и дети получают длительные курсы антибактериальной терапии без стойкого эффекта. Выраженная полиурия (при нефрогенном несахарном диабете) может вызывать расширение мочевых

путей (за счет чрезмерного объема мочи) и развитие почечной недостаточности. Поэтому очень важно вовремя заподозрить и распознать соответствующие метаболические нарушения, связанные с дисфункцией почечных канальцев, для предотвращения тяжелых осложнений и обеспечения нормального физического и нервно-психического развития ребенка.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБУЛОПАТИЙ

Проксимальные тубулопатии:

- **Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип) (OMIM 179830)** – заболевание, характеризующееся нарушением реабсорбции бикарбонатов (HCO_3^-) в проксимальных канальцах. В норме в проксимальных канальцах реабсорбируется до 90% профильтрованных бикарбонатов. Вследствие нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальном канальце, бикарбонатурия развивается при нормальной концентрации бикарбонатов в плазме крови. Это ведёт к метаболическому ацидозу при отсутствии подкисления мочи, несмотря на сохраненные механизмы дистальной секреции ионов H^+ . Как только концентрация плазменных бикарбонатов снижается ниже порогового значения (в большинстве случаев менее 15 ммоль/л, в отсутствие лечения), профильтрованные бикарбонаты начинают полностью реабсорбироваться, реакция мочи становится кислой.
- **Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)** – заболевание, обусловленное генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев, приводящей к нарушению реабсорбции аминокислот, глюкозы, калия, натрия, воды, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты. Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз (OMIM 219800), редкое

аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется накоплением кристаллов цистина внутри лизосом и сопровождается прогрессирующим поражением интерстициальной ткани почек с исходом в хроническую почечную недостаточность; частота встречаемости ~1:200000 новорожденных (Европа, США). Нарушение транспорта цистина через лизосомальную мембрану ведет к накоплению цистина в лизосоме, снижению цистина и цистеина в цитозоле, что приводит к повышению продукции реактивных радикалов кислорода, вызывает истощение АТФ и стимулирует апоптоз.

- **Ренальная глюкозурия** – заболевание, обусловленное нарушением транспорта глюкозы в проксимальных канальцах почек, при нормальном уровне глюкозы в крови. В физиологических условиях глюкоза полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Реабсорбция основной массы глюкозы происходит в S1 и S2 сегментах при участии почечно-специфичного натрий-глюкозного транспортёра-2 люминальной мембраны. Оставшаяся часть глюкозы удаляется из фильтрата в S3 сегменте посредством натрий-глюкозного транспортёра-1. Этот транспортёр так же присутствует и в тонкой кишке. Как и другие мембранные транспортные системы, транспортёры глюкозы имеют предел насыщаемости. При снижении почечного порога для глюкозы, несмотря на нормальный уровень сахара в крови, появляется ренальная глюкозурия.

Петлевые тубулопатии:

- **Синдром Барттера** – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в толстом восходящем колене петли Генле, для которого характерно развитие гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза и

гиперренинемического гиперальдостеронизма. **При типе I** неонатального варианта первичный дефект $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -котранспортёра приводит к нарушению реабсорбции натрия в толстом восходящем колене петли Генле. Потеря натрия ведёт к снижению внутрисосудистого объёма, активации продукции ренина и альдостерона, повышению фракционной экскреции калия с последующей гипокалиемией и метаболическим алкалозом. **При типе 2** неонатального варианта нарушение функции канала ROMK препятствует возвращению реабсорбированного калия в просвет толстого восходящего колена петли Генле, что снижает функцию $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -котранспортёра. При неонатальном варианте синдрома Барттера развивается гиперкальциурия и нефрокальциноз. **Классический вариант (тип III)** сопровождается нарушением транспорта хлоридов через базолатеральную мембрану обратно в циркуляцию, что ведёт к гиповолемии и последующей активации ренин-ангиотензиновой системы с развитием гипокалиемического метаболического алкалоза. Нефрокальциноз отсутствует.

Дистальные тубулопатии:

- **Синдром Гительмана (OMIM 263800)**, семейная гипокалиемическая гипомагниемия, сольтеряющая тубулопатия, характеризующаяся гипомагниемией, гипокальциурией и вторичным альдостеронизмом, который приводит к развитию гипокалиемии и метаболическому алкалозу. Дефект $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ -котранспортера приводит к снижению транспорта NaCl в дистальных извитых канальцах с последующим развитием гиповолемии и стимуляцией ренин-альдостероновой системы. Возникают гипокалиемия, гипомагниемия и метаболический алкалоз.

- **Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)** (OMIM 179800, OMIM 602722) – заболевание, характеризующееся тяжелым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона. Нарушение экскреции аммония при всех вариантах вторично. Реабсорбция бикарбоната количественно нормальна, но, в соответствии с повышением pH мочи, определенная степень бикарбонатурии обязательно присутствует (менее 5% профильтрованного количества). При тяжелом хроническом метаболическом ацидозе кость обеспечивает до 40% буферной емкости крови; нейтрализация ионов водорода костным карбонатом вызывает высвобождение кальция из кости во внеклеточную жидкость, что ведёт к нарушению её нормальной структуры и разнообразным костным деформациям. Экскреция цитрата в проксимальном канальце снижена, что является основой формирования нефрокальциноза.
- **Псевдогипоальдостеронизм** - гетерогенная группа клинических форм, возникающих вследствие неспособности альдостерона осуществлять свои основные физиологические эффекты по обеспечению экскреции ионов калия и водорода.
- **Нефрогенный несахарный диабет** - редкое наследственное заболевание, характеризующееся отсутствием проницаемости собирательных трубочек для воды и резистентностью к действию антидиуретического гормона при его адекватной секреции.
- **Синдром Лидлла (псевдоальдостеронизм)** (OMIM 177200) – наследственное заболевание, характеризующееся ранним дебютом тяжелой артериальной гипертензии, в сочетании с низкими уровнями активности ренина и альдостерона плазмы, гипокалиемией и

метаболическим алкалозом. Замедление деградации ENaC (эпителиальных натриевых каналов) проявляется избыточной реабсорбцией натрия и потерей калия. Избыточная реабсорбция натрия ведет к артериальной гипертензии вследствие увеличения объема циркулирующей крови, что подавляет секрецию ренина и альдостерона.

ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ

Относится к группе проксимальных тубулопатий. Заболевание, связанное с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляющееся у детей фосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D.

Описано несколько наследственных форм болезни, протекающих с изолированным нарушением проксимальной реабсорбции фосфатов в почках:

- о гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный (OMIM 307800);
- о гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный (OMIM 193100);
- о гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный (OMIM 241520; OMIM 613312);
- о наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (OMIM 241530).

Патогенез

За счет поломки генов нарушается реабсорбция фосфора (т.е. обратное всасывание фосфора из первичной мочи в кровь) в проксимальных почечных канальцах, что приводит к потере фосфора из организма. Недостаток фосфора является причиной нарушения минерализации костей скелета и зубов, что

приводит к развитию рахита. При данном заболевании снижается активность 1 альфа-гидроксилазы (CYP27b1) в почках, поэтому нарушается образование из неактивной формы витамина Д (т.е. холекальциферола) той формы, которая является биологически активной, т.е. кальцитриола (1,25(OH)₂D), в связи с чем назначение препаратов нативного витамина Д (холекальциферол, рыбий жир, аквадетрим, вигантол) является неэффективным. При некоторых формах наряду с потерей фосфора нарушается регуляция синтеза паратгормона и 1,25(OH)- витамина Д, что может приводить к развитию гиперпаратиреоза, гиперкальциурия с формированием нефрокальциноза.

Эпидемиология

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит является наиболее частой наследуемой формой рахита с частотой встречаемости 1:20000 - 1:50000 живых новорождённых. Другие наследственные формы гипофосфатемического рахита с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования встречаются гораздо реже.

Клиническая картина

1. X-сцепленная доминантная форма, которая встречается в 80% среди всех случаев гипофосфатемического рахита. Ген этой формы ГФР (имеет символы PHEX-ген (Phosphate Regulating Gene with Homologies to Endopeptidases, X-linked), HYP, HPDR1, LXHR) локализован на хромосоме Xp22.1-p22.2 и состоит из 22 небольших экзонов.

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген PHEX кодирует фосфатрегулирующий белок, относящийся к классу эндопептидаз. Экспрессия гена PHEX происходит в остеобластах, остеоцитах и одонтобластах. Основные функции данного белка заключаются в регулировании реабсорбции фосфатов

и метаболизма витамина D. PHEX может активировать или инактивировать паракринные или аутокринные факторы, влияющие на минерализацию костной и зубной ткани, а также на циркулирующие факторы, регулирующие реабсорбцию фосфатов и метаболизм витамина D. Ген контролирует активность Na/P переносящего белка в почечных канальцах и эпителии кишечника. Генетический дефект приводит к нарушению реабсорбции фосфатов в канальцах почек и его всасыванию в тонкой кишке. Однако последние данные свидетельствуют о том, что в основе патогенеза X-сцепленного ГФР также лежит избыточное действие фактора роста фибробластов-23.

Фенотипические признаки X-сцепленного доминантного ГФР сильно варьируют от изолированной гипофосфатемии до выраженной деформации нижних конечностей. Манифестация X-сцепленного гипофосфатемического рахита чаще всего наступает на втором году жизни.

Ведущими признаками являются рахитоподобные изменения скелета, преимущественно нижних конечностей, деформации могут быть не только варусными, но и вальгусными. Эти изменения сопровождаются задержкой физического развития и нарушением походки детей («утиная походка»). Поражения скелета носят прогрессирующий характер и способствуют задержке статико-моторных функций ребенка. Рентгенологические изменения костей выявляются через 3-4 месяца после манифестации заболевания: генерализованный остеопороз, увеличение метафизов, метафизарные поверхности имеют неровные контуры, по мере прогрессирования заболевания появляются и более глубокие изменения.

Характерными биохимическими признаками заболевания являются: гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы в 1,5-2 раза,

нормальный уровень кальция и паратгормона в сыворотке крови, низкий уровень кальцитриола (1,25(OH)₂D₃), гиперфосфатурия.

2. X-сцепленный рецессивный обусловлен мутациями в гене CLCN5, локализованном на хромосоме X в локусе – Xp11.22 и имеет 12 экзонов. В результате мутаций снижается реабсорбция кальция и фосфора в почечных канальцах, развивается нефрокальциноз и камнеобразование в почках, прогрессирующая почечная недостаточность. Заболевание встречается только у мальчиков. Клинические признаки сходны с X-сцепленной доминантной формой заболевания и аутосомно-доминантным вариантом заболевания.

3. Аутосомно-доминантный встречается редко и обусловлен мутацией в гене, кодирующем фактор роста фибробластов 23 (FGF23), локализованном на хромосоме 12 в локусе 12p13.3.

Фактор роста фибробластов-23 (FGF23) является новым недавно открытым циркулирующим пептидом, регулирующим метаболизм фосфора и витамина D. Ген экспрессируется в почках, в меньшей степени в мозге, тимусе, тонком кишечнике, сердце, печени, лимфатических узлах, щитовидной и паращитовидной железах, костном мозге и в небольших количествах в опухолях при онкогенной остеомалации.

При аутосомно-доминантной форме заболевания генетический риск для sibсов пробанда составляет 50% независимо от пола потомства. Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек. Клиническая картина при данной форме ГФР зависит от возраста дебюта заболевания.

При манифестации заболевания в **подростковом** и более старшем возрасте отмечаются боли в ногах, слабость, повышенная утомляемость, псевдопереломы, либо спонтанные переломы, остеомалация, но деформации нижних конечностей отсутствуют. При дебюте заболевания в **детском**

возрасте (на 1-3 году жизни, чаще на 2 году) клиническая картина сходна с X-сцепленным ГФР. Клинические проявления характеризуются нарушением походки, незначительной степенью костных деформаций, чаще всего по варусному типу, мало отражающихся на задержке роста. Костные деформации захватывают преимущественно нижние конечности. Задержка роста умеренная. **Характерная особенность** – развитие парадонтоза и дентальных абсцессов. Метаболические расстройства проявляются умеренной гипофосфатемией и гиперфосфатурией, нормальными показателями уровня кальция крови и незначительным повышением щелочной фосфатазы сыворотки крови. В некоторых случаях в постпубертатном периоде может возникать спонтанная ремиссия в виде нормализации биохимических показателей.

4. ГФР с нарушением дентиногенеза, аутосомно-рецессивный является редкой формой и обусловлен инактивирующей мутацией в аутосомном гене – DMP1 (dentinmatrixprotein 1), локализованном на хромосоме 4 в локусе 4q21. DMP1 является неколлагеновым белком внеклеточного матрикса костной ткани. Первоначально DMP1 был обнаружен в дентине, затем в костной и хрящевой тканях; недавно был обнаружен в печени, мышцах, поджелудочной железе, почках, головном мозге, слюнных железах. DMP1 экспрессируется в остеобластах и остеоцитах и состоит из 531 аминокислотных остатков. DMP1 имеет несколько функций в регуляции постнатальной минерализации костной ткани.

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

конечностей, **обязательным симптомом** является поражение зубов в виде дистрофии эмали.

5. ГФР с гиперкальциурией, аутосомно-рецессивный обусловлен мутацией в гене SLC34A3, локализованном на хромосоме 9 в локусе 9q34, кодирующий NaPi-III и отличается от других форм гипофосфатемического рахита тем, что заболевание проявляется не только гипофосфатемией и гиперфосфатурией, а также гиперкальциурией в связи с увеличением в сыворотке крови 1,25-дигидроксихолекальциферола и повышением абсорбции кальция в кишечнике, в то время как в крови уровень Ca в норме; уровень паратгормона остается в пределах нормы. Заболевание манифестирует в раннем возрасте и характеризуется рахитическими деформациями нижних конечностей, задержкой роста, повышенным ренальным клиренсом фосфатов и гиперкальциурией, в то время как концентрация кальция в сыворотке крови остается нормальной. Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек.

6. ГФР с гиперпаратиреодизмом связано с мутацией в гене, локализованном на хромосоме 13, в локусе 13q13.1. Молекулярно-генетические исследования этого варианта заболевания пока еще не дали окончательного ответа на вопрос о типе наследственной передачи заболевания и механизмах его развития. Предполагается аутосомно-рецессивное наследование. Заболевание может наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек. Клинические проявления данного варианта сходны с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом, однако заболевание сопровождается гиперпаратиреодизмом и поздним развитием гиперкальциемии.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Важен анализ родословной: поиск случаев подтверждённого заболевания у членов семьи и родственников. *При X-сцепленных формах заболевания рекомендуется исследование уровня фосфатов крови у матерей.*

Заболевание манифестирует в возрасте 9-13 месяцев. Клиническая картина проявляется отставанием в росте, разнообразными симптомами рахита (наиболее ранний симптом – прогрессирующее, несмотря на проведение профилактики рахита обычными дозами витамина D, искривление нижних конечностей). Зубы появляются с опозданием, типичны дефекты эмали и множественный кариес.

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, состояния костной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Характерны:

- о Низкий/крайне низкий рост
- о Рахитоподобные изменения скелета, включая выраженную деформацию (варусная/вальгусная) нижних конечностей.

Ведущими лабораторными симптомами FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита (X-сцепленный доминантный ГФР, аутосомнодоминантный ГФР, аутосомно-рецессивный ГФР) являются: *гипофосфатемия* (менее 0,8 ммоль/л), *фосфатурия*.

Кальций сыворотки и 25(OH)D3 в норме, уровень ***1,25(OH)2D3*** низкий или нормальный, уровень ***паратормона*** нормальный или незначительно повышен. Отсутствует метаболический ацидоз. Повышена активность ***щелочной фосфатазы***. Почечные функции остаются сохранными. Рекомендуется исследование:

о КЩС (рН крови, стандартный бикарбонат - HCO_3^- , ВЕ)

о биохимического анализа суточной мочи: определение фосфатов о соотношений фосфаты/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи

о биохимического анализа крови: фосфор, кальций, креатинин, щелочная фосфатаза;

о уровня паратгормона

Дополнительными критериями являются кальцификация артерий, гиперкальциурия, гиперпаратиреодизм.

Таблица 1.

Диагностические критерии FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита

| Показатель | Х-ГФР |
|--------------------------------------|--|
| Фосфор сыворотки | Ниже нормы (гипофосфатемия) |
| Экскреция фосфатов с мочой | Выше нормы (фракционная экскреция > 15%) |
| Кальций сыворотки | Норма |
| Экскреция кальция с мочой | Норма |
| Экскреция белка с мочой | Норма |
| Экскреция аминокислот с мочой | Норма |
| Экскреция глюкозы с мочой | Норма |
| 1,25(OH) ₂ D ₃ | Ниже нормы/норма |
| 25(OH)D ₃ | Норма |
| Паратгормон | Норма/незначительно повышен |
| КЩС | Отсутствие метаболического ацидоза |

- С целью определения выраженности рахитических изменений скелета рекомендовано проводить:

- о Рентгенографию кистей, определение костного возраста

- о Денситометрию

- о Рентгенографию трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов (*развитие генерализованного остеопороза, у величение метафизов, метафизарные поверхности имеют неровные контуры*)

- Ультразвуковое исследование почек у нелеченых детей всегда в норме, но в ходе лечения 1,25-дигидрокси-витамином D₃ обязательно рекомендован динамический контроль УЗИ почек в связи с возможностью развития нефрокальциноза.

Генетическую диагностику следует считать целесообразной в случае не типичной картины заболевания и при выявлении дополнительных критериев диагностики; генетические исследования следует назначить всем членам семьи, что позволяет выявить доклинические или малосимптомные случаи

заболевания и определить тип наследования, что важно для генетического прогноза семьи; проведение популяционного генетического скрининга нецелесообразно.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

FGF23-зависимые формы ГФР необходимо дифференцировать с обычным витамин-D-дефицитным рахитом, дистальным ренальным тубулярным ацидозом, синдромом Фанкони (де Тони-Дебре). Наследственный ГФР с гиперкальциурией отличается от X-сцепленного доминантного ГФР повышенными уровнями 1,25(OH)₂D₃, 25(OH)D₃, низким уровнем паратгормона и высокой абсорбцией кальция в кишечнике. Для большинства форм ГФР существует генетическое подтверждение.

ЛЕЧЕНИЕ

Стандартная терапия FGF23-медируемых гипофосфатемических рахитов (X-ГФР, аутосомно-доминантный ГФР, аутосомно-рецессивный ГФР) основана на одновременном назначении неорганических фосфатов и активных аналогов витамина D (чаще кальцитриол; так же используется альфакальцидол) и направлена на клиническое излечение рахита, улучшение гистологии костной ткани. Раннее начало лечения позволяет избежать деформации костей. Дозы и длительность лечения определяются выраженностью рахитических изменений, уровнем фосфатов в крови, возрастом пациентов. Более высокие дозы препаратов необходимы в начале терапии и в периоды интенсивного роста ребенка.

- Оптимальные дозы фосфатов не определены. Обычно рекомендуется пероральный прием фосфата в дозе 30-40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4-5 приемов 1,25-дигидрокси-витамин D₃ применяется в ежедневной дозе 0,02-0,05 мкг/кг/сут (20-50 нг/кг/сут) в 2-3 приема.

Возможно повышение дозы фосфатов в периоды интенсивного роста (до 55-70 мг/кг в день по элементарному фосфору). Цель – достижение уровня фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль/л. В настоящее время применяется раствор неорганических фосфатов (однозамещенный фосфат натрия 2-водный – 5 г и двухзамещенный фосфат натрия 12-водный – 10 г на 250 мл воды), конечный раствор содержит 7,44 мг элементарного фосфора в 1 мл. В большинстве случаев не удается полностью нормализовать уровень фосфатов в сыворотке. Замещение фосфата предпочтительнее проводить в форме Phosphat Sandoz, так как в одной таблетке содержится 790 мг цитрата, предотвращающего развитие нефрокальциноза. Также возможен прием препарата Reducto-spezial (натрийдигидрогенфосфат и динатрий гидрогенфосфат). Однако, оба препарата на территории Российской Федерации не зарегистрированы.

Оптимальные дозы препаратов 1,25(OH)₂D₃ не определены. С целью предотвращения формирования нефрокальциноза необходим динамический контроль экскреции кальция с мочой, содержания кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, УЗИ почек. В качестве альтернативы кальцитриолу может быть использован альфакальцидол.

Роль лечения рекомбинантным гормоном роста оценивается противоречиво. Существует единственное рандомизированное исследование Zivicniak M. et al, которое показало значительное улучшение динамики роста у 8 из 16 детей, получавших рекомбинантный гормон роста.

При поздно начатом лечении гипофосфатемического рахита возможно проведение ортопедической хирургической коррекции для устранения деформаций нижних конечностей. Хирургическая коррекция должна проводиться после закрытия эпифизарных зон роста.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

о В начале терапии, в течение четырех недель, рекомендуется еженедельный (1 раз в неделю) контроль лабораторных показателей, уровней кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратгормона в крови, экскреции кальция, фосфатов с мочой; позднее - амбулаторный контроль роста, лабораторных данных для оптимальной адаптации терапии должен проводиться не менее четырех раз в год.

о Необходимость радиологического контроля рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями.

о УЗИ почек должно проводиться не менее 1 раза в год для исключения нефрокальциноза.

При раннем установлении диагноза гипофосфатемического рахита, терапия фосфатом и 1,25-дигидрокси-витамином D₃ способствует излечению рахитоподобных деформаций, структура костной ткани полностью не восстанавливается.

Всем пациентам показано каждые 2-3 месяца проводить курсы лечебно-профилактической физкультуры, лечебного массажа. С целью укрепления мышц и предотвращения артрозов крупных суставов (локтевых, коленных) рекомендуются ежедневные физические упражнения (утренняя или вечерняя зарядка), заниматься плаванием, ездой на велосипеде.

При выраженном болевом синдроме в костях- симптоматическая терапия (анальгетики, НПВС).

При сформировавшихся артрозов суставов- проведение пластики суставов.

С целью предотвращения полной потери зубов полость рта должна осматриваться стоматологом не реже чем раз в 3 месяца. В детском возрасте возможно проведение фторирования зубов или покрытие специальным гелем.

При посещении стоматолога следует уведомить врача о возможно быстром повреждении эмали при проведении каких-либо процедур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всероссийское общество орфанных заболеваний. Энциклопедия заболеваний: гипофосфатемический рахит.
2. Детская нефрология: практическое руководство под ред. Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2015
3. Клинические рекомендации «Тубулопатии у детей» Союз педиатров России, 2016 год
4. Османов И.М., Захарова И.Н., Кольбе О.Б., Мумладзе Э.Б., Бекмурзаева Г.Б., Тамбиева Е.В. Первичные тубулопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 81–89.
4. ПРОЕКТ национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению тубулопатий. Гипофосфатемический рахит. ОСП-Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава России. Авторы: Новиков П.В., Длин В.В., 2014 год.
5. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с тубулопатиями. Под ред. А.А. Баранова. М 2015; 32.