

5. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Н.Н. Воронович, Хомич М.М. Рост и развитие ребенка : для студентов мед. вузов и врачей-педиатров. Изд. 3-е. СПб.: Питер, 2007. 260 с.

УДК 612.64

**Сидорова Е.М., Райн О.В., Мышинская О.И.
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА У
ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

Кафедра детских болезней лечебно-профилактического факультета
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Sidorova E.M., Rein O.V., Myshinskaya O.I.
FEATURES OF THE COURSE OF HYPOPHOSPHEMATIC RACHIT IN
CHILDREN AT THE MODERN STAGE
PECULIARITIES OF THE COURSE OF HYPOPHOSPHEMATIC RACHIT
IN CHILDREN**

Department of Children's Diseases of the Faculty of Medicine
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: elizavetasidorova36@mail.ru

Аннотация. В статье дана характеристика клинической картины гипофосфатемического рахита у детей на современном этапе, установлен минимальный срок постановки верного диагноза, оценена динамика течения заболевания у больных на фоне терапии.

Annotation. The article describes the clinical picture of hypophosphatemic rickets in children at the present stage, establishes the minimum period for making a correct diagnosis, estimates the dynamics of the course of the disease in patients with therapy.

Ключевые слова: гипофосфатемический рахит, дети, отставание в росте
Key words: hypophosphatemic rickets, children, stunting

Введение

Наследственные формы рахита остаются актуальной медико-социальной проблемой, что обусловлено гетерогенностью клинической картины, затрудняющей своевременную постановку диагноза, прогрессирующим течением заболеваний, приводящим в большинстве случаев к развитию инвалидности пациентов с раннего возраста.

Гипофосфатемический рахит (ГФР) – один из вариантов наследственных рахитов – также имеет значительную разнородность и может проявляться

выраженными деформациями скелета, задержкой физического и моторного развития, мышечной гипотонией, ранним остеопорозом и склонностью к переломам костей, формированием артрозов, ранней потерей зубов и др.

Несвоевременность диагностики и отсутствие необходимой терапии обуславливает прогрессирование заболевания с высоким риском развития тяжелых инвалидизирующих осложнений, таких как: потеря слуха, нефрокальциноз и хроническая болезнь почек, формирование тугоподвижности суставов, поражение сосудов, в т.ч. головного мозга.

Генетически, как и клинически, гипофосфатемический рахит также неоднороден, и имеет разные типы наследования, однако наиболее распространен X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит с частотой 1:20 000 живых новорожденных. Частота остальных форм неизвестна [1].

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген PHEX, сцепленный с X-хромосомой, кодирует фосфатрегулирующий белок, функции которого заключаются в регулировании реабсорбции фосфатов и метаболизма 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 [2]. Результаты исследований не отмечают корреляции между генотипом и фенотипическими проявлениями.

В настоящее время все еще не решена проблема адекватного лечения пациентов с ГФР, т.к. многие препараты до сих пор не зарегистрированы в России и не включены в государственный реестр ЛС. Однако за рубежом существуют не только средства заместительной терапии препаратами фосфора и активными формами витамина D, но и разработан, и с успехом применяется препарат Буросумаб (торговое название – Крисвита), представляющий собой моноклональные антитела против фактора роста фибробластов 23 (FGF23) – фосфатурического гормона, снижающего сывороточные уровни фосфатов. Блокирование чрезмерной активности FGF23 приводит к увеличению реабсорбции фосфатов и усилению синтеза витамина D, сопровождается повышением кишечной абсорбции фосфатов и кальция, и уменьшением клинических проявлений [4].

Цель исследования – изучить клиническую картину гипофосфатемического рахита у детей, установить минимальный срок постановки верного диагноза, оценить динамику течения заболевания у больных, принимающих препараты в зависимости от группы препаратов и срока назначения.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных целей был проведен ретроспективный анализ историй болезней детей с гипофосфатемическим рахитом за период с 2016 по 2019 года. Набор материала проводился на базе ГБУЗ СО «ЦСВМП «Уральский институт травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина» города

Екатеринбурга. Методом случайной выборки было отобрано 16 историй болезни детей, проходивших обследование и лечение по поводу ГФР.

Проведена оценка клинической картины и анамнеза, времени появления первых симптомов, сроков постановки диагноза, объемов терапии и динамики биохимических показателей на фоне лечения. Статистическая обработка проводилась в программе Microsoft Excel 2010, с применением стандартных методов вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

На момент обследования в стационаре средний возраст пациентов составил $6 \pm 3,09$ лет. Заболевание несколько чаще регистрировалось у лиц женского пола, соотношение полов составило Д : М= 1,3:1.

При оценке физического развития центильным методом, было выявлено, что у 68,8 % детей (11 человек) на момент нахождения в стационаре отмечалась разная степень задержки роста. При этом 18,7% (3 человека) имели «низкие» показатели длины тела и еще у 18,7% показатели находились в зоне «очень низких величин». У части пациентов на фоне получаемого лечения к моменту исследования отмечалась положительная динамика роста, и их показатели длины тела попадали в зону «ниже среднего» (31,3% - 5 детей) и зону «средних величин» (31,3%). Масса детей соответствовала росту.

Анализ анамнестических данных показал, что средний возраст постановки диагноза ГФР составил $3,5 \pm 1,55$ года. Однако первые симптомы родители замечали с 11-12 месяцев, когда ребенок учился ходить. Первыми клиническими проявлениями были задержка прорезывания зубов, снижение мышечного тонуса, «утиная» походка, деформации нижних конечностей и быстро нарастающая усталость в ногах. При этом более половины детей (62,5%) продолжали наблюдаться с диагнозом D-дефицитный рахит и получали неадекватную терапию. По мере прогрессирования заболевания появлялись замедление темпов роста (81,3%), нарастала миотония и деформация конечностей (100%), появлялись деформации других отделов скелета (25,0%), нарушения (81,3%) пропорций тела боли в ногах (87,5%), быстрая утомляемость (100%). У ряда пациентов выявлены в анамнезе – множественные переломы, выпадения (6,3%) и абсцессы зубов (6,3%), ранний остеопороз (6,3%). У 2 детей (12,5%) на УЗИ был выявлен двусторонний медуллярный нефрокальциноз 2 степени. Основные клинические проявления ГФР описаны в таблице №1.

При оценке наследственности установлено, что у 4 (25%) пациентов имеются схожие клинические проявления у братьев и сестер (деформации костей, переломы вследствие рахита), без постановки диагноза ГФР.

Таблица 1

Частота выявления симптомов при ГФР у детей

Симптомы	Частота выявления	
	Абс.	%
Клинические проявления		

деформации ног	16	100
быстрая утомляемость при ходьбе	16	100
Миатония	16	100
«утиная» походка	14	87,5
боли в ногах	14	87,5
отставание в росте	13	81,3
нарушение пропорций тела	13	81,3
позднее прорезывание зубов	9	56,3
деформация других костей скелета	4	25,0
абсцессы зубов	2	12,5
повторные переломы	2	12,5
выпадение зубов	1	6,3
Остеопороз	1	6,3
Лабораторно-инструментальные показатели на		
Гипофосфатемия	16	100
Нормокальциемия	5	31,3
Гипокальциемия	10	62,5
Гиперкальциемия	1	6,3
Повышение ЩФ	16	100
Повышение паратгормона (ПТГ)	7	43,8
Снижение реабсорбции фосфатов	14	87,5
Нефрокальциноз	2	12,5

До назначения лечения всем пациентам был назначен биохимический анализ крови, получены результаты: уровень общего кальция в пределах нормальных значений определялся у 5 пациентов (31,5%), ниже нормы – у 10 (62,5%) и выше нормы – у 1 ребенка (6,3%). Уровень фосфора был существенно ниже нормы в 100% случаев. Показатели ЩФ у всех 16 пациентов превышали норму. Также у подавляющего большинства пациентов – 87,5% (14 человек) отмечалось снижение индекса канальцевой реабсорбции (TRP%).

Пациенты получали разные виды терапии. Преобладающей была схема, представляющая заместительную терапию препаратами фосфора в виде монотерапии (Редукт-специал, Фосфат сандоз, Эсфлорос, Остеогенон), ее получали 43,8% пациентов (7 человек). Витамин Д и его аналоги (альфа-Д3, Оксидевит, Рокальтрол) тоже в качестве монотерапии получали 18,8% детей (3 ребенка). Комбинированную терапию препаратами фосфора и активными аналогами витамина Д получали 31,3% пациентов (5 человек). Одна пациентка получала новый препарат Крисвита (6,3%).

На фоне терапии почти у половины пациентов отмечалась положительная динамика: у 7 детей (43,8%) отмечена прибавка в росте, в среднем 7 см за год, у 6 (37,5%) пациентов отмечалось улучшение походки, у 3 (18,8%) – повышение выносливости. Практически все пациенты отмечали остановку или уменьшение прогрессирования деформации конечностей и других костей. Динамика

биохимических показателей в процессе лечения у пациентов с ГФР представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей в процессе лечения у пациентов с ГФР

Показатели	До лечения	После лечения	Различия t, p
Са крови (мм/л)	2,07±0,3	2,45±0,36	t=2,92 p<0,02
Общий Р (мм/л)	0,73±0,1	1,37±0,3	t=7,05 p<0,01
ЩФ (Ед/л)	677,7±120,5	531,2±97,3	t=6,05 p<0,0000
Паратгормон (нмоль/л)	199,5±272,5	178,4±222,4	t=0,997 p>0,05
TRP,%	68,4±7,3	75,31±7,4	t=5,17 p<0,0001

Терапия заболевания сопровождалась контрольными биохимическими исследованиями. Оценка лабораторных данных на фоне лечения показала положительную динамику по ряду параметров: произошло достоверное увеличение концентрации кальция и фосфора в крови, увеличение реабсорбции фосфора в канальцах и уменьшение величины ЩФ. При этом уровень кальция в пределах нормальных значений регистрировался у 8 пациентов (50,0%), у 3 детей (18,8 %) он был понижен, и увеличилось количество пациентов с гиперкальциемией до 5 человек (31,3%). Не смотря на достоверное увеличение показателей фосфора, нормализация уровня произошла только у одного пациента, у остальных 15 (93,8%) – отмечалась гипофосфатемия. Уровень ЩФ в пределах нормы определялся только у 3 пациентов(18,8%), у 13 (81,3%) – сохранялась гиперферментемия. Уровень ПТГ у 9 детей (56,3%) определялся в пределах нормы, у 7 (43,8%) пациентов так и остался выше нормы. TRP% у 2 (12,5%) пациентов в пределах нормы, у 14 (87,5%) – сохранялись низкие значения.

У пациентки N (13 лет), которая принимала препарат Крисвита (Crysvita) - препарат, используемый для лечения X-связанной гипофосфатемии, нормализовался уровень ЩФ (420 при норме 200-460) и уровень фосфора (1,56 при норме 1,45-1,87), при этом снижение ЩФ произошло на 325 единиц от исходного (до лечения), что значительно выше в сравнении со снижением при стандартном лечении в РФ (в среднем на 133 единицы у 13 пациентов принимавших стандартную терапии: препараты фосфорного буфера в сочетании с активными формами витамина Д). Необходимо отметить, что у данной пациентки не наблюдалось повышения уровня кальция и паратгормона. Кроме того не было выявлено осложнений, наблюдаемых у остальных 15 пациентов: жидкого стула, тошноты, вторичного гиперпаратиреоза,

гиперкальциурии, нефрокальциноза. Судить об эффективности данного препарата сложно, имея всего лишь один клинический случай, но все же, успешное его применение и данные литературных источников об эффективном применении Европе и в Америке говорят о необходимости клинических испытаний и возможном последующем внедрении в стандарты терапии ГФР в Российской Федерации [4].

Выводы:

1. Ведущими клиническими проявлениями ГФР являются: деформации ног (100%), быстрая утомляемость при ходьбе (100%), миатония (100%), «утиная» походка (87,5%), боли в ногах (87,5%), отставание в росте (81,25%) и нарушение пропорций тела (81,25%).

2. Первые клинические проявления наблюдались в возрасте 11-12 месяцев в виде задержки прорезывания зубов, снижении мышечного тонуса, «утиной» походки, деформации нижних конечностей на фоне вертикализации тела.

3. Поздние сроки верификации диагноза ГФР (в $3,5 \pm 1,55$ года) свидетельствует о низкой осведомленности и отсутствии настороженности врачей в отношении данного орфанного заболевания, что приводит к прогрессированию заболевания на фоне неадекватной терапии. В данном случае 62,5 % детей наблюдались с Д- дефицитным рахитом и получали низкие дозы витамина Д.

4. Применяемые схемы лечения ГФР оказывают положительный эффект, у 14 (87,5%) пациентов из 16 отмечено клиническое и биохимическое улучшение. Однако степень компенсации является недостаточной: после приема стандартной терапии ни у одного пациента не пришли в норму уровень фосфора в крови и индекс реабсорбции фосфатов, показатели ЩФ оставались существенно выше нормальных значений. Нормализация фосфора и TRP% произошла лишь у 1 (6,3%) пациента на фоне лечения моноклональными антителами к FGF-23.

Список литературы:

1. Ананьин П.В., Комарова О.В. Клинические и метаболические особенности детей с гипофосфатемическим рахитом / П.В.Ананьин, О.В. Комарова // Российский педиатрический журнал. – №19 – 2016. – С.223-227

2. Всероссийское общество орфанных заболеваний. Гипофосфатемический рахит. URL: <http://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/encyclopediadiseases/734-gipofosfatemicheskij-rakhit-gfr> (дата обращения – 15.12.2019)

3. Картамышева Н.Н., Вашурина Т.В. Гипофосфатемический рахит / Н.Н. Картамышева, Т.В. Вашурина с соавт. // Педиатрическая фармакология. – 2013.– Т.10(№ 4) – С.118-120

4. Кузнецова С.Ю., Новиков П.В. Гипофосфатемический рахит у детей/ С.Ю. Кузнецова, П.В. Новиков с соавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – №4. – С.14-19

5. Куликова К.С., Тюльпаков А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение / К.С.Куликова, А.Н. Тюльпаков // Ожирение и метаболизм – 2018. – Т.15(№2) – С. 46-50

6. Куликова К.С. Наследственные формы рахита: Пособие для врачей / К.С. Куликова – М.,2016. – 30 с.

7. Crysvida: Summary of product characteristics / URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_en.pdf (Датаобращения – 16.02.2020)

УДК 616.24-002

**Суровцева Д.А., Царькова С.А.
РЕНТГЕН НЕГАТИВНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ.
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ.**

Кафедра поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Surovceva D.A., Tsarcova S.A.
X-RAY NEGATIVE PNEUMONIA IN CHILDREN. RETROSPECTIVE
ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE.**

Department of outpatient pediatrics and pediatrics FPK and PP
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: prosto.oggi@yandex.ru

Аннотация: В статье представлены данные о внебольничной пневмонии у детей, не имеющих очага инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки. Рассмотрены особенности клинико-лабораторной картины, и определен процент необоснованных диагнозов при рентген негативной пневмонии у детей раннего возраста.

Annotation: The article presents data on community-acquired pneumonia in children who do not have a focus of infiltration according to chest x-ray. The features of the clinical and laboratory picture are considered, and the percentage of unreasonable diagnoses for x-rays of negative pneumonia in young children is determined.

Ключевые слова: пневмония, дети.

Key words: pneumonia, children.

Введение

Пневмония — острое инфекционное заболевание, различное по этиологии (преимущественно бактериальное), характеризующееся очаговыми