



УДК 616-008.9-053.2

С.В. МАЛЬЦЕВ, Н.Н. АРХИПОВА

Казанская государственная медицинская академия

Генетически детерминированные нарушения обмена фосфатов у детей и пути их коррекции

Мальцев Станислав Викторович

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ и РТ, член-корреспондент АН РТ, заведующий кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии
420012, г. Казань, ул. Волкова, д.18, тел.: (843) 236-96-88

В статье авторы приводят данные литературы, а также результаты собственного многолетнего опыта диагностики заболеваний, связанных с наследственным нарушением обмена фосфатов. Изложены основные причины заболеваний, принципы диагностики и лечения.

Ключевые слова: фосфаты, дети, нарушения обмена, клиника, диагностика, лечение.

S.V. MALTSEV, N.N. ARKHIPOVA

Kazan State Medical Academy

Genetically determined metabolism of phosphate in children and ways of their correction

In this article the authors present findings of literature as well as the results of its own years of experience diagnostics of diseases associated with hereditary disorders of phosphate exchange. The basic causes of disease, principles of diagnosis and treatment are presented.

Keywords: phosphates, children, metabolism, clinical features, diagnosis, treatment.

В практике педиатра нарушения обмена фосфатов чаще рассматриваются как вторичные, возникающие при стабилизации уровня кальция крови вследствие развития вторичного гиперпаратиреоза. В то же время наличие у больного гипофосфатемии неукоснительно требует исключения наследственных форм нарушений обмена фосфата с последующей их адекватной коррекцией [1, 2, 5, 13, 15].

В течение последних лет получены новые данные о молекулярных и биохимических основах врожденных и приобретенных нарушений обмена фосфата. Путем позиционного клонирования были идентифицированы генетические дефекты X-сцепленных и аутосомно-доминантных форм гипофосфатемического рахита, открыты новые гены, регулирующие обмен фосфата в опухолях, ассоциированных с онкогенной остеомалацией.

Среди генетических дефектов, сопровождающихся расстройством баланса фосфата, основным представителем данного класса является наследственный гипофосфатемический рахит (семейный гипофосфатемический рахит, семейная гипофосфатемия или фосфатный диабет, синдром Олбрайта–Баттлера–Блумберга) [3, 4, 10, 16].

Гипофосфатемический рахит, встречающийся при заболеваниях с почечной потерей фосфатов, имеет значительное количество клинических и рентгенологических симптомов, сходных с недостаточностью кальция. Однако накопление избыточного остеоида не ассоциировано у этих пациентов с вторичным гипопаратиреоидизмом или увеличивающейся костной резорбцией. Генетические дефекты, несущие снижение канальцевой реабсорбции фосфатов и хроническую гипофосфатемию — наиболее частая причина наследственного рахита.

В рамках гипофосфатемического рахита выделяют:

- X-сцепленный гипофосфатемический рахит,
- Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит,
- Врожденный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией,
- Онкогенную остеомаляцию.

1. X-сцепленный гипофосфатемический рахит, витамин-D-резистентный рахит (X-linked hypophosphatemic rickets, XLH).

Это наиболее часто встречаемое наследственное нарушение обмена фосфата (80% среди всех случаев наследственного гипофосфатемического рахита), чаще наследуется по доминантному типу, сцепленному с полом. Гипофосфатемия развивается вследствие нарушения реабсорбции неорганического фосфата в почечных канальцах, связанного с мутацией PHEX гена (phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome), который локализован на коротком плече X-хромосомы (Xp22.1). При этом освобождаются гуморальные факторы, влияющие на минерализацию, синтез кальцитриола и проксимальную реабсорбцию неорганического фосфата. PHEX ген может активировать или инактивировать гуморальные факторы, регулирующие влияние фосфатов и витамина D на кость. 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.

PHEX-ген обнаруживается также в остеобластах, одонтобластах, яичниках, легких, паразитовидных железах, мозге, мышцах. Расширенный анализ взаимосвязей генотипа/фенотипа показал, что нет корреляций между тяжестью болезни и типом или расположением мутации.

Возможно, что при данном заболевании остеобластами продуцируется некий ингибитор. Так, при пересадке здоровой почки ребенку, страдающему данной формой рахита, отмечалось поражение пересаженной почки. Вероятно, имеет место и первичный дефект остеобластов, так как даже после коррекции заболевания адекватной дозой фосфатов и кальцитриола у больных остаются участки сниженной минерализации вокруг остеоцитов.

Хотя гипофосфатемия должна была бы стимулировать синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, его уровень в сыворотке нормальный или понижен. Кроме того, синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не усиливается под влиянием ПТГ. Поэтому полагают, что при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите нарушен и метаболизм витамина D.

Клиническая картина наследственного X-сцепленного гипофосфатемического рахита включает:

Наличие рахитических деформаций нижних конечностей у родственников, чаще по женской линии.

Развитие в возрасте от 6 до 18 месяцев тяжелого рахита с признаками остеомаляции и остеоидной гиперплазии (долихоцефалический череп с лобными и теменными буграми), брахицефалия, расширение нижней апертуры грудной клетки с выраженной «гаррисоновой бороздой», причем у мальчиков развиваются более тяжелые признаки рахита, чем у девочек.

Варусные деформации нижних конечностей за счет как бедренных костей, так и костей голени.

По мере прогрессирования заболевания — отставание в росте (чаще после 5-6 месяцев) с превышением массы относительно роста. В периоде разгара рахит резистентен к обычно применяемым при рахите лечебным дозам витамина D (2000-3000 МЕ в сутки в течение 1 месяца).

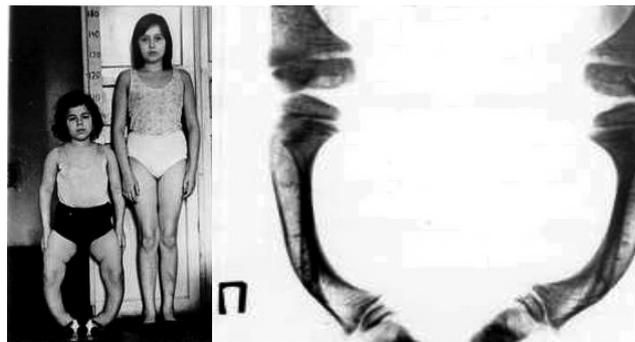
При рентгенологическом исследовании выявляются расширенные и размытые метафизарные зоны в костях верхних

и нижних конечностей с чашеобразной деформацией, остеопороз, поднадкостничные переломы в местах наибольших искривлений костей нижних конечностей (зоны Лоозера), утолщение кортикального слоя по медиальному краю костей (рис.1).

Позже развиваются боли в костях за счет артрозов и переваливающаяся походка из-за формирующихся деформаций костей таза и соха vara.

Рисунок 1.

Большая фосфатным диабетом 13 лет (рядом здоровая девочка того же возраста) и рентгенограмма ее нижних конечностей



При биохимическом исследовании крови отмечается выраженное снижение сывороточного уровня фосфатов до 1,5-2,5 мг/дл, повышение активности щелочной фосфатазы. Содержание в крови кальция и паратгормона не меняется. В моче повышены выведение фосфатов, их клиренс и реабсорбция, может быть незначительно повышенным выведение азота аминокислот, реабсорбция в проксимальных отделах нефрона других метаболитов не нарушена.

2. Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит.

Это фенотипически варибельное заболевание с неполной пенетрантностью гена и более поздней манифестацией клинических проявлений. Генный дефект (FGF-23 — fibroblast growth factor) локализован на коротком плече 12 хромосомы (12p13.3). Ген экспрессируется в небольших количествах в мозге, тимусе, тонком кишечнике, сердце, печени, лимфатических узлах, щитовидной и паразитовидной железах, костном мозге и в больших количествах в опухолях при онкогенной остеомаляции. В костях экспрессия отсутствует. Повышенный уровень FGF-23 ассоциируется с угнетением реабсорбции фосфатов в канальцах почки и гипофосфатемией.

FGF-23 может физиологически функционировать как локально-активный фактор и так же в условиях патологии, секретирясь в избыточных количествах, может вызывать почечную потерю неорганического фосфата.

В клинической картине заболевания можно отметить дефекты минерализации костей, приводящие к рахиту и остеомаляции, боли в костях, деформации нижних конечностей, мышечную слабость. Однако клиника зависит от возраста начала заболевания. При манифестации во взрослом возрасте (от 14 до 45 лет) отмечаются боли, слабость, утомляемость, псевдопереломы, либо спонтанные переломы, остеомаляция, но деформации нижних конечностей отсутствуют. В ряде случаев заболевание проявляется после беременности. При начале в детском возрасте (в 1-3 года, чаще на втором году жизни) проявления фенотипически сходны с X-сцепленным рахитом. В ряде случаев после завершения пубертата потери фосфатов прекращаются. Характерная особенность данного синдрома — развитие парадонтоза и дентальные абсцессы,

При биохимическом исследовании крови выявляется сниженное содержание фосфатов (менее 2,5 мг/дл), нормокальциемия, повышение уровня щелочной фосфатазы; может быть незначительное повышение уровня паратгормона, содержание кальцитриола нормальное или несколько снижено. В моче выражена фосфатурия, повышение клиренса фосфатов и снижение их реабсорбции

3. Врожденный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией.

Имеются лишь единичные наблюдения этой формы рахита. Путь наследования — аутосомно-рецессивный. Первый случай описан в бедуинской семье, затем встречались и спорадические случаи. Снижение уровня фосфатов в крови связано со сниженной реабсорбцией фосфатов в канальцах почек, но от других форм гипофосфатемического рахита данный вариант отличается повышенным уровнем кальцитриола, гиперкальциурией. Нормальный уровень паратгормона подтверждает, что высокий уровень кальцитриола является адекватным ответом на гипофосфатемию. Локализация генетического дефекта на настоящий момент не установлена.

Клинически у больных наблюдаются боли в костях, мышечная слабость, задержка роста, рахит или остеомаляция.

4. Онкогенная остеомаляция.

Онкогенная остеомаляция — приобретенный гипофосфатемический синдром, имеющий много общего с генетическими формами гипофосфатемического рахита. Обычно вызывается разнообразными доброкачественными, первично мезенхимальными опухолями, которые секретируют факторы, объединяемые термином «фосфатонин», ингибирующими синтез кальцитриола и реабсорбцию неорганического фосфата. Клинически гипофосфатемия проявляется выраженной остеомаляцией, либо развивается рахитоподобное заболевание.

У пораженных лиц уменьшена кишечная абсорбция кальция и определяется несоответственно низкая сывороточная концентрация 1,25-дигидроксиолекальциферола. Сывороточные концентрации кальция, паратгормона и 25-гидроксиолекальциферола обычно нормальны, однако возможен умеренный гиперпаратиреоз.

Возможно, что в развитии всех гипофосфатемических синдромов играет роль один фактор — PHEX-ген. Он как молекулярный дефект X-сцепленного гипофосфатемического рахита гомологичен с другими эндопептидазами. В то же время показано, что паратгормон является субстратом PHEX, остеокальцин, пирофосфат, неорганический фосфат ингибируют активность PHEX, а FGF-23 в сыворотке регулируется PHEX-зависимым протеолизом.

Лечение ВДРП, как и всех его резистентных форм, является непростой задачей. Назначение медикаментозных средств должно быть строго индивидуальным в зависимости от формы, характера и степени изменения клинических и биохимических параметров после комплексного клинического нефрологического обследования.

Первоначально заболевания этой группы объединяли по признаку резистентности к витамину D и пытались лечить очень высокими дозами витамина D. Уточнение патогенеза, выявление гипофосфатемии привело к назначению этим больным больших доз препаратов фосфатов. В результате у пациентов развивался вторичный гиперпаратиреоз. В связи с этим в настоящее время применяют комбинированное лечение препаратами фосфатов и витамина D. Под влиянием витамина D оптимизируется уровень кальция в сыворотке крови, что предупреждает развитие вторичного гиперпаратиреоза.

При выборе тактики лечения больных фосфат-диабетом и его вариантами, сопровождающимися гипофосфатемией,

следует исходить из следующего принципа: терапия должна быть комплексной и направленной на коррекцию метаболических расстройств, профилактику осложнений, предупреждение инвалидизации ребенка. Медикаментозное лечение должно начинаться как можно раньше и проводиться с учетом индивидуальной непереносимости препаратов, активности рахитического процесса и клинико-биохимических вариантов заболевания.

Показаниями для терапии витамином D служат: активный рахитический процесс в костной ткани, повышение активности щелочной фосфатазы крови, повышенная экскреция фосфатов с мочой (низкий процент реабсорбции фосфатов в почечных канальцах, высокий почечный клиренс фосфатов), подготовка детей к проведению хирургической коррекции костных деформаций.

Противопоказаниями для терапии витамином D и его метаболитами являются:

- индивидуальная непереносимость витамина D;
- выраженная гиперкальциурия (более 3,5-4 ммоль/сут. или 4-5 мг/кг/сут.);
- отсутствие активного рахитического процесса по данным лабораторных и рентгенологических исследований костей.

При ВДРП положительное влияние на показатели обмена фосфатов оказывает сочетанное применение витамина D₃ в дозах 30 000-50 000 МЕ в сутки и раствора неорганических фосфатов (однозамещенный фосфат натрия-2,01 г и двухзамещенный фосфат натрия — 11,4г на 1 л воды) — по 60-80 мл раствора в день (доза делится на 3-4 приема в течение дня). Длительность лечения определяется степенью тяжести, периодом заболевания, а также уровнем фосфатов в крови. Применение комбинации препаратов непрерывно в течение 1-1,5 лет позволяет поддерживать содержание фосфатов в крови на постоянном уровне в пределах 3,0-4,5 мг/дл, что достаточно для адекватной минерализации, постепенного стихания активных проявлений заболевания и предупреждения прогрессирования деформаций.

В последние годы в комплексном лечении ВДРП рекомендуется использование кальцитриола — 1,25-(OH)₂D₃ или оксидевита-1--ОН D₃. Поскольку препараты быстро метаболизируются, снижается риск гиперкальциемии. Оксидевит назначают внутрь в дозе 0,25-3,0 мкг/сутки, кальцитриол — 0,5-2 мкг/сут. Дозу корректируют, чтобы избежать гиперкальциемии и усиления экскреции фосфата. При назначении этих препаратов необходим особенно строгий контроль показателей уровня кальция крови и мочи (определение один раз в 7-10 дней).

Описан опыт применения гормона роста для коррекции гипосомии у детей с ВДРП.

В последние годы у больных с наследственной гипофосфатемией успешно используется остеогенон — оссеингидроксиапатитный комплекс. Препарат содержит 178 мг кальция и 82 мг фосфора. Кроме того, в состав препарата входят неколлагеновые белки — 75 мг и коллагеновые белки — 216 мг. Остеогенон стимулирует остеогенез, ингибирует костную резорбцию, оптимизирует обмен фосфатов. Применяется по 1-2 таблетки 2-3 раза в день.

Лечение проводится под регулярным контролем уровня фосфатов и кальция в крови и моче, так как избыток фосфатов может привести ко вторичному гиперпаратиреозу с усилением деминерализации кости, а избыток кальцитриола или оксидевита — к гиперкальциурии и нефрокальцинозу.

При ранней диагностике и регулярном оптимальном лечении прогноз для жизни больных с ВДРП благоприятный, процесс за-

тихает по мере снижения темпов роста и уменьшении степени дефицита фосфатов к 10-12 годам. Чаще остается отставание в росте, рахитические деформации таза, сформированные артрозы крупных суставов, переваливающаяся походка. Состояние обычно ухудшается в весенний период и требует чаще коротких курсов лечения витамином D в сочетании с фосфатами. Хирургическая коррекция выраженных деформаций нижних конечностей не должна, по нашему опыту, проводиться ранее 10-12 лет, то есть лишь при стихании процесса из-за опасности возможных послеоперационных рецидивов заболевания с развитием повторных деформаций нижних конечностей.

Болезнь Фанкони-Дебре-де Тони (ФДТ) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Однако экспрессивность мутантного гена в гомозиготном состоянии значительно варьирует. Сообщается о картировании гена аутосомно-доминантной формы на хромосоме 15 в локусе 15q15.3. Встречаются спорадические случаи, обусловленные свежей мутацией. Полагают, что в основе болезни лежат генетически обусловленные дефекты ферментативного фосфорилирования в почечных канальцах (комбинированная тубулопатия), дефицит ферментов 2-го и 3-го комплексов дыхательной цепи — сукцинатдегидрогеназного и цитохромоксидазного. Это приводит к нарушению процессов энергообеспечения транспорта фосфатов, глюкозы и аминокислот и калия в почечных канальцах и повышенной их экскреции с мочой, а также расстройству механизмов поддержания равновесия кислот и оснований. При этом развиваются так называемые полные формы болезни Фанкони-Дебре-де Тони (глюко-амино-фосфатный диабет). Чаще встречаются неполные формы, когда ферментный дефект касается лишь отдельных звеньев процесса реабсорбции метаболитов в проксимальных отделах канальцев (аминокислот и фосфатов — аминофосфатный диабет, фосфатов, аминокислот и калия — аминофосфатный диабет с гипокалиемией и т. д.) Развивающийся метаболический ацидоз и недостаток фосфатных соединений способствуют нарушению формирования костной ткани по типу остеомаляции и рахитоподобных изменений скелета. Ряд авторов относит данное заболевание к разряду митохондриальных болезней.

В некоторых случаях болезни ФДТ выявляют морфологические изменения в почечных канальцах (особенно в проксимальном отделе, расширение петли Генле и собирательных трубочек, обнаруживаются лимфогистиоцитарная инфильтрация, нередко фиброз), нарушение функции паращитовидных желез, расстройства синтеза 1,25-дioxисхолекальциферола. [1, 2, 6, 7, 10, 11].

В большинстве случаев первые признаки заболевания появляются во второй половине первого года жизни, а развернутая симптоматика болезни формируется на втором году жизни; реже наблюдается поздняя манифестация болезни — в 6-7-летнем возрасте. Начальные клинические проявления — полидипсия, полиурия, рвота, иногда длительный субфебрилитет. На втором году жизни выявляют отставание физического развития (и роста, и массы) и костные деформации нижних конечностей. При легких формах, когда дети начинают вставать на ножки и ходить с небольшим отставанием (в 12-16 месяцев), формируются варусные деформации нижних конечностей, что встречается реже. При тяжелых формах отставание в развитии статических функций значительно, и дети начинают вставать и ходить с большим опозданием — к концу второго года (в этих случаях деформации нижних конечностей носят вальгусный или смешанный характер) — рисунки 2, 3 и 4. В тяжелых случаях болезни ФДТ формируются также деформации костей черепа, грудной клетки, предплечий и плечевых костей. Рентгенологически при этом определяется системный остеопороз различной степени выраженности, истончение коркового слоя

трубчатых костей, разрыхление и расширение зон роста, их бокаловидная деформация, возможно отставание развития ядер окостенения.

При полных вариантах болезни Фанкони-Дебре-де Тони биохимическое исследование крови и мочи выявляет:

- Повышение почечного клиренса фосфатов, что является причиной снижения уровня фосфатов в крови, приводит к нарушению фосфатного гомеостаза и развитию тяжелого гипофосфатемического рахита. В отдельных случаях может отмечаться преходящая вторичная гипокальциемия.

- Генерализованную гипераминоацидурию.

- Снижение реабсорбции бикарбонатов и калия с развитием метаболического ацидоза проксимального типа (pH - 7,35-7,25; BE = -10-12 ммоль/л) и гипокалиемии.

- Нарушение реабсорбции воды с развитием полиурии.

- Глюкозурию разной степени с нормальным уровнем глюкозы в крови.

- Нормальную экскрецию кальция с мочой.

Рисунок 2
Больной 7 лет
с болезнью Фанкони-
Дебре-де Тони



Рисунок 3
Больная 16 лет
с болезнью Фанкони-
Дебре-де Тони



При неполных формах возможны лишь комбинации отдельных нарушений.

Большое значение имеет дифференцирование первичной болезни ФДТ с вторичными синдромами, выявляемыми при других наследственных и приобретенных заболеваниях (синдроме Лоу, ювенильном нефронофтисе, цистинозе, тирозинемии, галактоземии, гликогенозах, наследственной непереносимости фруктозы, гепато-церебральной дистрофии, миеломной болезни, амилоидозе, синдроме Шегрена, нефротическом синдроме и пр.).

Основные принципы лечения заключаются в коррекции электролитных нарушений, сдвигов в кислотно-щелочном равновесии, устранении дефицита калия и бикарбонатов. Ликвидация нарушений фосфатно-кальциевого гомеостаза сводится к назначению витамина D₃ (начальная суточная доза витамина D₃ 10000 - 20000 МЕ, максимальная — до 30000 МЕ в день) с одновременным приемом раствора фосфатов. Альтерна-



Рисунок 4
Рентгенограмма нижних конечностей больной на рисунке 3

ности передозировки витамина D₃, развития гиперфосфатемии и гиперкальциемии. При отмене препаратов наблюдаются рецидивы с прогрессированием остеопороза и рахитическими изменениями костной ткани. В комплекс лечения включают также препараты кальция, калия, витамины А, С, Е, группы В в возрастных дозах. В тяжелых случаях в комплекс лечения включают оксидевит в дозе 0,5-1,5 мкг в сутки. Показано ограничение поваренной соли и включение в рацион продуктов, оказывающих ощелачивающее действие и богатых калием. В фазе ремиссии назначают массаж, соленые, хвойные ванны. Хирургическая коррекция при болезни Фанкони-Добре-де Тони целесообразна только при тяжелых костных деформациях и достижении стойкой клинико-биохимической ремиссии в течение не менее 2 лет.

Окуло-церебро-ренальный синдром Лоу

Это редкое X-сцепленное рецессивное заболевание, характеризующееся значительными аномалиями глаз, мозга, почек. В типичных случаях в состав синдрома входит катаракта, формирующаяся в раннем детстве, гипотония, задержка умственного развития и разнообразные почечные нарушения, включая неполную реабсорбцию бикарбонатов, тубулярный ацидоз, синдром Фанкони и хроническую почечную недостаточность. Могут наблюдаться скелетные аномалии, включающие остеоартрит, кифоз, сколиоз и множественную артропатию. Причина синдрома Лоу — врожденная недостаточность фермента фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатазы, вызванная мутациями гена, который картирован на длинном плече X-хромосомы (Xq25-q26). В результате развивается недостаточность фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата, являющегося критическим метаболитом, вовлеченным в везикулярный транспорт в комплексе Гольджи. Почечный тубулярный ацидоз вызывает остеопороз, приписываемый компенсаторному освобождению щелочей и кальция из костей. Хроническая почечная потеря бикарбонатов у пациентов с нарушениями метаболизма инозитолфосфата может быть причиной гиперпаратирозидизма.

Лечение. Своевременно начатая диета с ограничением поваренной соли и галактозы, терапия синдрома ФДТ и рахита улучшают состояние больных. Метаболический ацидоз коррегируют 2 или 4% раствором бикарбоната натрия — 5 мл/кг в сутки или из расчета ВЕ (-)х1/3 массы тела в сутки, разделенным на 4 приема. Больным также необходим прием цитрат-

тивной является назначение оксидевита 0,5-1,5 мкг/сут. или кальцитрола 0,5-2 мкг/сут. с обязательным контролем уровня кальция в крови и моче. Для коррекции ацидоза в диете увеличиваются щелочные компоненты, показано назначение раствора цитратов (140 г лимонной кислоты и 90 г натрия цитрата в 1 л воды), могут быть рекомендованы уралит, магурлит.

Лечение проводится длительно, от нескольких месяцев до нескольких лет, под контролем клинических и рентгенологических показателей, уровня фосфатов и кальция в крови и моче из-за опас-

ных смесей, что позволяет снизить дозу бикарбоната натрия. Больным следует назначать курсы витамина D₃ под контролем содержания Са и Р в сыворотке крови и моче. Обязательно одновременно применяют фосфатную смесь. Хирургическое лечение предусматривает экстракцию катаракты и гониотомию при глаукоме, но возможны рецидивы катаракты.

Онкогенный рахит. Это первичная гипофосфатемия, связанная с развитием опухолей мезенхимного происхождения. Они в большинстве случаев доброкачественные и имеют локализацию в мелких костях кистей, стоп, абдоминальных фасциях, придаточных пазухах носа, глотке. Опухоли выявляются через несколько лет после развития рахита. Эти опухоли могут быть в виде эпидермального невуса и нейрофиброматоза Реклингаузена. В комплексной терапии заболевания используются препараты витамина D и неорганические фосфаты в индивидуальных дозах по принципам лечения фосфатабета [11, 12, 21].

Таким образом, в работах отечественных и зарубежных авторов показан значительный полиморфизм генетически детерминированных нарушений обмена фосфатов у детей. Это связано с установлением хромосомной локализации отдельных форм патологии путем молекулярно-генетических методов исследования. Основные подходы терапевтического воздействия базируются на результатах изучения механизмов развития наследственных нарушений обмена фосфатов и использовании патогенетически оправданной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М., 1971.
2. Вельтищев Ю.Е., Барашнев Ю.И., Новиков П.В. Диагностика и лечение рахитоподобных заболеваний у детей: метод. рекоменд. М., 1988.
3. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.И. Болезни почек у детей. М., 1973.
4. Козлова С.И. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Л., 1987.
5. Лазовскис И.Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. М., 1981.
6. Мальцев С.В. Рахит. В кн. «Рациональная фармакотерапия детских заболеваний». М.: Литерра, 2007. С. 285-297.
7. Мальцев С.В. Диагностика и лечение рахитоподобных заболеваний у детей (учебное пособие для врачей). Казань, 1979.
8. Нарушения обмена кальция. Под редакцией Д. Хита, С. Дж. Маркса. М., 1985.
9. Новиков П.В. Метаболические остеопатии. М., 1993. С. 28-30.
10. Новиков П.В. Рахит и рахитоподобные заболевания. М., 1998.
11. Папаян А.В., Савинкова Н.Д. Клиническая нефрология. СПб, 1997.
12. Педиатрия. Под редакцией Бермана Р.Е., Вогана В.К. М., 1988.
13. Спиричев В.Б., Барашнев Ю.Н. Врожденные нарушения обмена витаминов. М., 1977.
14. Сторожев В.Л. Специализированная помощь детям с наследственной патологией. М., 1981. С. 98-105
15. Шабалов Н.П. Детские болезни. СПб., 1993.
16. Шилов А.В. Критерии дифференциальной диагностики рахитоподобных заболеваний у детей: автореф. дисс. ... к.м.н. М, 1977.
17. Attree O., Olivros I.M., Okade I. et al. Nature 1992; 358 (6383): 239-242.
18. Colombo I. P. Acta Paediat. Scand. 1975; 64: 703-708.
19. Econs M.J. et al. J. Clin. Invest 1997; 100: 2653.
20. Reid I.R. et al. Medicine 1989; 68: 336.
21. Rowe P.S. Hum. Genet. 1994; 94: 457.
22. Sliman G.A., Winters W.D., Shaw D.W., Avner E.D. J. Urol. 1994; 153: 4: 1244-1246.
23. Verge C.F. et al. New Engl J. Med. 1991; 325:1843.