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: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доц. Киселева Н.Г.

Реферат

На тему: «Гипокальциемия у новорожденных»

Выполнила: врач-ординатор Прожкевич М. О.

г. Красноярск, 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ………………………………………………3

ВВЕДЕНИЕ ……………………………………………………………….4

ТЕМА РАСКРЫТИЯ

Этиология …………………………………………………………………7

Патогенез …………………………………………………………………10

Клиническая картина ……………………………………………………15

Диагностика ……………………………………………………….…….17

Лечение …………………………………………………………………..19

Профилактика ……………………………………………………………22

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ………………………………………………………….23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ………………………………………………24

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИМС – инфекции мочевыводящих путей

МВП – мочевыводящие пути

ОМС – органы мочевыводящей системы

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

ПН – пиелонефрит

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее часто электролитные нарушения, в том чис ле и нарушения обмена кальция, встречаются в периоде новорожденности. По данным исследований разных авторов, проводившихся в разные годы, частота гипокальциемии у новорожденных детей, особенно при некоторых формах патологии, очень высока. Ее можно зарегистрировать у 24% недоношенных детей, имеющих ЗВУР.

Как подчеркивают ряд исследователей [1], гипокальциемию в течение первых двух дней жизни можно выявить примерно у 30% детей, родившихся в асфиксии (как правило, смешанной, т.е. асфиксии, развившейся на фоне внутриутробной гипоксии) и у 50% детей от матерей с инсулинзависимым сахарным диабетом. Примерно такие же данные приводят Р. Е. Берман и Р. М. Клигман. По их данным, у трети детей, родившихся в тяжелой асфиксии, в первые дни жизни можно обнаружить гипокальциемию. Схожие данные приводят индийские педиатры. Частота гипокальциемий увеличивается в 2 раза у детей, родившихся от матерей с преждевременным разрывом околоплодных оболочек.

В последние десятилетия как на частую причину неонатальных гипокальциемий указывают гестационный сахарный диабет у матери. Интересно, что имеется и противоположная точка зрения. Так, D. Mitanchez (2010) утверждает, что частота гипокальциемии у детей, родившихся от матерей, заболевших гестационным сахарным диабетом, не превышает среднепопуляционную [1].

Вообще, проблема сахарного диабета как гестационно го, так и инсулинзависимого у матери, а также связанных с ним осложнений у новорожденного становится из года в год все более острой. По данным L. Hatfield et al. (2011), только в США 100000 новорожденных рождаются у мате рей, страдающих сахарным диабетом [1].

Еще одно эндокринное заболевание у матерей, при котором новорожденный ребенок, как правило, имеет гипокальциемию - первичный гиперпаратиреоз, возникший во время беременности. К счастью, он редко возникает у людей молодого возраста. К 2011 году описано около 200 беременных женщин с указанной патологией. Но при этом необходимо обратить внимание, что описаны больные беременные, у которых манифестация заболевания во время беременности не была диагностирована. Это привело к развитию выраженной клинической симптоматики гипокальциемии у детей.

На практически казуистическую причину развития гипокальциемии у новорожденных, указывают А. Bahadi et al. (2010). Речь идет о детях, родившихся от матерей, находившихся на гемодиализе из-за поражения почек практически всю беременность. Тем не менее авторы считают, что даже при такой патологии беременность возможна и может заканчиваться благополучно. 60% детей выживают и в последующем развиваются нормально.

Согласно данным Д. Ф. Зилва и П. Р. Пэннела (1988), гипокальциемия может развиваться при любом тяжелом со стоянии в любом возрасте.

T.C. Thomas et al. (2012) проанализировали истории болезни всех новорожденных детей, поступивших в детский медицинский центр Далласа с 2001 по 2009 год с целью выявления особенностей течения гипокальциемии у младенцев. Критерием постановки диагноза служил уровень кальция в крови менее 1,0 ммоль/л (4,00 мг/дл). Большинство детей (78%) были мальчики. Средний возраст при поступлении 8 суток, время нахождения в стационаре 3 дня. Кроме выраженной гипокальциемии, у всех новорожденных выявлена гипофосфатемия, у 95% - гипомагнемия, у 55% - низкий уровень 25-гидроксивитамина D. Несмотря на выраженную клиническую симптоматику (судорожный синдром) у детей не отмечены признаки по ражения ЦНС (по данным УЗИ). У всех детей проводимая терапия оказалась высокоэффективной.

Некоторые авторы указывают на гипокальциемию, как возможную причину синдрома внезапной смерти у новорожденных детей.

По некоторым данным, гипокальциемия зарегистрирована у значительного количества новорожденных с инфекционно-септическими заболеваниями.

При этом гипокальциемия, потребовавшая коррекции, судя по уровню ионизированного кальция, в начале заболе вания в 2 раза чаще встречалась у детей с гиперэргическим вариантом сепсиса новорожденных по сравнению с другими группами больных. Вероятно, это связано с рядом причин.

Во-первых, у детей с гиперэргическим вариантом сепсиса чаще развивалась легочная гипертензия, для терапии которой стандартно используется назначение гидрокарбоната натрия, приводящего к «защелачиванию» плазмы крови, а известно, что в щелочной среде нарушается процесс диссоциации кальция и возникает гипокальциемия, судя по уровню ионизированного кальция, регистрируемого современными приборами, приводящая к нарушениям сердечного ритма.

Во-вторых, у детей с сепсисом результаты проведенных многочисленных исследований в последние годы указывают на усиленную секрецию прокальцитонина, предполагаемого маркера сепсиса. В связи с этим необходимо отметить, что у большинства детей с сепсисом имелись нарушения пищеварения, имеющие, вероятно, сложный генез, но не исключена и роль кальцитонина в этих нарушениях, как известно, тормозящего секрецию гастрина.

В-третьих, у больных данной группы возможны множественные гормональные дисфункции, включающие так же задержку секреции паратиреоидного гормона и недостаточную чувствительность тканей к паратгормону.

В-четвертых, возможно также нарушение всасывания кальция, связанное с ишемией почек (снижением кальцитриола).

В-пятых, поражение печени у больных с сепсисом приводит к понижению образования 25-гидроксихолекальциферола (25 (OH)D).

В-шестых, как известно, ишемия кожи, особенно при септическом шоке, приводит к снижению образования холекальциферола.

В разгар процесса произошли кардинальные изменения у детей всех обследованных групп. Так, частота встречаемости гипокальциемии у детей, перенесших пневмонию, снизилась в 10 раз. С другой стороны, среди доношенных с вариантом сепсиса А в 10 раз увеличилось количество детей с зарегистрированной стойкой гипокальциемией.

Вероятно, снижение частоты гипокальциемии у детей с гиперэргическим вариантом сепсиса в разгар процесса связано с более высоким уровнем СТГ.

Интересные результаты получила О.Н. Жидкова в 1998 году. Транзиторная гипокальциемия в раннем неонатальном периоде (уровень общего кальция в сыворотке крови менее 2 ммоль/л) была выявлена у 82% здоровых новорожденных. Выраженная гипокальциемия (общий кальций менее 1,75 ммоль/л) отмечалась у 32%. Интересно, что не было обнаружено повышения частоты гипокальциемии у детей, перенесших асфиксию, по сравннению со здоровыми новорожденными. В этой группе гипокальциемия встречалась у 25% новорожденных. По данным Л. В. Козловой и соавт. (2005), факторами риска развития кальциевой недостаточности у новорожденных детей являются: возраст беременной женщины более 30 лет, наличие хронической патологии ЖКТ, курение женщин, преэклампсия (гестоз) беременных, отсутствие адекватной витаминно-минеральной поддержки и низкий уровень сывороточного кальция к концу беременности (менее 2,25 ммоль/л). Интересно, что дети, рожденные от матерей с низким уровнем кальция, имеют не только достоверно низкое содержание кальция в крови, но и низкое содержание остеокальцинина, метаболитов витамина D (кальцидола). Таким образом, дети с гипокальциемией имеют сочетанные нарушения минерального обмена, и пониженное содержание кальция можно рассматривать как маркер изменения этого обмена. Те же исследователи установили прямую корреляционную зависимость показателей роста и массы тела у грудных детей от уровня сывороточного кальция при рождении: у новорожденных, имеющих уровень кальция в крови менее 2,05 ммоль/л, достоверно чаще в возрасте 6 месяцев встречаются дисфункция вегетативной нервной системы и изменения со стороны костно-мышечной системы.

Этиология

Необходимо помнить о том, что гипокальциемия может быть проявлением наследственных заболеваний, не включенных в данную классификацию. Например, злокачественного инфантильного остеопороза. Заболевание может манифестировать в периоде новорожденности. Без соответствующей терапии (трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), дети погибают в течение первого десятилетия жизни. Также есть еще одно, хотя и редкое заболевание, но также с возможной манифестацией в младенческом возрасте дефицит 1а-гидроксилазы и D-витамин резистентный рахит. Оба синдрома являются наследственными, аутосомно-рецессивными. Суть первого состоит в дефекте образования 10-гидроксилазы, необходимого фермента для синтеза кальцитриола из 25-гидроксивитамина D. Заболевание также известно под названием псевдовитамин D рахит. Когда имеется дефект в гене, кодирующем рецептор к витамину D, то развивается D-витамин резистентный рахит. Оба заболевания характеризуются ранним началом, «злокачественной» гипокальциемией, вторичным гипопаратиреозом.

Имеются мутации, приводящие к неполноценности кальций-чувствительных рецепторов, и, как следствие, к гипокальциемии, но без клинических проявлений. К. Nakajima et al. (2009), обследовав 15 новорожденных детей с идиопатической гипокальциемией, обнаружили указанные мутации у двух человек [1].

В настоящее время, к сожалению, не существует общепринятой классификации неонатальных гипокальциемий. Причины, приведшие к развитию гипокальциемий у новорожденных, могут быть разделены на следующие группы.

Во-первых, состояния, вызванные нарушением обмена витамина D. Чаще всего это обусловлено уменьшением его поступления, снижением его активации или повышенными потерями. Большое значение в настоящее время придают концентрации витамина D у беременных женщин. Считают, что его дефицит приводит к повышенному риску развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, родов путем операции кесарева сечения. Последствиями для новорожденного могут быть: низкий вес при рождении, рахит недоношенных, неонатальная гипокальциемия. Впоследствии у детей, рожденных от матерей, имеющих дефицит витамина D, чаще развивается бронхиальная астма и сахарный диабет 1-го типа. У детей возникает по вышенный риск вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Сложность указанной проблеме придает тот факт, что не известна оптимальная концентрация 25-гидроксивитамина D в крови у новорожденных детей. Определенные трудно сти имеются и с нормированием.

Во-вторых, связывание ионов кальция при большом числе патологических процессов (например, переливании цитратной крови или ее компонентов при гемодиализе, использовании аппарата искусственного кровообращения, после заменных трансфузий и т. д.).

В-третьих, все заболевания или состояния, сопрово ждающиеся дефицитом паратиреоидного гормона, возникающие при прямом повреждении околощитовидных желез или угнетении их функции при тяжелых заболеваниях (сепсис) или метаболических нарушениях (гипо- и гипермагниемии).

В-четвертых, у новорожденных детей гипокальциемия может быть обусловлена препаратами, которые принимала женщина во время беременности. Например, к снижению концентрации кальция может приводить прием бисфосфонатов беременной.

В-пятых, гипокальциемия, как один из симптомов, может входить в структуру на следственной патологии. Так вело-кардио-лицевой синдром (синдром Ди Джорджи), обусловленной микроделецией 22q11.2, включает различные врожденные пороки сердца, аплазию тимуса, аномалии нëба, лицевой дисморфизм, гипокальциемию, иммунодефицит, в более позднем возрасте присоединяются нарушения речи и обучаемости. При этом фенотип очень варьирует. Частота встречаемости составляет 1:2000-4000 живорожденных. A. Wozniak et al. (2010) cообщают, что микродилеции 22q11.2 обнаруживаются у 14,94% детей с ВПС, особенно часто с тетрадой Фалло. Некоторые исследователи обращают внимание, что очень часто (у 86,4%) тяжелая гипокальциемия, развивающаяся очень быстро, отмечается у детей, имеющих микроделецию 22q11.2, в послеоперационном периоде [1]. Например, при оперативных вмешательствах в связи с пороком сердца. Указывают, что гипокальциемия может даже способствовать летальному исходу. В связи с этим реаниматолог должен быть готов к необходимости срочной коррекции концентрации кальция у данной группы больных во избежание серьезных осложнений. В связи с достаточно высокой частотой синдрома Ди Джорджи в США обсуждается вопрос о необходимости включения в программы обязательного неонатального скрининга данного заболевания [1]. По мнению N. Naqvi et al. (2011), очень информативным скрининговым тестом для диагностики этого синдрома является изменение среднего объема тромбоцитов [1]. Так, увеличение объема бо лее 10,0 fL является специфичным (специфичность 89,7%) для данного синдрома, особенно у детей, имеющих ВПС [1]. Кроме выраженной гипокальциемии для детей, имеющих данную патологию, характерно еще одно осложнение из-за особенностей иммунного статуса: реакция «трансплантат против хозяина», возникающая при переливании препара тов крови.

Вторичная гипокальциемия может быть обусловлена мутацией в генах, кодирующих белки транспортеры маг ния в почке. Гипокальциемия может являться сим птомом псевдогипопаратиреоидизма. В том числе форм, обусловленных «новыми» мутациями [1]. Они могут манифестировать в неонатальном периоде.

В литературе имеются описания и более редких синдромов. Так, дети с синдромом Sanjad-Sakati кроме стойкой гипокальциемии, манифестирующей в неонатальном периоде, рождаются с тяжелой ЗВУР, небольшим ростом, маленькими руками и ногами, голубыми склерами, глубоко посаженными глазами, микроцефалией и гипопаратиреозом. Все дети являются гомозиготами, родившимися от гетерозиготных родителей по делеции (155-166del) d 3-м экзоне гена ТВСЕ [1].

Причиной гипокальциемии могут быть наследственные синдромы, связанные с остеопорозом. По мнению Z. Stark, R. Savarirayan (2009), общую частоту этих синдромов, трудно определить, но в своей обзорной работе они приводят следующие цифры: аутосомно-рецессивный остеопороз встречается 1:250000, а аутосомно-доминантный -1:20000 живорожденных [1]. Клиническая картина сильно варьирует, от случайных находок на рентгенограмме до возникновения опасных для жизни осложнений (множественных переломов и т.д.). Но у всех больных обязательно выявляется гипокальциемия, выраженная в той или иной степени. Она, как правило, особенно при инфантильной злокачественной форме остеопороза, отмечается в неонатальном периоде, но, к сожалению, часто на нее не обращают должного внимания. Это приводит к поздней диагностике указанных синдромов. Как правило, уже когда возникает панцитопения и переломы костей [1].

В общем-то прослеживается четкая закономерность. как и при других формах наследственной патологии, каждый год описываются новые наследственные синдромы или уточняется клиническая картина, описанных ранее. Например, А. Al-Shibli et al. в 2011 году описали ребенка с HDR-синдромом [1]. В структуру синдрома входят гипо паратиреоидизм, нейросенсорная тугоухость, гипоплазия почек. У больного наблюдалась также злокачественные гипомагниемия и гипокальциемия, обусловленные повышен ной экскрецией магния с мочой. Заболевание обусловлено НОВОЙ Мутацией, делецией двух нуклеотидов, описанной и картированной авторами. В 2009 году N.S. Ma et al. Выявили новые мутации в гене, кодирующем рецептор к витамину D [1]. Дети имеют не только клинику характерную для D-резистентного рахита, но и алопецию.

Можно представить следующую неофициальную классификацию гипогликемий:

1. Гипокальциемия вследствие ПТГ в крови или его отсутствия:

а) Гипопаратиреоидизм:

врожденный;

идиопатический;

синдром Ди Георге (Ди Джоржи);

после хирургического вмешательства;

инфильтрация паращитовидных желез при злокаче ственных процессах или амилоидозе.

б) Транзиторный гипопаратиреоидизм:

у новорожденных;

после аденомэктомии паращитовидной железы.

в) Недостаточность магния.

II. Гипокальциемия вследствие уменьшения мобилизации кальция из кости.

а) Недостаточность витамина D:

уменьшение поступления с пищей;

уменьшение всасывания (патология ЖКТ);

частичная гастрэктомия;

анастомоз кишечника;

спру;

недостаточность поджелудочной железы.

б) Недостаточность 25 (OH) D3:

тяжелая патология печени;

билиарный цирроз;

амилоидоз;

прием противосудорожных препаратов;

нефротический синдром.

в) Недостаточность 1,25 (OH)2D3:

поздняя стадия почечной недостаточности;

резко выраженная гиперфосфатемия.

III. Гипопаратиреоидизм:

г) Псевдогипопаратиреоидизм, типы I и II;

д) Недостаточность магния;

1. Гипокальциемия вследствие уменьшенного всасывания кальция из желудочно-кишечного тракта:

а) Недостаточность витамина D и его метаболитов.

1. Гипокальциемия вследствие перераспределения кальция между различными пространствами организма:

а) Гиперфосфатемия;

б) Введение цитратов;

в) Введение этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА).

VI. Смешанные состояния:

а) Панкреатит;

б) Интоксикация колхицином;

в) Фармакологические дозы кальцитонина;

г) Введение митрамицина.

C.S. Anast (1991) предлагает выделять следующие категории неонатальных гипокальциемий [1]. Мы приводим разработанную им классификацию с дополнениями и из менениями:

1. Ранняя гипокальциемия новорожденных (раз вивающаяся в первые 48 часов жизни, как правило, бессимптомная). Она встречается у следующих групп детей:

недоношенных (транзиторный псевдогипопартироидизм);

больных новорожденных, перенесших асфиксию, шок, СДР, сепсис и т.д. (повышенное поступление во внекле точное пространство фосфатов) или родившихся в результате патологического протекания беременности или родов:

от матерей, больных сахарным диабетом (сниженная се креция ПТГ и на фоне гипомагниемии повышение кон центрации кальцитонина, более высокая потребность в Ca²+ при макросомии);

при введении беременной препаратов магния, особенно в родах.

2. Поздняя гипокальциемия новорожденных (раз вивающаяся к концу первой недели жизни, более редкая И, как правило, клинически значимая) обычно бывает у следующих групп детей:

вскармливаемых смесями с высоким содержанием фосфатов;

родившихся от матерей: с тяжелым дефицитом витамина D во время беременности; с гиперпаратиреоидизмом; принимавших противосудорожные (фенитоин, фенобарбитал) и наркотические препараты;

имеющих:

гипомагниемию;

первичный гипопаратиреоидизм; алкалоз (респираторный при гипервентиляции, метаболический);

печеночную недостаточность (снижается образование 25(OH) вит D);

гипотиреоз;

врожденную мальабсорбцию

магния, кальция или вита мина D; заболевания почек, приводящих к гиперкальцийурии.

3. Связанные с терапией (могут возникать в любое время). Обычно это бывает при следующих терапевти ческих вмешательствах:

проведении фототерапии;

трансфузиях крови с кальцийсвязывающими (цитрат)

консервантами;

назначении фуросемида; переливании жировых эмульсий;

переливании раствора гидрокарбоната натрия.

Патогенез

В патогенезе ранней гипокальциемии новорожденных отводят роль нескольким факторам, каждый из которых важен для различных групп больных, хотя выделить из них ведущий не представляется возможным.

Во-первых, отмечают снижение секреции паратиреоидного гормона и низкий его синтез околощитовидными железами в ответ на гипокальциемию, особенно у недоношенных детей. Вероятно, у недоношенных новорожденных имеется снижение чувствительности тканей к паратгормону.

Во-вторых, нарушенный метаболизм витамина D. Haпример, установлено нарушение превращения витамина D в 25-гидрокси D в печени у новорожденных. Однако присутствие при гипокальциемии у недоношенных новорож денных нормальных уровней 25 и 1,25 заставляет предполагать, что этот фактор не является единственным и/или основным в развитии гипокальциемии у недоношенных. В последнее десятилетие активно обсуждаются вопросы, связанные с введением дополнительных количеств витамина D новорожденным, особенно недоношенным детям. Результаты проведенных исследований крайне противоречивы. Например, J. Czech-Kowalska et al. (2012) показали, что десятинедельные добавки в дозе 550 МЕ/сут не влияют на маркеры костного обмена у доношенных новорожденных, за исключением остеокальцина. Терапия привела к заметному увеличению концентрации 25-гидрокси D в крови. Величина приращения 25(OH)D была обратно пропорционально связана с исходной концентрацией витамина D. Вне зависимости от тяжести дефицита витамина D у детей не отмечено развития вторичного гиперпаратиреоза, фосфатурии или гипофосфатемии [1].

В-третьих, важным этиологическим фактором при гипокальциемии является высокая секреция кальцитонина у недоношенных детей. Обнаружена корреляция между гестационным возрастом и уровнем сывороточного кальцитонина. Такой же механизм развития гипокальциемии у детей, рожденных от матерей, больных сахарным диабетом.

В-четвертых, у детей, перенесших асфиксию, выявлен высокий уровень кортизола и катехоламинов, снижающих эффект витамина D на всасывание кальция в кишечнике. Предполагают схожий механизм патогенеза гипокальцие мии у охлажденных детей. При транзиторной гипотермии гипокальциемия развивается у 32,3% новорожденных, родившихся со ЗВУР.

В-пятых, на прекращение регулярного поступления кальция через плаценту (в течение третьего триместра беременности плод получает по меньшей мере 140 мг/кг/сутки элементарного кальция через сосуды пуповины) и повышенную потребность в нем новорожденных, особенно недоношенных, как на важные этиологические факторы гипокальциемии указывает Н. П. Шабалов (2016) [2].

Чтобы поступление кальция составляло 100 мг/кг/сут, его количество в пище при уровне всасывания в кишечнике на 75% и задержке в организме 75% всосавшегося должно быть равно 200 мг/кг/сут. Недоношенный с очень низкой массой тела при рождении может получить такое количество только при питании какой-либо из молочных смесей, предназначенных специально для детей этой группы, или дотации минеральных веществ при естественном вскарм ливании.

Детям с экстремально низкой массой тела при рожде нии, получающим в первые недели жизни при стандарт ном полном парентеральном питании жидкость в объеме 150 мл/кг/сутки, трудно ввести более 60 мг/кг/сутки кальция, так как при превышении концентрации иона кальция в ин фузионных растворах 60 мг % (3 мэкв/100 мл) при определенных соотношениях PH, температуры, концентрации аминокислот или добавлении других питательных компонентов фосфаты могут выпасть в осадок [1].

В патогенезе поздней неонатальной гипокальциемии важную роль отводят дефициту витамина D, фосфатов и кальция в питании, а также у матери до и во время беременности [1]. Указывают, что несмотря на широкое использование витаминных препаратов, содержащих витамин D, дефицит его выявляется у 5-50% беременных и у 10-56% кормящих женщин [1]. И связано это обстоятельство с вполне понятными причинами. Так, в литре женского молока содержится всего 25 МЕ витамина D, 150 мг фосфора, 300-350 мг кальция, хотя потребности у новорожденных, особенно недоношенных значительно выше. Гиперфосфатемия, например при искусственном вскармливании (даже в современных искусственных смесях (на основе коровьего молока) содержится повышенное количество фосфора), играет достаточно важную роль в развитии поздней неонатальной гипокальциемии. Установлена связь между высокими концентрациями фосфора и кальция в плазме крови. Считают, что связано это с уменьшением скорости клубочковой фильтрации в неонатальном периоде [1]. Особенно значим этот механизм при почечной недостаточности, когда снижена экскреция фосфатов.

Хотя в этом общепринятом мнении заключен парадокс: поскольку достаточно низкое содержание витамина D отмечается у всех женщин, то, исходя из принципов формальной логики, и гипокальциемия должна развиваться у всех новорожденных детей. Но в реальности этого не происходит. Это заставляет предположить, что имеются неизвестные механизмы, контролирующие возможные причины развития гипокальциемии.

Некоторые исследователи подчеркивают важную роль низкого уровня витамина D у беременных в происхождении поздних неонатальных гипокальциемий [1]. Это приводит к нарушению образования 1,25(OH) D и, как следствие, нарушению всасывания кальция. Анало гичный механизм выявлен у недоношенных детей. Единственное, что первичным инициирующим механизмом у них является снижение активности а1-гидроксилазы. Низкие концентрации кальция у детей, родившихся на сроке гестации менее 32 недель, сочетаются с низким уровнем 25 (OH) D и высоким уровнем паратгормона [1].

Кроме того, как практически любое обменное нарушение, гипокальциемия может быть обусловлена ятрогенными причинами. Например, при лечении гидрокарбонатом натрия (содой) и как следствие развития метаболического алкалоза. Доля ионизированного от уровня общего кальция обратно пропорциональна рН сыворотки крови. Поэтому у детей с развившимся алкалозом даже при уровне общего кальция выше 1,75 ммоль/л может иметь место снижение уровня ионизированного кальция и, как следствие, развитие гипокальциемии.

Также гипокальциемия является частым осложнением гемотрансфузий или переливания препаратов крови [1].

Различные консерванты, например цитрат натрия, образуют с кальцием нейтральные растворимые комплексы. В результате комплексирования количество ионизированного кальция может значительно снижаться, а уровень общего при этом меняется незначительно. Интересно, что через несколько часов после гемотрансфузии цитрат превращается в бикарбонат и может приводить к алкалозу, усиливающему гипокальциемию [1]. Данное состояние получило название «цитратная интоксикация». Указывают, что ее развитие возможно при переливании больших объемов крови или плазмы за короткое время (более 0,25 мл/кг/мин) [1]. В результате возникают нарушения гемодинамики (артериальная гипотония, тахикардия) с выраженными изменениями ЭКГ (удлинение интервала QТ, расширение комплекса QRS). При прогрессировании интоксикации отмечается снижение сократительной функ ции сердца и развивается сердечная недостаточность. Для подтверждения диагноза необходимо определение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. Достаточно часто гипокальциемия является осложнением полицитемического синдрома, особенно после коррекции его частичным заменным переливанием крови [1].

Применение мочегонных средств, особенно фуросемида (лазикса), приводит к гиперкальциурии, а соответственно, к гипокальциемии.

Описаны выраженные гиперфосфатемии и гипокальциемии, приведшие к смертельным исходам, у детей ран него возраста после применения слабительных средств, содержащих фосфат натрия [1].

Клиническая картина

Клинические проявления гипокальциемии у больных, в том числе и новорожденных детей, широко варьируют. Более того, хорошо известно [1]: прямого соответствия между уровнем кальция в сыворотке крови и клинической симптоматикой нет. У части детей особенно ранняя гипокальциемия является лабораторной находкой без всякой клинической симптоматики. Как правило, признаки гипокальциемии, в первую очередь у новорожденных, крайне неспецифичны: карпопедальный спазм, симптом Хвостека, феномены Люста, Труссо и т. д. могут отсутствовать. К наиболее типичным симптомам гипокальциемии относятся:

* Признаки гипервозбудимости: раздражительность, гиперестезия, пронзительный раздраженный неэмоциональный высокочастотный крик. Повышенная нервно-рефлекторная возбудимость (высокие сухожильные рефлексы, мышечные подергивания (часто пальцев), тремор (особенно часто подбородка), клонус стоп, нарушения мышечного тонуса). В наиболее тяжелых случаях возможно развитие судорог, как правило, тонических.
* Нарушения дыхания (ларингоспазм, инспираторный стридор, тахипноэ с втяжением межреберных промежутков). В наиболее тяжелых случаях возможны повторяющиеся приступы апноэ.
* Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия с периодами цианоза, артериальная гипотония). В наиболее тяжелых случаях возможно развитие сердечной недостаточности. Описаны новорожденные у которых при гипокальциемии, вследствие гиповитаминоза D, развилась дилатационная кардиомиопатия со снижением фракции выброса до 35-75% [1]. После назначения препаратов кальция и витамина D функции сердца быстро восстановились.
* Нарушения со стороны ЖКТ (рвота, нарушение пери стальтики кишечника, растяжение живота, желудочно-кишечное кровотечение). В наиболее тяжелых случаях клиника, напоминающая развитие кишечной непроходимости.

Вся изложенная выше симптоматика (повышенные рефлексы и мышечный тонус. нервное возбуждение, клонусы и судороги) типична как раз для средней неонатальной гипокальциемии.

При упорной, неподдающейся или плохо поддающейся обычному «кальциевому лечению неонатальной гипокальциемии необходимо исключать врожденный гипопаратиреоз (часто бывает врожденная катаракта, отложения кальция в роговице, базальных ганглиях мозга), наследственные нарушения обмена витамина D.

При поздней неонатальной гипокальциемии необходимо рентгенологическое обследование костей и выявление признаков остеопении, рахита. Часто у этих детей есть и признаки перенесенной бронхолегочной дисплазии (БЛД). Остеопения недоношенных обусловлена прежде всего тем, что запасы кальция при рождении у недоношенного ребенка гораздо меньшие, чем у доношенного: если организм доношенного ребенка при рождении содержит около 30 г кальция, то 24-недельного недоношенного - лишь 10-15% этого количества. т.е. 3,0-4,5 г [1]. Частота рахита у детей с массой тела при рождении менее 1500 г состаляет 30%, а при массе тела менее 800 г - 73% [1]. По данным этих авторов, до введения в практику специальных смесей для вскармливания недоношенных частота рентгенологически диагностированных переломов костей (числом от 1 до 15) в течение первых месяцев жизни у детей с массой тела при рождении менее 1500 г доходила до 24%, причем лишь у 16% клинически подозревали наличие этих переломов [1]. Основной дефект костей недоношенных детей - низкое содержание минерального компонента. Типичная для недоношенных детей долихоцефалия - следствие этого. Долихоцефалией объясняют и последующее появление у недоношенных, не имевших ретинопатии детей, миопии. Клинические признаки рахита развиваются между 6-й и 12-й неделями постнатальной жизни, но уже до этого можно выявить в сыворотке крови низкий уровень фосфора и высокую активность щелочной фосфатазы [1].

Инфантильный остеопетроз наследуется по аутосомно-рецесссивному типу и характеризуется генерализованным склерозом костей, может сочетаться с гипокальциемией. Возможна компрессионная гидроцефалия, развитие очагов экстрамедуллярного кроветворения. Диагноз устанавливают на основании рентгенологических данных.

Диагностика

При вероятном развитии гипокальциемии измеряют уровень общего, а лучше ионизированного кальция в крови у детей из групп риска. У больных и недоношенных новорожденных, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении, уровень кальция должен быть обязательно измерен через 12, 24 и 48 часов после рождения.

Как видно из рисунка, при длительной гипокальциемии определяют уровни общего белка (альбумина), фосфоpa, магния, натрия, калия, глюкозы, креатинина, рН, кальцитонина в сыворотке крови и паратгормона в плазме.

Далее, при неустановленной причине гипокальциемии больные, как правило, требуют более углубленного обследования:

* Определения метаболитов витамина D в крови.
* Проведения функциональных проб.
* Рентгенологического исследования грудной клетки и ко стей. Например, отсутствие тимуса на рентгенограмме грудной клетки признак синдрома Ди Джорджи. Деминерализацию костей можно достоверно установить с помощью оценки рентгенограмм ребер и длинных трубчатых костей в динамике. Например, о рахите свидетельствуют остеопороз и бокаловидная деформация метафизов, более выраженные в коленных суставах и передних концах ребер.
* Денситометрическое исследование костей.
* Исследование функций почек и ЖКТ.
* Неврологическое обследование.

Потери кальция с мочой можно определить либо проведением пробы Сулковича либо измерением его концентрации в суточной моче. Соотношение кальций: креатинин (по данным определения их концентрации с помощью индикаторных полосок бумаги) более 0,21-0,25 свидетельствует о гиперкальциурии. О гиперкальциурии свидетельствует также содержание кальция в суточной моче более 4 мг/кг/сутки.

Определенную помощь в диагностике гипокальциемии может сыграть ЭКГ: удлинение интервала Q-T более 0,25 – 0,3 секунд, возникновение аритмий.

Интересные данные опубликовали W. Mihatsch et al. в 2012 году [1]. По результатам проведенного ими исследования по концентрации кальция и фосфора в моче (за 6-часовой интервал) можно прогнозировать развитие их дефицита у недоношенных (специфичность составляет 92 и 83% соответственно).

Лечение

Бессимптомная гипокальциемия

Недоношенным детям (если нет возможности кормить ребенка специальной смесью для недоношенных) назначают 10%-й глюконат кальция 5,0-10,0 мл/сут внутрь или в/в 1-2 мл на кг. Для недоношенных менее 30 недель гестации до 40 недель постконцептуально го возраста, вскармливаемых грудным молоком, рекомендуется использовать белково-минеральные «обогатители» грудного молока (например, «Фрисо ОГМ», «Пре Семп протеин»). В специализированных смесях для недоношенных детей содержание кальция должно соответствовать повышенным потребностям этой категории детей.

Если уровень ионизированного кальция снижается до 1 ммоль/л и менее у детей с массой при рождении более 1500 г или до 0,8 ммоль/л и менее у детей с массой менее 1500 г, надо начинать постоянную внутривенную инфузию кальция. У детей с развившейся ранней гипокальциемией это можно провести вместе с полным парентеральным питанием. Обычная доза элементарного кальция составляет 40-50 мг/кг/сутки. Желательно предупредить развитие гипокальциемии у новорожденных, имеющих сердечно-сосудистые нарушения [].

Введение начинают с низкой дозы, увеличивая ее при необходимости. Внутривенно препарат вводят в виде инфузии в течение 24 часов. После устранения причины гипокальциемии дозу кальция постепенно снижают в течение 48 часов.

Как показывает клиническая практика, если гипокальциемия протекает бессимптомно, то не требует срочной терапии. Бессимптомная (случайно выявленная) гипокальциемия у недоношенных детей терапии не требует, поскольку концентрация кальция в крови нормализуется без терапии. По данным длительных проспективных исследований, терапия не имеет преимуществ по сравнению с выжидательной тактикой. Необходимо учитывать еще ряд обстоятельств: у недоношенных общий уровень кальция в сыворотке не соответствует уровню ионизированного; внутривенное введение кальция может сопровождаться такими осложнениями, как нарушения сердечного ритма и некроз мягких тканей при случайном попадании в них препарата кальция. Кроме того, введение кальция блокирует у недоношенных детей физиологический механизм адаптации к гипокальциемии, включающий повышение уровней паратиреоидного гормона и 1,25 (OH)2 витамина D в сыворотке в первые дни жизни [1]. Быстрая коррекция бессимптомной гипокальциемии зачастую более опасна, чем сама гипокальциемия, поэтому большинство неонатологов, если выявляется лишь умеренное снижение уровня кальция в сыворотке крови и клиника гипокальциемии отсутствует, предпочитают назначать препараты кальция внутрь. Связано это с тем, что внутривенное введение препаратов кальция, особенно в дозе больше чем 20-30 мг/кг, вызывает большое количество нежелательных эффектов.

Наиболее часто возникают:

1. Струйное (микроструйное) введение кальция, особенно через пупочную вену, может приводить к нарушениям сердечного ритма или аритмиям. Скорость инфузии растворов кальция не должна превышать 1 мл/мин. Новорожденным детям, получающим растворы кальция парентерально, необходим мониторинг сердечной деятельности и гемодинамики.

2. При введении через пупочные сосуды (вену или арте рию при «низком» стоянии кататера) растворы кальция могут вызвать некрозы печени и/или сосудов печени.

3. Растворы кальция меняют тонус сосудов и, как следствие, изменение центральной гемодинамики с резкими скачками АД, что может приводить к развитию внутричерепных кровоизлияний, особенно у недоношенных детей.

4. Введение растворов кальция увеличивает частоту некротизирующего колита, особенно при внутриартериальном введении. Попадание растворов кальция в окружающие ткани вызывает тяжелый некроз.

6. Растворы кальция нельзя смешивать с раствором гидрокарбоната натрия (поскольку при этом выпадает осадок СаСО3), а также жировой эмульсии и гепарина.

7. Описаны тяжелые некрозы мягких тканей с развитием «синдрома сдавления» у новорожденных детей при экстравазальном введении глюконата кальция [1].

8. Возможно развитие остеомиелита.

Указанные осложнения относятся ко всем кальцийсодержащим растворам!

Гипокальциемия с выраженными клиническими проявлениями (судороги, нарушения сердечного ритма):

1. Болюсно внутривенно вводят 10%-й раствор глюконата кальция 1,0-2,0 мл/кг, т. е. 10-20 мг/кг.

В европейских странах (Великобритании, Германии и т. д.) чаще используют более низкие дозы (1,0-1,5 мл/кг). Максимальная доза - 5,0 мл для недоношенных, 10,0 мл для доношенных новорожденных. Раствор вводят со скоростью не более 1,0 мл/мин, мониторируя показатели центральной гемодинамики, сердечный ритм, наблюдая ребенка на наличие признаков экстравазации. При наличии указанных осложнений введение немедленно прекращают. Если гипокальциемия не купирована, то можно повторить введение препарата через 15-30 минут. Микроструйное непрерывное введение (в изотоническом растворе хлорида натрия или 5%-м глюкозы) не имеет преимуществ перед одномоментным струйным введением при лечении ранней неонатальной гипокальциемии. Если введение глюконата кальция не сопровождается введением фосфора, большая часть кальция выводится с мочой [1]. При введении в пе риферическую вену нельзя допускать попадание препарата в окружающие ткани.

2. После устранения гипокальциемии (введением насыщающей дозы) назначают поддерживающую дозу кальция, исходя из физиологической потребности. При этом нельзя добавлять глюконат кальция в какие-либо растворы, содержащие бикарбонаты, сульфаты, фосфаты или вводить его внутримышечно. Раствор глюконата кальция можно добавлять в питательную смесь, при этом, как правило, кормление начинают с пищи с низким содержани ем фосфатов - грудного молока или специальных смесей. За рубежом обычно в первые двое суток перорально (на пример, в виде сиропа) назначают дозу в 4 раза превышающую внутривенную [1]. Сиропы содержат глюбионат и лактобионат кальция (22 мг (0,54 ммоль) кальция в 1,0 мл). Важно помнить, что всасывание кальция в кишечнике зависит от множества факторов (заболеваний ЖКТ, кислотности, наличия в пище веществ, связывающих кальций, химического состава пищи и т.д.). Так, витамин D, фосфаты, лактоза, белки обычно усиливают всасывание кальция из ЖКТ, в то время как жиры снижают его. Так, несмотря на то что карбонат кальция содержит максимальное количество элементарного кальция по сравнению с другими препаратами, всасывается менее 5% кальция, содержащегося в нем. Максимальное поступление кальция в кровь отмечают после приема растворов хлорида и глюконата кальция [1]. Поэтому при проведении терапии необходим динамический контроль уровня кальция в крови. Более того, нельзя забывать о том, что большое количество заболеваний влияют на всасывание кальция из ЖКТ, а следовательно, на его уровень в сыворотке крови. Плохое всасывание кальция обнаруживается при острых и хронических заболеваниях почек, гломерулонефрите, нефротическом синдроме, после частичной гастроэктомии и резекции больших сегментов тонкой кишки. Наоборот, увеличенная абсорбция его наблюдается при гипервитаминозе D, гиперфункции околощитовидных желез, остеопетрозе, идиопатической гиперкальциурии и гиперкальциемии в раннем возрасте [1].

При отсутствии других нарушений лечение гипокальциемии даже с выраженными клиническими проявлениями занимает не более 4-5 суток. Каждые 12-24 часа дозу препарата корректируют в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови.

Гипокальциемия, связанная с гиперфосфатемией, проявляется после 3-го дня жизни. Целью начального лечения является снижение почечной нагрузки фосфатами и увеличение поступления кальция. Необходимо снизить количество поступающих фосфатов применением грудного молока или смеси с низкой концентрацией фосфора. Избегать применения смесей недоношенных, безлактозных и других специальных или транзиторных смесей, так как они имеют высокое содержание фосфора или могут иметь меньшую биодоступнить кальция. Следует увеличить пероральное поступление кальция путем обогащения (например, за рубежом 20-240 мг/кг/день элементарного кальция добавляется к смеси). Нет необходимости назначать препараты, которые связывают фосфаты, поскольку их применение может быть опасным, особенно у недоношенных детей. Следует постепенно за 2-4 недели снижать обогащение кальцием. Контролировать концентрацию кальция и фосфора в сыворотке 1-2 раза в неделю [1].

При упорной симптоматической неонатальной гипокальциемии необходимо решить вопрос, есть ли у ребенка гипомагниемия. Можно прибегнуть к диагнозу еx juvantibus - оценке клинической картины после внутримышечного введения 0,4 мл/кг массы тела 25% раствора сернокислой магнезии. Магний повышает секрецию паратгормона и реакцию тканей на него.

При некоторых достаточно редких заболеваниях, сопровождаю щихся гипокальциемией, применение препаратов кальция чрезвычайно опасно, поскольку увеличивает гиперкальциурию. Последняя является потенциально опасной в плане развития нефрокальциноза и острой почечной недостаточности. Речь идет об аутосомно-доминантной гипокальциемии, обусловленной мутациями в гене, кодирующем кальций-чувствительный рецептор (CASR). В настоящее время известно девять мутаций. Частота развития синдрома не известна. К настоящему времени описаны единичные больные. Например, в Германии к 2011 году - 25 больных. Препаратом выбора лечения данной патологии является кальцитриол (средняя доза 0,6 мкг/сут). Некоторые боль ные получают указанную терапию десятки лет [1].

Профилактика

После окончания антибактериальной терапии и санации мочи рекомендуется назначение уроантисептиков. У детей раннего возраста наиболее часто применяется фурагин в дозе 6—8 мг/кг в сут на 2—4 нед. При наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса большинство исследователей склоняется к длительной антимикробной терапии в профилактических дозах, например нитро-фурантоин 1—2 мг/кг однократно в сутки. Остается дискутабельным вопрос о необходимости детям с атакой пиелонефрита, но имеющим нормальные ре-носцинтиграфию и цистографию, получать длительно профилактические дозы антимикробных препаратов.

Профилактика может быть рекомендована детям младше 6 месяцев жизни с повторяющимися эпизодами ИМС и детям с ПМР [10]. В табл. 5указаны основные препараты, применяемые для профилактики ИМС у детей раннего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные подходы к даиагностике и лечению ренальной инфекции у детей. Нефрология. 2018;22(3):72-87. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87>

2. Руководство по перинатологии / Д. О. Иванов, Е. В. Аврелькина, Ю. С. Александрович [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 994-1019

3. Морозов, С. Л. Пиелонефрит у детей. Современный взгляд на проблему / С. Л. Морозов, В. В. Длин // Практика педиатра. – 2020. - N 1. - С. 32-39.

4. Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей / Маргыева Т. В., Комарова О. В., Вашурина Т. В. [и др.] – Клинические рекомендации. 2016

5. Дружинина Т. В. Пиелонефрит у детей – Смоленский государственный медицинский университет. –2016.

6. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие в 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т.2 – 6-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016

# 7. Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у детей: что нового? / И. Н. Захарова, Е. Б. Мачнева, Э. Б. Мумладзе, Ю. И. Ивахненко // Медицинский совет. — 2017. – N.1

8. ﻿Вялкова А.А., Зыкова Л.С., Плотникова С.В. и др. Применение цефалоспоринов в терапии инфекции мочевой системы у детей. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 2: 43-50.

9. В.Г. Майданник, И.В. Ковальчук. Современные аспекты пиелонефрита у детей / Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. —2017. — N 3., Т. 9

10. Особенности патогенеза, диагностики, течения инфекций органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста, возможности терапевтической коррекции / О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, С.В. Думова, А.С. Фоктова // Вестник современной клинической медицины — 2016 — N 6.

11. Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б. и др. Лечение и профилактика инфекций мочевых путей у детей: обзор ведущих рекомендаций европейских экспертов. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 1: 10-16.

### 12. New Insights for Febrile Urinary Tract Infection (Acute Pyelonephritis) in Children / [Kyung-Yil Lee](http://chikd.org/articles/search_result.php?term=author&f_name=Kyung-Yil&l_name=Lee), M.D.. —2016. —20 (2). — P. 37-44.

13. Acute pyelonephritis in children / [William Morello](https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-015-3168-5#auth-William-Morello), [Claudio La Scola](https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-015-3168-5#auth-Claudio-Scola), [Irene Alberici](https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-015-3168-5#auth-Irene-Alberici), [Giovanni Montini](https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-015-3168-5#auth-Giovanni-Montini) // [Pediatric Nephrology](https://link.springer.com/journal/467). —2016.

### 14. Urinary tract infections in children / Elzbieta Osuch, Andre Marais // South African Family Practice. — 2018. —60 (1). — P. 35-40.

# 15. Update on Urinary Tract Infections in Children: What’s New in 2019? /**Andrea Fang**, **Jamie Everett**, **N. Ewen Wang** // Pediatric Emergency Medicine. —2019.

# 16. Hypoglycemia and hyperglycemia in extremely low-birth-weight infants/ Maria Pia De Carolis, [Serena A Rubortone](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rubortone%20SA%5BAuthor%5D),[Carmen Cocca](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cocca%20C%5BAuthor%5D) [et al.] // Ital J Pediatr. —2015. —Published online 2015 Sep 24. doi: [10.1186/1824-7288-41-S1-A7](https://dx.doi.org/10.1186%2F1824-7288-41-S1-A7)