

ПРОЕКТ

Клинические рекомендации
по ведению и терапии новорожденных
с нарушением обмена кальция

2016

Коллектив авторов:

Д. О. Иванов

Оглавление

Список сокращений.....	4
Методология.....	5
Введение	8
Гипокальциемия	9
Классификация	11
Причины гипокальциемии [16]	11
Патогенез.....	14
Клиника	15
Диагностика	16
Терапия.....	18
Гиперкальциемия	21
Клиника	24
Диагностика гиперкальциемии [42]	24
Лечение	25
Прогноз.....	27
Список литературы	27

Список сокращений

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЗВУР — задержка внутриутробного развития

КОС — кислотно-основное состояние

ОНМТ — очень низкая масса тела

ПТГ — паратиреоидный гормон

СДР — синдром дыхательных расстройств

ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ — электрокардиограмма

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных MEDLINE и EMBASE. Глубина поиска составляла 15–60 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1–2).

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательности рекомендаций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательств

1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ*, или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта
* РКИ — рандомизированные контролируемые исследования	

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Рейтинговая схема оценки степени обоснованности («силы») рекомендаций представлена в таблице 2.

Таблица 2

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

A	Не менее одного метаанализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
B	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики Good Practice Points — GPPs):

рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов из нескольких регионов РФ (гг. Москва, Санкт-Петербург, Ростов, Краснодар, Нальчик, Московская область, Ленинградская область, Ставрополь, Ярославль, Якутск, Хабаровск, Казань, Челябинск и др.) в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительные версии были размещены для обсуждения в сети Интернет для того, чтобы широкий круг лиц имел возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций. Дополнения утверждены на заседании Профильной комиссии.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Силы рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики — good practice points (GPPs) приводятся в ходе изложения текста рекомендаций.

Введение

Примерно 90–95 % кальция находится в костной ткани, остальная часть кальция выполняет ряд важнейших функций, не связанных со скелетом. Он принимает участие в работе многих ферментативных систем и реакций (глюконеогенез, гликолиз), в передаче нервного импульса и в ответной реакции на него — мышечном сокращении и последующем расслаблении. Ион кальция необходим для секреторной активности практически всех эндо- и экзокринных железистых клеток (сопряжения стимула и секреции). Являясь IV фактором свертывания крови, он играет ключевую роль в процессе коагуляции, уменьшает проницаемость мембран клеток, снижает способность тканевых коллоидов связывать воду, активирует ферменты: актомиозин-АТФазу, лецитиназу, сукцинатдегидрогеназу и стабилизирует трипсин поджелудочной железы. Более того, в 1970 году Н. Rasmussen доказал, что ион кальция является «вторым» посредником (с участием или без участия кальмодулина), т. е. веществом, опосредующим внутриклеточное действие пептидных гормонов, аминов и нейромедиаторов, не способных проникать через плазматическую мембрану клетки. Как известно [1], именно с помощью таких систем (а их известно в настоящее время всего три) относительно небольшое количество молекул биологически активных веществ, связываясь с рецепторами, приводят к внутриклеточной продукции гораздо большего числа молекул второго посредника, а они уже влияют (положительно или отрицательно) на активность еще большего числа белковых молекул. Следовательно, происходит прогрессивное усиление (амплификация) сигнала, исходно возникшего при взаимодействии гормона с рецептором. Таким образом, поддержание внеклеточной концентрации кальция в узких пределах имеет важнейшее значение для функционирования большинства тканей и органов.

Организм человека регулирует обмен кальция в зависимости от содержания его в пищевом рационе. Как только поступление кальция превышает потребности организма, коэффициент его всасывания уменьшается. Например, 0,43 при поступлении 0,4–0,6 г/сут, 0,35 при 0,6–1,0 г/сут, 0,28 при 1,0–1,2 г/сут, 0,8 при 10 мг/сут, 0,25 при 200 мг/сут, 0,22 при 500 мг/сут [3]. У детей, в отличие от взрослых, имеется положительный баланс кальция. Большая часть из всосавшегося в кишечнике кальция поступает в костную ткань. Этим обуславливается тот факт, что экскреция кальция с мочой у детей любого возраста, в том числе и новорожденных, не превышает 6 мг/кг/сут (табл. 1).

Таблица 1

Экскреция кальция с мочой (атомно-абсорбционная спектрофотометрия) [2]

Потребление кальция с пищей	Кальций (ммоль/сут)		
	Возраст		
	1–12 мес.	4–7 лет	взрослые
У детей и младенцев	До 0,15 ммоль/кг в сутки (6,0 мг/кг/сут)		
При 800 мг/сут (20 ммоль/сут)	0,5–2,5	0,5–3,8	2,5–7,5
Менее 800 мг/сут (20 ммоль/сут)	–	–	1,25–1,75
При отсутствии кальция в диете	–	–	0,13–1,00

В норме уровень общего кальция в крови равен 2,25–2,75 ммоль/л (10 мг/дл = 2,5 ммоль/л; 1 ммоль/л = 4 мг/дл; 1 мэкв = 20 мг; 50 мэкв = 1 г).

В первые двое суток жизни в норме происходит снижение уровня общего и ионизированного кальция (табл. 2). При рождении уровень сывороточного кальция пуповинной крови повышенный. У здоровых доношенных детей концентрация кальция снижается на протяжении первых 24–48 часов, наиболее низкий уровень составляет, как правило, 1,8–2,2 ммоль/л. После этого концентрация кальция прогрессивно повышается

до средних значений, которые наблюдаются у старших детей и взрослых. У недоношенных это снижение более выражено, чем у доношенных, и прямо зависит от гестационного возраста (недоношенные дети могут поддерживать ответ паратгормона на гипокальциемию, но реакция органов-мишеней на паратгормон может быть сниженной) [4].

Таблица 2

Уровни общего и ионизированного кальция в плазме крови (ионно-селективный электрод) [2]

Возраст	Кальций (ммоль/л)	
	общий	ионизированный
Пуповинная кровь	2,05–2,80	1,30–1,60
Недоношенные новорожденные	1,55–2,75	Нет данных
Доношенные дети 1 ч	2,05–2,80	1,21–1,46
24 ч	1,75–3,00	1,10–1,36
5 дней	2,25–2,73	1,22–1,48
10 дней — 2 года	2,25–2,75	1,16–1,22
2–12 лет	2,20–2,70	1,12–1,23
12–18 лет	2,10–2,55	1,20–1,38
Взрослые	2,15–2,50	1,15–1,27

Максимальные уровни общего кальция в крови отмечены в 20 часов, минимальные — в 2–4 часа (разница около 7 %). Ложная гипокальциемия возможна вследствие венозного стаза при взятии крови, поэтому кровь следует брать при минимальном пережатии вены, без мышечной нагрузки или после восстановления кровообращения в течение 1–2 минут. Соли кальция осаждаются на стекле, в связи с чем при длительном хранении образцов крови возможна ложная гипокальциемия

У новорожденных гипокальциемию диагностируют при уровне общего кальция в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л (8,0 мг %) (ионизированного менее 0,87 ммоль/л (3,5 мг %)) у доношенных детей; менее 1,75 ммоль/л (7,0 мг %) (ионизированного менее 0,75 ммоль/л (3,0 мг %)) у недоношенных детей. Как мы уже указывали, наиболее информативным является уровень ионизированного кальция, особенно в первые недели жизни. Использование конверсионных диаграмм для перерасчета общего кальция в ионизированный не дает достоверных результатов [4]. Хотелось бы подчеркнуть, что вопрос о нормальном содержании кальция у новорожденных не прост. Имеются исследования, указывающие на значительный «разброс» показателей у здоровых детей как кальция, так и витамина D [5]. Эти колебания зависят от национальной и расовой принадлежности ребенка, географического региона. Например, у детей, родившихся от родителей выходцев из Южной Азии содержание кальция ниже, чем у детей, родившихся у Европейцев. По нашему мнению, этот факт необходимо учитывать при трактовке лабораторных показателей и проведении терапии.

Гипокальциемия

Наиболее часто электролитные нарушения, в том числе 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 [4], 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 [4, 6–8].

Частота гипокальциемий увеличивается в 2 раза у детей, родившихся от матерей с преждевременным разрывом околоплодных оболочек [8].

Нет однозначных данных о влиянии гестационного диабета у матери на частоту развития гипокальциемий [9–11].

Согласно данным Д. Ф. Зилва и П. Р. Пэннела (1988), гипокальциемия может развиваться при любом тяжелом состоянии в любом возрасте [12].

Некоторые авторы указывают на гипокальциемию, как возможную причину синдрома внезапной смерти у новорожденных детей [13].

По нашим данным [14], гипокальциемия зарегистрирована у значительного количества новорожденных с инфекционно-септическими заболеваниями (табл. 3).

Таблица 5.3

Частота гипокальциемии у новорожденных с инфекционно-септическими заболеваниями [14]

Показатель	Сепсис				Пневмония
	доношенные		масса 1500–2500 г		
	А (n = 31)	Б (n = 55)	А (n = 22)	Б (n = 29)	n = 62
	(% детей, имеющих данный признак)				
Показатели в первые 72–96 часов жизни					
Гипокальциемия < 0,85 ммоль/л ионизир. Ca ²⁺	6,4 ^{1,2}	48,6	13,8 ^{1,2}	51,0 ³	32,0
Показатели в разгар инфекционного процесса					
Гипокальциемия < 0,85 ммоль/л ионизир. Ca ²⁺	70,4 ^{1,2}	43,23	78,2 ¹	51,0 ³	3,2
А — гипозергический вариант сепсиса. Б — гиперэргический вариант сепсиса. 1 — p < 0,05 между вариантом А сепсиса и вариантом Б сепсиса; 2 — p < 0,05 между вариантом А сепсиса и пневмонией; 3 — p < 0,05 между вариантом Б сепсиса и пневмонией					

Интересные результаты получила О. Н. Жидкова в 1998 году (табл. 4) [14].

Таблица 5.4

Показатели уровня кальция в сыворотке крови новорожденных детей в первые 48 часов жизни [15]

Показатель, время определения		Группы детей						
		1	2	3	4	5	6	7
		M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Са, ммоль/л	при рождении	2,21 ± 0,05	2,04 ± 0,11	2,35 ± 0,17	2,30 ± 0,09	2,17 ± 0,15	2,27 ± 0,07	2,24 ± 0,09
	24 часа жизни	1,81 ± 0,05	1,98 ± 0,06	1,93 ± 0,07	1,98 ± 0,09	1,80 ± 0,08	1,86 ± 0,1	1,89 ± 0,08
	48 часов жизни	1,95 ± 0,03	1,97 ± 0,04	1,97 ± 0,01	2,06 ± 0,07	1,98 ± 0,03	2,0 ± 0,06	2,04 ± 0,01
1 — здоровые дети; 2 — клинически здоровые дети от матерей с гестозом; 3 — дети, перенесшие тяжелую острую асфиксию; 4 — дети, перенесшие острую асфиксию средней степени тяжести; 5 — дети, перенесшие сочетанную асфиксию (острую тяжелую на фоне хронической внутриутробной); 6 — дети, перенесшие сочетанную асфиксию (острую среднетяжелую на фоне хронической внутриутробной); 7 — дети, перенесшие хроническую внутриутробную гипоксию								

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 сравнению со здоровыми новорожденными. В этой группе гипокальциемия встречалась у 25% новорожденных.

Классификация

У большинства больных, как у детей, так и у взрослых, за развитие гипокальциемии могут быть ответственными шесть основных механизмов:

- 1) отсутствие паратиреоидного гормона;
- 2) нарушение метаболизма витамина D или снижение уровня магния, что делает кости резистентными к воздействию паратгормона;
- 3) генетическое нарушение, известное под названием «псевдогипопаратиреозидизм», при котором органы-мишени не реагируют на действие паратиреоидного гормона;
- 4) уменьшение всасывания кальция из ЖКТ;
- 5) перемещение кальция между различными пространствами организма;
- 6) повышенная экскреция кальция с мочой.

Причины гипокальциемии [16]

I. Гипокальциемия вследствие низкого уровня ПТГ в крови или его отсутствия.

а) Гипопаратиреозидизм:

- врожденный;
- идиопатический;
- синдром Ди Георге (Ди Джорджи);
- после хирургического вмешательства;
- инфильтрация паращитовидных желез при злокачественных процессах или амилоидозе.

б) Транзиторный гипопаратиреозидизм:

- 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 (ОН)D₃:

- тяжелая патология печени;
- билиарный цирроз;
- амилоидоз;
- прием противосудорожных препаратов;
- нефротический синдром.

в) Недостаточность 1,25 (ОН)2D₃:

- поздняя стадия почечной недостаточности;
- резко выраженная гиперфосфатемия.

III. Гипопаратиреозидизм:

г) Псевдогипопаратиреозидизм, типы I и II;

д) Недостаточность магния;

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

а) Недостаточность витамина D и его метаболитов.

IV. Гипокальциемия вследствие перераспределения кальция между различными пространствами организма:

- а) Гиперфосфатемия;
- б) Введение цитратов;
- в) Введение ЭДТА.

V. Смешанные состояния:

- а) Панкреатит;
- б) Интоксикация колхицином;
- в) Фармакологические дозы кальцитонина;
- г) Введение митрамицина.

Необходимо помнить о том, что гипокальциемия может быть проявлением наследственных заболеваний, не включенных в данную классификацию. Например, злокачественного инфантильного остеопороза [17]. Заболевание может манифестировать в периоде новорожденности. Без соответствующей терапии (трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), дети погибают в течение первого десятилетия жизни. Также упомянем еще одно, хотя и редкое заболевание, но также с возможной манифестацией в младенческом возрасте — дефицит 1 α -гидроксилазы и D-витамин резистентный рахит. Оба синдрома являются наследственными, аутосомно-рецессивными. Суть первого состоит в дефекте образования 1 α -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 [18].

Имеются мутации, приводящие к неполноценности кальций-чувствительных рецепторов, и, как следствие, к гипокальциемии, но без клинических проявлений. K. Nakajima et al. (2009), обследовав 15 новорожденных детей с идиопатической гипокальциемией, обнаружили указанные мутации у двух человек [19].

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 [20]. 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 повышенный риск вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Сложность указанной проблеме придает тот факт, что неизвестна оптимальная концентрация 25-гидроксивитамина D в крови у новорожденных детей. Определенные трудности имеются и с нормированием [21].

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, сопровождающиеся 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 [22].

В-пятых, как мы отмечали выше, гипокальциемия, как один из симптомов, может входить в структуру наследственной патологии [23, 24].

Вторичная гипокальциемия может быть обусловлена мутацией в генах, кодирующих белки транспортеры магния в почке [17]. Гипокальциемия может являться симптомом псевдогипопаратиреозидизма. В том числе форм, обусловленных «новыми» мутациями [25, 26]. 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) в 3-м экзоне гена *TBCE* [27].

Причиной гипокальциемии могут быть наследственные синдромы, связанные с остеопорозом. Общую частоту, по мнению Z. Stark, R. Savarirayan (2009), этих синдромов трудно определить, но в своей обзорной работе они приводят следующие цифры: аутосомно-рецессивный остеопороз встречается 1 : 250 000, а аутосомно-доминантный — 1 : 20 000 живорожденных [28]. 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 [29].

C. S. Anast (1991) предлагает выделять следующие категории неонатальных гипокальциемий [30]. Мы приводим разработанную им классификацию с дополнениями и изменениями:

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

- недоношенных (транзиторный псевдогипопаратиреозидизм);
- больных новорожденных, перенесших асфиксию, шок, СДР, сепсис и т. д. (повышенное поступление во внеклеточное пространство фосфатов) или родившихся в результате патологического протекания беременности или родов;
- от матерей, больных сахарным диабетом (сниженная секреция ПТГ и на фоне гипомагниемии повышение концентрации кальцитонина, более высокая потребность в Ca^{2+} при макросомии);
- при введении беременной препаратов магния, особенно в родах.

II. Поздняя гипокальциемия новорожденных (развивающаяся 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 гиперпаратиреозидизмом;
 - принимавших противосудорожные (фенитоин, фенобарбитал) и наркотические препараты;
- имеющих:
 - гипомагниемия;
 - первичный гипопаратиреозидизм;
 - алкалоз (респираторный при гипервентиляции, метаболический);
 - печеночную недостаточность (снижается образование 25(OH) вит D);

- гипотиреоз;
- врожденную мальабсорбцию магния, кальция или витамина D;
- заболевания почек, приводящих к гиперкальциурии.

III. Связанные с терапией (могут возникать в любое время). Обычно это бывает при следующих терапевтических вмешательствах:

- проведении фототерапии;
- трансфузиях крови с кальцийсвязывающими (цитрат) консервантами;
- назначении фуросемида;
- переливании жировых эмульсий;
- при 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 [31]. Вероятно, у недоношенных новорожденных имеется снижение чувствительности тканей к паратгормону.

Во-вторых, нарушенный метаболизм витамина D. Например, установлено нарушение превращения витамина D в 25 гидроксид D в печени у новорожденных. Однако присутствие при гипокальциемии у недоношенных новорожденных нормальных уровней 25 и 1,25 заставляет предполагать, что этот фактор не является единственным и/или основным в развитии гипокальциемии у недоношенных [32]. 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 десятидневные добавки в дозе 550 МЕ/сут не влияют на маркеры костного обмена у доношенных новорожденных, за исключением остеокальцина [33]. Терапия привела к заметному увеличению концентрации 25 гидроксид 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.

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 гипокальциемии у охлажденных детей [34]. 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/сут элементарного кальция через сосуды пуповины) и повышенную потребность в нем новорожденных, особенно недоношенных (табл. 5), как на важные этиологические факторы гипокальциемии указывает Н. П. Шабалов (2009) [6].

Таблица 5.5

Потребности в кальции (мг/кг/сутки) [35]

Возраст	Потребности
Взрослые	5–8

Дети дошкольного и школьного возраста	25–30
Дети до 1 года	50–60
Доношенные новорожденные	70–75
Недоношенные с массой тела менее 1000 г	180–225

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 [36]. Указывают, что несмотря на широкое использование витаминных препаратов, содержащих витамин D, дефицит его выявляется у 5–50 % беременных и у 10–56 % кормящих женщин [4]. И связано это обстоятельство с вполне понятными причинами. Так, в 1 литре женского молока содержится всего 25 МЕ витамина D, 150 мг фосфора, 300–350 мг кальция, хотя потребности у новорожденных, особенно недоношенных, как мы указывали, 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 [37]. Особенно значим этот механизм при почечной недостаточности, когда снижена экскреция фосфатов.

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. Как мы уже указывали, 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.

Хорошо известно, что гипокальциемия является частым осложнением гемотрансфузий или переливания препаратов крови [38]. Так, у 25 % детей, имеющих гипербилирубинемия и потребовавших проведения операций заменного переливания крови, была зарегистрирована гипокальциемия [39].

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

Описаны выраженные гиперфосфатемии и гипокальциемии, приведшие к смертельным исходам, у детей раннего возраста после применения слабительных средств, содержащих фосфат натрия [40].

Клиника

Клинические проявления гипокальциемии у больных, в том числе и новорожденных детей, широко варьируют. Более того, хорошо известно [6]: 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:

- Раздражительность, гиперестезия, пронзительный раздраженный не-эмоциональный высокочастотный крик.
- Повышенная нервно-рефлекторная возбудимость (высокие сухожильные рефлексы, мышечные подергивания, тремор, 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 % [41]. После назначения препаратов кальция и витамина D функции сердца быстро восстановились.
- Нарушения со стороны ЖКТ (рвота, нарушение перистальтики кишечника, растяжение живота, желудочно-кишечное кровотечение). В наиболее тяжелых случаях клиника, напоминающая развитие кишечной непроходимости.

Диагностика

На рисунке 1 представлен алгоритм дифференциальной диагностики при синдроме гипокальциемии.

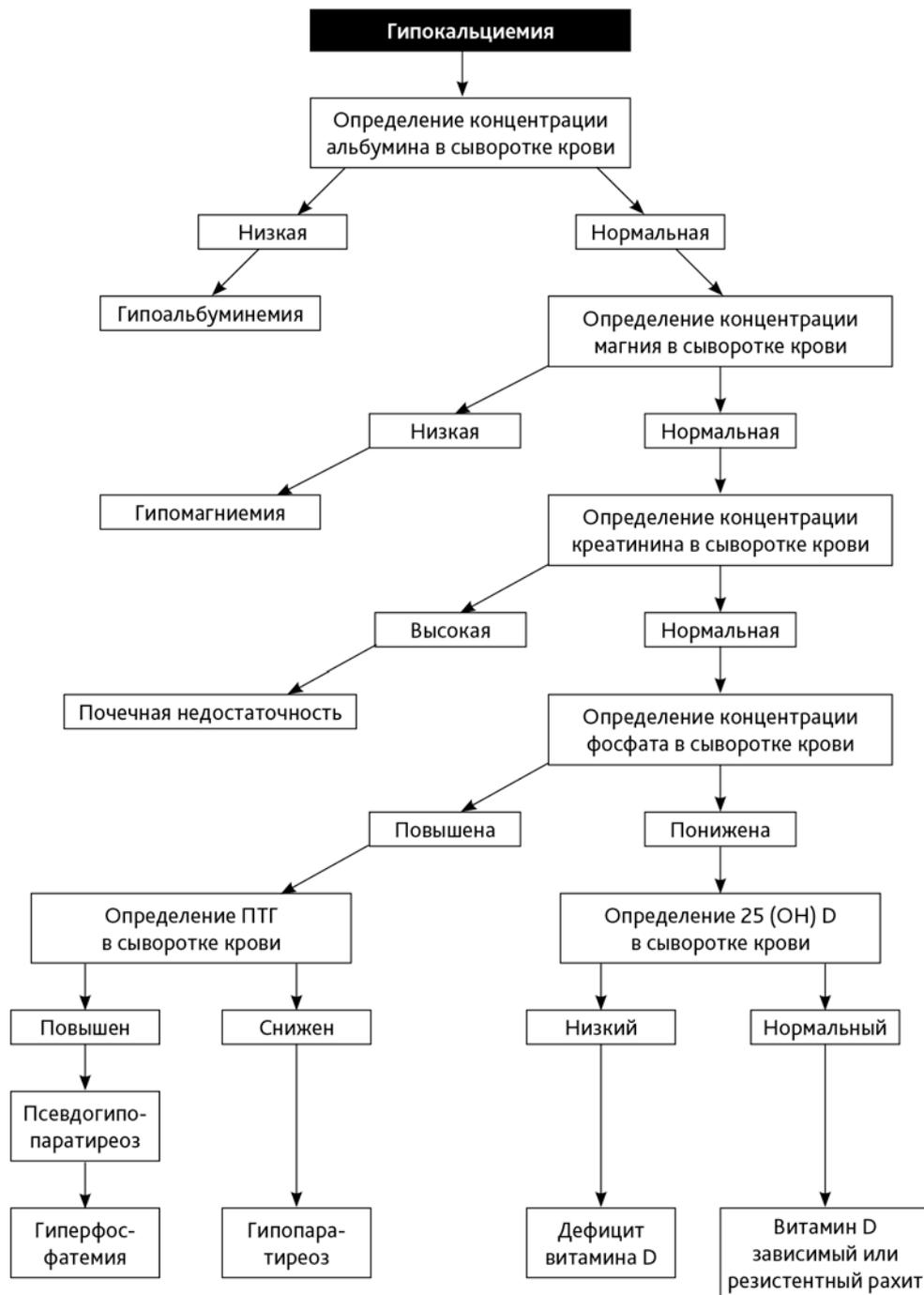


Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики при синдроме гипокальциемии [42]

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), фосфора, 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 костей. 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/сут.

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

Интересные данные опубликовали W. Mihatsch et al. в 2012 году [43]. 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).

Терапия

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 (содержание ионизированного кальция в различных лекарственных формах приведено в таблице 6). Для недоношенных менее 30 недель гестации до 40 недель постконцептуального возраста, вскармливаемых грудным молоком, рекомендуется использовать белково-минеральные «обогазаторы» грудного молока (например, «Фрисо ОГМ», «Пре Семп протеин»).

Таблица 6

Характеристика препаратов кальция [42]

Препараты	Содержание кальция (мг/мл)	Содержание кальция (мг/г преп.)
Растворы для внутривенного введения или приема внутрь		
Кальция хлорид 10 %	36	–
Кальция глюконат 10 %	9	
Кальция лактат 10 %	13	
Таблетированные препараты		
Кальция цитрат	–	210
Кальция карбонат		400
Кальция глюконат		90
Кальция лактат		130

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/сут. Желательно предупредить развитие гипокальциемии у новорожденных, имеющих сердечно-сосудистые нарушения [42].

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 $1,25(\text{OH})_2$ витамина D в сыворотке в первые дни жизни [44].

Обращаем внимание, что **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 артерию при «низком» стоянии катетера) 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.
5. Попадание растворов кальция в окружающие ткани вызывает тяжелый некроз.
6. Растворы кальция нельзя смешивать с раствором гидрокарбоната натрия (поскольку при этом выпадает осадок CaCO_3), а также жировой эмульсии и гепарина.
7. Описаны тяжелые некрозы мягких тканей с развитием «синдрома сдавления» у новорожденных детей при экстравазальном введении глюконата кальция [45].
8. Возможно развитие остеомиелита.

Заметим, что 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 [46]. При введении в периферическую вену нельзя допускать попадание препарата в окружающие ткани.

2. После устранения гипокальциемии (введением насыщающей дозы) назначают поддерживающую дозу кальция, исходя из физиологической потребности (см. табл. 5). 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 содержанием фосфатов — грудного молока или специальных смесей. За рубежом обычно в первые двое суток перорально (например, в виде сиропа) назначают дозу в 4 раза превышающую внутривенную [47]. Сиропы содержат глюбионат и лактобионат кальция (22 мг (0,54 ммоль) кальция в 1,0 мл). Необходимо 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 [42]. 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 [48, 49].

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 для недоношенных, безлактозных и других специальных или транзиторных смесей, так как они имеют высокое содержание фосфора или могут иметь меньшую биодоступность 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 [42].

Характеристика препаратов витамина D, использующихся в педиатрической практике, в том числе для лечения поздней неонатальной гипокальциемии и профилактики рахита у недоношенных, представлена в таблице 7.

Характеристика препаратов витамина D [42]

Химическое название	Коммерческие препараты	Дозы (мкг/сут)		Начало действия (сут)	Длительность действия (сут)	Длительность интоксикации (сут)
		физиологические	фармакологические			
Витамин D ₂	Эргокальциферол	10 (400 Ед.)	1000–2500 (4000–10000 ед.)	10–14	Недели– месяцы	17–60
Витамин D ₃	Аквдетрим Вигаетол Холекальциферол	1	1000–2000	10–14	Недели– месяцы	10
1 α (ОН)D ₃ (альфакальцидол)	Оксидевит	1	1–2	1–2	2–3	5–10
25 (ОН)D ₃ (кальцидол)	Дедрогил Делакмин	5	50–125	7–10	Недели– месяцы	7–30
1,25 (ОН) ₂ D ₃ (кальцитриол)	Рокальтрол	0,5	0,5–2,0	1–2	2–3	2–10
Дигидротахи стерол	Тахистин АТ-10	20	100–500	4–7	7–21	3–14

В заключение обращаем внимание читателя, что при некоторых достаточно редких заболеваниях, сопровождающихся 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 больные получают указанную терапию десятки лет [50].

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия представляет собой стойкое повышение уровня кальция в крови у доношенных новорожденных более 2,75 ммоль/л (уровень ионизированного кальция сыворотки более 1,5 ммоль/л) и у недоношенных более 2,5 ммоль/л, если показатели сывороточных белков находятся в пределах нормы.

Существуют три основных патогенетических механизма, приводящих к развитию гиперкальциемии:

- 1) наиболее частый — повышенная мобилизация кальция из кости;
- 2) повышенное всасывание кальция из ЖКТ;
- 3) снижение экскреции кальция с мочой или снижение реабсорбции костной тканью.

Этиология и классификация гиперкальциемии

Поскольку не существует классификации неонатальных гиперкальциемий, то мы приведем наиболее распространенные причины, существующие как у детей, так и у взрослых.

I. Гиперкальциемия на фоне повышенной мобилизации кальция из кости:

- а) Онкогенного происхождения:
 - метастатическая;
 - неметастатическая — фактор, активирующий остеокласты (ФАО);
 - простагландины (PgE2).
- б) Эктопический гиперпаратиреозидизм:

1. Первичный:
 - аденома,
 - гиперплазия,
 - новообразования.
 2. Вторичный:
 - множественные эндокринные заболевания,
 - тип I — опухоли гипофиза и поджелудочной железы,
 - тип II — медуллярная карцинома щитовидной железы и феохромоцитомы.
- в) Иммобилизация.
- г) Гипертиреозидизм.
- д) Интоксикация витамином D.
- е) Почечная патология:
 - хроническая почечная недостаточность,
 - после трансплантации почки,
 - диуретическая фаза острой почечной недостаточности.
- ж) Диуретики тиазидового ряда .
- з) Интоксикация витамином A.
- II. Гиперкальциемия вследствие повышенного всасывания кальция из желудочно-кишечного тракта:**
- а) Саркоидоз.
 - б) Интоксикация витамином D.
 - в) Молочно-щелочной синдром.
- III. Гиперкальциемия, вследствие сниженной реабсорции кальция остеокластами:**
Аутосомно-рецессивный остеопороз.
- IV. Гиперкальциемия вследствие снижения почечной экскреции кальция:**
- а) Наследственные заболевания (синдром Сотоса).
 - б) Диуретики тиазидового ряда.
- V. Смешанная группа:**
- а) Надпочечниковая недостаточность.
 - б) Туберкулез.
 - в) Бериллиоз.
 - г) Диспротеинемии.
 - д) Полицитемии.
 - е) Усиленное питание.

У ребенка с гиперкальциемией, особенно если она манифестирует рано, необходимо исключить онкогенные заболевания, например клеточную мезобластическую нефрому (инфантильную почечную фибросаркому) [51].

Наиболее частые причины неонатальных гиперкальциемий [6, 44]:

- 1) Ятрогенные гиперкальциемии (обращаем внимание, что в эту группу входят гиперкальциемии, вызванные не только избыточным введением кальция, но и передозировкой диуретиков тиазидового ряда и витамином D; проведение полного парентерального питания без дотации фосфора) [52]. Указывают на частое развитие гипофосфатемии и гиперкальциемии у детей, родившихся со ЗВУР, на второй неделе жизни при проведении полного парентерального питания [53].
- 2) Гиперпаратиреоз (первичный и вторичный). У детей раннего возраста в данном случае, как правило, речь идет о первичном гиперпаратиреозе, обусловленном гомозиготной мутацией в гене, кодирующем кальций-чувствительный рецептор. Первичный гиперпаратиреоз приводит к опасным для жизни гиперкальциемии, нефрокальцинозу, деминерализации костей, неврологическим нарушениям. Методом выбора является резекция паращитовидных желез. До операции высокую терапевтическую эффективность продемонстрировали бифосфонаты [54]. Некоторые дети требуют достаточно срочной операции [55, 56]. У детей, родившихся от матерей с первичным гиперпаратиреозом, из-за рака околощитовидных желез, описана гиперкальциемия [57]. Очень важно провести

дифференциальную диагностику между первичным гиперпаратиреозом и доброкачественной семейной гипокальцийурической гиперкальциемией. Последняя форма является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся пожизненной гиперкальциемией, гипокальциурией, повышенным уровнем паратгормона. По наблюдениям, данная форма является доброкачественной и больные не требуют паратиреоидэктомии, поскольку в отличие от больных с первичным гиперпаратиреозом, у пациентов не развивается остеопения и почечно-каменная болезнь [58, 59]. Мутации при доброкачественной семейной гипокальцийурической гиперкальциемии очень многочисленные [60]. В связи с этим нельзя не обратить внимание, что у детей от матерей, заболевших первичным гиперпаратиреозом во время беременности, также часто развивается гиперкальциемия. К настоящему времени описаны больные, в том числе и с хирургическими вмешательствами во время беременности в связи с первичным гиперпаратиреозом, у которых беременность закончилась благополучно. У детей также не было осложнений [61].

- 3) Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия.
- 4) Синдром Williams.
- 5) Некрозы подкожной жировой клетчатки.
- 6) Гиперпростагландинемия, E-синдром. Некоторые авторы считают этот синдром «антенатальным аналогом» синдрома Барттера [62]. Дети, как правило, рождаются преждевременно от многоводной беременности, имеют полиурию, гиперкальциурию, нефрокальциноз, гиперкальциемию.
- 7) Тяжелая инфантильная гипофосфатазия.
- 8) Гипофосфатемический рахит недоношенных.
- 9) Семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия.
- 10) Опухоль, секретирующая пептид, родственной паратиреоидному гормону. Например, доброкачественная врожденная аденомиосаркома [63].
- 11) Синдром «голубых пеленок».
- 12) Тиреотоксикоз.
- 13) Гипервитаминоз А.
- 14) Прием матерью больших доз витамина D.

У любого ребенка с выраженной неонатальной гиперкальциемией должна быть заподозрена и исключена наследственная природа расстройства. Как правило, дети имеют еще ряд фенотипических характеристик, позволяющих заподозрить тот или иной синдром. Так, в синдромокомплекс Williams входят: «эльфоподобное» лицо, надклапанный стеноз аорты, задержка психомоторного развития, инфантильная гиперкальциемия. У некоторых больных выявляют удлинение интервала QT [64]. Пораженный ген в настоящее время картирован, он находится в 7q11.23, поэтому возможно подтверждение диагноза [65].

В последнее десятилетие внимание исследователей привлекают относительно «редкие» заболевания у новорожденных, сопровождающиеся гиперкальциемией. Например, некрозы подкожной жировой клетчатки [66, 67]. Их частота возросла в последние годы в связи с применением гипотермии для терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии [68, 69]. Патогенез этих расстройств остается не до конца изученным. Подчеркивают, что хоть и редко в последующем на месте некроза могут развиваться кальцификаты [70].

Известны дети, у которых некрозы подкожно-жировой клетчатки развивались из-за гипоперфузии тканей, обусловленной системной гипотензией [71]. Гиперкальциемия у них сохранялась в течение четырех месяцев жизни. Авторы приведенного описания предостерегают от назначения витамина D детям с указанной патологией.

Описаны новорожденные, имеющие гиперкальциемию и родившиеся от матерей с высоким уровнем ПТГ-связанного пептида [72]. Дети, как и матери, характеризовались высокой концентрацией кальция в крови. Уровни кальция удалось нормализовать с помощью инфузионной терапии.

Еще одна вероятностная причина развития гиперкальциемии — дотация витамина D новорожденным. Некоторые исследователи связывают это обстоятельство с

рекомендациями, появившимися в последние годы, по использованию более высоких доз витамина D, чем это было рекомендовано ранее [73].

Клиника

Клиника гиперкальциемии очень полиморфна и у разных больных может проявляться по-разному. Легкая гиперкальциемия может протекать полностью бессимптомно и обнаруживается лишь при рутинном биохимическом исследовании крови; но гиперкальциемия может быть и настолько тяжелой (уровень общего кальция сыворотки более 3,5 ммоль/л), что может привести к летаргии, коме, смерти. Более того, наиболее часто клиника зависит от скорости развития гиперкальциемии: чаще всего манифестирует и тяжелее протекает гиперкальциемия, развивающаяся остро.

Среди клинических проявлений гиперкальциемии можно выделить следующие:

1. Общие: апатия, сонливость, слабость, угнетение ЦНС.
2. Сердечно-сосудистые: аритмии, гипертензия, при длительном течении, обычно при наследственных заболеваниях — кальцификация сосудов. На ЭКГ — укорочение интервала QT. Если концентрация кальция в сыворотке крови превышает 3,75 ммоль/л (15 мг %), то возникает опасность внезапной остановки сердца. Поэтому гиперкальциемия такой степени всегда требует неотложного лечения.
3. Почечные: полиурия, жажда, гиперкальциурия, нарушение концентрации мочи, при длительном течении — нефрокальциноз, образование камней, почечная недостаточность.
4. Желудочно-кишечные (кальций стимулирует секрецию гастрина, а следовательно, образование кислоты в желудке): анорексия, тошнота, рвота, запоры, боли в животе, возможно образование язв желудка и двенадцатиперстной кишки.
5. Нервно-психические и мышечные (высокая концентрация свободного ионизированного кальция угнетает нервно-мышечную возбудимость как поперечнополосатой, так и гладкой мускулатуры): головная боль, кома, миалгии, мышечная гипотония, артралгии. В тяжелых случаях — судороги.

При наследственных заболеваниях или длительном течении: лентовидная кератопатия, периартикулярная кальцификация, кальцификаты внутренних органов.

Обычно при гиперкальциемии отмечаются и другие нарушения обмена: метаболический алкалоз, гипохлоремия и гипокалиемия.

Диагностика гиперкальциемии [42]

1. Клинические проявления

- А. Гиперпаратиреоз — включает гипотонию, энцефалопатию, проблемы питания, рвоту, запор, полиурию, гепатоспленомегалию, анемию, внескелетные кальцификации, в том числе нефрокальциноз.
- Б. Легкая гиперкальциемия может проявляться проблемами кормления или нарушением линейного роста.

2. Анамнез

- А. Материнский/семейный анамнез гиперкальциемии или гипокальциемии, заболеваний паращитовидных желез, нефрокальциноза, семейной гиперкальцийурической гиперкальциемии.
- Б. Необходимо уточнить дозы кальция, фосфора и витамина D, которые получает ребенок.

3. Физикальное обследование

- А. Дети, малые к сроку гестации (гиперпаратиреоз, синдром Williams).
- Б. Краниотабес, переломы (гиперпаратиреоз) или типичная дисплазия костей (гипофосфатазия).
- В. Лицо «эльфа» (синдром Williams).
- Г. Шум сердца (надклапанный стеноз аорты и периферический стеноз легочной артерии, ассоциированный с синдромом Williams).
- Д. Отвердевшие синюшно-красные поражения кожи (некроз подкожного жира).

Е. Признаки гипертиреоза.

4. Дополнительные исследования

1. Определение общего и ионизированного кальция.

NB! Необходимо помнить о влиянии ацидоза и гипопротеинемии, поэтому обязательным является определение КОС, уровня белка и белковых фракций.

2. Минералы мочи (кальций, фосфор), сывороточный фосфор, соотношение кальций мочи/креатинин мочи:

А. Значительно повышенный уровень кальция сыворотки (более 3,75 ммоль/л), как правило, свидетельствует о первичном гиперпаратиреозе или, у детей с ОНМТ, недостатке фосфатов.

Б. Низкий уровень сывороточного фосфора свидетельствует о недостатке фосфора, гиперпаратиреозе или семейной гиперкальциурической гиперкальциемии.

В. Поскольку при гиперпаратиреозидизме реабсорбция фосфора в канальцах снижена, то отмечается его высокое содержание в моче, а выраженная гиперкальциурия может быть вызвана избыточным введением кальция или недостаточным введением фосфора при нормальной дозе кальция.

Г. Очень низкое соотношение кальций мочи/креатинин мочи свидетельствует о семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

3. Определение содержания в крови иммунореактивного паратгормона (иПТГ), 25 (ОН)D, 1,25 (ОН)2D3.

4. Очень низкий уровень активности сывороточной щелочной фосфатазы свидетельствует о гипофосфатазии.

5. Рентгенография. Она может помочь установить причину гиперкальциемии. Деминерализация костей, субпериостальная резорбция характерны для гиперпаратиреозидизма, остеосклероз (субметафизальное разрежение) — для гипервитаминоза D.

6. ЭКГ. Для гиперкальцигистии характерно укорочение интервала QT.

Лечение

При терапии детей, имеющих гиперкальциемию, необходимо обратить внимание на два обстоятельства: во-первых, степень гиперкальциемии; во-вторых, лечебные мероприятия должны быть направлены, с одной стороны, на усиление его экскреции с мочой и/или увеличение его поступления в костную ткань, что достаточно быстро может привести к снижению концентрации кальция в крови, а с другой — необходимо ограничение потребления продуктов, содержащих кальций и прекращение лечения или профилактики препаратами витамина D.

Считают, что если у больного нет выраженных клинических проявлений и, что особенно важно, изменений на электрокардиограмме, характерных для гиперкальциемии, а уровень общего кальция не превышает 3,5 ммоль/л, то настоятельной необходимости в оказании неотложной медицинской помощи нет. Однако сразу же при обнаружении (и подтверждении гиперкальциемии) следует приступить к проведению лечения, учитывая опасность поражения почек.

1. Неотложная помощь (клинические проявления или уровень общего кальция крови выше 3,5 ммоль/л):

А. Увеличение объема крови изотоническим раствором натрия хлорида. Гидратация и натрий способствуют экскреции кальция почками. Если функция сердца не нарушена, вводят физиологический раствор (10–20 мл/кг) на протяжении 15–30 мин.

Б. В качестве мочегонных назначают петлевые диуретики, чаще всего фуросемид в дозе 1 мг/кг через каждые 6–8 часов (фуросемид стимулирует кальциурию).

2. Если имеется гипофосфатемия, то назначают препараты фосфора. Некоторые исследователи, считают, что в данной ситуации целесообразно назначение фосфата натрия (до 1,5–2,0 ммоль/кг/сут). Он, образуя в просвете кишечника фосфат кальция,

предотвращает всасывание кальция, поступающего в ЖКТ, и, следовательно, удаляет кальций из организма. Тенденцию к осмотической диарее можно свести к минимуму, растворяя фосфат в достаточном количестве воды. При тяжелой гиперкальциемии (если концентрация общего кальция в сыворотке крови превышает 3,75 ммоль/л и/или имеются выраженные изменения на ЭКГ) растворы фосфатов вводят внутривенно. Их эффект основан на выпадении в осадок нерастворимых солей кальция. Поскольку в определенной степени это осаждение может происходить в почках, данный способ лечения теоретически связан с риском инициирования или усугубления почечной недостаточности.

3. Для нормализации экскреции кальция также вводят глюкокортикоиды, обычно преднизолон в дозе 2 мг/кг массы тела внутривенно, внутримышечно или внутрь. Только необходимо учитывать, что действие стероидов начинает проявляться приблизительно через 24 часа. Глюкокортикоиды действуют при гипервитаминозе А и D, при подкожном адипонекрозе, но не эффективны при гиперпаратиреозе. С особой осторожностью их надо применять у детей с гиперпростагландинемией (Е-синдромом). Описаны больные с грозными осложнениями стероидной терапии: перфорацией полого органа, сепсисом [63].
4. Диета с низким содержанием кальция, витамина D — эффективное вспомогательное средство лечения гипервитаминоза А и D, подкожного адипонекроза и синдрома Williams.
5. Другие средства (перитонеальный или гемодиализ).

При угрожающих жизни состояниях кроме фосфатов внутривенно вводят кальцитонин. Он подавляет резорбцию кальция из костной ткани. Антигиперкальциемический эффект кальцитонина является временным, но может быть продлен при одновременном использовании глюкокортикоидов. Опыт такого лечения у новорожденных недостаточен [42].

Иногда назначают этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) 50 мг/кг внутрь 3 раза в сутки. Если указанное лечение оказывается неэффективным, то имеются указания [42] на необходимость назначения дифосфонатов и трилона Б (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты).

У детей с Е-синдромом имеются рекомендации [62] о применении нестероидных противовоспалительных средств (индометацина).

В зарубежной литературе [74] имеются единичные сообщения о применении кетоназола, производного имидазола, у детей с идиопатической гиперкальциемией и гиперкальциурией. Обращаем внимание читателя на то, что в нашей стране он не применяется у детей до двух лет. Категория действия на плод по FDA — С. Указывают, что он ингибирует витамин D1-гидроксилазу, приводя к нормализации концентрации кальция в сыворотке крови и моче. Вышеуказанные авторы провели 20 детей и пришли к заключению, что кетоназол является потенциально полезным и безопасным препаратом при терапии инфантильных гиперкальциемий, прежде всего, обусловленных и/или связанных с наследственными нарушениями биосинтеза витамина D.

Указывают на возможность применения у детей, в том числе младенцев, с незавершенным остеогенезом и вторичной гиперкальциемией препаратов неридроновой кислоты [75]. Поскольку препараты применяются только парентерально, то у них отсутствуют нежелательные эффекты бифосфонатов. Препараты этой группы не зарегистрированы в нашей стране, поэтому мы их упоминаем исключительно с информативной целью.

По нашему мнению, наиболее эффективным средством при жизнеугрожающей гиперкальциемии являются диализные методы, например перитонеальный диализ.

Считаем необходимым обратить внимание, что быстрые изменения концентрации кальция, как и большинства внеклеточных компонентов, могут быть опасны, поскольку для достижения электролитного равновесия по обе стороны клеточных мембран требуется определенное время. Целью неотложной терапии должно быть временное снижение концентрации кальция в сыворотке крови до допустимо безопасного уровня, для того чтобы одновременно приступить к лечению умеренной гиперкальциемии. **Слишком**

быстрое снижение концентрации кальция в крови может привести к судорогам, нарушениям ритма сердца или гипотонии, хотя уровень кальция остается в пределах (или даже выше) нормы. Медленное понижение концентрации кальция уменьшает также опасность кальцификации почек.

Прогноз

D. Koltin et al. (2012) в течение трех лет наблюдали 32 детей, имевших в неонатальном периоде гиперкальциемию [76]. Кроме концентрации кальция, у детей определялись сывороточные уровни ИПФР-1, кальцитонин, цитрат мочи и геномный анализ на мутации в гене, кодирующем кальций-чувствительный рецептор. Средний уровень кальция при катанестическом исследовании составил $11,4 \pm 0,7$ мг/дл ($2,84 \pm 0,17$ ммоль/л). Причина гиперкальциемии была установлена у 14 %, вероятностная этиология — у 14 %. У 11 детей развился нефрокальциноз в результате гиперкальциурии. Около 30 % детей имели мутации в указанном гене и требовали дальнейшего наблюдения.

По нашему мнению, которое мы уже высказывали, большинство патологических состояний, возникающих в неонатальном периоде, не являются «случайными» и имеют долгосрочный «неблагоприятный» прогноз. В связи с этим дети, перенесшие тяжелую перинатальную патологию или даже имеющие устойчивые отклонения лабораторных показателей, должны наблюдаться очень длительно, вполне возможно, некоторые — всю последующую жизнь. Именно это наблюдение позволит профилактировать, а в некоторых случаях провести полноценную реабилитацию, во избежание ухудшения «качества жизни», возникновения тяжелых заболеваний и инвалидизации во взрослом периоде.

Список литературы

1. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. 656 с.
2. Тиц Н. У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М.: Лабинформ, 1997. 960 с.
3. De Grazia J. A., Ivanovich P., Fellows H., Rich C. A double isotope method for measurement of intestinal absorption of calcium in man // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1965. Vol. 66. P. 822–829.
4. Посібник з неонатології: Пер. з англ. / Ред. Джон П. Клоерті, Ерік К. Ейхенвальд, Енн Р. Старк. Шосте видання. К.: Фонд допомоги і розвитку дітям Чорнобиля; Вид-во «Фенікс», 2010. 856 с.
5. Sulaiman R. A., Sharratt C. L., Lee P. W. et al. Ethnic differences in umbilical cord blood vitamin D and parathyroid hormone — South Asians compared to Whites born in the UK // *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2010. Vol. 23, N 11. P. 1315–1317.
6. Шабалов Н. П. ред. Неонатология: учеб. пособие: в 2 т. 5-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
7. Берман Р. Э., Клигман Р. М., Дженсон Х. Б. Педиатрия по Нельсону в пяти томах: руководство: пер. с англ. М.: Рид Элсивер, 2009.
8. Kayem G., Bernier-Dupreelle A., Goffinet F. et al. Active versus expectant management for preterm prelabor rupture of membranes at 34–36 weeks of completed gestation: comparison of maternal and neonatal outcomes // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2010. Vol. 89, N 6. P. 776–781.
9. Betti M., Ceccatelli G., Belcari F. et al. Neonatal outcome in newborns from mothers with endocrinopathies // *Gynecol. Endocrinol*. 2011. Vol. 27, N 4. P. 248–250.
10. Hay W. W. Jr. Care of the infant of the diabetic mother // *Curr Diab ReP*. 2012. Vol 12, N 1. P. 4–15.
11. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications // *Diabetes Metab*. 2010. Vol. 36, N 6, Pt. 2. P. 617–27.
12. Зилва Дж. Ф., Пэннел П. Р. Клиническая химия в диагностике и лечении. М.: Медицина, 1988. 528 с.
13. Tsao P. C., Chang F. Y., Chen S. J. et al. Sudden and unexpected and near death during the early neonatal period: a multicenter study // *J. Chin. Med. Assoc*. 2012. Vol. 75, N 2. P. 65–69.
14. Иванов Д. О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: Автореф. дис... док. мед. наук. СПб., 2002.
15. Жидкова О. Н. Взаимосвязь уровней электролитов крови с функциональным состоянием сердечной мышцы у детей, родившихся в асфиксии, в раннем неонатальном периоде: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 1998.
16. Hillman L. S., Rojanasathit S., Slatopolsky E., Haddad J. G. Serial measurements of serum calcium, magnesium, parathyroid hormone, calcitonin, and 25-hydroxy-vitamin D in premature and term infants during the first week of life // *Pediatr Res*. 1977. Vol. 11, N 6. P. 739–744.

17. Guran T., Akcay T., Bereket A. et al. Clinical and molecular characterization of Turkish patients with familial hypomagnesaemia: novel mutations in TRPM6 and CLDN16 genes // *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27. P. 667
18. Malloy P. J., Wang J., Srivastava T., Feldman D. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia resulting from a novel missense mutation in the DNA-binding domain of the vitamin D receptor // *Mol. Genet. Metab*. 2010. Vol. 99, N 1. P. 72.
19. Nakajima K., Yamazaki K., Kimura H. et al. Novel gain of function mutations of the calcium-sensing receptor in two patients with PTH-deficient hypocalcemia // *Intern. Med*. 2009. Vol. 48, N 22. P. 1951–1956.
20. Bui T., Christin-Maitre S. [Vitamin D and pregnancy] // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2011. Vol. 72, Suppl 1. P. S23–S28.
21. Barrett H., McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010. Vol. 24, N 4. P. 527–539.
22. Stathopoulos I. P., Liakou C. G., Katsalira A. et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation // *Hormones (Athens)*. 2011. Vol. 10, N 4. P. 280–291.
23. Pânzaru M., Rusu C., Voloşciuc M. et al. [Improvement of genetic diagnostic strategy in velo-cardio-facial syndrome] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2011. Vol. 115, N 3. P. 756–761.
24. Molesky M. G. Chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. // *Neonatal. Netw*. 2011. Vol. 30, N 5. P. 304–311.
25. Patra S., Singh V., Pemde H. K., Chandra J. Case series of neonatal hypocalcemia due to pseudohypoparathyroidism // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2010. Vol. 23, N 10. P. 1073–1075.
26. de Arriba Muñoz A., Labarta Aizpún J. I., Dehesa E. M. et al. [Different expression of the Asn264LysfsX35 mutation of the GNAS gene in a family with pseudohypoparathyroidism] // *An. Pediatr. (Barc)*. 2011. Vol. 74, N 2. P. 116–121.
27. Naguib K. K., Gouda S. A., Elshafey A. et al. Sanjad-Sakati syndrome/Kenny-Caffey syndrome type 1: a study of 21 cases in Kuwait // *East. Mediterr. Health. J*. 2009. Vol. 15, N 2. P. 345–352.
28. Stark Z., Savarirayan R. Osteopetrosis // *Orphanet J Rare Dis*. 2009. Vol. 20, N 4. P. 5.
29. Engiz O., Kara S., Bagrul D. et al. Infantile malignant osteopetrosis: a rare cause of neonatal hypocalcemia // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 25, N 11–12. P. 1205–1207.
30. David L., Anast C. S. Calcium metabolism in newborn infants: The interrelationship of parathyroid function and calcium, magnesium, and phosphorus metabolism in normal, “sick,” and hypocalcemic newborns // *J. Clin. Invest*. 1974. Vol. 54. P. 287–296.
31. David L., Salle B. L., Putet G., Grafmeyer D. C. Serum immunoreactive calcitonin in low birth weight infants. Description of early changes; effect of intravenous calcium infusion; relationships with early changes in serum calcium, phosphorus, magnesium, parathyroid hormone, and gastrin levels // *Pediatr. Res*. 1981. Vol. 15. P. 803.
32. Glorieux F., Salle B. L., Delvin E. et al. Vitamin D metabolism in preterm infants: serum calcitriol values during the first five days of life // *J. Pediatr*. 1981. Vol. 99. P. 640–644.
33. Czech-Kowalska J., Pludowski P., Dobrzanska A., Kryskiewicz E., Karczmarewicz E., Gruszfeld D., Pleskaczynska A., Golkowska M. Impact of vitamin D supplementation on markers of bone mineral metabolism in term infants // *Bone*. 2012. Vol. 51 (4). P. 781–786.
34. Lazić-Mitrović T., Djukić M., Cutura N. et al. [Transitory hypothermia as early prognostic factor in term newborns with intrauterine growth retardation] // *SrP. Arh. Celok. Lek*. 2010. Vol. 138 (9–10). P. 604–608.
35. Шабалов Н. П. ред. Неонатология: Учебное пособие в 2 т. Т. I. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 640 с.
36. Mehrotra P., Marwaha R. K., Aneja S. et al. Hypovitaminosis d and hypocalcemic seizures in infancy // *Indian Pediatr*. 2010. Vol. 47, N 7. P. 581–586.
37. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология. Руководство. СПб, Питер. 2002. 185 с
38. Sloan S. R. Neonatal transfusion review // *Paediatr Anaesth*. 2011. Vol. 21, N 1. P. 25–30.
39. Hosseinpour Sakha S., Gharehbaghi M. M. Exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia: an experience in northwest Iran // *Turk. J. Pediatr*. 2010. Vol. 52, N 4. P. 367–371.
40. Ladenhauf H. N., Stundner O., Spreitzhofer F., et al. Severe hyperphosphatemia after administration of sodium-phosphate containing laxatives in children: case series and systematic review of literature // *Pediatr. Surg. Int*. 2012. Vol. 28, N 8. P. 805–814.
41. Al Azkawi H., Al Mutair A. Newborn with dilated cardiomyopathy secondary to vitamin D deficiency // *Case Rep Pediatr*. 2012. URL: <http://www.hindawi.com/crim/pediatrics/2012/945437/cta/> (дата доступа: 25.02.2013).
42. Лисс В. Л., Нагорная И. И., Николаева Л. В., Плотникова Е. В., Скородок Ю. Л., Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Справочник/ Под ред. проф. Н. П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 544 с.
43. Mihatsch W., Trotter A., Pohlandt F. Calcium and phosphorus intake in preterm infants: sensitivity and specificity of 6-hour urine samples to detect deficiency // *Klin. Padiatr*. 2012. Vol. 224, N 2. P. 61–65.
44. Секреты неонатологии и перинатологии. Полин Ричард А., Спитцер Алан Р. М.: Бином, 2011. 624 С.
45. Chen T. K., Yang C. Y., Chen S. J. Calcinosis cutis complicated by compartment syndrome following extravasation of calcium gluconate in a neonate: a case report // *Pediatr. Neonatol*. 2010. Vol. 51, N 4. P. 238–241.
46. Неонатология / под ред. Т. Л. Гомеллы, М. Д. Каннигам. М.: Медицина, 1995. 640 с.

47. Young T. E., Magnum B. Neofax: A Manual of drugs used in neonatal care, ed 13. Raleigh, North Carolina: Acorn Publishing, USA, 2000. P. 195–197.
48. Бауман В. К. Всасывание двухвалентных катионов // Физиология всасывания / под ред. В. К. Бауман. Л.: Наука, 1977. С. 152–222.
49. Mitchell D. M., Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010. Vol. 17, N 1. P. 25–30.
50. Raue F., Pichl J., Dörr H. G. et al. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia — a German survey // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011. Vol. 75, N 6. P. 760–765.
51. Bayindir P., Guillerman R. P., Hicks M. J., Chintagumpala M. M. Cellular mesoblastic nephroma (infantile renal fibrosarcoma): institutional review of the clinical, diagnostic imaging, and pathologic features of a distinctive neoplasm of infancy // *Pediatr. Radiol.* 2009. Vol. 39, N 10. P. 1066–1074.
52. Nesargi S. V., Bhat S. R., Rao H. N. S. et al. Hypercalcemia in extremely low birth weight neonates // *Indian. J. Pediatr.* 2012. Vol. 79, N 1. P. 124–126.
53. Ichikawa G., Watabe Y., Suzumura H. et al. Hypophosphatemia in small for gestational age extremely low birth weight infants receiving parenteral nutrition in the first week after birth // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 25, N 3–4. P. 317–321.
54. Wilhelm-Bals A., Parvex P., Magdelaine C., Girardin E. Successful use of bisphosphonate and calcimimetic in neonatal severe primary hyperparathyroidism // *Pediatrics.* 2012. Vol. 129, N 3. P. e812–e816.
55. Al-Shanafey S., Al-Hosaini R., Al-Ashwal A., Al-Rabeeh A. Surgical management of severe neonatal hyperparathyroidism: one center's experience // *J. Pediatr. Surg.* 2010. Vol. 45, N 4. P. 714–717.
56. Al-Khalaf F. A., Ismail A., Soliman A. T. et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: further clinical and molecular delineation // *Eur. J. Pediatr.* 2011. Vol. 170, N 5. P. 625–631.
57. Paul R. G., Elston M. S., Gill A. J. et al. Hypercalcaemia due to parathyroid carcinoma presenting in the third trimester of pregnancy // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 52, N 2. P. 204–207.
58. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Pract.* 2011. Vol. 17, Suppl 1. P. 13–7.
59. Rodrigues L. S., Cáu A. C., Bussmann L. Z. et al. New mutation in the CASR gene in a family with familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) and neonatal severe hyperparathyroidism (NSHPT) // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011. Vol. 55, N 1. P. 67–71.
60. Jack M. M., Stone M. L., Clifton-Bligh R. Neonatal hypercalcemia due to polymorphisms of the calcium sensing receptor // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 22, N 6. P. 561–563.
61. McMullen T. P., Learoyd D. L., Williams D. C. et al. Hyperparathyroidism in pregnancy: options for localization and surgical therapy // *World. J. Surg.* 2010. Vol. 34. P. 1811–1816.
62. Cetinkaya R., Uyanik A., Keles M., Bilen Y. The rhabdomyolysis related acute renal failure and biphasic calcium metabolism // *Pak. J. Med. Sci.* 2009. Vol. 25, N 1. P. 152–154.
63. Srivastava T., Kats A., Martin T. J. et al. Parathyroid-hormone-related protein-mediated hypercalcemia in benign congenital mesoblastic nephroma // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26, N 5. P. 799–803.
64. Czošek R. J., Berul C. I. Congenital long-QT syndrome concealed by hypercalcemia in Williams Syndrome // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008. Vol. 19, N 12. P. 1322–1324.
65. Komoike Y., Fujii K., Nishimura A. et al. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human YWHAG in infantile spasms and cardiomegaly // *Genesis.* 2010. Vol. 48, N 4. P. 233–243.
66. Oliveira A. C., Selores M., Pereira O. Fat necrosis of the newborn — report on two cases // *An Bras Dermatol.* 2011. Vol. 86, N 4, Suppl. 1. P. S114–S117.
67. Savić D. M., Stojanović N. D., Stanković V. D. et al. Subcutaneous fat necrosis in newborns // *Med. Glas. (Zenica).* 2012. Vol. 9, N 2. P. 429–431.
68. Hogeling M., Meddles K., Berk D. R. et al. Extensive subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with therapeutic hypothermia // *Pediatr. Dermatol.* 2012. Vol. 29. P. 59–63.
69. Akcay A., Akar M., Oncel M. Y. et al. Hypercalcemia due to subcutaneous fat necrosis in a newborn after total body cooling // *Pediatr. Dermatol.* 2013. Vol. 30, N 1. P. 120–123.
70. Alaoui K., Abourazzak S., Oulmaati A. et al. An unusual complication of subcutaneous fat necrosis of the newborn // *BMJ Case Rep.* 2011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696743> (дата доступа: 25.02.2013).
71. Akin M. A., Akin L., Coban D. et al. Post-operative subcutaneous fat necrosis in a newborn: a case report // *Fetal. Pediatr. Pathol.* 2011. Vol. 30, N 6. P. 363–369.
72. Eller-Vainicher C., Chiodini I., Battista C. et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity // *J. Bone. Miner. Res.* 2009. Vol. 24, N 8. P. 1404–1410.
73. Vanstone M. B., Oberfield S. E., Shader L. et al. Hypercalcemia in children receiving pharmacologic doses of vitamin D // *Pediatrics.* 2012. Vol. 129, N 4. P. e1060–3.
74. Nguyen M., Boutignon H., Mallet E. et al. Infantile hypercalcemia and hypercalciuria: new insights into a vitamin D-dependent mechanism and response to ketoconazole treatment // *J. Pediatr.* 2010. Vol. 157. P. 296–302.
75. Gatti D., Viapiana O., Idolazzi L. et al. Neridronic acid for the treatment of bone metabolic diseases // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2009. Vol. 5, N 10. P. 1305–1311.

76. Koltin D., Rachmiel M., Wong B. Y. et al. Mild infantile hypercalcemia: diagnostic tests and outcomes // J. Pediatr. 2011. Vol. 159, N 2. P. 215–221.