

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Ибатова Ш.М., Мухамадиев Н.К.

РАХИТ У ДЕТЕЙ



**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

Ибатова Ш.М., Мухамадиев Н.К.

РАХИТ У ДЕТЕЙ

*Рекомендовано в печать решением
Совета Самаркандского
государственного университета от
16 июня 2020 года, протокол N 11.*

Самарканд - 2020

УДК: 616.391-053.2

Ибатова Ш.М., Мухамадиев Н.К. Рахит у детей (монография). – Самарканд: СамДУ, 2020. – 188 с.

В монографии с современных позиций обобщены достижения в медицине за последние два десятилетия, отразившие проблемы рахита. Рассмотрены вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза и классификации различных форм рахита у детей. Описаны клинические проявления, новые подходы к диагностике и лечению детей с рахитом, основанные на результатах проведенных исследований. Задача монографии – улучшение результатов диагностики, лечения и профилактики детей с рахитом.

Монография предназначена для врачей общей практики, других врачей лечебно-профилактических учреждений, магистров и клинических ординаторов.

УДК: 616.391-053.2

Рецензенты:

Бобомуратов Т.А. доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней №2 Ташкентской медицинской академии

Раббимова Д.Т. доктор медицинских наук, доцент, заведующая курсом пропедевтики детских болезней Самаркандского государственного медицинского института.

ISBN – 978-9943-6426-4-5

© Ибатова Ш.М., Мухамадиев Н.К., 2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОЛ	Общие липиды сыворотки крови
ОЛК	Общие липиды кала
ВЖК	Высшие жирные кислоты
ННЖК	Ненасыщенные жирные кислоты
НЖК	Насыщенные жирные кислоты
К	Коэффициент ненасыщенности жирных кислот (отношение суммы ненасыщенных жирных кислот к сумме насыщенных)
С(16:0)	Пальмитиновая кислота
С(16:1)	Пальмитолеиновая кислота
С(18:0)	Стеариновая кислота
С(18:1)	Олеиновая кислота
С(18:2)	Линолевая кислота
С(18:3)	Линоленовая кислота
С(20:4)	Арахидоновая кислота
Са	Неорганический кальций
Р	Неорганический фосфор
ЩФ	Щелочная фосфатаза
Т	Традиционная терапия
В1	I вариант лечебной коррекции
В2	II вариант лечебной коррекции
В3	III вариант лечебной коррекции

ВВЕДЕНИЕ

Рахит до настоящего времени остается актуальной проблемой педиатрии и занимает значительное место в структуре заболеваемости детей раннего возраста [1,3,10,11,15,17,20,140]. Данная проблема требует особого внимания к проблеме рахита, оказывающего негативное влияние на реактивность организма, течение и исход соматических заболеваний, особенно у детей первых лет жизни [2,41,43,47,102,104,143].

Рахит - это заболевание детей, характеризующееся недостатком в организме витамина D, сопровождающееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена, процессов костеобразования, изменениями со стороны нервной системы и внутренних органов [151,158,190,247,282].

Рахит развивается в период интенсивного роста и развития младенца. Наибольший риск развития рахита наблюдается у детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, так как именно в этот период скорость роста организма максимальна. Несмотря на относительно небольшие размеры и массу тела, в этот период, дети нуждаются в количествах витамина D в 5-6 раз больших, чем количества необходимые организму взрослого человека.

Несмотря на значительные достижения в изучении этиологии и патогенеза рахита, наличия в арсенале практического здравоохранения витамина D и его метаболитов, лечение рахита остается ещё не до конца изученной проблемой медицины и не всегда дает удовлетворительные результаты, что неблагоприятно сказывается на показателях детской заболеваемости и смертности [7,13,16,18,21, 22,24,47,52].

Рахит является не только педиатрической, но и медико-социальной проблемой. Заболевание, перенесенное в раннем детстве может привести в дальнейшем развитию остеопороза. У детей с рахитом в результате нарушения всасывания кальция, фосфора наблюдается мышечная гипотония, нарушения функции вегетативной нервной системы и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. При рахите, происходящие иммунологические нарушения способствуют развитию частых инфекционных заболеваний, нарушая качество жизни ребенка [4,38,40,46, 62,68,71,77,110,138,265].

Рахит не принадлежит к числу социально опасных заболеваний, но большинство заболеваний у детей, протекают значительно тяжелее, чем у здоровых, с частыми рецидивами и осложнениями со стороны дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системы, которые могут быть непосредственной причиной летального исхода [33,51,64,84,125, 155,210].

У детей раннего возраста, которые перенесли рахит, отмечается задержка психомоторного развития, наблюдаются нарушения осанки, формирование неправильного прикуса, стойкие деформации со стороны грудной клетки, таза, ног, плоскостопие. У девочек часто формируется плоский рахитический таз, что впоследствии способствует различным родовым травмам у детей при рождении.

Рахит описан более чем в 59 странах мира (Tracher et al., 2006). В результате проведенных профилактических и лечебных мероприятий удалось значительно снизить количество детей с тяжелыми клиническими проявлениями рахита, но все же часто встречаются легкие и среднетяжелые формы заболевания [6,26,33,45,63,65,82,87,109,114].

Существует огромное количество публикаций, посвященных проблеме рахита, но у педиатров до настоящего времени нет единой точки зрения на ее понимание. Обращает на себя внимание методологически неопределенный подход к понятию «рахит». Причем это встречается и в крупных методических изданиях (учебниках, монографиях, методических рекомендациях). В большинстве работ рахит называется болезнью, однако при этом в приводимых определениях отражается лишь патогенетическая сторона рахита.

Все это определяет актуальность и важную практическую значимость исследований, направленных на углубленное изучение патогенеза рахита, его клинических проявлений, разработку более совершенных методов комплексной терапии путем включения неприменяемых ранее фармакологических препаратов патогенетического действия.

Основная цель монографии - помочь врачу общей практики в области клиники, ранней диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики рахита.

ГЛАВА I

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВИТАМИН D-ДЕФИЦИТНОМ РАХИТЕ. СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИ РАХИТЕ У ДЕТЕЙ

1.1. Общие представления о рахите у детей

Витамин D-дефицитный рахит – это полиэтиологическое заболевание младенцев и детей раннего возраста, связанная с недостаточным поступлением витамина D в организм, которая приводит к нарушению различных обменных процессов, в первую очередь фосфорно-кальциевого обмена, что способствует поражению многих органов и систем, а главным образом костного скелета. Такое определение позволяет считать рахит нозологической единицей, что отражает его этиологическую и патогенетическую стороны.

Этиология и патогенез. В последние годы изменились представления о этиологии и патогенезе рахита. Так, Daniel Whistler (1619-1684) считал, что рахит имеет дородовое происхождение и развивается при нерациональном питании матери во времени беременности.

Доктор Коссович объяснял причину заболевания воспалительной гиперемией пораженных костей, вследствие которой происходит как бы вымывание кальция из костей, а профессор Н.С. Корсаков считал развитие рахита результатом повышенного обмена Са и Р в хрящевой и костной ткани.

Доктор Кантани полагал, что причиной рахита является недостаточное поступление извести из кишечника или избыток CO_2 в крови, удерживающий известь в растворе. Недостаточное поступление извести может быть следствием расстройств кишечника и недостатка ее в пище.

Согласно существующей теории Ваксмута причиной рахита является хроническое отравление детского организма углекислотой

(повышенным содержанием CO_2 в крови), способствующая асфиксии растущих элементов костной ткани.

В настоящее время основной причиной возникновения витамин D-дефицитного рахита у младенцев считают гиповитаминоз D экзогенного или эндогенного происхождения, а также недостаточное поступление кальция с пищей в организм (Pettifor, 2004).

М.С. Маслов обращал внимание на то, что при рахите недостаточность витамина D играет ведущую роль в сочетании с другими факторами. Только при таком понимании этиологии рахита можно обоснованно построить его профилактику и лечение. Экзогенными причинами гиповитаминоза D являются следующие:

1) недостаточное поступление с пищей витамина D, из-за отсутствия в рационе питания продуктов, богатых витамином D (яичный желток, тресковый жир, печень рыб и птиц, икра, молоко, сливочное масло и др.);

2) недостаточная инсоляция, т.е. недостаточное пребывание младенцев на свежем воздухе, что приводит к нарушению образования витамина D_3 из 7-дегидрохолестерина в эпидермисе под действием ультрафиолетовых лучей.

Эндогенными причинами гиповитаминоза D являются:

1) нарушение процессов всасывания витамина D в кишечнике, которое наблюдается при синдроме нарушенного кишечного всасывания, обструкции желчевыводящих путей и других патологических состояниях;

2) нарушение процессов гидроксилирования неактивных форм витамина D в его активные формы (витамин D_3) в печени и почках, что может быть связано с хроническими заболеваниями этих органов, а также с генетическими нарушениями процессов синтеза витамина D_3 ;

3) нарушение всасывания Ca и P в кишечнике, их повышенное выделение с мочой и нарушение утилизации костной тканью;

4) нарушение функциональной активности или отсутствие рецепторов к витамину D_3 .

Существуют группы риска по развитию витамин D-дефицитного рахита:

- недоношенные дети;
- дети, родившиеся с внутриутробной гипотрофией;
- родившиеся с признаками морфофункциональной незрелости;
- дети с синдромом нарушенного кишечного всасывания (муковисцидоз, целиакия, экссудативная энтеропатия и др.);
- дети с судорожным синдромом, получающие лечение противосудорожными средствами;
- со сниженной двигательной активностью (парез и паралич и т.п.);
- с хронической патологией печени, желчевыводящих путей;
- часто болеющие дети;
- дети, получающие нерациональное питание;
- с отягощенной наследственностью по нарушению фосфорно-кальциевого обмена;
- из двоен или от повторных родов с малыми промежутками между ними.

Известно, что витамин D поступает в организм ребенка двумя путями: с пищей и в результате синтеза в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей.

Источниками богатыми витамином D являются печень трески, тунца, рыбий жир, в меньшей степени – сливочное масло, яичный желток, молоко. В продуктах растительного происхождения содержится его аналог – эргокальциферол (витамин D₂). Всасывание витамина D происходит в основном в двенадцатиперстной и тощей кишке в присутствии желчных кислот [25, 66,100].

Фотосинтез витамина D в коже осуществляется путем превращения 7-дегидрохолестерола (провитамина D₃) в холекальциферол (витамин D₃) под влиянием солнечного излучения и температуры кожи. Скорость фотосинтеза холекальциферола в

коже составляет порядка 15–18 МЕ/см²/час, при адекватной инсоляции [8,19,32,60,67,99,141,149,168]. Климатические условия, уровень загрязненности воздуха, а также степень пигментации кожи оказывают существенное влияние на эффективность синтеза витамина D в коже человека.

Холекальциферол, который образуется в коже и поступает из кишечника, связывается со специфическим витамин D-связывающим белком, осуществляющим транспортировку его к местам дальнейшего метаболизма. Часть витамина D транспортируется в жировую и мышечную ткани и представляет собой резервную форму. Основное количество витамина D переносится в печень, где происходит первый этап трансформации – гидроксилирование с образованием кальцидиола – 25(OH)D₃, являющегося основной транспортной формой витамина D и маркером, характеризующим обеспеченность им организма [118, 136,145,163,270].

Синтез 25(OH)D₃ зависит только от количества витамина D, поступившего с продуктами питания или образовавшегося в коже. 25-гидроксиохолекальциферол, образованный в печени, переносится с помощью D-связывающего белка в почки, где в проксимальных извитых канальцах почек происходит следующий этап его трансформации, приводящий к образованию гормонально активной формы витамина D – кальцитриола (1,25(OH)₂D₃) или альтернативного метаболита 24,25(OH)₂D₃. При дефицита Ca и P в организме метаболизм 25(OH)D₃ идет по пути образования 1,25(OH)₂D₃, основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации кальция путем усиления его абсорбции из кишечника и реабсорбции в почках, а также посредством резорбции кальция из костей [78,80,84,93,119,128, 139,148,254].

Процесс образования кальцитриола катализируется с помощью фермента альфа-1-гидроксилазы, которая присутствует в митохондриях клеток почечных канальцев. При нормальной или повышенной концентрации Ca и P в сыворотке крови нарастает

активность фермента 24-гидроксилазы, под действием которой образуется альтернативный метаболит $25(\text{OH})\text{D}_3$ – $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, обеспечивающий фиксацию Ca и P в костной ткани [4,61,79,94, 97,103,117,120].

Следовательно, при дефиците витамина D уменьшается синтез кальцитриола, приводящее к снижению абсорбции кальция в кишечнике. Наблюдается гипокальциемия, способствующая активации синтеза паратиреоидного гормона и в условиях вторичного гиперпаратиреоза усиливается резорбция костной ткани с целью поддержания нормокальциемии, а также увеличивается реабсорбция Ca в почках и экскреция фосфатов (рис.1).



Рис. 1. Патогенез витамин D-дефицитного рахита

Усиление всасывания Ca в кишечнике носит временный характер, так как этот процесс осуществляется посредством активации паратгормоном синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках, однако в условиях дефицита исходного субстрата ($25(\text{OH})\text{D}_3$) процесс образования кальцитриола будет также нарушаться [95,129, 230,255].

Патоморфология. При витамин D-дефицитном рахите в эпифизах костей происходит нарушение процессов оссификации. При этом отмечается нарушение эпифизарного роста костей, рассасывание эпифизарных хрящей и нарушение процессов обызвествления. В результате недостаточной минерализации костей происходит их размягчение и возникает деформация различных частей скелета.

При дефиците витамина D в организме наблюдается снижение содержания Са и Р в костной ткани. Матрикс кости растет, а отложение солей кальция в кости задерживается. Возможно с аномальным накоплением в различных участках костной ткани остеокластов связано повышение в сыворотке крови активности фермента ЩФ, которая продуцируется остеокластами. У детей с рахитом происходит нарушение окислительно-восстановительных процессов в тканях как следствие нарушения обмена ряда микроэлементов. Маркером этих процессов является повышение активности металлоферментов в сыворотке крови – церулоплазмину, сукцинатдегидрогеназы и др. [89,98,116,130,137, 232,269].

Эпидемиология. Рахит известен с древних времен. В 1650 году английский анатом и ортопед Ф. Глиссон впервые описал клинику и патологоанатомическую картину рахита.

К. Халдишински в начале 20-го века установил, что облучение кварцевой лампой благоприятно воздействует на детей с рахитом.

И.А. Милленби считал, что в рыбьем жире имеется какое-то вещество, которое благотворно влияет и приводит к излечению детей от рахита.

И. И. Мак-Коллум предположил, что в рыбьем жире имеется противорахитический витамин, который в 1936 году А. Виндоуз открыл и назвал витамином D.

По уровню метаболита витамина D – гидроксивитамина D (25-ОН-витамина D) в сыворотке крови принято определять норму, дефицит или гипервитаминоз витамина D:

- дефицит витамина D находится ниже уровня 20 нг/мл в сыворотке крови;
- недостаточность витамина D находится в пределах – 21-29 нг/мл;
- нормальная концентрация витамина D в сыворотке крови у детей и взрослых должна превышать показатели >30 нг/мл.

Проявления дефицита витамина D у подростков и взрослых описывается как «остеопения», «остеопороз», «остеомалация» [191,221,264].

Термин «остеопения» означает низкое содержание костной массы в кости, без указания этиологии и описания изменений, имеющих на данный момент в костях. Наиболее часто встречаются три типа остеопении: остеопороз, остеомалация и фиброзно-кистозный остит.

«Остеопороз» – это системное заболевание скелета, которое сопровождается изменениями в костях, в виде незначительных нарушений архитектоники и снижении костной массы, что приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов.

«Остеомалация» – сопровождается уменьшением в кости содержания минерального компонента и повышением содержания деминерализованного органического матрикса. В этих условиях кость становится податливой, теряет прочность и может деформироваться.

Распространенность рахита является одним из дискуссионных вопросов. Согласно большинству данных литературы, частота выявления витамин D-дефицитного рахита составляет 20-65% у детей первого года жизни в зависимости от климатогеографических условий [85,115,121].

В США, Японии и др. развитых странах в связи с широким осуществлением витаминизации продуктов питания, витамин D-дефицитный рахит встречается значительно реже, чем в развивающихся странах.

К сожалению, истинная распространенность витамин D-дефицитного рахита неизвестна, но среди детей, которые были госпитализированы в разные клиники США, витамин D-дефицитный рахит диагностируется в 5-9 случаев на 1 млн. госпитализированных детей (Weisberg et al., 2004).

В последние годы высказывается точка зрения, что широкая витаминизация продуктов питания в развитых странах мира (США, Япония и др.) способствовала решению проблемы витамин D-дефицитного рахита.

Однако, по мнению В.Ф. Демина (2003) эта точка зрения ошибочна. Улучшение условий жизни, выполнение врачебных рекомендаций по воспитанию ребенка, а также обогащение продуктов питания витамином D привели к значительному уменьшению частоты тяжелых и среднетяжелых форм витамин D-дефицитного рахита. Частота же легких его форм остается высокой. Опытный врач-педиатр при осмотре младенцев практически у каждого 3-4-месячного может выявить 2-3 не резко выраженных симптома рахита.

В связи с этим, по мнению Е.В. Неудахина и А.В. Агейкина (2004), следует признать, что либо рахит встречается практически у 100% детей, либо его легкую степень следует рассматривать не как заболевание, а как парафизиологическое состояние, которое самостоятельно исчезает по мере созревания организма. Такая точка зрения позволит признать распространенность рахита на уровне 25-55%.

Частота рахита в последние годы в России по данным Н.А. Коровиной и соавторов, (1998) колеблется от 54 до 66%. Мнение о том, что первая степень рахита соответствует начальному периоду болезни не противоречит выше приведенной точке зрения. Витамин D-дефицитный рахит в высокоразвитых странах, где проводятся необходимые профилактические мероприятия, встречается очень редко.

Согласно проведенным исследованиям Н.А. Коровиной и И.Н. Захаровой (2003), рахит диагностируется у 10% детей,

родившихся недоношенными на 32-34 недели гестации со средней массой тела 2323 г. Необходимо отметить, что если в США клинически рахит встречается довольно редко, то лабораторно выявляемый дефицит витамина D отмечается часто (Hanley, Davison, 2005). Так, по данным Lebrun et al. (1993), у 43% детей в возрасте 3-24 мес. уровень 25(OH) D₃ в сыворотке крови был ниже нормы. Gessner et al. (2003) при обследовании 133 здоровых детей в возрасте 6-23 мес, проживающих на Аляске, у 11% обнаружили уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови ниже 15 мкг/л и у 20% – в пределах 15-25 мкг/л. Следовательно, лабораторно выявляемый дефицит витамина D встречается значительно чаще, чем наблюдаются клинически значимые признаки рахита.

Существуют факторы риска, способствующие развитию рахита у детей, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1

Факторы риска, способствующие развитию рахита у детей

Факторы риска со стороны матери	Факторы риска со стороны ребенка
<p>Возраст матери <17 и >25лет; осложненное течение беременности; экстрагенитальная патология матери (обменные заболевания, патология желудочно-кишечного тракта и почек); дефекты питания во время беременности и лактации (дефицит белка, Са, Р, витаминов D, В₁, В₂, В₆); несоблюдение режима дня (гиподинамия, недостаточная инсоляция); неблагоприятные социально-экономические условия; вредные привычки.</p>	<p>Время рождения ребёнка (чаще болеют дети, рождённые с июля по ноябрь); недоношенность, функциональная незрелость; большая масса при рождении (>4 кг); большая прибавка в массе в первые 3 мес. жизни; раннее искусственное и смешанное вскармливание неадаптированными молочными смесями; недостаточное пребывание на свежем воздухе; малая двигательная активность (тугое пеленание, отсутствие ЛФК, массажа); заболевания</p>

	кожи, печени, почек; синдром мальабсорбции; приём противосудорожных препаратов.
--	---

Классификация. В течение многих лет в клинической педиатрии используется классификация рахита, принятая на VI Всесоюзном съезде детских врачей в 1947 году по предложению С.О. Дулицкого. Эта классификация предусматривает уточнение периода болезни, характера течения и степени тяжести.

Однако, благодаря успехам в области изучения метаболизма витамина D и особенностей клинического течения рахита, Е.М. Лукьянова и соавт. (1991) смогли дополнить и систематизировать классификацию рахита (табл.2).

В основу этой классификации рахита при выделении клинической формы рахита была положена терапевтическая эффективность препаратов витамина D.

Согласно этой классификации, выделяют витамин D-дефицитный (или классический) рахит, развитие которого связано с недостатком в организме активных метаболитов витамина D, имеющее как экзогенное, так и эндогенное происхождение.

Характеризуя витамин D-дефицитный рахит с позиций терапевтического воздействия препаратов витамина D, следует отметить, что болезнь, как правило, эффективно поддается лечению, после чего наступает полное выздоровление.

При витамин D-дефицитном рахите в зависимости от степени выраженности клинических признаков различают три степени: I – легкая, II – среднетяжелая и III – тяжелая.

В зависимости от характера течения различают острое, подострое и рецидивирующее течение.

Различают следующие периоды рахита: начальный, разгара, репарации и остаточных явлений.

Начальный период заболевания характеризуется появлением первых признаков рахита, которые возникают чаще всего на 2-3-м

Таблица 2

Рабочая классификация рахита (Е.М.Лукьянова и соавторы,1991)

Витамин D-дефицитный рахит классический	Витамин D-зависимый (псевдодефицитный)	Витамин D-резистентный рахит	Вторичный рахит
<p>Период заболевания: начальный, разгара, репарации, остаточных явлений</p> <p>Степень тяжести: I - легкая II – среднетяжелая III - тяжелая</p>	<p>Тип I — генетический дефект синтеза в почках $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$.</p> <p>Тип II — генетическая резистентность рецепторов органов мишеней к $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$.</p>	<p>1. Семейный врожденный гипофосфатемический рахит или фосфат диабет: а) сцепленная с X хромосомой гипофосфатемия б) аутосомный доминантный гипофосфатемический рахит</p>	<p>1. При болезни почек, печени и обструкции желчевыводящих путей</p> <p>2. При синдроме мальабсорбции</p> <p>3. При болезнях обмена веществ</p>
<p>Характер течения: острое, подострое, рецидивирующее</p> <p>Варианты: кальцийпенический фосфопенический без отклонений содержания Са и Р в сыворотке крови</p>		<p>2. Болезнь или синдром Дебре -де Тони -Фанкони</p> <p>3. Почечный тубулярный ацидоз</p> <p>4. Гипофосфатазия</p>	<p>4. Индуцированный фенобарбиталом либо другими длительно назначаемыми противосудорожными препаратами, глюкокортикоидами</p>

месяце жизни, а у недоношенных в конце 1-го месяца жизни. У детей с рахитом наблюдаются нейровегетативные нарушения (легкая возбудимость, пугливость, беспокойство, вздрагивание во сне и др.). У младенцев отмечается нормальное или несколько повышенное содержание кальция (2,62-2,87 ммоль/л при норме 2,37-2,62 ммоль/л) и сниженный уровень фосфора (менее 1,45 ммоль/л при норме 1,45-1,77 ммоль/л) в сыворотке крови, активность щелочной фосфатазы также несколько повышена, выражен ацидоз, гиперфосфатурия, возможна гипераминоацидурия.

Длительность начального периода при остром течении рахита может колебаться от 2-3 до 4-6 недель, а при подостром течении заболевания до 2-3 месяцев.

Период разгара рахита (конец I полугодия жизни) – характеризуется более значительными нервно-мышечными и вегетативными расстройствами, ребенок отстает в психомоторном и физическом развитии, отмечаются выраженные изменения скелета, особенно в зонах роста костей. При исследовании сыворотки крови отмечается выраженная гипофосфатемия (уровень фосфора может снизиться до 0,48 ммоль/л), умеренная гипокальциемия (2-2,5 ммоль/л), активность щелочной фосфатазы повышена.

Период реконвалесценции сопровождается улучшением общего состояния младенца, его самочувствия, статических функций, исчезновением неврологических и вегетативных нарушений, однако длительное время сохраняются мышечная гипотония и деформации скелета. Уровень фосфора в крови достигает нормы или несколько превышает ее, наблюдается небольшая гипокальциемия, которая может сохраняться некоторое время. Активность щелочной фосфатазы обычно в норме.

Период остаточных явлений рахита характеризуется ликвидацией обратимых изменений опорно-двигательного аппарата (мышечная гипотония, разболтанность суставов и связок и др.), нормализацией биохимических показателей, сохранением необратимых изменений костного скелета.

По мнению В.Ф. Демина (2001), вряд ли целесообразно выделение кальций- и фосфопенического вариантов и рахита без изменения концентрации кальция и фосфора в крови (Е.М. Лукьянова и соавт., 1990). Речь может идти либо о стадийности биохимических изменений, либо о преобладании снижения концентрации того или иного элемента. Аналогичной точки зрения придерживаются Г.А. Самсыгина (2004), Н.А. Коровина, И.Н. Захарова (2004), которые также считают, что речь идет не о вариантах заболевания, а о стадиях метаболических расстройств в развитии рахита.

Витамин D-зависимый, или псевдодефицитный, рахит – это заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу и протекает с выраженной кальципенией и остеомаляцией. Различают два типа заболевания. Причины заболевания I типа связывают с врожденным дефектом превращения 25-оксикальциферола в 1,25-диоксикальциферол вследствие недостаточности 1 α -гидроксилазы в почках. При II типе болезни синтез 1,25-дигидрокальциферола в организме не нарушен, но наблюдается резистентность рецепторов к 1,25-дигидрокси-кальциферолу органов-мишеней; концентрация этого метаболита в крови больных детей превышает норму.

Начальные признаки заболевания при витамин D-зависимом рахите в отличие от витамин D-дефицитного рахита, появляются немного позже, в возрасте 5-6 месяцев, при этом деформируются преимущественно кости нижних конечностей, у детей могут наблюдаться судороги в результате снижения содержания кальция. При витамин D-зависимом рахите используют высокие дозы витамина D, но терапевтический эффект препарата в излечении заболевания отсутствует.

Л.А. Бернес (1991) придерживается мнения о том, что витамин D-зависимый рахит необходимо называть «гипокальциемический рахит». Однако, на наш взгляд, это вряд ли будет способствовать лучшему пониманию сути проблемы рахита, поскольку течение

витамин D-дефицитного рахита также сопровождается гипокальциемией.

Терапевтический эффект больших доз витамина D отсутствует также у детей с витамин D-резистентным рахитом. К этой группе D-резистентного рахита относят семейный врожденный гипофосфатемический рахит или фосфат-диабет, который может иметь сцепление с X-хромосомой, а также аутосомный доминантный гипофосфатемический рахит.

Витамин D-резистентный рахит наблюдается у детей с болезнью или синдромом Дебре-де Тони-Фанкони и с почечным тубулярным ацидозом, а также при гипофосфатазии.

По мнению Г.А.Самсыгиной (2003), с которым согласны Н.А.Коровина и И.Н.Захарова (2004), рациональным следует считать предложение о нецелесообразности использования терминов «младенческий» и «классический» рахит, которые не отражают сути заболевания и не несут существенной информации для врача-педиатра.

Вторичный рахит согласно рабочей классификации Е.М.Лукьяновой и соавт.(1988) развивается у детей вследствие различных соматических заболеваний, а также побочного действия некоторых лекарственных препаратов. Заболевание может возникать при хронических заболеваниях почек, при которых часто может развиваться хроническая почечная недостаточность. Рахитические изменения могут наблюдаться при хронических заболеваниях печени (гепатит, цирроз печени) и обструкции желчевыводящих путей (атрезия желчных ходов), когда нарушается образование или поступление желчи в кишечник и усвоение жирорастворимых витаминов, в частности витамина D. Вторичный рахит отмечается как при синдроме нарушенного кишечного всасывания, также и при болезнях обмена веществ, к которым относятся цистинурия, тирозинемия и др.

Остеопатия, возникающая на фоне хронических заболеваний печени и почек, в отличие от витамина D-дефицитного рахита,

может развиваться в любом периоде детства, не имеет циклического течения и связи с временем года.

Описаны случаи вторичного рахита, индуцированные фенобарбиталом либо другими длительно назначаемыми противосудорожными препаратами. Эти препараты вызывают значительное снижение уровня 25-гидроксикальциферола в результате ускоренного катаболизма в печени.

Симптомы вторичного рахита и деминерализация скелета могут развиваться также при длительном лечении больных детей глюкокортикостероидами.

В Международной статистической классификации болезней (МКБ-10) рахит рассматривается не в разделе гипоавитаминозов, а в разделе «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (шифр E00-E90).

В соответствии с МКБ-10 различают:

- E55 Недостаточность витамина D
- Исключены:
 - остеомалация у взрослых (M83.-)
 - остеопороз (M80-M81)
 - последствия рахита (E64.3)
- E55.0 Рахит активный
- Остеомалация: детская, юношеская
- E55.9 Недостаточность витамина D неуточненная
- E64.3 Последствия рахита
- E83.2 Нарушения обмена фосфора
- Витамин D-резистентная (ый):
 - Остеомалация
 - Рахит

Таким образом, можно утверждать, что в настоящее время различают три основные клиничко-патогенетические формы рахита: витамин D-дефицитный рахит, витамин D-зависимый (псевдодефицитный) рахит и витамин D-резистентный (гипофосфатемический) рахит.

Клинические проявления витамин D-дефицитного рахита.

Витамин D-дефицитный рахит является заболеванием детей в возрасте от 3 до 18 месяцев (В.Г. Майданник, 2002; Н.А. Коровина и соавт., 2005). Первые признаки рахита могут остаться совершенно незамеченными и могут наблюдаться уже с месячного возраста ребенка, а к трем месяцам они становятся более очевидными. Начальные симптомы рахита всегда имеют отношение к работе вегетативного отдела нервной системы. Это следующие симптомы:

- частый беспричинный плач, капризность;
- сон становится неглубоким, поверхностным и очень тревожным;
- нарушенная периодичность сна — малыш часто засыпает и часто просыпается;
- возбуждение нервной системы проявляется чаще всего пугливостью (малыш сильно вздрагивает от громких звуков, яркого света, иногда такие вздрагивания происходят без видимых причин и раздражителей, например, во время сна);
- аппетит малыша может нарушаться на начальной стадии рахита, ребенок сосет вяло, быстро устает и засыпает, а через полчаса просыпается от голода и кричит, но если снова дать грудь или смесь, то он опять съест совсем немного и устанет.

Классические признаки витамин D-дефицитного рахита наиболее хорошо выражены у детей старше 6-месячного возраста. Дети отстают в психомоторном развитии, утрачиваются ранее приобретенные навыки, частично и статические функции, двигательные умения, с трудом образуются новые условно-рефлекторные связи. При кормлении грудью, крике и переходе от бодрствования ко сну у детей отмечается повышенное потоотделение. Пот имеет неприятный кисловатый запах, раздражает кожу, вызывая зуд. Появляется потница, стойкий красный дермографизм. Наблюдается мышечная гипотония. Ребенок трет головой о подушку, волосы на затылке вытираются,

несколько позже появляется «облысение» и уплощение затылка (рис.2).

Период разгара болезни характеризуется нарастанием общей слабости, наблюдается отставание в психомоторном развитии, задержка развития статических функций т.е. дети поздно начинают сидеть, стоять и ходить. Костные изменения редко начинаются на начальной стадии, отмечаются относительная мягкость и податливость краев родничка — это возможный признак ранней стадии рахита.



Рис.2. Облысение, уплощение затылка и неправильное развитие грудины у ребенка с рахитом

Период разгара рахита называют цветущим рахитом, который характеризуется начинающимися костными изменениями, что приводит к нарушению правильного развития черепа, кости черепа уплощаются (рис.3).



Рис.3. Правильное развитие и уплощение черепа при рахите

В результате разрастания остеоидной ткани наблюдается увеличение лобных и теменных бугров, образование характерной квадратной формы черепа (*caput quadratum*) и «олимпийского лба» (рис.4).

Процессы, которые протекают в костной ткани черепа, меняют форму головы — затылок становится более плоским, лобные и височные кости начинают выступать, за счет этого голова становится «квадратной».



Рис. 4. Олимпийский лоб у ребенка с рахитом

У детей грудного возраста, больных рахитом значительно замедляется прорезывание зубов, отмечается патологическое изменение прикуса.

Рёбра при рахите подвергаются специфическим изменениям, которые получили название «рахитические четки». На месте перехода костной ткани в хрящевую появляются хорошо различимые фрагменты утолщения. Они получили название «рахитические четки». Легче всего прощупать их на пятом, шестом и седьмом ребрах.

У больных рахитом в периоде разгара развивается деформация грудной клетки (грудь «сапожника», «куриная») и кифоз (рис.5).

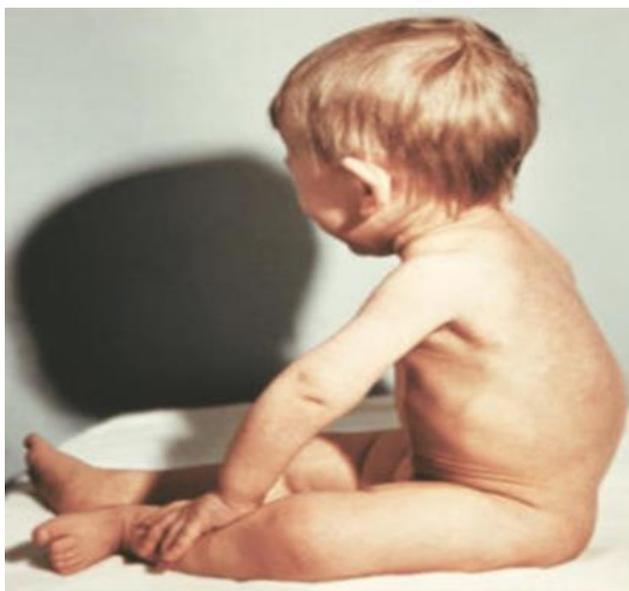


Рис.5. Рахитический кифоз при рахите

Кости ребер становятся более мягкими, за счет чего грудная клетка довольно быстро подвергается деформации, она выглядит как бы сдавленной по бокам, в тяжелых случаях может наблюдаться изменение дыхания.

При рахите изменения наблюдаются и в позвоночнике. В поясничном отделе позвоночника может появиться рахитический горб.

Ребра становятся более мягкими, податливыми, усиливается кривизна ключиц, грудная клетка сдавливается с боков, ее нижняя апертура расширяется, соответственно линии прикрепления диафрагмы появляется искривление ребер, то есть формируется Гаррисонова борозда (рис.6).



Рис.6. Гаррисонова борозда и рахитические «четки» у больного с рахитом

На руках и ногах появляются так называемые рахитические браслетки - это утолщение костной ткани в районе запястья и стыка между голенью и стопой. Внешне такие «браслетки» выглядят, как круговые опоясывающие костные бугры вокруг кистей и (или) стоп (Рис.7).



Рис. 7. Рахитические «браслетки» и «рахитические нити жемчуга» при рахите у детей

Также аналогичным образом могут быть визуально увеличены кости фаланг пальцев. Этот признак получил название «рахитические нити жемчуга».

При тяжелой степени рахита передняя часть грудной клетки вместе с грудиной выступает вперед напоминая куриную грудь (рис.8).



Рис. 8. «Грудь сапожника» у ребенка с рахитом

На VII-X ребрах возникают утолщения в области костно-хрящевых соединений. В результате гипотонии мышц брюшного пресса, а также кишечника формируется большой, так называемый

«лягушачий живот» (рис.9). Живот становится большим, производя впечатление постоянного вздутия.



Рис. 9. «Лягушачий живот» при рахите

Суставы обладают повышенной гибкостью и нестабильностью. Ножки ребенка также подвергаются изменениям, они искривляются в форме буквы О (это варусная деформация). Иногда искривление костей больше напоминает букву Х (это вальгусная деформация) (рис.10). Часто деформации ног у детей наблюдаются с момента начала самостоятельной ходьбы.



Рис. 10. О-образная деформация, Х-образная деформация ног при витамин D-дефицитном рахите

Н.Ф. Филатов (1891) считал, что «изменения в костях являются основными и самыми характерными симптомами рахита, но, кроме того, расстройство питания отражается и на других тканях и органах, со стороны которых появляются симптомы,

важные не столько для диагностики рахита, сколько для терапии и для суждения о том, продолжает ли процесс прогрессировать, или он идет к улучшению».

У младенцев, больных рахитом со стороны органов пищеварения наблюдается склонность к метеоризму, запорам или диарее. Н.Ф. Филатова (1891) считает, что «большой, так называемый лягушачий живот детей с рахитом обуславливается разными причинами, каковы: избыточное образование газов вследствие неправильного пищеварения, слабость мускулатуры кишечника и брюшной стенки, увеличение селезенки и печени, сдавление грудной клетки».

Начальные проявления изменений костей при рентгенологическом исследовании определяются в виде остеопороза (уменьшения обызвествления костей). Наблюдается нарушение трабекулярной структуры кости, особенно эпифизов трубчатых костей. В местах большой нагрузки костное вещество может рассасываться, образуя зону просветления. На рентгенограммах длинных трубчатых костей выявляются значительный остеопороз, бокаловидное расширение метафизов, размытость и нечеткость зон предварительного обызвествления (рис.11).



Рис.11. Рентгенограмма костей предплечья при рахите: бокаловидное расширение, нечеткость и размытость метафизов лучевой и локтевой кости

Таблица 3

Наиболее типичные лабораторные изменения при различных
клинико-патогенетических вариантах рахита

Клинико-патогенетическая форма рахита	Кальций сыворотки и крови	Фосфор сыворотки крови	Активность сывороточной ЩФ	25(OH)D ₃ в сыворотке крови	1,25(OH) ₂ D ₃ в сыворотке крови	ПГТ сыворотки крови	Аминоацидурия
Витамин D-дефицитный рахит	Снижен	Снижен	Повышена	Снижен	Норма	Повышена	Повышена
Витамин D-зависимый рахит I типа	Снижен	Снижен	Повышена	Норма	Снижен	Повышена	Повышена
Витамин D-зависимый рахит II типа	Снижен	Снижен	Повышена	Норма	Повышена	Повышена или норма	Повышена или норма

Ядра окостенения в эпифизах теряют костную структуру и рентгенологически не определяются. При витамин D-дефицитном рахите отмечаются довольно характерные изменения фосфорно-кальциевого обмена (табл.3).

У детей с рахитом в начальном периоде заболевания наблюдается нормальное или даже несколько повышенное содержание кальция (2,62-2,87 ммоль/л при норме 2,37-2,62 ммоль/л), но по мере развития заболевания возникает умеренная гипокальциемия (2-2,5 ммоль/л) в сыворотке крови. Уровень фосфора снижен уже в начальном периоде заболевания (менее 1,45 ммоль/л при норме 1,45-1,77 ммоль/л), а в периоде разгара болезни отчетливо выражена гипофосфатемия (до 0,48 ммоль/л).

Активность щелочной фосфатазы у детей повышена, выражен ацидоз, гиперфосфатурия, возможна гипераминоацидурия.

Витамин D-дефицитный рахит характеризуется низким уровнем 25(OH)D₃ в сыворотке крови на фоне нормального содержания 1,25(OH)₂D₃. Следует отметить, что дефицит витамина D в организме ребенка определяется по содержанию 25-гидроксивитамина D₃ (25(OH)D₃) в сыворотке крови.

Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови наилучшим образом отражает метаболизм витамина D₃ и его дефицит, поскольку это довольно стабильный метаболит, период полураспада которого составляет около 3 недель (Pettifor, 2004; Hollis, 2005). Критерии оценки уровня витамина D₃ в сыворотке крови представлены в таблице 4.

Shaw и Pal (2002) учитывая сезонные колебания уровня 25(OH)D₃ в сыворотке крови, рекомендуют определять дефицит витамина D при содержании 25(OH)D₃ менее 8 нг/мл в зимнее время и менее 10 нг/мл в летнее.

В литературе имеются сообщения о развитии и течении витамин D-дефицитного рахита у детей до 3-месячного возраста (Natun et al., 2005).

Критерии оценки уровня витамина D₃ в сыворотке крови

Уровень 25(ОН)D	нг/мл	нмоль/л
Дефицитный	Менее 8	менее 20
Недостаточный	8-20	20-50
Оптимальный	20-60	50-150
Высокий	60-90	150-225
Токсический	Более 90	Более 225

По данным Natun и соавт. (2005), у всех больных витамин D-дефицитным рахитом в раннем возрасте имеется низкий уровень кальция в сыворотке крови (менее 2,2 ммоль/л), причем у 59,5% из них выявляется выраженная гипокальциемия (менее 1,5 ммоль/л). При этом у большинства детей (у 78%) отмечается высокая активность щелочной фосфатазы. Однако типичная для витамин D-дефицитного рахита гипофосфатемия выявляется редко (у 19%). При этом у 45,3% детей выявляется нормальный уровень фосфора в сыворотке крови и у 35,7% – повышенный (Natun et al., 2005). У всех больных выявляется низкий уровень 25(ОН)D₃ (менее 37,5 нмоль/л), но явления вторичного гиперпаратиреоидизма обнаруживаются у 57,1% детей (Natun et al., 2005).

Следовательно, витамин D-дефицитный рахит может возникать у детей раннего возраста (до 3 мес.) и его течение характеризуется признаками выраженной гипокальциемии.

Диагностика. Диагноз рахита ставят на основании клинической картины и результатов биохимических исследований крови (определении концентрации фосфора, кальция и активности щелочной фосфатазы). Динамика и соотношение этих показателей позволяют уточнить период заболевания. Концентрация P при рахите может снижаться до 0,65 ммоль/л (норма у детей до 1 года 1,3 - 2,3 ммоль/л), концентрация Ca составляет 2 - 2,3 ммоль/л (норма 2,5-2,7

ммоль/л). Активность ЩФ при рахите повышается. Уровень 25(ОН)D в крови является единственным и надежным показателем обеспеченности детского организма витамином D. Дефицит витамина D находится ниже уровня 20 нг/мл в сыворотке крови; недостаточность витамина D находится в пределах - 21-29 нг/мл; нормальная концентрация витамина D в сыворотке крови у детей и взрослых должна превышать показатели >30 нг/мл.

Для рахита характерны изменения на рентгенограммах костей: увеличивается щель между эпифизом и диафизом; эпифиз приобретает блюдцеобразную форму, ядра окостенения выявляются неотчетливо, зоны предварительного обызвествления размытые и нечеткие, остеопороз. В период реконвалесценции зоны обызвествления неровные, бахромчатые за счет неравномерного уплотнения. Нарушения в зонах роста характерны для дефицита фосфора и кальция. При гиповитаминозе D выявляют остеопороз.

Дифференциальная диагностика. Витамин D-дефицитный рахит необходимо отличать от хондродистрофии и врожденной ломкости костей.

Ахондроплазия (хондродистрофия) – это врожденное, генетически обусловленное нарушение энхондрального окостенения при сохранности периостального. Поражаются кости хрящевого происхождения, в том числе конечностей и основания черепа, кроме позвоночника.

Заболевание характеризуется укорочением конечностей преимущественно за счет проксимальных отделов (ризомелия), карликовостью и непропорциональным телосложением. Джордж Вистмут и его коллеги в 1994 году обнаружили, что мутация гена рецептора 3 фактора роста фибробласта (FGFК3) на четвертой паре человеческой хромосомы вызывает ахондроплазию.

Установлено также, что данный ген – рецептор фактора роста фибробластов, контролирует синтез протеина, который расположен на поверхности клеток различных типов тканей, включая хрящевую и костную. Данный белок призван отвечать на воздействие факторов роста и созревания клетки. В настоящее время неизвестно как

дефектный белок в действительности вызывает симптомы ахондроплазии. При осмотре у ребенка отмечается большая голова с выступающими лобными и теменными буграми, короткие конечности, варусные искривления ног, гиперлордоз или (иногда) кифоз и отмечаются деформации таза.

Туловище у детей при заболевании относительно длинное, кожа и подкожная жировая клетчатка собираются в складки на конечностях. Кисти укорочены, широкие, укороченные пальцы расположены в виде трезубца. Движения в суставах свободны, за исключением ограничения разгибания в локтевых суставах. У больных отмечаются макроцефалия, нависающий высокий лоб, седловидная форма носа, выступающая вперед нижняя челюсть, в сочетании с изменениями длины конечностей.

Для уточнения диагноза необходимо провести больным рентгенологическое исследование. При ахондроплазии отмечаются рентгенологические изменения в черепе, кистях, тазобедренных суставах и позвоночнике. При рентгенологическом исследовании выявляется укорочение и искривление трубчатых костей, утолщение кортикального слоя. Эпифизы длинных трубчатых костей деформированы, зоны роста сужены, часто они вогнуты из-за так называемого погружения эпифизов в метафиз (Cheema et al., 2003).

Отмечается бокаловидное вздутие метафизов, грибовидная деформация эпифизов, фрагментация зон роста, варусные или вальгусные колени, высокое стояние головки малоберцовой кости (рис.12).



Рис.12. Рентгенограмма костей нижних конечностей 6-летнего мальчика с ахондроплазией

Кроме этого, выявляется брахидактилия и изодактилия, укорочение основания черепа, признаки гидроцефалии, выраженный поясничный лордоз, суженный, почкообразный и уплощенный таз.

Врожденная ломкость костей (*osteogenesis imperfecta*) – заболевание, связанное с нарушением метаболизма соединительной ткани, функциональной неполноценностью остеобластов, значительным замедлением периостального и в меньшей степени эндостального окостенения. Энхондральное окостенение обычно не нарушено. Трубочатые кости имеют почти нормальную длину, но содержат мало извести, тонкие, ломкие. Череп мягкий, как каучуковый мешок, с отдельными костными пластинками. Открыты даже боковые роднички, швы широкие.

Нетипично для рахита то, что дети уже рождаются с многочисленными переломами трубчатых костей и ребер и с костными мозолями в местах внутриутробно наступивших переломов. В дальнейшем переломы возникают без видимой причины или при минимальных манипуляциях, приводя к укорочению конечностей, а нередко к дугообразному их искривлению.

Частыми, но необязательными признаками могут быть голубые склеры, тонкая кожа, гипоплазия зубов с желтой или фиолетовой их окраской, атрофия мышц. На рентгенограммах выявляются выраженный остеопороз, истончение кортикального слоя, свежие и старые переломы, искривления костей (Cheema et al., 2003) (рис.13). Содержание фосфора и щелочной фосфатазы не изменено.

Дифференциально-диагностические признаки витамин D-дефицитного рахита и сходных заболеваний представлены в табл.5.

Лечение витамин D-дефицитного рахита должно быть комплексным, длительным и направленным как на устранение вызвавших его причин, так и на ликвидацию гиповитаминоза D. Различают неспецифическое и специфическое лечение,

включающее ультрафиолетовое облучение и введение препаратов витамина D.



Рис.13. Рентгенограмма костей голени в передней (а) и боковой (б) проекции 7-летней девочки с врожденной ломкостью костей

Так как витамин D-дефицитный рахит не всегда бывает обусловлен только гиповитаминозом D неспецифическому лечению уделяется большое внимания. В этих случаях назначение витамина D без восполнения дефицита кальция, микроэлементов (магния, цинка), полноценного белка, витаминов А, С, В и устранения других неблагоприятных факторов может быть не только бесполезным, но и вредным для больного.

Неспецифическое лечение включает организацию охранительного режима, соответствующего возрасту больного, с устранением громкого шума, яркого света, дополнительных раздражителей. Необходимо обеспечить длительное пребывание ребенка на свежем воздухе в дневное время со стимуляцией активных движений. Проведение лечебной гимнастики и массажа, гигиенических процедур (ванна, обтирание) имеют большое значение.

Таблица 5

Дифференциально-диагностические признаки витамин D-дефицитного рахита и сходных заболеваний

Признаки	Витамин D-дефицитный рахит	Фосфат-диабет	Почечный тубулярный ацидоз	Болезнь де Тони—Дебре—Фанкони
Тип наследования	Отсутствует	Доминантный, сцеплен с X хромосомой	Спорадические случаи, возможен аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный	Аутосомно - рецессивный Возможен доминантный
Сроки манифестации	1,5–3 месяцев	1 год 3 месяцев – 1 год 6 месяцев	5–6 месяцев – 2–3 года	2 года 6 месяцев – 3 года
Первые клинические проявления	Изменения со стороны нервной системы, раздражительность, плаксивость, нарушение сна, потливость.	Выраженная деформация нижних конечностей, рахитические «браслетки» на кистях рук,	Полиурия, полидипсия, раздражительность, плаксивость, резкая мышечная гипотония, мышечные боли	Беспричинные повышения температуры. Полиурия, полидипсия. Мышечные боли

	Снижение аппетита, мышечная гипотония	мышечная гипотония нижних конечностей		
Специфические признаки	Костные изменения: краниотабес, лобные бугры, рахитические четки, «браслетки», О- и Х-образные деформации голеней	Прогрессирующая варусная деформация голеней	Полиурия, полидипсия, мышечная гипотония до атонии, адинамия. Увеличение печени. Запоры. Вальгусная деформация голеней. Снижение АД	Периодические повышения температуры, прогрессирующие множественные костные деформации. Увеличение печени. А/Д снижено. Склонность к запорам
Физическое развитие	Без особенностей	Дефицит роста при неизменной массе	Сочетание низкого роста и резко пониженного питания	Сочетание низкого роста и резко пониженного питания

Диету рекомендуют в соответствии с возрастом, потребностями ребенка и корректируют с учетом существующих дефицитов. С этой целью ребенку 3-4 месяцев, находящемуся на естественном вскармливании, вместо питья дают овощные и фруктовые отвары и соки, раньше назначают желток, творог. При смешанном и искусственном вскармливании уже в раннем возрасте следует назначать овощной прикорм, ограничить количество молока, кефира и каши.

Сырые и вареные овощи и фрукты обладают ощелачивающим действием, восполняют дефицит витаминов и микроэлементов. Для улучшения пищеварения при тяжелых формах витамин D-дефицитного рахита используют соляную кислоту и ферменты (пепсин, панкреатин).

В период лечения витамин D-дефицитного рахита витамином D необходимо вводить адекватное количество кальция, поскольку под действием холекальциферола возможно усиление его дефицита, который должен быть ликвидирован назначением пищевого рациона, обогащенного кальцием или его медикаментозными добавками. При этом суточная потребность в кальции зависит от возраста (табл.6).

Таблица 6

Суточная потребность в кальции у детей разного возраста
 потребность в кальции у детей разного возраста (Osborn et al., 2005)

Возраст	Суточная потребность в Са, мг
От рождения до 6 месяцев	400
6 – 12 месяцев	600
1– 5 лет	800
6 – 10 лет	800 – 1200
11 – 24 года	1200 –1500

При назначении препаратов кальция *per os* предпочтение следует отдавать таким препаратам как цитрат кальция и карбонат кальция. Широко применяют карбонат, содержащий 40% чистого кальция. Самое лучшее всасывание кальция в цитратных и фосфатных солях. Используется также глицерофосфат кальция и глюконат кальция.

Oginni и соавт. (2003) своими исследованиями показали, что дополнительное введение лактата кальция (2,7 г/сут) в течение 6 месяцев приводит к нормализации биохимических показателей и рентгенологических нарушений у больных с витамин D-дефицитном рахитом. Применение аскорбиновой кислоты и витаминов группы В (В₁, В₂, В₆) способствует уменьшению ацидоза, происходит активация процессов костеобразования и повышение эффективности специфической терапии. Цитратная смесь (Acidi citrici 2,1; Natrii citrici 3,5; Aquae destillate ad 100,0), назначаемая детям с рахитом по 1 чайной ложке 3 раза в день в течение месяца также повышает эффективность специфической терапии и способствует всасыванию кальция, уменьшает явления ацидоза и улучшает процессы оссификации.

Лечебная гимнастика и массаж являются неотъемлемой частью лечения рахита. Они улучшают самочувствие ребенка, стимулируют положительные реакции со стороны центральной нервной системы, уменьшают влияние гиподинамии и обменные процессы в костях и мышцах. Массаж и лечебную гимнастику проводят каждый день в течение 30-40 мин. Для стимуляции мышечного тонуса в активной фазе рахита назначают прозерин внутримышечно по 0,1 г 0,05% раствора на 1 год жизни или внутрь в порошках по 0,001-0,003 г 3 раза в день, курс – 10 дней.

С целью уравнивания процессов возбуждения и торможения в центральной и вегетативной нервной системе и улучшения обменных процессов рекомендуются соленые и хвойные ванны. Специфическая терапия витамин D-дефицитного рахита назначается с учетом периода болезни и характера течения процесса. В начальном периоде заболевания и при подостром его

течении рекомендуют ультрафиолетовое облучение как более физиологичный способ терапии. Процедуры проводят ежедневно или через день после определения биодозы (индивидуальной переносимости) с постепенным увеличением времени облучения (от 1 до 20 мин). Фокусное расстояние – 100 см, длительность курса 15-25 дней.

Ультрафиолетовое облучение не проводится при остром течении рахита, особенно в периоде разгара заболевания, при наличии признаков спазмофилии, а также при наличии таких сопутствующих заболеваний как диспепсия, туберкулезная инфицированность, выраженная гипотрофия и анемия.

В периоде разгара рахита при остром течении назначают витамин D в одной из лекарственных форм. В последние годы в клинической педиатрии для лечения и профилактики витамин D-дефицитного рахита практически не применяются спиртовые растворы витамина D, из-за недостатков спиртового раствора витамина D₂. Спиртовой раствор витамина D практически не выпускается ввиду высокой дозы (в 1 капле – около 4000 МЕ). Кроме того, существует возможность передозировки витамина D₂ из-за испарения спирта, а также сложность дозирования из-за увеличения его концентрации в растворе.

На протяжении долгих лет считалось, что наиболее оптимальным для лечения и профилактики витамин D-дефицитного рахита является масляный раствор витамина D₃. Среди масляных растворов препарата витамина D используются видехол (0,125% масляный раствор холекальциферола (D₃); 1 мл содержит 25 000 МЕ, 1 капля – 500 МЕ) и витамин D₂ (0,125% масляный раствор эргокальциферола; 1 мл содержит 50 000 МЕ, 1 капля – 1000 МЕ). Однако в настоящее время известны причины нарушения всасывания масляного раствора витамина D₃. Нарушение всасывания масляного раствора витамина D₃ может быть обусловлено синдромом нарушенного всасывания в тонкой кишке (муковисцидоз, целиакия, экссудативная энтеропатия и др.), а также при панкреатите, дизэмбриогенезе энтероцитов, хроническом

энтероколите, болезни Крона (Н.А. Коровина и соавторы, 2004). В связи с различными ограничениями по применению спиртовых и масляных растворов витамина D₃ ведутся поиски как новых лекарственных форм витамина D₃, так и новых способов его применения.

Наиболее часто в педиатрической практике для лечения и профилактики рахита применяется водорастворимая форма витамина D₃ (Аквдетрим), разработанная Фирмой «Tegrol» (Польша).

Преимуществами водного раствора витамина D₃ (Аквдетрим) являются (Н.А. Коровина и соавторы, 2003):

- лучшее всасывание из пищеварительного канала (водный раствор витамина D₃ всасывается в 5 раз быстрее, а концентрация в печени в 7 раз выше);
- при всасывании требуется меньшее напряжение ферментных систем кишечника, особенно у недоношенных с учетом их незрелости;
- более продолжительный эффект при применении водного раствора (сохраняется до 3 месяцев, а масляного – до 4–6 недель);
- более высокая активность;
- быстрое наступление клинического эффекта (через 5–7 дней после назначения D₃ и через 10–14 дней при приеме D₂);
- удобство и безопасность лекарственной формы.

Аквдетрим (водный раствор витамина D₃) выпускается во флаконах по 10 мл со специальной пипеткой и содержит в 1 капле 500 МЕ. С учетом выраженности патологического процесса, степени его тяжести и характера течения витамин D-дефицитного рахита витамин D₃ назначают по 2500-5000 МЕ в сутки в течение 30-45 дней. После достижения терапевтического эффекта переходят на профилактическую дозу (400-500 МЕ в сутки), которую ребенок получает в течение 3 лет. Детям группы риска иногда проводят

лечение против рецидива заболевания спустя 3 месяца после основного курса лечения.

Назначают препараты витамина D₃ по 2000-5000 МЕ в сутки на протяжении 3-4 недель. Противорецидивные курсы Л.А. Бернес (1991) и Heird (2004) рекомендуют назначать для лечения витамин D-дефицитного рахита витамин D₃ в дозе 50-150 мкг (2000-6000 МЕ) или 0,5-2 мкг 1,25-дигидрохолекальциферола ежедневно. Они считают, что ежедневное введение витамина D в указанных дозах способствует реконвалесценции, определяемой при рентгенологическом исследовании в течение 2-4 недель, за исключением случаев витамин D-резистентного рахита. Однако каких-либо сведений о преимуществах указанной терапии авторы не приводят.

Для лечения витамин D-дефицитного рахита в Великобритании витамин D₃ рекомендуют назначать в дозе 3000 МЕ ежедневно младенцам до 6-месячного возраста и по 6000 МЕ ежедневно детям старше 6 мес. в течение от 6 недель до 4 мес. (Shaw, Pal, 2002). Проведенные исследования показали, что указанные дозы адекватны, к концу лечения восполняется дефицит витамина D, а также излечивается рахит и нормализуются биохимические показатели.

Heird (2004) рекомендует для лечения витамин D-дефицитного рахита назначать витамин D₃ однократно в дозе 15000 мкг (600000 МЕ) без проведения дальнейшей терапии в течение нескольких месяцев. По его мнению, это может быть выгодным, поскольку восстановление происходит быстрее и возможно в более ранние сроки можно провести дифференциальный диагноз с витамин D-резистентным рахитом.

Л.А. Бернес считает, что такой способ лечения уменьшает возможность неправильной дозировки витамина D родителями, что возможно при ежедневном длительном его введении.

По данным Н.П. Новикова и соавторов (1997), высокая терапевтическая эффективность водорастворимой формы витамина D₃ установлена при лечении всех детей, больных рахитом, в

суточной дозе около 5000 МЕ на основании клинических, биохимических и рентгенологических критериев оценки эффективности. Дозу водорастворимой формы витамина D₃ 5000 МЕ в сутки можно рассматривать как оптимальную для лечения острой и подострой форм рахита со средней степенью активности рахитического процесса (Н.П. Новиков и соавторы, 1997).

Необходимо отметить, что применение витамина D противопоказано при следующих заболеваниях: идиопатической кальциурии (болезнь Вильямса-Бурне), внутричерепной родовой травме, ядерной желтухе, гипофосфатазии, органических поражениях ЦНС с симптомами микроцефалии и краниостеноза, использовании адаптированных смесей, содержащих витамин D, малых размерах большого родничка (относительное противопоказание, назначают витамин D с 3-4 мес жизни).

Профилактика и лечение витамин D-дефицитного рахита у детей. По проблеме профилактики и лечения рахита у детей проведено большое количество исследований [1,17,23,31,45,51,64, 84,150,165,186]. Несмотря на это до настоящего времени тема остается актуальной и дискуссионной [51,64,152,181, 206,235,246]. Предложенные схемы специфической профилактики рахита не привели к полному излечению заболевания [9,39,69,71,83,104,266]. В настоящее время у детей грудного возраста часто встречаются легкие и среднетяжелые формы заболевания, а тяжелые формы рахита встречаются очень редко [27,49,53,167,170,231,236,244, 271].

До сих пор не существует единого мнения о коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у младенцев. Существуют разногласия по вопросу о необходимости проведения антенатальной специфической профилактики рахита [41,44,144, 169,179,200,204,212].

Полученные данные указывают на то, что кальцификация скелета у плода начинается во время последнего триместра беременности, что указывает на повышенную потребность матери в кальции. Данная потребность удовлетворяется благодаря

повышенной продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках матери и в плаценте из субстрата, которым является $25(\text{OH})\text{D}_3$. Следовательно, у беременных высокий риск развития недостаточности витамина D, что подчеркивает необходимость дополнительного поступления витамина D в организм беременных [153,162,164,172].

Матерям, особенно в третьем триместре беременности, когда транспорт холекальциферола в организм плода происходит наиболее активно, по результатам проведенных исследований, авторы рекомендуют прием поливитаминных препаратов, содержащих 400-500 МЕ витамина D [24,67,138,146, 160,171,186, 198,222].

Большинство авторов указывают на тесную корреляционную взаимосвязь возникновения рахита у ребенка с витаминным статусом матери [54,98,102,136,147,205,215,220,226,259,267]. По их мнению необходимо проведение специфической профилактики рахита в антенатальном периоде при наличии следующих факторов риска у матери: экстрагенитальная патология, токсикозы беременности, недостаточная инсоляция и нарушение маточно-плацентарного кровообращения. Женщинам из групп риска дополнительно назначается витамин D в суточной дозе 1000 МЕ. По их данным, у детей первых трех месяцев жизни, родившихся от матерей из выше указанных групп риска и принимавших витамин D во время беременности, рахит диагностировался реже в 1,5-2 раза.

Клинические исследования, проведенные Г.П. Дерябиной (1999) и Л.В. Камардиной (2003) показали, что у детей, которые родились от матерей с остеопенией, к году рахит развивался в 59% случаев. Ими в течении последних двух месяцев беременности и в периоде лактации было рекомендовано назначение витамина D в суточной дозе 500-1500 МЕ, а женщинам с явлениями выраженной остеопении – 1500-3000 МЕ. Эти данные полностью согласуются с более поздними результатами исследований американских ученых и рекомендациями Института Медицины (A.C. Ross, J.E. Manson, S.A.Abrams et.al., 2011), которые также рекомендуют беременным

и кормящим матерям по 600 МЕ/сутки, а при наличии у них риска по дефициту витамина D – до 4000 МЕ в сутки.

М.И. Балоболкин 1989, А.Ю. Ратнер с соавторы 1992, В.А. Еренков 1994 и др. указывают на нежелательность назначения больших доз витамина D беременным и кормящим женщинам в первую неделю. По их мнению, витамин D способен накапливаться в организме ребенка, что может вызывать риск травматизма в время родовой деятельности и увеличивает смертность в неонатальном периоде.

Эксперты из США (2011) предполагают, что потребность в витамине D у беременных и кормящих женщин составляет не менее 600 МЕ/сутки и признают, что для поддержания уровня 25(OH)D₃ в крови выше 30 нг/мл может потребоваться прием, как минимум, 1500-2000 МЕ/сутки витамина D [174,196,211,223].

Согласно рекомендациям Эндокринологического комитета США, каждая кормящая мать с первых дней после родов должна получать витамина D в дозе 500-1000 МЕ до введения витамина ребенку. Затем женщина продолжает получать витамин D на протяжении всего периода кормления грудью в дозе 400-600 МЕ, и желательно на протяжении многих лет [142,173,177,178,238,245, 251,256].

Остается спорным вопрос о дозе, способах назначения витамина D доношенным новорожденным детям с целью специфической профилактики рахита [20,36,64,72,112,139,176, 193,202,239,257,248,268]. По рекомендациям ВОЗ, суточная потребность в витамине D здорового доношенного ребенка составляет 400-500 МЕ.

По данным Е.В. Неудахина и А.В. Агейкина (2003), частота развития рахита у детей, не получавших профилактическую дозу витамина D, составила 84,6%, получавших 400 МЕ – 80,6%. Использование относительно высоких доз витамина D с профилактической целью не привело к полному исчезновению заболевания, а привело к увеличению числа случаев гипервитаминоза D [21,142,154,180,241,249,262].

Постнатальная специфическая профилактика рахита у младенцев осуществляется в соответствии с методическими рекомендациями «Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста» (1990), согласно которой профилактической и оптимальной дозой витамина D, назначаемое доношенным детям с 3-4 недельного возраста, в осенне-зимне-весенний период, в течение первого и второго года жизни является 500 МЕ. При наличии факторов риска суточная доза витамина D увеличивается до 1000-1500 МЕ [84,157,225,227,242,261].

Особое значение отводится при проведении профилактики рахита достаточному пребыванию ребенка на свежем воздухе и солнце, рациональному питанию младенца, правильному воспитанию в благоприятных санитарно-гигиенических условиях. Непрерывно-дробный метод является наиболее эффективным и безопасным методом специфической профилактики рахита. Это длительное ежедневное введение витамина D от 500 до 1000 МЕ per os в зависимости от состояния ребенка и условий внешней среды [17,23,39,181, 199,209,218].

Многочисленными проведенными исследованиями было установлено, что необходимой и оптимальной дозой витамина D, при которой происходит достаточное усвоение кальция и правильное физическое развитие ребенка грудного возраста является 500 МЕ в сутки. При суточной дозе 1500 МЕ ускоряется рост организма, но при этом уменьшается интенсивность нарастания массы тела. В связи с этим дозы рекомендуют назначать с учетом дефицита витамина D [47,94,156,161,223,237].

Согласно методическим рекомендациям «Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста» (1990) для лечения витамин D-дефицитного рахита рекомендуется применение от 2500 до 5000 МЕ витамина D в сутки. Лечение начинается с 2000 МЕ с постепенным увеличением дозы до индивидуальной лечебной, которая применяется в течение 30 – 45 дней. Затем доза витамина D снижается до профилактической (500 МЕ), которая назначается ежедневно в течение 2–3 лет [84,159,225,228.240,263].

До сих пор вопрос об адекватных лечебных дозах витамина D остается спорным. Г.П. Дерябина (1999), Л.В. Камардина (2003) и В.И. Струков (2004) рекомендуют при остром течении рахита назначать витамин D в минимальной суточной дозе от 3000 до 5000 МЕ. Этому же мнению придерживается П.В.Новиков (2006), считая, что для устранения экзо - и эндогенного дефицита витамина D, его доза должна превышать среднюю потребность в нем в среднем в 10 раз. Таким образом, начальная лечебная доза витамина D должна составлять 4000 - 5000 МЕ в сутки.

С.В. Мальцев (1997) рекомендует назначать небольшие дозы витамина D, учитывая риск его передозировки и больших индивидуальных колебаний порога токсичности витамина D у детей грудного возраста. При рахите I степени он рекомендует назначать витамин D₃ в дозе 1000 – 1500 МЕ/ сутки в течение 30 дней, при рахите II степени – 2000 – 2500 МЕ/ сутки в течение 30 дней, а при рахите III степени – 3000 – 4000 МЕ/ сутки в течение 45 дней до достижения клинико-лабораторной ремиссии [20,185,192, 217,229,234,253].

И.Н. Захарова, Н.А., Коровина и соавторы (2004), придерживаются назначения детям с рахитом умеренных лечебных доз витамина D, не превышающих 2000 – 4000 МЕ в сутки [64,182, 197,200,224].

В зарубежной литературе встречаются рекомендации по лечению рахита с одномоментным использованием высоких доз витамина D (150000 – 160000 МЕ однократно).

Исследованиями В. Ozkan (2010) было показано, что внутримышечное введение витамина D в дозе 150000 – 300000 МЕ 1 раз в 6 месяцев является эффективным и безопасным методом лечения данного заболевания и приводит к быстрому уменьшению клинической симптоматики, нормализации биохимических показателей и исчезновению рентгенологических изменений [183,189,194,208,223]. Однако предложенные схемы лечения рахита не получили широкого применения.

В последние годы меняются подходы к назначению витамина D. Предлагается назначать витамин D с учетом потребности в нем по уровню содержанию 25(OH)D₃ в крови. Для детей грудного возраста с недостаточностью витамина D. Холик (2011) рекомендует назначение 2000 МЕ/сутки витамина D₃ или 50000 МЕ один раз в неделю в течение 6 недель с целью достичь уровня 25(OH)D₃ в крови выше 30 нг/мл. Далее проводится поддерживающая терапия в дозе 400-1000 МЕ/сутки. Однако и здесь нет единства. В настоящее время имеется острый дефицит исследований по данным вопросам и назрела необходимость проведения таких исследований во всех странах с учетом пандемии гиповитаминоза D [184,188,195, 207,219].

С целью профилактики и лечения рахита, а также при других гипо- и авитаминозах у доношенных и недоношенных детей в возрасте до 1 года применяются Джунгли Бэби, производства Sigmel, Inc.(США), в 1 мл водного раствора которого содержится 900 МЕ витамина А, 30 мг витамина С, 400 МЕ витамина D₃. Препарат не содержит красителей, что снижает риск развития аллергических реакций.

Препарат Джунгли Бэби дозируется в мл (доза 1 мл = 1 мерной пипетке, которая поставляется вместе с флаконом), а не каплях, как большинство других растворов витамина D. Это делает практически невозможным передозировку препарата и обеспечивает безопасность использования. Препарат Джунгли Бэби используют всего 1 раз в сутки по 1 мл (по 1 мерной пипетке), во время или после еды и в этом состоит удобство его применения. Препарат можно смешивать с пищей или давать из ложки.

Для профилактики рахита у детей эффективность препарата Джунгли Бэби объясняется комплексным влиянием не только витамина D, но и витаминов А и С, что обеспечивает лучшее состояние окислительного гомеостаза, обмена веществ в организме младенца и способствует лучшему усвоению кальция.

В настоящее время для профилактики и лечения рахита у младенцев широко применяют водную форму витамина D₃ -

Аквадетрим, который отличается хорошей всасываемостью из желудочно-кишечного тракта, быстрым наступлением клинического эффекта, высокой эффективностью при рахите и рахитоподобных заболеваниях а также при патологии желудочно-кишечного тракта.

1.2. Состояние липидного обмена при витамин D-дефицитном рахите у детей

Рахит болезнь растущего организма, сущность которого заключается в нарушении общего метаболизма, преимущественно фосфорно-кальциевого, расстройством минерализации скелета и функционального состояния внутренних органов и систем.

Значительные успехи, достигнутые в последние годы в изучении обмена и механизма действия витамина D, гетерохронии созревания различных функциональных и ферментативных систем развития костной ткани, создали в этой области принципиально новые представления, позволившие более глубоко подойти к пониманию и сущности рахита, его этиологии и патогенеза.

По мнению И.В.Воронцова [9] состояние, называемое сегодня рахитом, у детей первых лет жизни не является строго очерченной нозологической формой, а есть проявление комплекса признаков физиологического интенсивного перемоделирования костной системы, свойственного детям этого возраста и патологических изменений остеогенеза, возникающих в ответ на различные состояния пищевого дисбаланса, неблагоприятные режимные факторы, острые и хронические заболевания ребенка.

Заслуживает внимания и точка зрения В.Б. Спиричева [98]. предлагающего рассматривать рахит как результат несоответствия между высокой потребностью растущего организма в доставке фосфорно-кальциевых солей и недостаточной мощностью систем обеспечивающих эту доставку в организме. Причиной такого несоответствия может быть как дефицит витамина D, так и

временная слабость любого звена в его обмене или других процессах, необходимых для поддержания гомеостаза кальция.

В последние годы отмечают изменение клинического течения рахита, значительно участились стертые, малосимптомные формы болезни, преобладает подострый характер патологического процесса [101,126,151].

В научной литературе возросло число работ, свидетельствующих о наличии при рахите значительных изменений липидного обмена [20,26,29]. Липидный дисбаланс влияет на состояние костной ткани и метаболизм неорганического кальция и фосфора, наблюдается изменение содержания этих минералов в костях, уменьшается минерализация скелета.

Необходимость изучения липидного обмена у детей обусловлена важным его значением для растущего организма с частотой его нарушения при различных патологических состояниях приобретенного и наследственного характера. Липиды являются с одной стороны энергетическим субстратом, а с другой стороны необходимым компонентом биологических мембран, т.к. наряду с белками, они определяют основные свойства мембран [34,57,191].

В настоящее время большое значение уделяется изучению физиологической роли полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [35,42,123]. ПНЖК и, в частности арахидоновая кислота, считаются биологическими предшественниками простагландинов, которые являются важным регулятором обмена веществ в клетке, широко распространены в различных органах и тканях.

По мнению ряда авторов [29,216,249] дефицит ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) в организме ребенка существенно влияет на его устойчивость к инфекциям, ведет к нарушению функции почек, усиливает агрегацию тромбоцитов, вызываемых насыщенными жирными кислотами. Изменение жирно-кислотного состава крови играет важную роль в развитии многих заболеваний. Так, снижение ННЖК отмечается при сахарном диабете [127], недоношенности [134], синдроме мальабсорбции [30].

Имеются данные литературы, подтверждающие то, что при различных заболеваниях детского возраста отмечаются сдвиги в липидном обмене, которые проявляются в виде стеатореи [113].

При инфекционно-воспалительных процессах в организме детей развивается ряд нарушений в виде снижения потребления жира с пищей, качественные и количественные изменения внутрипеченочного синтеза липидов, а также утилизация жира периферическими тканями. Эти сдвиги сочетаются с изменениями в легких, сердце, мозге и кишечнике с нарушениями липидного транспорта [30].

Большинство авторов отмечает повышение уровня общих липидов при пневмониях [5,146,214]. В период полного клинического выздоровления, отсутствует нормализация липидного метаболизма [42,89].

Ведущее место в вопросе липидного дисметаболизма занимает переваривание и всасывание жиров в желудочно-кишечном тракте. Синтез липидов в кишечнике происходит преимущественно в криптах слизистой оболочки подвздошной кишки и регулируется исключительно концентрацией желчных кислот. Отсутствие или низкий уровень желчных кислот усиливает, а высокий тормозит синтез липидов. Здесь под действием сывороточных липаз, гепарина и некоторых других просветляющих факторов пищевые жиры подвергаются гидролизу до глицерина и жирных кислот. Жиры всасываются из кишечника в виде глицерина и жирных кислот и снова ресинтезируются в сложные липиды [161,203]. У детей липиды кала полностью имеют пищевое происхождение. Определение липидов в фекалиях, особенно прямые балансовые тесты дают представление о функциональном состоянии пищеварительной системы, переваривании и всасывании жира у детей [187,201].

Установлено, что при увеличении содержания жира в пищевом рационе с 2,0 до 6,2 г/кг повышается абсолютное усвоение жира [74,86]. У детей, больных острыми кишечными инфекциями различной этиологии, в разгар болезни изменения в

липидном обмене проявляются значительным усилением выделения всех фракций липидов с испражнениями, что в свою очередь приводило к гипополипдемии [100,108,250].

В результате инфекционного процесса происходит нарушение проницаемости и жизнедеятельности клетки, что в свою очередь ведет к нарушению функциональной деятельности эпителия желудочно-кишечного тракта. Итогом этих процессов является снижение активности соответствующих ферментов в эпителиальных клетках кишечника и нарушение всасывания жиров [161,258]. Обнаружено, что при полном отсутствии панкреатических энзимов всасывание липидов снижается и 40-84% жира пищи экскретируется с калом [192]. При введении панкреатина резорбция жира восстанавливается и тогда выделяется только 19-29% принятого жира.

Особое значение для дальнейшего углубления знаний о патогенезе рахита имеет установление факта структурной дезорганизации клеточных мембран, поскольку связанные с ней нарушения проницаемости, транспорта и других функций мембран клеток могут быть одной из причин внутриклеточного метаболизма при рахите.

Результаты ряда исследований [80,97,104] свидетельствуют о том, что характерные для рахита изменения в фосфорно-кальциевом обмене наблюдаются и в условиях нерационального состава липидных компонентов рациона питания. При этом имеет значение не только общее количество потребляемых жиров, но также их качественный состав, определяемый жирно-кислотным спектром липидов.

Показано, что влияние липидного дисбаланса в питании на состояние костной ткани и метаболизм кальция и фосфора в значительной мере зависит от обеспеченности организма и другими нутриентами, в частности витамином D, белками, углеводами, солями кальция и фосфора [18,68].

Указанная зависимость характеризуется тем, что избыточное и недостаточное потребление с пищей липидов приводит

преимущественно к развитию однонаправленных изменений в фосфорно-кальциевом обмене и клеточной ткани. Эти сдвиги выражаются главным образом в снижении усвояемости кальция, изменении содержания этих минералов в костях, уменьшении минерализации скелета [79,83,119].

Отсутствие различий в направленности отмеченных изменений, наблюдавшихся при избытке или дефиците пищевых жиров, указывает на вторичный характер этих сдвигов. Можно полагать, что одним из механизмов такого влияния является нарушение секреции желчи, наблюдаемое при дисбалансе липидов в питании, поскольку известно участие желчи в усвоении и экскреции кальция, фосфора и витамина D [74,131,153]

Возможно также, изменение структуры биологических мембран, в частности мембран кишечных эпителиоцитов, а также их ионной проницаемости. Результаты ряда исследований указывают на возможность прямого участия липидов в процессах всасывания кальция и фосфора в кишечнике [4,133].

Механизм такого влияния может быть связан с тем, что некоторые жирные кислоты способны связывать в виде нерастворимых солей и выводить с калом значительное количество кальция и фосфора [38,83]. Это может, очевидно, приводить к дефициту кальция и фосфора и нарушению процессов минерализации скелета при избыточном потреблении липидов.

Полагают, что механизм воздействия липидов пищи на фосфорно-кальциевый обмен и транспорт этих солей в организме опосредован влиянием жиров на структуру и функциональную активность биологических мембран, особенно кишечного эпителия, в связи с чем страдает активное всасывание этих минералов. Кроме того, известно, что для всасывания витамина D в кишечнике необходимо достаточное содержание в рационе жиров [88].

Результаты ряда исследований [9,16,111,132], свидетельствуют о том, что недостаточное поступление липидов и ПНЖК в организм отрицательно влияет на рост, массу тела, метаболизм костной ткани, степень минерализации скелета и усвоение фосфорно-

кальциевых солей. Нарушение в обмене костной ткани, связанные с неполноценностью липидных компонентов рациона имеют общие черты с аналогичными изменениями при рахите.

В периоде разгара рахита нарушается липидный обмен, о чем свидетельствует снижение α -фракции липопротеидов с одновременным увеличением β -фракции и холестерина в сыворотке крови, а также накоплением жирных кислот в печени [76,90]. Значительно нарушается способность образовывать функциональные связи липидов с белками. При этом содержание неомыляемых веществ уменьшается в 3 раза, а γ -глобулинов в 10 раз. По способности связывать холестерин белковые фракции распределяются в следующем порядке: глобулины, α -глобулины и альбумины.

Развитие гиповитаминоза D ведет к снижению уровня общих липидов в печени и слизистой кишечника, при одновременном повышении содержания фосфатидилсерина в печени и общих липидов в почках. Концентрация холинсодержащих фосфолипидов в печени, почках и в слизистой кишечника снижалась, в основном, за счет фосфатидилхолина и холин плазмалогенов [75,118]. Полученные изменения авторы связывают с дистрофическими изменениями в органах и тканях. Исследование состава и роли стероидов органического матрикса костной ткани при развитии рахита показало значительное снижение содержания холестерина в костной ткани крыс.

При рахите существенно нарушается и липидный состав мембран эритроцитов, что связывают со снижением концентрации суммарных фосфолипидов, возрастанием уровня холестерина и появлением продуктов окисления стероидов [126,197].

Следовательно, на основе рассмотренных данных, можно полагать, что липидный дисбаланс является одним из факторов, способствующих возникновению и развитию рахита путем влияния на фосфорно-кальциевый обмен, процесс минерализации скелета, хотя механизмы такой зависимости исследованы недостаточно. Это предположение подтверждается благоприятным эффектом

коррекции липидного компонента рациона питания детей при лечении рахита.

В заключении необходимо отметить актуальность изучения состояния липидного обмена у детей, больных рахитом, необходимость изучения ее с позиций взаимосвязи с другими видами обмена веществ, в то числе с фосфорно-кальциевым, а также динамику их в зависимости от методов корригирующей терапии.

1.3 Антиоксиданты и растительные масла в лечении витамин D-дефицитного рахита у детей

В организме существует система антирадикальной (антиоксидантной системы) защиты, функциональная роль которой заключается в торможении свободнорадикального окисления липидов до определенного уровня, поддерживающего необходимую мобильность состава биомембран для обеспечения быстрой реакции на изменения в организме [25,153]. Среди них большую группу составляют природные антиоксиданты. Среди биологически активных веществ ведущая роль принадлежит алиментарным факторам и, в первую очередь, жирорастворимым витаминам А и Е [48,175].

Под названием витамин «Е» известен ряд соединений, являющихся производными хроманола – циклического ненасыщенного спирта с изопреноидной боковой цепью. Среди них наибольшей биологической активностью обладает – токоферол. Механизм действия токоферола связан с его участием в поддержании стабильности мембран клетки и субклеточных структур, обусловленным антиоксидантными свойствами этого витамина, т.е. способностью тормозить перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Согласно современным представлениям, одной из основных функций токоферола является его антиоксидантная способность. Витамин Е предупреждает образование перекисей ПНЖК, накопление которых в тканях резко снижает устойчивость

клеточных мембран по отношению к действию механических, осмотических, токсических факторов [258].

Токоферол входит в состав клетки клеточных органелл, локализуется преимущественно на внутренней митохондриальной мембране, где находятся и другие компоненты дыхательной цепи, оказывая непосредственное влияние на процессы митохондриального дыхания, служит регулятором мембраносвязанной фосфолипазной активности и включается в метаболизм витамина В12, стимулирует синтез гема, миоглобулина, каталазы, пероксидазы, цитохрома, тем самым улучшает окисление и синтетические процессы в тканях [49,273].

Кроме того, накопление продуктов перекисного окисления липидов в мембранах ингибирует кальций транспортирующие АТФ-азы и является одной из важных причин нарушения транспорта кальция через мембраны, что может отрицательно влиять на внутриклеточный гомеостаз кальция. Антиоксиданты [48] способствуют поддержанию на физиологическом уровне внутриклеточный обмен кальция.

Учитывая благоприятное воздействия препарата на состояние саркоплазматического ретикулума скелетных мышц, процессы транспорта кальция в них, накопление в мышечной ткани макроэргических соединений, преимущественно АТФ и креатинфосфата, токоферолы рекомендуют широко использовать в комплексе лечения различных заболеваний мышечной системы у детей: миопатии при рахите, полиомиелите, прогрессирующей мышечной дистрофии [26,29,258].

Таким образом, приведенные сведения позволяют заключить, что назначение витамина Е с целью профилактики рахита наряду с витамином D детям грудного возраста, назначения которого признают большинство как отечественных, так и зарубежных авторов позволит скорректировать следующие моменты патогенеза этого заболевания [258,273]:

- предохранить мембраны клеток и клеточных структур от перекисного окисления липидов и тем самым улучшить

транспортную функцию мембран, поскольку от липидной структуры мембран зависят процессы транспорта минеральных веществ внутрь;

- оказать стимулирующий эффект на становление систем иммунитета;
- повысить осмотическую резистентность эритроцитов, тем самым способствовать профилактике гемолитической анемии;
- потенцировать действие витамина D на образование стромы костей и их минерализацию за счет предупреждения окисления этого витамина в организме.

Основным показателем для назначения витамина E, как антиоксиданта и мембранного стабилизатора, является чрезмерный уровень свободно-радикального окисления липидов [28,29,244].

Из-за повреждения фосфолипидных структур, в мембранах клеток могут образоваться «бреши», в которые могут попадать различные вещества, в том числе микроорганизмы. Нарушается регуляция мембранно-связанных ферментативных реакций, происходит инактивация ферментов [175,192].

Предполагается, что витамин E предотвращает не ферментативное окисление полиненасыщенных липидов мембран [157,258]. Токоферолы фиксируются на клеточной мембране, связываясь своими метильными группами с двойными связями линолевой, линоленовой и арахидоновой кислот, входящих в состав мембран, тем самым тормозят окисление ненасыщенных жирных кислот, предотвращают распад мембранных фосфолипидов и нарушение целостности клеточных мембран [39,192].

Витамин E участвует в процессе тканевого дыхания (194). Недостаток его в организме приводит к нарушению фосфорно-энергетического обмена. Токоферол способствует сохранению в организме легко-окисляемого витамина A [192]. Оптимальное обеспечение витамином E детей первых месяцев жизни наблюдается при естественном вскармливании [157]. Исследование женского молока показали, что наиболее богато витамином E

молозиво, поэтому при естественном вскармливании у детей – уровень токоферола в сыворотке быстро достигает нормы.

Полагают, что при патологических состояниях организма, обусловленных гипоксией, витамин Е расходуется особенно значительно, вследствие активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), участия витамина Е в антиоксидантной системе [258]. Без четких клинических проявлений недостаточность токоферола может развиваться у детей при ряде заболеваний органов дыхания, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и рахите. Потребность организма ребенка в токофероле в первые месяцы жизни обеспечивается за счет поступления его с грудным молоком, а в последующем – за счет продуктов питания [157]. Разработка проблемы рационального применения витаминов, определение их дозировки для лечения и профилактики нарушений метаболического статуса организма при патологических состояниях приобретает в последние годы все большее значение из-за необходимости решения ряда вопросов в области витаминологии [20,192].

Значительное место среди жирорастворимых витаминов занимает витамин А. Известно, что недостаточность витамина А может быть обусловлена многими причинами, в их числе гипертермические состояния, инфекционные заболевания, пневмония, рахит, а также применение высоких доз антибиотиков, тормозящих процессы всасывания ретинола [244].

Ретинол активно участвует в обменных процессах, стимулирует образование фосфаденозинфосфосульфата, используемого в различных биохимических процессах (синтезе мукополисахаридов, сульфоцереброзидов, гепарина).

Активированные витамином А сульфаты необходимы для инактивации многих эндо и экзокринных веществ в печени. Ретинол активирует синтез РНК и ферментов, связывающих, аминокислоты, усиливая пластические процессы и улучшая трофику, а также развитие тканей, особенно костной и хрящевой.

Недостаточность ретинола наблюдается у грудных детей, поскольку запасы витамина А в организме плода незначительны и создаются преимущественно в последние 2 месяца беременности [49,153,158]. При недостатке ретинола и каротина в пище кормящей матери их концентрация в грудном молоке падает, снижается она также в процессе стерилизации грудного донорского молока. Все это может отрицательно сказываться на обеспеченности витамина А организма ребенка грудного возраста.

Витамин А необходим для репродуктивной функции, дифференцировки эпителиальных клеток, секреции слизистых оболочек, синтеза кортикостероидов и поддержания роста. При нарушении обеспеченности витамином А наблюдается значительная дестабилизация мембран с разобщением процессов окисления и фосфорилирования, нарушается регуляция проницаемости веществ в клетку и выход ферментов в окружающую среду [244,258].

Ретинол необходим для нормальной функции клеточных и субклеточных мембран, увеличивает их проницаемость, способствует обмену ионов и других веществ. Наряду с антиоксидантными свойствами, высоким дозам ретинола свойственно и прооксидантное действие, с которым связывают некоторые проявления гипервитаминоза А [49].

Совокупность вышеперечисленных факторов о потенциально мощном влиянии витаминов А и Е на биохимические процессы в клетке ставит вопрос об их возможном иммуномодулирующем эффекте. Включение витаминов А и Е в комплексную терапию детей, больных рахитом, находящихся на искусственном вскармливании, не обеспечивает полной нормализации исхода заболевания, что подчеркивает важность включения в диетотерапию комплекса пищевых веществ, обладающих антиоксидантным действием [25,49].

При естественном вскармливании растительные масла дети получают после прекращения грудного вскармливания т.е. после

года, поэтому вопрос о времени введения в пищевой рацион растительных масел требует дальнейших исследований.

Издавна замечены лечебные свойства растительных масел, с которыми в организм поступают незаменимые жирные кислоты, которые легко усваиваются. Они содержат в своем составе большое количество полиненасыщенных жирных кислот, витамины и провитамины [62].

Растительным маслам, как продуктам питания придается большое значение, так как содержащиеся в них ПНЖК оказывают существенное влияние на обменные процессы в организме и являются структурными элементами клеточных мембран.

Для обеспечения нормального всасывания жиров имеет значение взаимодействие четырех факторов: секреция поджелудочной железой гидролитических ферментов, разрывающих в жирах сложные эфирные связи, освобождение вместе с желчью детергентов, эмульгирующих жиры и продукты их распада, захват продуктов переваривания клетками и слизистой оболочкой, превращение этих продуктов в частицы для транспорта в лимфатические сосуды и кровь. Нарушение любого из этих процессов приводит к нарушению всасывания жиров и серьезным изменениям липидного обмена [27,29,175].

Недостаточное поступление эссенциальных жирных кислот (линолевой, линоленовой и арахидоновой) в организм приводит к серьезным повреждениям на клеточном уровне. Клеточная мембрана теряет ряд важнейших физиологических функций, снижается резистентность капилляров, изменяется гомеостаз [158,192]. Исследования последних лет показали, что дефицит ПНЖК ведет к снижению биосинтеза таких физиологических стимуляторов как простагландины [258]. Считается, что ПНЖК являются предшественниками простагландинов, а арахидоновая кислота называется витамином F, ее биосинтез осуществляется в организме из линолевой и линоленовой кислот с участием витамина B [28,29].

При дефиците ННЖК воспалительные процессы принимают атипичный характер: слабо выражен экссудативный компонент, усиливается пролиферация, снижается фагоцитоз [10,247].

Растительные масла являются источником незаменимых жирных кислот и растворителями жирорастворимых витаминов.

В связи с особой важностью для организма человека ННЖК, являющихся незаменимыми компонентами пищи, тесно связанными с другими видами обмена веществ, исследователей стали привлекать их ассимиляция, всасывание, утилизация и патогенетические процессы в организме.

Рациональное использование растительных масел, содержащих в значительном количестве ННЖК обеспечивает их общедоступность как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях. Поэтому вопрос всестороннего изучения рационального применения растительных масел в качестве средств корригирующих липидный обмен является актуальным в современной педиатрии.

Расширяется углубленное изучение косточкового и семенных масел различных культурных растений, в основном произрастающих в южных и восточных регионах страны [29,246]. В коррекции нарушений липидного обмена в последние годы все чаще рекомендуется применение растительных масел, содержащих в концентрированном виде большое количество липотропных витаминов А и Е [48,49]. Растительные масла, как известно богаты жирорастворимыми витаминами, которые являются природными антиоксидантами, содержат большое количество эссенциальных жирных кислот [246,247].

Растительные масла применялись в педиатрии как вещества, корригирующие нарушения липидного обмена при сепсисе, пневмониях, у новорожденных с внутриутробной гипотрофией и кишечном синдроме, у недоношенных детей, при язвенной болезни, у детей с хроническим гастродуоденитом [244].

Авторами отмечено, что применение растительных масел приводило к улучшению жирно-кислотного спектра сыворотки

крови, повышало липазную активность, способствовало лучшему всасыванию пищи, улучшало клинический статус больных детей [26,27,246].

Такие их свойства, как легкая усвоение, перевариваемость, способность слабо раздражать слизистую желудочно-кишечного тракта, послужили причиной для включения их в состав искусственных молочных смесей для питания детей, начиная с момента рождения [247] Кроме того растительные масла имеют и другие положительные свойства. Они оказывают анестезирующее действие и стимулируют регенерацию тканей, обеспечивают быстрое рассасывание инфильтрата, что позволяет использовать их при различных заболеваниях.

Общеизвестно, что природные химические соединения и продукты растительного масла по сравнению с синтетическими препаратами не обладают токсичностью и имеют местное терапевтическое действие [26,28,247]. При изучении свойств абрикосового масла, получаемого в Узбекистане, оказалось, что удельный вес его ниже, чем хлопкового масла на 3,4%, кислотное число (0,4) и число омыления (75,2) свидетельствует о небольшом количестве свободных жирных кислот. Число Рейхерта - Мейелля (1,33) и Поланене (0,377) говорят о незначительном содержании в данном масле летучих нерастворимых и растворимых в воде жирных кислот.

Большая часть жирных кислот в абрикосовом масле представлена за счет ненасыщенных жирных кислот (70,7%). Ни один из животных и растительных масел не содержит такого количества олеиновой кислоты – 40,6%, как абрикосовое. Этот факт делает абрикосовое масло поистине лечебным и диетическим маслом, которое может служить источником биотина [27].

Абрикосовое масло имеет светло-коричневый цвет, прозрачное, без посторонних примесей, осадков. Запах и вкус приятный, с едва уловимым привкусом и запахом миндаля. Содержание линолевой кислоты, являющейся жизненно необходимой, составляет 30,1%.

Наличие значительного количества ненасыщенных жирных кислот обеспечивает абрикосовому маслу высокую биологическую активность. Так биологическая активность абрикосового масла составляет 70 ИЕ. А собственными клиническими и биохимическими исследованиями установлено, что включение в рацион детей, больных рахитом абрикосового масла, благоприятно влияет на обменные процессы организма, не вызывая при этом каких-либо отрицательных явлений и является равноценным по своим качествам таким маслам, как персиковое, облепиховое, подсолнечное и др.

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе имеются данные о применении абрикосового масла в отоларингологии и в лечении заболеваний кожи.

Обобщая вышеизложенный материал, можно сделать заключение, что в настоящее время довольно подробно изучены особенности этиопатогенеза рахита. На частоту возникновения заболевания, клинические особенности и исход оказывают влияние анатомо-физиологические особенности организма, факторы пренатального происхождения, преморбидный фон, нарушения фосфорно-кальциевого и липидного обмена являются первоначальной причиной развития значительных нарушений клеточного метаболизма при данной патологии.

На протяжении многих лет педиатрическая практика получила различные терапевтические средства, направленные на восстановление расстройств обмена. Некоторые из них выдержали испытание временем, другие нет. Из средств, влияющих на клеточное дыхание и улучшающих энергетические процессы, на протяжении многих лет использовались витамины. Особое внимание некоторыми авторами было уделено витаминам – антиоксидантам Е (токоферол – ацетат) и А (ретинол) [20,153,175].

Согласно современным представлениям одной из основных функций витаминов является их антиокислительная способность [25,48,158]. Исследования, проведенные рядом авторов, показали, что витамины А и Е оказывают стабилизирующее влияние на

ультраструктуру митохондрий, обладают защитным действием и таким образом поддерживают энергетический уровень клетки [39,244].

Растительные масла являются незаменимым фактором в образовании фосфолипидов клеточных мембран, они нормализуют структуру холестерина, повышают устойчивость организма к различным инфекциям. Такое значение имеет изыскание и изучение новых, более полноценных растительных масел и включение их в рацион питания больных детей с целью коррекции нарушенных показателей липидного обмена.

Исследования ряда авторов [26,28,246,247] показали, что абрикосовое масло является поистине лечебным и диетическим средством, превосходит по своим физико-химическим и органолептическим свойствам другие широко применяемые в медицине растительные масла.

Таким образом, данные о лечебном использовании при рахите у детей абрикосового масла и антиоксидантных средств не дают достаточно полного представления об этой проблеме из-за фрагментарности исследований, отрывочности сведений, отсутствия их комплексности. Отсюда возникает необходимость возможно более многогранного изучения данного вопроса в динамике заболевания на фоне различных методов лечения с целью выявления наиболее оптимального способа терапии.

В связи с этим задачи подобного научного направления были поставлены перед серией собственных клинических, динамических наблюдений с параллельным анализом биохимических параметров, достаточно полно отражающих функциональное состояние изученных показателей липидного обмена у детей, больных рахитом.

ГЛАВА II

ВИТАМИН D-ЗАВИСИМЫЙ РАХИТ (ПСЕВДОВИТАМИН D-ДЕФИЦИТНЫЙ РАХИТ)

Витамин D-зависимый рахит (ВДЗР) заболевание с генетически детерминированными нарушениями метаболизма витамина D или активности его рецепторов, которое приводит к изменению фосфорно-кальциевого обмена и костной системы.

В основе заболевания лежит нарушение превращения 25 оксивитамина D₃ в 1,25 диоксивитамин D₃ или нарушение чувствительности рецепторов к 1,25(OH)₂D₃. Заболевание клинически сходно с рахитом, но, в отличие от него, отмечается резистентность к профилактическим и лечебным дозам витамина D.

Заболевание чаще встречается у детей от родственных браков и наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Термин «витамин D-зависимый рахит» впервые было предложено Fraser и Salter (1958). Заболевание описал Prader et al. в 1961 году. Различают два типа витамин D-зависимого рахита, в основе которых лежат различные генетические дефекты.

Витамин D-зависимый рахит I типа – характеризуется нарушением фосфорно-кальциевого обмена, формирование костной системы при данном заболевании происходит в результате генетического дефекта метаболизма витамина D, обусловленного отсутствием или недостаточной активностью 1 α -гидроксилазы в канальцах почек.

Этиология и патогенез. ВДЗР I типа обусловлен точечной мутацией гена (CYP1 α) в длинном плече хромосомы 12 (рис.14), кодирующей активность 1 α -гидроксилазы в проксимальных канальцах почек, что обуславливает низкую энзиматическую активность (Kitanaka et al., 1998; Kato, 1999).

Активность 1 α -гидроксилазы обнаружена в проксимальных и дистальных канальцах почек, в коже, лимфатических узлах, поджелудочной железе и кишечнике (Bland et al., 1999; Hewison et al., 2000).

1α -гидроксилаза способствует превращению $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (De Luca, 2004). У больных нарушено превращение $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, что приводит к низкому уровню $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови, играющего важную роль в поддержании гомеостаза кальция в сыворотке крови, усиливая абсорбцию кальция и фосфатов в тонкой кишке (Bland et al., 1999). Таким образом, у больных нарушается всасывание кальция в кишечнике, возникает гипокальциемия, вторично развивается гиперпаратиреоз, нарушается фосфорно-кальциевый обмен, наблюдается аминоацидурия, глюкозурия, потеря почками гидрокарбонатов и почечный канальцевый ацидоз.

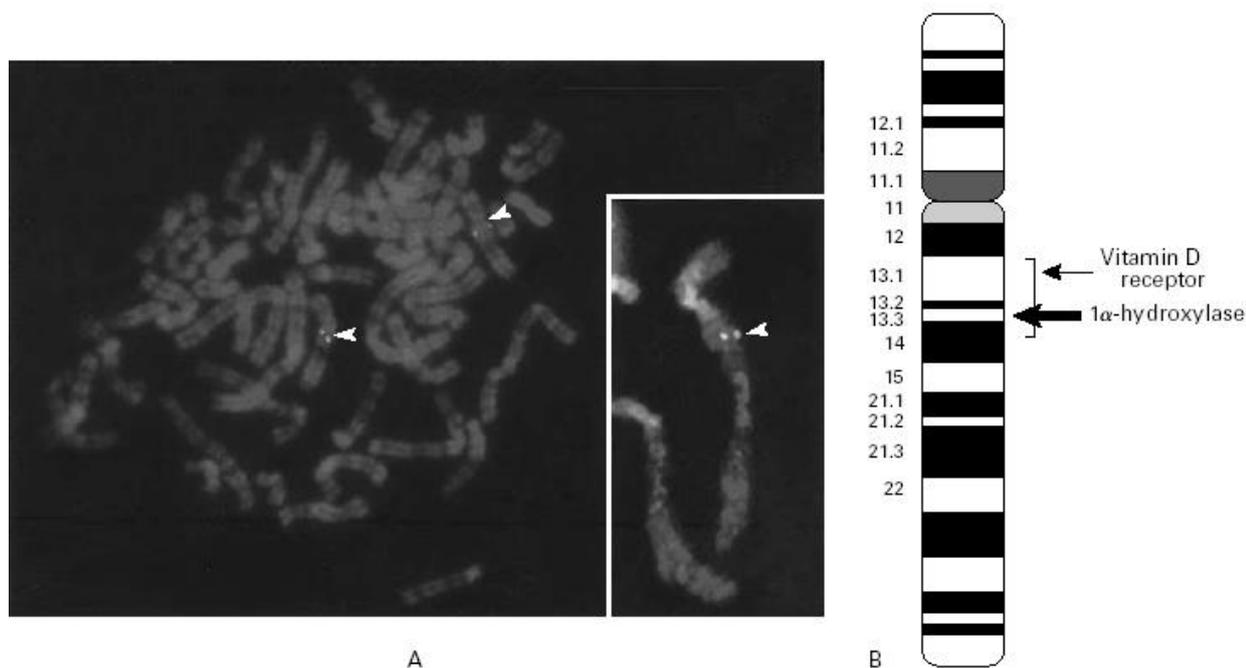


Рис. 14. Локализация гена 1α -гидроксилазы в хромосомах, выявляемая с помощью флюоресценции (А), и ее схематическое изображение (В) (S. Kitanaka et al., 1998)

Клиника. Клинические проявления заболевания характеризуется полиморфизмом. Заболевание начинает проявляться у детей в возрасте 3-6 мес., несмотря на профилактический прием витамина D в обычных дозах (400-600 МЕ/сут). У больных наблюдаются симптомы поражения вегетативного отдела нервной системы (беспокойство, повышенная возбудимость, раздражительность, нарушение сна и др.),

впоследствии нарастает мышечная слабость и гипотония, из-за гипокальциемии могут наблюдаться клонико-тонические судороги. У детей отмечается гипостатура, отставание в моторном развитии, а также признаки рахита (деформация черепа и грудной клетки, рахитические «браслеты» и др.), могут быть переломы костей. Характерна варусная деформация в нижней трети голени и вальгусная (X-образная) коленных суставов (рис.15). Нередко заболевание сопровождается формированием дефектов зубной эмали и ее гипоплазией.



Рис.15. Девочка 4 лет, больная витамин D-зависимым рахитом (вид сбоку): варусносаблевидная деформация нижних конечностей, деформация черепа и грудной клетки, рахитические «браслеты»

Лабораторные критерии диагностики: гипокальциемия (ниже 2,0 ммоль/л), повышенная активность щелочной фосфатазы, гипофосфатемия, низкий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови на фоне нормального содержания $25(\text{OH})\text{D}_3$. С мочой выводится

большое количество аминокислот (гипераминоацидурия) и фосфатов. Объективным показателем является клиренс фосфатов (в норме 0,1–0,25 мл/мин).

При ВДЗР деформации костей имеют варусный тип, наблюдается системный остеопороз, не резко выражены энхондральные изменения, костный возраст в большинстве случаев соответствует паспортному.

Лечение. При ВДЗР I типа с лечебной целью для коррекции признаков рахита и биохимических нарушений рекомендуют массивные дозы (200000-1000000 МЕ/сут) витамина D₂. Более эффективным является применение 1,25-дигидроксивитамина D₃ (например, препараты Аквадетрим, оксидевит или кальцитриол). Chesney (2004) считает, что для лечения витамин D-зависимого рахита I типа достаточно применять относительно низкие дозы (1-2 мкг/сут) кальцитриола (1,25(OH)₂D₃). В.М. Студеникин и А.С. Николаев (2006) рекомендуют назначать оксидевит (1α (OH)D₃) в дозе 0,5-3 мкг/сутки. Длительность лечения указанными препаратами составляет 4-8 недель.

Витамин D-зависимый рахит II типа. Это редкий вариант витамин D-зависимого рахита, связанного с нечувствительностью органов-мишеней (почек, кожи, костной системы и др.) к 1,25-дигидроксивитамину D₃ при отсутствии нарушений синтеза этого важнейшего метаболита витамина D.

Витамин D-зависимый рахит II типа относится к наследственным аутосомно-рецессивным заболеваниям и чаще встречается у лиц, состоящих в браке второй степени родства.

Впервые заболевание описал Brooks et al. (1978), которые у 22 летней взрослой женщины. У больной отмечалась остеомаляция, гипокальциемия и вторичный гиперпаратирозидизм в сочетании с нормальным уровнем 25 гидроксивитамина D₃ (25(OH)D₃) и повышенным содержанием 1,25-дигидроксивитамина D₃ (1,25(OH)₂D₃) в сыворотке крови. Лечение было эффективным при назначении витамина D₃.

Этиология и патогенез. Установлено, что развитие ВДЗР II типа обусловлено изменениями в молекуле рецептора или отсутствием $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -связывающего рецептора на клетках, что не позволяет реализовать биологическое действие витамина D (Malloy et al., 1999).

Известно, что активные метаболиты витамина D осуществляют свое действие на уровне органов-мишеней, обладающих специфическими витамин D-рецепторами (VDR). Рецепторы витамина D обнаружены не менее чем в 35 органах и тканях, причем не только в таких классических органах-мишенях для витамина D, как кишечник, почки и кости, но и в мозге, сердце, поджелудочной и паращитовидных железах, коже и других органах и тканях (Haussler et al., 1998; Morris, 2004; DeLuca, 2004).

VDR рецептор является белком и состоит из 427 аминокислот. Рецепторы витамина D, локализованные в клетках-мишенях, после связывания активизируются и, связываясь в ядре со специфической последовательностью ДНК, контролируют транскрипцию соответствующих генов.

В некоторых случаях важно определять концентрацию рецептора витамина D, так как в прогрессировании рахита играют роль факторы, связанные не только с нарушением метаболизма витамина D, но и с развитием устойчивости к витамину D (дефицитом рецепторов для витамина D).

Следовательно, при ВДЗР II типа наблюдаются мутации гена VDR, ответственного за синтез рецепторов к витамину D (Baker et al., 1988), которые обуславливают синтез дефектного витамин D-связывающего рецептора, которое приводит к нарушению связывания $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ с цитоплазматическими или ядерными рецепторами клеток костей, почек, кожи, других органов и тканей, несмотря на высокий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови (Iida et al., 1995; Tiosano et al., 2001).

Клиника. Заболевание наблюдается у детей раннего возраста, но могут быть спорадические случаи у подростков и взрослых. У больных отмечается гипокальциемия и признаки рахита или

остеомаляции (рис.16) вследствие недостаточной абсорбции кальция в тонкой кишке и нарушения минерализации костной ткани и хрящей (Malloy et al., 1999).

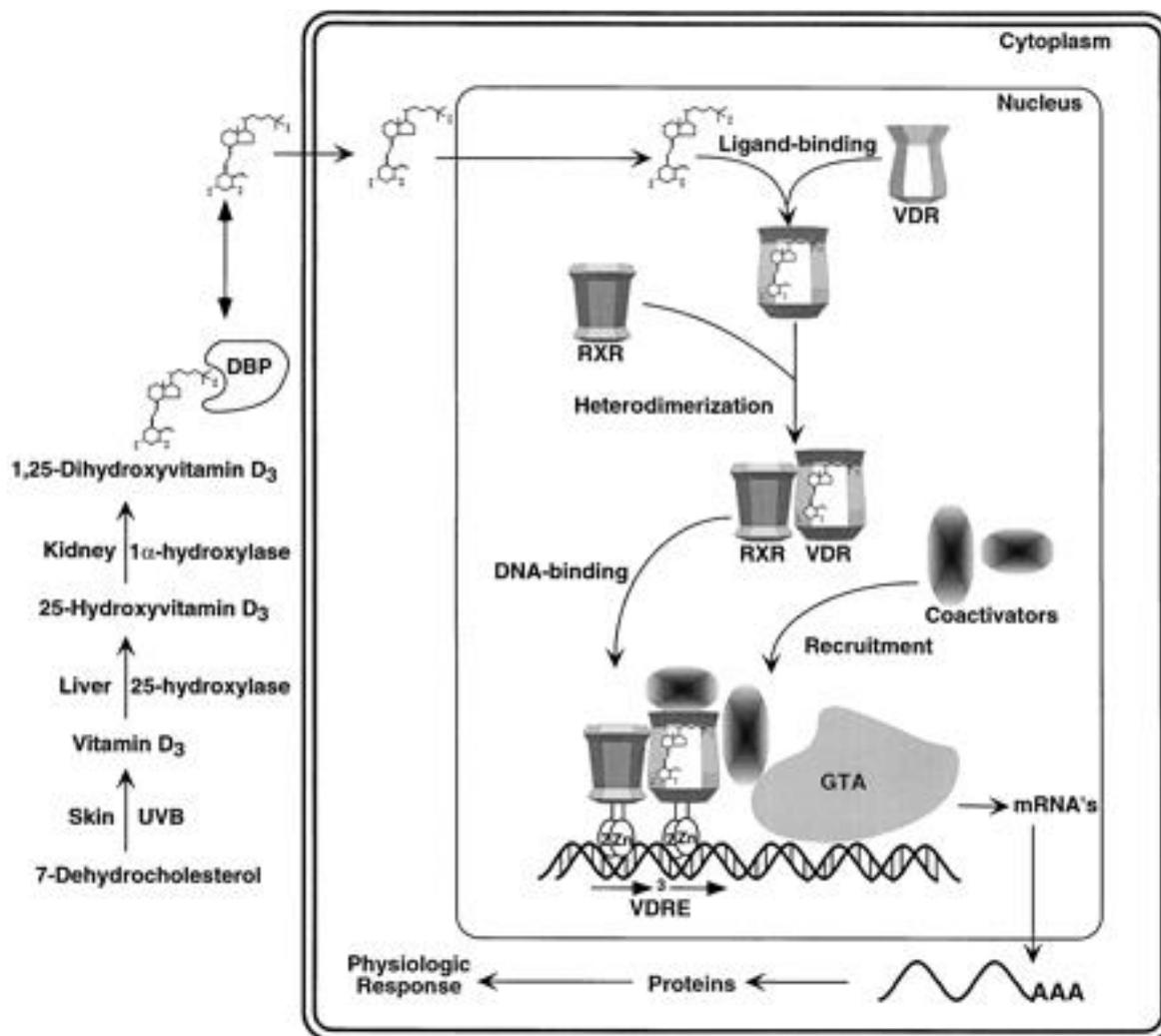


Рис.16. Синтез 1,25-дигидровитамина D₃ и молекулярный механизм действия: VDR – рецепторы витамин D; DBP – витамин D-связывающий белок; RXR- ретиноидный X рецептор; GTA - общий аппарат транскрипции; VDRE – элементы рецептора витамина D (P.J. Malloy et al., 1999)

Больные предъявляют жалобы на боли в костях, мышечную слабость и гипотонию. У них может наблюдаться низкий рост, редкие волосы и гипоплазия зубов (рис.17).

Для больных с витамин D-зависимым рахитом II типа характерна эктодермальная аномалия. Более чем у половины больных в течение первого года жизни развивается тотальная

алопеция, включая брови, а в некоторых случаях и ресницы, а также прогрессирующее уменьшение количества зубов (олигодентия). Появляющееся облысение у больных является маркером более тяжелого течения болезни и их лечение высокими дозами витамина D или его активных метаболитов недостаточно эффективно.



Рис.17. Внешний вид пациента 1 года 5 мес. с витамин D-зависимым рахитом II типа

Механизм, приводящий к облысению неизвестен. Однако с помощью биопсии кожи удалось установить, что у больных имеются нормальные фолликулы, но без волос. Возможно, что недостаточное действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в критической стадии развития волосяных фолликулов является наиболее вероятной причиной облысения.

Лабораторные критерии диагностики: гипофосфатемия, гипокальциемия и аминоацидурия, а также высокая активность щелочной фосфатазы. В сыворотке крови больных выявляется нормальный уровень 25-гидроксивитамина D_3 ($25(\text{OH})\text{D}_3$) и высокий уровень 1,25-дигидроксивитамина D_3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), как правило, выше 180 пг/мл. Обращает внимание, что уровень 1,25-дигидроксивитамина D_3 может в 100 раз и более превышать норму (Malloy et al., 1999).

При проведении больным рентгенологического исследования выявляется образование трабекул (выступов) на длинных костях,

изменения позвоночника, увеличение плотности костей черепа, эрозии ключицы, лонного сочленения и крестцово-подвздошного сустава (как проявление вторичного гиперпаратирозидизма). Для ВДЗР характерно:

- отягощенная наследственность (в 30 % случаев родители имеют кровное родство);
- прогрессирующий характер костных деформаций;
- гипокальциемия;
- нормальное содержание 25(OH)D₃ для I и II типов;
- уровень 1,25(OH)₂D₃ для I типа сниженный, для II и III- нормальный.

Лечебно-диагностическим тестом может быть отсутствие положительного эффекта при получении витамина Д в дозе 4000–5000 МЕ в течение 4–6 недель.

Лечебные мероприятия. В лечении ВДЗР рекомендовано применение активных форм витамина D. При ВДЗР I типа назначается оксидевит (аналог 1,25(OH)₂D₃) в дозе 0,3 мкг/сут, кальцитриол - 0,5 мкг 2 раза в день, при ВДЗР II типа - оксидевит в дозе 2–10 мкг/сут.

При их отсутствии назначается сам витамин в дозе 10 000-15 000 МЕ с последующим увеличением его дозы до 40 000–60 000 МЕ/сут.

При назначении активных метаболитов витамина D необходимо 1 раз в течении 10–14 дней осуществлять контроль уровня кальция, фосфора в крови и моче.

При повышении уровня Са в крови более 2,8 ммоль/л или его экскреции более 4 ммоль/л - необходимо немедленно отменить препарат в связи с развитием гипервитаминоза D.

Повторно витамин D или его метаболиты назначаются через 7–10 дней после прекращения использования в половинной дозировке при тщательном лабораторном контроле.

В комплекс лечения рекомендуется включать препараты Са (глюконат кальция 1,5–2 г), фосфора, цитратные смеси, витамин А, С, Е курсами по 3–5 мес. После отмены препарата может наступить

рецидив (чаще через 3–6 мес.), поэтому лечение должно проводиться непрерывно в течение нескольких лет. Приведенные Malloy et al. (1999) рекомендации указывают на необходимость применения более высоких доз препаратов кальция (3–4 г) в течение 4–9 мес. При этом у части больных хороший терапевтический эффект получен при внутривенном введении препаратов кальция (Malloy et al., 1999).

Хирургическое лечение больным проводится только по показаниям и не ранее чем через 1,5–2 года после стойкой клинико-лабораторной ремиссии. При выборе дозы витамина D₃ больным витамин D-зависимым рахитом II типа учитывают наличие алопеции (Malloy et al., 1999). В частности, при отсутствии алопеции обычно назначают витамин D в дозе 5000–40000 МЕ/сутки или 25-гидроксивитамин D₃ (25(OH)D₃) в дозе 20–200 мкг/сут или кальцитриол (1,25(OH)₂D₃) в дозе 17–20 мкг/сутки (Malloy et al., 1999). По данным Chesney (2004), рахит иногда может регрессировать при введении 15–30 мкг/сут кальцитриола (1,25(OH)₂D₃), но облысение при этом необратимо.

ГЛАВА III

ВИТАМИН D-РЕЗИСТЕНТНЫЙ (ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ) РАХИТ

Витамин D-резистентный рахит характеризуется клиническими признаками рахита, которые трудно поддаются лечению обычными дозами витамина D и выраженной гипофосфатемией. За последние годы достигнуты значительные успехи в понимании генетических и биохимических основ заболевания.

Определение. Витамин D-резистентный рахит объединяет гетерогенную группу наследственно обусловленных заболеваний с нарушением метаболизма витамина D и фосфорного обмена.

Витамин D-резистентный рахит – особая форма рахита, при которой наблюдается выраженная семейная гипофосфатемия, связанная с нарушением реабсорбции фосфатов в канальцах почек; она характеризуется доминантным типом наследования, сцепленной с X-хромосомой.

Термин «витамин D-резистентный рахит» используется для обозначения формы рахита, при которой больные не реагируют на обычную дозу витамина D, эффективную при его дефиците.

Синонимами данного заболевания являются такие термины, как гипофосфатемический рахит, витамин D-рефрактерный рахит, фосфат-диабет, гипофосфатемия, сцепленная с X-хромосомой и др.

В последние годы некоторые исследователи рекомендуют избегать использования термина «витамин D-резистентный рахит», так как он не соответствует современным патофизиологическим представлениям о развитии заболевания. В настоящее время нередко используется термин «гипофосфатемический рахит».

В группу гипофосфатемического рахита включают гипофосфатемический рахит, сцепленный с X-хромосомой, аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит, наследственный гипофосфатемический рахит, сочетающийся с

гиперкальциурией, рецессивную гипофосфатемию, сцепленную с X-хромосомой, и гипофосфатемический рахит, связанный с опухолью (онкогенный рахит).

Гипофосфатемический рахит, сцепленный с X-хромосомой является наиболее частым вариантом витамин D-резистентного рахита, который характеризуется доминантным типом наследования, сцепленным с X-хромосомой. Его распространенность в популяции составляет 1:20000-25000 новорожденных. Гипофосфатемический рахит, сцепленный с X-хромосомой, является причиной 80% всех случаев врожденных нарушений реабсорбции фосфатов (Jan de Beur, Levine, 2002).

В 1958 г. Winters et al. впервые описали заболевание, проявлявшееся клиническими признаками рахита и гипофосфатемией, которая имела семейный характер была сцеплена с X-хромосомой. Это дало основание для названия заболевания «X-сцепленный гипофосфатемический рахит». В настоящее время данная патология весьма детально описана и изучена, но гипофосфатемия осталась и является очень надежным маркером болезни.

Этиология и патогенез. Известно, что основным депо фосфата в организме, как и кальция, является скелет и только 10% находится в мягких тканях. Причем фосфатный баланс организма обеспечивается в основном кишечной абсорбцией фосфата из пищеварительного канала и регуляцией почечной экскреции. Каждые сутки 60% из 800-1500 мг потребляемого фосфора абсорбируется в кишечнике и такое же количество должно выводиться через почки. Только небольшая часть фосфора сыворотки крови связана с белком и практически он почти полностью фильтруется в клубочках, на 80% реабсорбируется в проксимальных канальцах, 10% всасывается в дистальных канальцах и только 10% профильтрованного количества экскретируется с мочой.

Всасывание фосфатов в клетках проксимальных канальцев почек происходит при участии механизма вторично-активного

транспорта (Ю.В. Наточин, 1982). Переносчик связывается с натрием и фосфатом, пересекает вместе с ними мембрану щеточной каемки и освобождает оба иона в цитоплазму (рис.17). Затем натрий удаляется из клетки насосом, а фосфат – при участии переносчика.

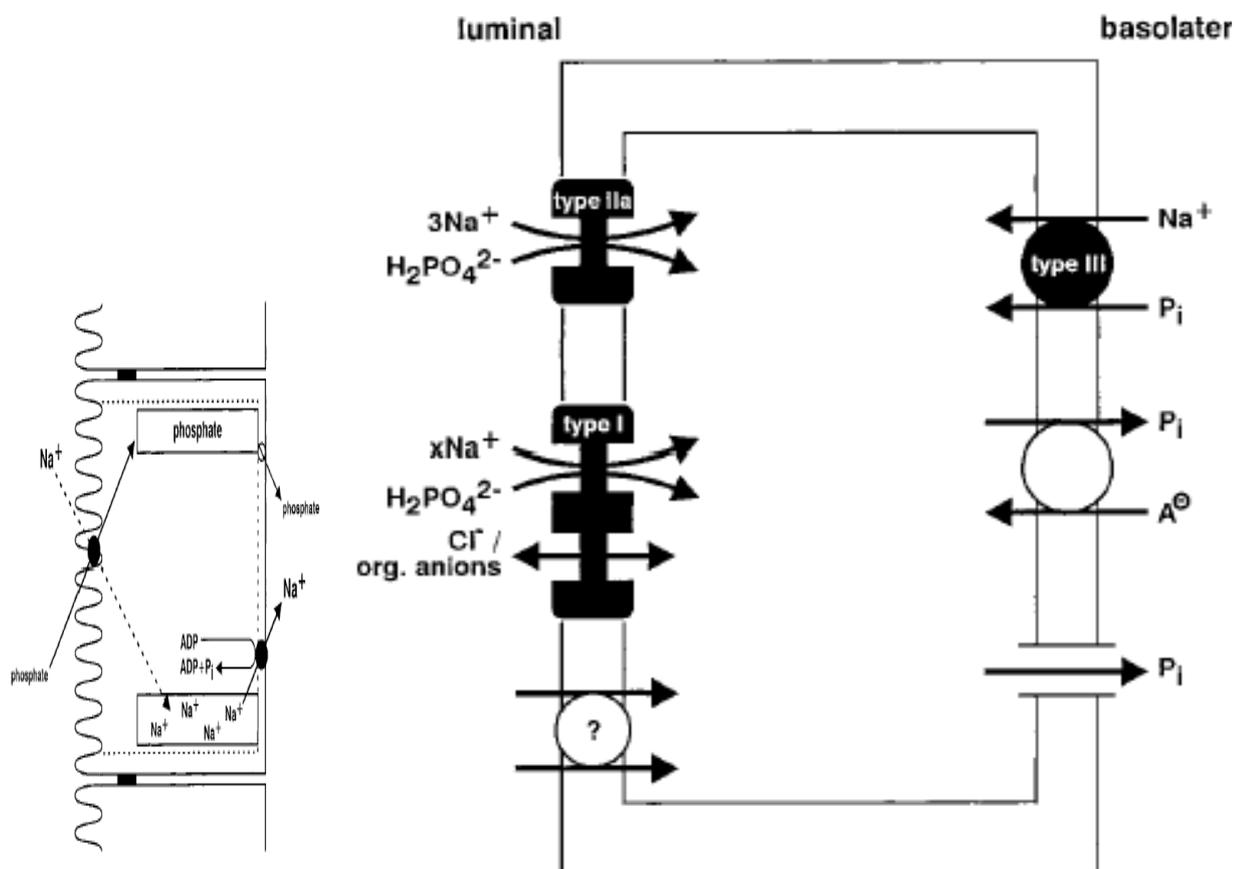


Рис.17. Схема реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек: а – концепция вторично-активного транспорта фосфатов; б – Na/P_i -сопереносчики I, IIa и III типов в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек (Н. Murer et al., 2000)

Почечная абсорбция фосфата происходит с помощью натрий-фосфат-сопереносителя (Na/P_i -сопереносчика) в мембранах щеточной каемки проксимальных канальцев. В настоящее время идентифицировано два подтипа (I и IIa типы) этого транспортера.

Установлено, что поступление фосфата в клетку проксимального канальца осуществляется посредством Na/P_i -

сопереносчиков I и IIa типов), в значительной степени совпадающих по строению, основная функция по реабсорбции фосфата принадлежит Na/Pi IIa типа (Murer et al., 2000). Na/Pi IIa типа состоит из 640 аминокислот, разделенных на восемь трансмембранных доменов, содержащих приблизительно по 100 аминокислотных остатков и NH₂- и C-терминальные цитоплазматические фрагменты.

Следует отметить, что, хотя интестинальная абсорбция фосфата регулируется 1,25-(ОН)-витамином D₃, этой регуляции принадлежит второстепенная роль потому, что независимо от потребностей интестинальная абсорбция фосфата увеличивается пропорционально введенному в организм количеству фосфата. Поэтому регуляции почечной элиминации фосфата принадлежит главная роль.

Регуляция транспортера фосфата осуществляется посредством: содержания фосфата в пище, гормональных влияний (ПТГ, витамина D, глюкокортикоидов, тироксина), кислотно-щелочного баланса и экстрацеллюлярного объема жидкости.

Реабсорбция фосфата имеет насыщаемый характер, пока не исчерпывается мощность транспортной системы, но уменьшается при повышении его уровня в сыворотке крови.

В настоящее время установлено, что развитие гипофосфатемического рахита, сцепленного с X-хромосомой, обусловлено нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек и превращения 25-гидрохолекальциферола (25(ОН)D) в 1,25-дигидроксихолекальциферол – 1,25(ОН)₂D₃.

Следует также отметить, что у больных гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой, в проксимальных канальцах почек нарушено превращение 25(ОН)D₃ в 1,25(ОН)₂D₃. Об этом свидетельствует низкий или нормальный уровень 1,25(ОН)₂D₃ в сыворотке крови, несмотря на гипофосфатемию, дальнейшее снижение уровня фосфора не приводит к усилению синтеза 1,25(ОН)₂D₃ у лиц с наследственной гипофосфатемией в отличие от здоровых.

Клиника заболевания. У детей, с гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой часто выявляются гипостатура и низкий рост. Обычно при отсутствии лечения рост взрослого человека не превышает 130-165 см. Как правило, к году (когда ребенок начинает ходить) искривляются нижние конечности (*genu varum*, *genu valgum*) и появляется переваливающаяся походка (утиная) (рис.18). К характерным признакам относится деформация пульпы и поражение под названием интраглобулярный дентин. Следует отметить, что дефекты эмали встречаются редко.



Рис.18. Внешний вид детей с витамин D-резистентным рахитом

Необходимо отметить, что у больных клинические признаки витамин D-дефицитного рахита (рахитические «четки», гаррисонова борозда и др.) у больных гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой, выявляются редко.

Для оценки костных изменений при рахитоподобных заболеваниях выполняются следующие рентгеновские снимки:

- 1) костей кистей с захватом предплечий в прямой проекции;
- 2) костей голеней с захватом суставов в прямой проекции с укладкой «носки внутрь».

При необходимости план обследования может дополняться:

- 1) рентгенограммами тазобедренных суставов, бедренных костей;
- 2) рентгенограммами шейного отдела позвоночника в боковой проекции с захватом основания черепа;
- 3) обзорными снимками брюшной полости;
- 4) другими рентгенологическими исследованиями.

Контрольные рентгенограммы проводятся по клиническим показаниям через 6–8 мес.

Наиболее характерными рентгенологическими признаками поражения костной системы при рахитоподобных заболеваниях являются:

- разнообразные деформации костей;
- системный остеопороз;
- изменение энхондрального окостенения;
- нарушение костного возраста;
- наличие зон перестройки;
- патологические переломы;
- остеофиты;
- изменение позвоночника, особенно в шейном отделе;
- поражение других систем и органов (мочевыводящих путей, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта и др.).

Эти изменения являются вторичными, обусловленными метаболическими расстройствами.

Наблюдается расширение и разрушение метафизов костей, грубая структура трабекулярной кости (Cheema et al., 2003). Бокаловидное изменение метафизов происходит в проксимальной и дистальной части большеберцовой кости, дистальной части малоберцовой (рис.19), лучевой и локтевой костях.

Для фосфат-диабета наиболее типичны варусные деформации костей ног и системный остеопороз. Энхондральные изменения (разрыхление зоны предварительного обызвествления) умеренно выражены, костный возраст в большинстве случаев соответствует паспортному.

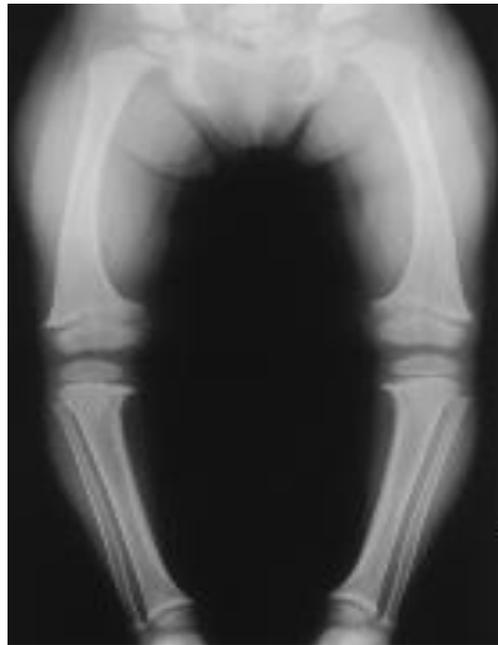


Рис. 19. Рентгенограмма костей таза и нижних конечностей ребенка с гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой

Лабораторные критерии диагностики характеризуются тем, что у больных отмечается нормальный уровень кальция в сыворотке крови (2,24-2,34 ммоль/л), сниженный уровень фосфора в сыворотке крови (0,48-0,96 ммоль/л), повышение активности щелочной фосфатазы и нормальный уровень ПТГ. При этом наблюдается повышенная экскреция фосфата с мочой, нормальный уровень 25(OH)D и сниженный уровень сывороточного 1,25(OH)₂D₃. Считают, что гипофосфатемия при нормальном уровне кальцитриола в сыворотке крови указывает на нарушение 1 α - гидроксилазной активности.

Лечение. До настоящего времени еще нет удовлетворительной терапии гипофосфатемического рахита, сцепленного с X-хромосомой. Наиболее эффективной терапией является комбинация замещения фосфата и назначение препаратов витамина D. К сожалению, терапия указанными препаратами не влияет на лежащий в основе дефект, однако при ней достигается клиническое излечение рахита и улучшение гистологии костей. Лечение следует начинать как можно раньше, чтобы избежать деформации костей.

При данной патологии больные должны получать фосфаты в количестве 0,5-1 г/сут, старшего возраста – 1-4 г/сут. Для этого используют раствор Жоли (двухосновной фосфат натрия 136 г/л и фосфорная кислота 58,8 г/л), в состав которого входит 30,4 мг/мл фосфатов, или капсулы (Neutra-Phos), содержащие по 250 мг фосфора в капсуле. Назначают по 5 мл через 4 ч, а 5-кратный прием в течение суток обеспечивает введение 760 мг фосфатов. При этом гомеостаз не нарушается, так как почти вся доза выводится с мочой за 24 ч.

Основным побочным эффектом при введении фосфатов является диарея, которая прекращается спонтанно.

Введение аналога витамина D необходимо для полного восстановления структуры кости и предупреждения вторичного гиперпаратиреозидизма. При этой форме заболевания классически витамин D₂ назначали в дозе 2000 МЕ/(кг/сут), т.е. 50000-200000 МЕ/сут (1,25-10 мг), но возникал гипервитаминоз D с нефрокальцинозом, гиперкальциемией и повреждением почек (Chesney, 2004). Поэтому в последнее время стали вводить дигидротахистерол в дозе 0,02 мг/(кг/сут) или 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол, рокальтрол) в дозе 50-65 нг/(кг/сут) (Chesney, 2004).

Кроме того, при данной форме заболевания установлена достаточно высокая эффективность Аквадетрима в суточной дозе 30000 МЕ (П.В. Новиков и соавт., 1997).

Результаты лечения гипофосфатемического рахита, сцепленного с X-хромосомой, с помощью кальцитриола (в дозе 9-54 нг/кг/сут) и фосфатов (в дозе 30-180 мг/кг/сут) свидетельствуют, что эффективность зависит от времени начала терапии (Makitie et al., 2003). Лечение, начатое в раннем возрасте (0,2-0,6 лет), более эффективно, чем лечение, начатое в возрасте 1,3-8 лет. Однако даже рано начатое лечение не нормализует развитие костного скелета (Makitie et al., 2003).

При данном варианте гипофосфатемического рахита показано введение тиазидовых диуретиков, которые усиливают реабсорбцию

кальция и способствует его накоплению в костях. Для этого используют гипотиазид в следующих дозировках: <6 месяцев – по 3 мг/кг/сутки; 6 месяцев – 2 года – 1-2 мг/кг/сутки, но не более 38 мг/сутки; >2 лет – 1-2 мг/кг/сутки, но не более 100 мг/сутки. С этой же целью применяют амилорид (по 0,2 мг/кг, но не более 5 мг/сутки).

Указанное лечение способствует уменьшению проявлений рахита через 6-8 недель (Roth, 2003).

В последнее время в литературе появились сообщения об успешном использовании для лечения гипофосфатемического рахита, сцепленного с X-хромосомой, комбинации препаратов, включающей кальцитриол, фосфат и рекомбинантный человеческий гормон роста (Schutt et al., 2003; Haffner et al., 2004). Применение гормона роста у больных обосновано, поскольку при данной патологии наблюдается недостаточный рост ребенка, что может быть связано с дефицитом гормона роста в организме. Применение кальцитриола, фосфата и рекомбинантного человеческого гормона роста (rhGH) у больных гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой, в течение 3 лет было довольно успешным (Schutt et al., 2003).

Наследственный гипофосфатемический рахит, сочетающийся с гиперкальциурией. Очень редкий генетически детерминированный вариант витамин D-резистентного рахита, течение которого характеризуется гипофосфатемией и гиперкальциурией, а также аутосомно-рецессивным типом наследования. Впервые описан Tieder et al. в 1985 г. в большой семье бедуинов (5 мальчиков и 1 девочка).

Этиология и патогенез. До настоящего времени генетический дефект, лежащий в основе наследственного гипофосфатемического рахита, сочетающегося с гиперкальциурией, остается неизвестным. Однако учитывая, что реабсорбция фосфатов в почках происходит преимущественно с помощью Na-фосфатного сопереносчика Па типа (Npt2), локализованного в мембранах щеточной каемки проксимальных

канальцев, полагают, что именно мутации гена NPT2 ответственны за развитие патологии. У больных были идентифицированы мутации в экзоне 7 и замена нуклеотида в интроне 4 в гене NPT2 (Jones et al., 2001), что, как считают, может приводить к биохимическому фенотипу, характерному для гипофосфатемического рахита, сочетающегося с гиперкальциурией (гипофосфатемия, увеличение уровня кальцитриола, гиперкальциурия).

Клинические проявления. Начальные признаки заболевания проявляются между 6 месяцами и 7 годами жизни. Больные предъявляют жалобы на боль в костях и появление деформации нижних конечностей. Деформация может включать genu varum или genu valgum, наблюдается задержка роста, мышечная слабость, а также рентгенологические признаки рахита или остеопении.

У больных с наследственным гипофосфатемическим рахитом, сочетающимся с гиперкальциурией значительно повышен уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови. В результате повышения в сыворотке крови уровня кальцитриола увеличивается поглощение кальция из пищеварительного канала, что, в свою очередь, увеличивает нагрузку на почки и угнетает активность ПТГ. Все это приводит к развитию гиперкальциурии у больных.

Лечение. Особенность лечения гипофосфатемического рахита, сочетающегося с гиперкальциурией, когда имеется гиперкальциурия, избыток эндогенного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и нечувствительность к экзогенному витамину D, состоит в том, что показаны только неорганические фосфаты. Обычно для лечения назначают высокие дозы фосфатов (1-2,5 г/сутки). В результате лечения у больных исчезала боль в костях, улучшался тонус и сила мышц, наблюдалось ускорение роста и уменьшались рентгенологические признаки рахита (в течение 4-9 месяцев). Однако, несмотря на благоприятные результаты, это лечение полностью не излечивает остеомаляцию и, поэтому, необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить достаточно ли только применения фосфатов для лечения данного заболевания.

Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит.

Это очень редкий генетически детерминированный вариант витамин D-резистентного рахита, течение которого характеризуется гипофосфатемией и аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. Впервые в 1961 году заболевание было описано Prader et al.

Этиология и патогенез. В основе заболевания лежит мутация гена, местоположение которого идентифицировано на хромосоме 12p13 (Econs et al., 1997). Указанный ген ответственный за синтез фактора роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor-23; FGF23).

В настоящее время семейство FGF включает 23 различных белка, которые являются продуктами различных генов и имеют до 53% гомологии. Биологическая активность FGF разнообразна. Они являются митогенами для различных клеток нейроэктодермального и мезенхимального происхождения, потенциальными митогенами и стимуляторами ангиогенеза, поддерживают и стимулируют дифференцировку клеток различных нейрональных типов *in vivo* и *in vitro*. FGF стимулирует синтез ДНК и деление различных клеток мезенхимального происхождения, включая гладкомышечные клетки сосудистого эндотелия.

Что касается FGF23, то это белок, имеющий молекулярную массу около 26 kDa, включающий в структуру 251 аминокислотный остаток. Экспрессия FGF23 выражена прежде всего в костях, но также и в сердце и печени. Кроме того, FGF23 присутствует в циркуляции у здоровых людей (Quarles, 2003b).

FGF23 является важным регулятором фосфорного гомеостаза и метаболизма витамина D (Inoue et al., 2005). В частности, установлено, что FGF23 увеличивает почечный клиренс фосфатов в результате снижения экспрессии Na/Pi-сопереносчика Па типа в почках. При этом увеличение экскреции фосфатов с мочой происходит на фоне нормального или сниженного уровня кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) (Inoue et al., 2005). Следует отметить, что действие FGF23 на реабсорбцию фосфата в почках не зависит от ПТГ.

Кроме того, недавно Yamashita et al.(2002) показали, что FGF23 довольно быстро (в течение 1 ч) ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах почек путем митогенной активации киназного каскада (МАРК – mitogen-activated protein kinase pathway), в частности активируя сигнальный ERK (extracellular signal-regulated protein kinase pathway), которые играют чрезвычайно важную роль в процессе стресса, воспаления, апоптоза и дифференцировки клеток.

Полагают, что FGF23 связывается и активирует поверхностные рецепторы – рецепторные тирозин-специфические протеинкиназы, которые относятся к каталитическим белкам-рецепторам, однократно пронизывающим мембрану. Каталитический домен находится с внутренней стороны плазматической мембраны (Yamashita et al., 2002).

Подтверждением важной физиологической роли FGF23 в регуляции фосфорного гомеостаза являются данные, полученные на экспериментальной модели у мышей с нарушенной экспрессией FGF23. В частности, у мышей, дефицитных по Fgf23, наблюдается гиперфосфатемия и повышенный уровень кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) (Jonsson, 2005). Кроме того, при введении интактным мышам антител, блокирующих Fgf23, происходит значительное повышение уровня фосфора и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови (Jonsson, 2005).

Следовательно, развитие аутосомно - доминантного гипофосфатемического рахита обусловлено точечной мутацией в FGF23 (ADHR Consortium, 2000), в частности в аргинине 176 или в аргинине 179. Эти аргинины составляют RXXR участок расщепления и мутации в любом из этих аргининов защищают белок от деградации (протеолиза), потенциально увеличивая концентрацию FGF23 в циркуляции до критического уровня, что приводит к повышенной потере фосфатов почками (Jan de Beur, Levine, 2002; Imel, Econs, 2005).

Клинические проявления. Заболевание в детском возрасте проявляется признаками рахита, гипофосфатемией и выраженной

деформацией нижних конечностей. После половой зрелости основные проявления заболевания связаны с гипофосфатемической остеомалацией. У больных наблюдается также слабость, усталость, боль в костях и переломы. Характерной особенностью является десневой абсцесс. До настоящего времени признаки заболевания отмечались только у девочек.

Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит характеризуется гипофосфатемией, фосфатурией, нормальным содержанием кальция в сыворотке крови и моче, нормальным уровнем 25(OH)D и низкой концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови, а также нормальным содержанием ПТГ.

Лечение. Принципы лечения больных аутосомно-доминантным гипофосфатемическим рахитом сходны с таковыми при гипофосфатемическом рахите, сцепленным с X-хромосомой. Лечение включает назначение комбинации фосфатов и витамина D.

Рецессивная гипофосфатемия, сцепленная с X-хромосомой. Заболевание является одним из клинико-патогенетических вариантов гипофосфатемического рахита, течение которого сопровождается гипофосфатемией, гиперкальциурией, протеинурией, нефрокальцинозом и формированием хронической почечной недостаточности.

Этиология и патогенез. В основе развития заболевания лежит мутация гена, ответственного за синтез белка хлорпроводящего ионного канала - 5 (CLCN5). Этот ген располагается в X хромосоме, размер его около 25 kb и состоит из 12 экзонов (Volino et al., 1993). Ген экспрессирован на клетках проксимальных канальцев почек. Наиболее выражена его экспрессия ниже границы щеточной каемки.

Частота CLCN5 мутаций в общей популяции населения неизвестна. Мутации в этом гене выявляют во всем мире. В Японии 70% детей с протеинурией низкомолекулярными белками несут мутацию этого гена (Lloyd et al., 1997).

Хлорпроводящий ионный канал-5 (CLCN5) представляет собой белок, состоящий из 746 аминокислотных остатков и имеющий 12 трансмембранных доменов, которые пронизывают мембрану и формируют поры (рис.20). Через эти поры, следуя концентрационному градиенту, избирательно проходят анионы (Jentsch, 2002). CLCN5 играет важную роль в возбудимости мембран клеток, трансэпителиальном транспорте и возможно в регуляции объема клеток (Lloyd et al., 1997).

CLCN5 в основном локализуется в мембранах внутриклеточных компартментов и служит как «Cl⁻ шунт» в эндоцитотических пузырьках, обеспечивая возможность ацидификации без запрещенного разделения зарядов поперек везикулярной мембраны (Jentsch, 2002).

У больных с рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой, выявляются различные типы мутаций гена CLCN5. В настоящее время у больных с рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой, выявлены 3 нонсенс мутации (W279X, R648X, R704X), 5 миссенс мутации (G57V, L200R, S244L, S520P, G506E) и 1 инсерция (Lloyd et al., 1997).

Указанные мутации изменяют функционирование хлорпроводящих ионных каналов-5 (CLCN5) в проксимальных и частично в дистальных канальцах почек. Это приводит к нарушению реабсорбции ионов хлора (Cl⁻) в проксимальных канальцах почек и других анионов.

Как известно, в норме выделение фосфата с мочой составляет менее 20% отфильтрованного количества, но его реабсорбция происходит только в сопровождении реабсорбции натрия, путем электронейтрального котранспорта (т.е. 2 иона Na⁺ на 1 ион фосфата) через апикальную мембрану (щеточную каемку) в начальной части проксимального канальца почек (К. Лот, 2005).

Можно предположить, что у больных с рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой, нарушение функции CLCN5 приводит к снижению поступления Cl⁻ в клетки проксимальных канальцев, что сопровождается нарушением

поступления бикарбоната HCOO^- в просвет канальца и недостаточным образованием H^+ , необходимого для обмена Na^+ , поскольку секреция H^+ в основном происходит путем антипорта с Na^+ (К. Лот, 2005). В результате этого в проксимальных канальцах почек нарушается реабсорбция фосфатов, что приводит к гипофосфатемии.

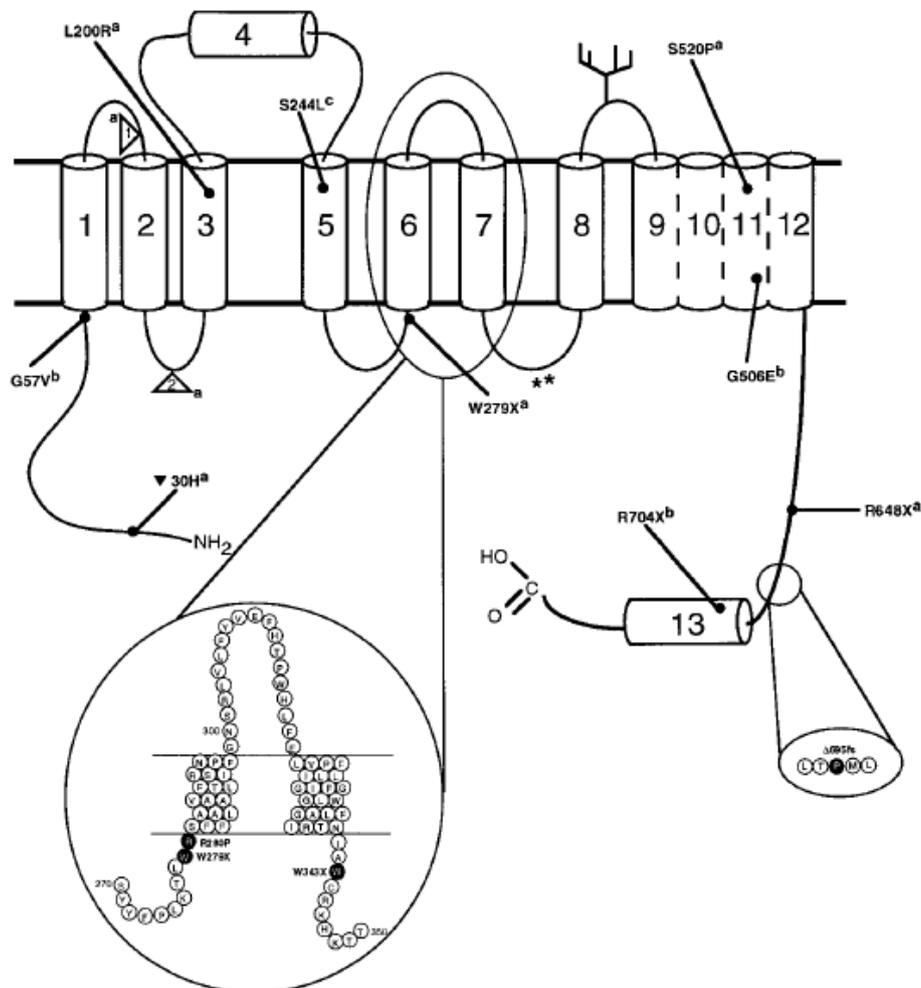


Рис.20. Схема хлорпроводящего ионного канала-5 (CLCN5) (S.E. Lloyd et al., 1997)

Кроме того, потеря функции CLCN5 в проксимальных канальцах почек и снижение реабсорции могут, в свою очередь, приводить к снижению реабсорбции Ca^{2+} и гиперкальциурии.

Однако указанный механизм не может объяснить происхождение протеинурии и нарушение выделения низкомолекулярных протеинов с мочой, которые наблюдаются у

больных с рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой. Как известно, реабсорбция протеинов протекает по механизму адсорбционного или рецепторзависимого эндоцитоза (К. Лот, 2005). Протеин, находящийся в канальце, связывается со специфическими участками на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев, затем эти участки путем эндоцитоза поглощаются клеткой и транспортируются к лизосомам, в которых протеин расщепляется до аминокислот, оставляющих клетку через базолатеральную мембрану. Затем места связывания протеина встраиваются обратно в апикальную мембрану (К. Лот, 2005).

Поэтому, по мнению Lloyd et al. (1997), нарушение функции CLCN5 в проксимальных канальцах почек у больных с рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой, приводит к изменению секреции H^+ за счет снижения активности H^+ -АТФазы и н молекулярных протеинов.

Клинические проявления. Заболевание характеризуется различным нарушением функции канальцев почек, которые приводят к формированию камней (нефролитиаз), гипофосфатемическому рахиту или остеомалации, протеинурии до 3 г/сут, гиперкальциурии и нефрокальцинозу. У больных с данной патологией наблюдается гематурия, глюкозурия, амиацидурия, нарушение концентрационной способности почек и умеренное снижение клиренса креатинина и постепенно может развиваться хроническая почечная недостаточность.

При рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой, типично снижение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, но, в отличие от больных с гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой, наблюдается гиперкальциурия и повышение уровня $1,25(OH)_2D_3$ в сыворотке крови.

Лечение. Проблема эффективного лечения больных с рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой, до настоящего времени не решена.

Гипофосфатемический рахит, связанный с опухолью (онкогенный рахит). Очень редкое заболевание. С 1947 г. описано лишь 120 больных с признаками рахита и остеомаляции, связанными с опухолью мезенхимального происхождения и исчезавшими после ее удаления.

Полагают, что опухоль, локализуемая в местах, затрудняющих ее диагностику (мелкие кости кистей, стоп, абдоминальная фасция, придаточные пазухи носа и глотки), вызывает фосфатдефицитную форму рахита. Эта опухоль доброкачественная и выявляется, как правило, через несколько лет после развития рахита.

Этиология и патогенез. Онкогенный рахит является приобретенным гипофосфатемическим синдромом, связанным с секрецией мезенхимальными опухолями фактора, названного «фосфатонин» (Jan de Beur, Levine, 2002). Полагают, что фосфатонин ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах почек и нарушает синтез кальцитриола. В результате возникает гипофосфатемия, нарушается минерализация костей и развивается рахит или остеомаляция.

В настоящее время убедительно показано, что роль фосфатонина может выполнять фактор роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor-23; FGF23), поскольку при онкогенном рахите на клетках опухолей наблюдается повышенная экспрессия генов, обеспечивающих интенсивный синтез опухолью FGF23, уровень которого в сыворотке крови увеличивается (Quarles, 2003a; Carpenter, 2003). FGF23 снижает уровень сывороточного фосфора и увеличивает экскрецию фосфора с мочой, но механизм, с помощью которого FGF23 ингибирует транспорт фосфатов в почках остается неизвестным. Однако недавно было показано, что введение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ мышам быстро увеличивает более чем в 2 раза уровень FGF23 в сыворотке крови и в 4 раза увеличивает экспрессию FGF23 в костях (Liu et al., 2006). Следовательно, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ является важным регулятором синтеза остеобластами FGF23, физиологическая роль которого может заключаться в

противодействию фосфатурическому гормону, чтобы поддерживать фосфатный гомеостаз в ответ на витамин D (Liu et al., 2006).

Еще одним фактором, претендующим на роль фосфатонина при онкогенном рахите, является секретируемый frizzled-связанный протеин-4 (secreted frizzled-related protein 4 – sFRP-4), экспрессия которого обнаружена на опухолях и в сыворотке крови (Berndt et al., 2003). Проведенные недавно Исследования Berndt et al. (2003) доказали, что в культуре эпителиальных клеток почек sFRP-4 специфически ингибирует натрий зависимый транспорт фосфатов, а его введение здоровым крысам спустя 2 часа в 2,5 раза увеличивает фракционное выделение неорганического фосфата почками. При этом уровень цАМФ в моче и выделение кальция были неизменны. Причем оказалось, что sFRP-4 ингибирует реабсорбцию неорганического фосфата почками с помощью механизмов, которые не зависят от влияния на активность ПТГ (Berndt et al., 2003).

Кроме того, было показано, что инфузия sFRP-4 здоровым крысам в течение 4-8 ч приводила к увеличению экскреции фосфатов с мочой и снижению уровня фосфора в сыворотке крови (с $1,95 \pm 0,1$ до $1,53 \pm 0,09$ ммоль/л, $P < 0,05$). Однако sFRP-4 не влиял на уровень $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D в сыворотке крови, активность почечной 1α -гидроксилазы и концентрацию фосфатно-натриевого котранспортера (Berndt et al., 2003).

Введение sFRP-4, как было установлено в эксперименте, противодействует активации сигнального пути Wnt, что проявляется уменьшением β -катенина в почках и увеличением концентрации фосфорилированного β -катенина. Вероятно, связывание сигнальных молекул Wnt с frizzled-рецепторами стабилизирует внутриклеточный β -катенин, предупреждая дегградацию и снижая фосфорилирование β -катенина (рис.21).

Повышение фосфорилирования β -катенина подтверждает, что sFRP-4 является антагонистом данного пути метаболизма (Berndt et al., 2003).

Таким образом, sFRP-4 обладает фосфатонин-подобными свойствами, поскольку этот циркулирующий протеин вызывает фосфатурию и гипофосфатемию, но компенсаторно увеличивая уровень 1 α ,25-дигидроксивитамина D.

В последнее время было также установлено, что при онкогенной остеомалации в опухоли наблюдается повышенная экспрессия генов MEPE, расположенных в хромосоме 4q21 и кодирующих фосфогликопротеин экстрацеллюлярного матрикса (Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein – MEPE), который способен угнетать реабсорбцию фосфатов в канальцах почек (Quarles, 2003b; Cho et al., 2005).

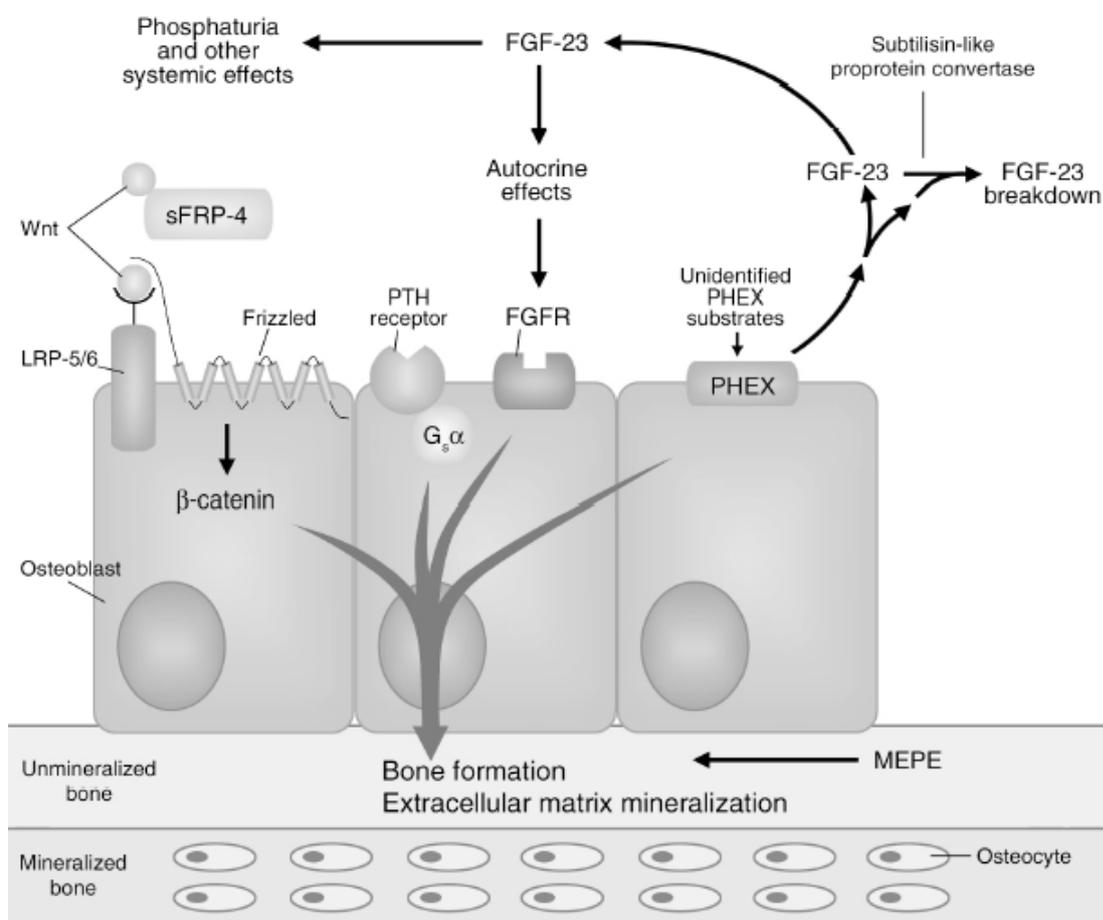


Рис.21. Основные механизмы нарушения минерализации кости при онкогенном рахите (Quarles, 2003b)

Примечание. LRP – receptor-related proteins; Wnt – семейство сигнальных молекул; Frizzled – рецепторы семейства сигнальных молекул Wnt; PTH receptor – рецептор ПТГ; FGF-23 – фактор роста

фибробластов-23; FGFR – рецептор фактора роста фибробластов; sFRP-4 – секретируемый frizzled-связанный протеин-4 (secreted frizzled-related protein 4); MEPE – фосфогликопротеин экстрацеллюлярного матрикса; Gs α – α субъединица G белка

В нормальных условиях MEPE экспрессирован в костном мозге, головном мозге и костях (Jain et al., 2004). Кроме того, MEPE в большом количестве экспрессирован на остеобластах и остеоцитах. Причем его экспрессия во времени скоординирована с PHEX (Bresler et al., 2004). Как было установлено, MEPE оказывает фосфатурический эффект и ингибирует минерализацию (Bresler et al., 2004; Rowe, 2004). Однако экспрессия MEPE угнетается 1,25(OH) $_2$ D $_3$, но при введении рекомбинатного MEPE уровень 1,25(OH) $_2$ D $_3$ в сыворотке крови возрастает (Bresler et al., 2004).

Уровень MEPE в сыворотке крови у здоровых людей составляет 476 \pm 247 нг/мл и его уровень значительно снижается с увеличением возраста (Jain et al., 2004). При этом уровень MEPE значительно коррелирует с концентрацией фосфора и ПТГ в сыворотке крови, а также с минеральной плотностью костой (Jain et al., 2004).

Недавно у больных онкогенной остеомалацией был обнаружен еще один возможный кандидат на роль фосфатонина. Им оказался фактор роста фибробластов-7 (FGF7), который также способен угнетать транспорт фосфатов в почках (Carpenter et al., 2005).

Таким образом, при онкогенном рахите опухоль усиленно экспрессирует и секретирует целый ряд факторов (FGF23, sFRP-4, MEPE), которые обладают фосфатурической активностью и обуславливают гипофосфатемию, а также ингибируют минерализацию костного скелета.

Прежде всего, следует отметить, что при онкогенном рахите нарушение минерализации костей может быть связано с аутокринными эффектами FGF23, который участвует в регуляции минерализации скелета, действуя через экспрессию гена PheX и/или

через метаболизм белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), вовлеченных в процессы минерализации. В настоящее время косвенное подтверждение участия обоих механизмов, поскольку FGF рецепторы присутствуют на остеобластах и хондроцитах, которые могут быть целью для действия FGF23 (Quarles, 2003b).

Что касается sFRP-4, то он является внеклеточным антагонистом для передачи сигналов Wnt. Wnt может взаимодействовать с комплексом рецепторов, состоящих из рецепторов frizzled-семейства и LDL рецепторов, связанных с протеинами (LRPs), которые включают LRP-5 и LRP-6. Связывание и секвестрация сигнальных молекул Wnt с sFRPs предотвращает Wnt-зависимую активацию комплекса рецепторов frizzled/LRP. Данный механизм является чрезвычайно важным для запуска Wnt сигнального каскада, который участвует в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза (Quarles, 2003b).

Как известно, Wnt сигнальная система контролирует массу костного скелета. В этом отношении, Gly171Val мутация в LRP-5 способствует высокой плотности кости из-за повышенного остеобластами формирования кости, тогда как разрушение LRP5 ведет к уменьшению пролиферации остеобластов и низкой костной массе (Quarles, 2003b). На основании этих наблюдений, можно предполагать, что при онкогенном рахите sFRP-4 способен угнетать Wnt-зависимое формирование кости, что в свою очередь уменьшает потребность сохранения фосфата почками (Quarles, 2003b). Соответственно направленная ингибиция сигнального пути Wnt/ β -катенин может вести к дестабилизации β -катенина и нарушению процессов минерализации костей.

Особо следует подчеркнуть, что одним из важных элементов минерализации экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) кости имеет кадхерин-катениновая система (E-кадхерин, α -катенин, β -катенин), которая обеспечивает связывание остеоцитов между собой. Белок E-кадхерин состоит из трех частей. Одна часть находится вне клетки, следующая расположена в мембране, и третья – внутри клетки. Наружные внеклеточные части молекул E-кадхерина,

принадлежащим соседним клеткам, взаимодействуют между собой при участии ионов кальция и образуют скрепки между клетками. Внутренняя часть E-кадхерина связывается с одним из концов внутриклеточного β -катенина, а другой конец последнего – с молекулой α -катенина. Наконец, α -катенин взаимодействует с цитоскелктом клетки. Образуется жесткая структура, фактически связывающая между собой скелетные образования всех клеток эпителия в единую систему.

Важное значение в формировании кости имеют G белки, которые в неактивном состоянии обычно находятся вблизи β -адренергического рецептора. Фактически они представляют собой комплекс, сформированный из 3-х различных субъединиц, названных α , β и γ . До активации все три субъединицы связаны вместе. Когда рецептор активируется присоединением лиганда, на α субъединице происходит обмен гуанозиндифосфата (GDP) на гуанозинтрифосфат (GTP) (откуда и термин G белок). Два состояния G белка (активирован или неактивирован) определяются гуаниновым нуклеотидом, который он в данный момент связывает. Неактивный G белок связывает GDP, активный связывает GTP. Будучи в активном состоянии, G белок передает сигналы далее в клетку.

Образование комплекса GTP с α субъединицей G белка ($G\alpha$ -GTP) стимулирует аденилатциклазу, что способствует увеличению (в 20 раз и более) уровня циклической АМФ (сАМФ) и высвобождению фосфора. При этом сАМФ активирует протеинкиназу А и может участвовать в реализации многих физиологических реакциях, например распаде гликогена, резорбции воды, увеличении частоты сердечных сокращений и, что наиболее важно в резорбции кости. Кроме того, в последние годы выяснены механизмы участия $\beta\alpha$ субъединицы G белка в регуляции активности K^+ и Ca^{2+} каналов.

Следует отметить, что G белок остается в активном состоянии только в течение короткого периода времени (секунды или меньше), после чего он дефосфорилируется его собственной GTP-

азой. Этот гидролиз представляет механизм отрицательной обратной связи, который обеспечивает кратковременность нахождения G белка в активном состоянии.

Клинические проявления. Больные гипофосфатемическим рахитом, связанным с опухолью, жалуются на боль в костях и мышцах, а также мышечную слабость. У них отмечаются некоторые другие признаки рахита и/или остеомалации, а также иногда наблюдаются переломы длинных трубчатых костей (Nelson et al. , 2001).

При рентгенологическом исследовании выявляются признаки генерализованной остеопении, псевдопереломы и огрубление трабекул, а также расширенные эпифизы (Nelson et al. , 2001).

Течение онкогенного рахита сопровождается гипофосфатемией, гиперфосфатурией, глицинемией и глицинурией. При этом уровень 25(OH)D в сыворотке крови не изменяется, а 1,25(OH)₂D₃ снижается, но быстро нормализуется после удаления опухоли (табл.15). Концентрация кальция и ПТГ в сыворотке крови обычно в норме (Berndt et al., 2003). Считают, что новым клиническим и лабораторным маркером онкогенного рахита является обнаружение FGF23 (Nelson et al., 2003).

После операции исчезают боль и миопатия, которые при отсутствии лечения могут приковать ребенка к постели. Кроме того, после оперативного лечения восстанавливается уровень фосфора и 1,25(OH)₂D₃ в сыворотке крови, а также повышается реабсорбция фосфатов в канальцах почек (Carpenter et al., 2005). Детям с приобретенным или поздно развившимся гипофосфатемическим рахитом обязательно проведение рентгенографического исследования и/или сканирования костей с целью выявления опухоли.

Лечение. Необходимо оперативное лечение опухоли. При невозможности ее удаления или метастазировании показано консервативное лечение, которое включает назначение per os кальцитриола (1,25(OH)₂D₃) в дозе 1,5-3 мкг/сут и введение фосфатов в дозе 2-4 г/сутки.

ГЛАВА IV

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

4.1 Методы исследования.

Определение общих липидов набором реактивов фирмы «Биолатест». Принцип метода: ненасыщенные липиды и жирные кислоты, фосфолипиды и холестерин взаимодействуют после гидролиза серной кислотой с фосфованилиновым реактивом с образованием красного окрашивания. При проведении анализа используют длину волны 510-550 нм, кювета 1 см. Расчет содержания липидов проводили по следующей формуле:

$$\text{Общие липиды (г/л)} = (8 \times D_1) / D_2,$$

где D_1 – оптическая плотность пробы, D_2 – оптическая плотность раствора сравнения.

Определение общей щелочной фосфатазы с помощью наборов реактивов фирмы «Биолатест». Принцип метода: щелочная фосфатаза расщепляет в N-метил-D-глюкаминовом буфере 4-нитрофенилфосфат с образованием 4-нитрофенола и фосфата. Щелочная фосфатаза активирована хлоридом натрия. Мерой каталитической концентрации фермента является количество освобожденного 4-нитрофенола, который определяют либо кинетическим методом, либо методом постоянного времени после остановки ферментной реакции ингибитором ЩФ, который блокирует активный центр фермента.

Проведение анализа. Длина волны для измерения оптической плотности 420 нм, кювета 1 см. Каталитическую концентрацию щелочной фосфатазы в пробе рассчитывали по формуле: (нТб) С – ЩФ (мккат/л) = 10,263 × ($D_1 - D_2$), где D_1 – оптическая плотность исследуемого раствора; D_2 – оптическая плотность контрольного раствора против воды.

Определение кальция с использованием наборов реактивов фирмы «Биолатест». Принцип метода: кальций образует с глиоксаль - био - (2 - оксианилом) в щелочной среде комплекс

красного цвета, который определяют фотометрически. При проведении анализа пользовались длиной волны 520-550 нм, кювета 1 см. Расчет проводили по формуле:

Кальций (ммоль/л) $=D_1/D_2$, где D_1 – оптическая плотность исследуемого раствора; D_2 - оптическая плотность эталона против контрольного раствора.

Определение фосфора с помощью наборов реактивов фирмы «Биолатест». Принцип метода: фосфорная кислота взаимодействует в кислой среде с ванадатом и молибдатом аммония с образованием фосфорно-ванадиево-молибденовой кислоты желтого цвета. Концентрацию неорганического фосфора в сыворотке крови или моче определяют после осаждения белков. Определение липидного фосфора производят по осадку после его минерализации. Для проведения анализа использовали длину волны 380-410 нм, кювета 1 см.

Расчет проводили по формуле:

Фосфор неорганический (ммоль/л) $=(2,5 \times D_1)/D_2$, где D_1 – оптическая плотность пробы; D_2 - оптическая плотность раствора сравнения против контрольного раствора.

Анализ жирных кислот сыворотки крови методом газожидкостной хроматографии. Среди методов хроматографического анализа газовая хроматография является перспективной благодаря высокой разделительной способности, чувствительности, экспрессивности, став одним из наиболее применяемых методов аналитической химии [77].

Мы определяли качественный и количественный состав жирных кислот на хроматографе Цвет- 100, модель 165 с пламенно – ионизационным детектором, в лаборатории кафедры общей химии Самаркандского Государственного университета.

Выделение липидов из сыворотки крови проводилось по методу Фолча.

Принцип метода: разрушение липидно-белковой связи полярным растворителем (метанолом) и дальнейшее

экстрагирование липидов неполярным растворителем хлороформом.

Реактивы: смесь хлороформ-метанол (1:1), 0,74 % раствор КС1. «Верхняя отмывка липидов»: хлороформ 8 ч, метанол 4ч, 0,74 % КС1 3ч, 0,666 н. КС1растворяли в 90 мл воды; 240 мл воды, 240 мл хлороформа + 120 мл метанола смешивали + раствор КС1, перемешивали и сливали в делительную воронку с притертой пробкой и хранили в холодильнике.

Экстрагирование липидов. В пробирку или колбу с притертыми пробками наносили необходимое количество сыворотки и хлороформ-метаноловой смеси в соотношении 1:20 (например, 2 мл сыворотки+40 хлороформ - метаноловой смеси), тщательно взбалтывали и оставляли стоять на ночь для экстрагирования липидов или же при температуре 40 градусов по Цельсию 5-10 мин. Затем смесь фильтровали и переносили в колбу ёмкостью 100 мл. Фильтрат повторно промывали хлороформ-метаноловой смесью (4-5 мл) и объединяли с первоначальным экстрактом.

Очищение полученного липидного экстракта: к полученному экстракту добавляли солевой раствор (0,74% водный раствор КС1) в следующем количестве:

На 20 мл экстракта 4 мл 0,74% раствора КС1

40 мл	8 мл
60 мл	12 мл
80 мл	15 мл
100 мл	20 мл

Соотношение это надо соблюдать, чтобы образовалось расслоение двух фаз. Для этого после сильного встряхивания полученную смесь оставляли на ночь.

Верхний слой составляет около 40% и содержит водорастворимые вещества. Верхний слой осторожно отсасывали пипеткой водоструйного насоса, чтобы не задеть нижнего слоя. Нижний слой хлороформ составляет 60% и содержит липиды. Пограничный слой промывали приготовленной смесью »верхней

фазы», очень осторожно, чтобы не задеть нижнего слоя. Таким образом удаляли все не липидные смеси. Затем вводили до исходного метанолом (0,5-1,0 мл); полученный экстракт сливали в пробирку или колбу с притертой пробкой.

Липидный экстракт может храниться в течении продолжительного времени в колбе или запарафиненной пробирке в холодильнике. Полученный липидный экстракт использовали для газохроматографического определения жирно-кислотного состава крови.

Получение метиловых эфиров жирных кислот. Полученный липидный экстракт металлизировали метанолом в присутствии ацетилхлорида. Для этого экстракт растворяли в 1 мл диэтилового эфира и добавляли 1 мл метанола, 5-6 мл ацетилхлорида. Смесь нагревали на водяной бане при 80°C в течении 1 часа. К полученному раствору приливали 5 мл гексана. Экстракт необходимо сушить сульфатом натрия, фильтровать и упаривать при 25°C и 20 мм рт. ст.

Гексановый экстракт был использован для газохроматографического анализа жирно-кислотного состава сыворотки крови у детей. Исследования проводили на лабораторном хроматографе «Цвет – 100», модель 165 с пламенно-ионизационным детектором при следующих условиях: 15% полиэтилен-гликольсукцинат, 15% лестоил, 15% полиэтиленгликольадипинат на хроматографе N-AV с размером частиц 0,250 – 0,315 нм, температура испарителя и колонка 225 и 170°C соответственно, расход газо-носителя – азота 40мл/мин. Для идентификации разделенных метиловых эфиров жирных кислот использовали наряду с «методом свидетелей» и зависимость индекса удерживания от температуры кипения вещества. В результате идентификации в сыворотке крови обнаружены следующие жирные кислоты:

C(16:0) – пальмитиновая;

C(16:1) – пальмитолеиновая;

C(18:0) – стеариновая;

C(18:1) – олеиновая;
C(18:2) – линолевая;
C(18:3) – линоленовая;
C(20:4) – арахидоновая.

Количественный анализ идентифицированных жирных кислот из сыворотки крови проводили методом внутренней нормализации.

Липазную активность сыворотки крови определяли с помощью унифицированного метода с использованием оливкового масла в качестве субстрата [69].

4.2 Клиническая характеристика обследованных больных

Для выполнения поставленных задач нами обследовано 180 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев. Из них 132 ребенка, больных рахитом, осложненной пневмонией и гипотрофией находились на стационарном лечении в детском отделении клиники N 2 СамМИ, 28 детей, больных рахитом и 20 практически здоровых детей наблюдались в детской поликлинике N 1 г. Самарканда.

При постановке диагноза рахита была использована классификация С.О. Дулицкого (1948).

Исходя из цели и поставленных задач обследуемые дети были подразделены на IV группы. Распределение обследованных больных по группам и заболеванию представлено в таблице 2.1.

I группу составили больные, получающие традиционное лечение (43 ребенок).

II группа - на фоне традиционной терапии получала абрикосовое масло (41 ребенок).

III группа - на фоне традиционного лечения получала аевит (38 детей).

IV группа - на фоне традиционного лечения получала абрикосовое масло и аевит (38 детей).

Как видно из таблицы 4.1, среди наблюдаемых детей рахит без сопутствующих заболеваний наблюдался у 34 детей, рахит,

отягощенный пневмонией у 56 и рахит, отягощенный пневмонией и гипотрофией у 76 детей.

Наиболее часто встречался рахит отягощенный пневмонией и гипотрофией (табл. 4.1)

Таблица 4.1

Распределение обследованных больных по группам и заболеванию

Группы	Общее количество детей	Рахит	Рахит отягощенный	
			Пневмонией	Пневмонией и гипотрофией
I	43	11	15	21
II	41	7	15	19
III	38	9	13	18
IV	38	7	13	18
Всего	166	34	56	76

Распределение обследованных детей в зависимости от пола, возраста и группам приведены в таблице 4.2.

Как видно из таблицы 4.2 среди наблюдаемых детей рахит встречался у мальчиков в 57,2 % случаев, у девочек в 42,8 %. От 1 до 3-х месяцев рахит был диагностирован у 27 детей (16,3 %), от 4-х до 6 месяцев у 63 детей (38 %), в 7-9 месяцев у 51 (30,7 %) в 10-12 месяцев у 25 (15,1 %).

Распределение обследованных детей, больных рахитом по тяжести и течению рахита представлены в таблице 4.3.

Как видно из таблицы 4.3 рахит I степени тяжести наблюдался у 15 детей, II степень тяжести заболевания наблюдалась у 19 детей. У мальчиков, по сравнению с девочками преобладало подострое течение заболевания. Рецидивирующего течения заболевания не наблюдалось.

Клиническая оценка больных детей проводилась на основе изучения общего состояния, костно-мышечной, нервной системы и психомоторного развития. Критерием для оценки степени гипотрофии служили показатели веса и роста, с учетом

выраженности подкожно-жирового слоя на животе – на уровне пупка, последовательное его уменьшение, тургор тканей, окраска кожи и видимых слизистых, антропометрические данные с расчетом индексов Чулицкой, Эрисмана и Тура.

Таблица 4.3

Распределение обследованных больных по полу, течению и тяжести заболевания

Степени	Группы обследованных больных	Количество детей	Пол			
			Мальчики		Девочки	
			п	%	п	%
	Больные рахитом	34	19	55,8	15	44,1
I	Острое	8	5	14,4	3	8,8
	Подострое	7	4	11,7	3	8,8
	Всего	15	9	26,4	6	17,6
II	Острое	3	-	-	3	8,8
	Подострое	16	10	29,4	6	17,6
	Всего	19	10	29,4	9	26,4

Кроме предусмотренных целью и задачами проведения специальных лабораторных методов исследования изучались и показатели используемые в клинической практике (общий анализа крови, мочи, кала, рентгенологические данные). Уместно подчеркнуть, что обследуемый контингент детей, больных рахитом тщательно отбирался на участке и в поликлинике с последующей их госпитализацией в стационар.

Учитывая данные литературы о склонности к рахиту детей, находящихся на искусственном вскармливании [67,80,139], а также зависимость нарушений фосфорно-кальциевого обмена от качественного состава пищевых рационов [100,131], и принимая во внимание тот факт, что специфическая профилактика заболевания не всегда достаточно эффективна [78], а в ряде случаев по разного рода причинам не проводится, проанализирована частота рахита у

наблюдаемых детей с учетом характера вскармливания и проведения специфической профилактики.

Как видно из полученных данных более половины 55 % обследованных здоровых детей находилось на естественном вскармливании и только 15 % на искусственном; среди больных рахитом удельный вес детей, находящихся на искусственном вскармливании, был значительно больше, чем в группе здоровых детей, составляя 52,3 %.

У детей, не получавших специфическую профилактику, это заболевание встречалось в 84,1% случаев. Среди детей, которым был проведен полный курс специфической профилактики спиртовым и масляным раствором витамина D, рахит развивался в 15,9% случаев, что можно объяснить не только дефицитом витамина D в организме этих детей, но и недостаточным пребыванием их в условиях естественной инсоляции, полигиповитаминозом поздним введением соков, овощных и фруктовых блюд и др. [78,80,120,133,134].

Анализ анамнестических данных об особенностях ухода за детьми и наблюдения позволили установить, что у 77,2 % детей с признаками активного рахита их двигательная активность была явно недостаточной, дети в течении суток находились преимущественно и лежачем т.е. клиностатическом положении, физическому воспитанию ребенка в семьях этих детей практически не уделялось внимания, в системе их воспитания элементы физической культуры применялись нерегулярно.

Таким образом, недостаточная двигательная активность, длительное в течении дня пребывание их в лежачем положении, недостаточное использование физической культуры в системе воспитания здорового ребенка расценены нами как весьма важный фактор риска развития рахита у детей на первом году жизни.

Таблица 4.2

Распределение обследованных детей по полу, возрасту и группам

Группы обследованных больных	Количество детей	Пол				Возраст (в месяцах)							
		Мальчики		Девочки		1-3		4-6		7-9		10-12	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Больные рахитом	34	19	11,4	15	9,0	6	3,6	8	4,8	11	6,6	9	5,4
Больные рахитом, отягощенной пневмонией	56	31	18,7	25	15,1	9	5,4	17	10,2	12	7,2	8	4,8
Больные рахитом, отягощенной пневмонией и гипотрофией	76	45	27,1	31	18,7	12	7,2	38	23,0	28	16,9	8	4,8
Всего	166	95	57,2	71	42,8	27	16,3	63	38,0	51	30,7	25	15,1

Выше изложенное положение позволяет также установить, что достаточная двигательная активность, правильное физическое воспитание, систематическое применение средств физической культуры весьма эффективны в первичной профилактике рахита у детей.

Нерациональное, неадекватное возрасту ребенка по количеству и качеству питания установлено у 99 детей в группе больных рахитом. Основной причиной этого была неосведомленность матери в правилах рационального вскармливания детей.

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о том, что рахит развивается преимущественно у детей, отягощенных в медико-социальном аспекте преморбидным феном (наличие у матери акушерской и экстрагенитальной патологии, недостаточная двигательная активности ребенка, нерациональное вскармливание, частые интеркуррентные заболевания, неблагоприятные жилищные условия семьи, ранее искусственное и смешанное вскармливание).

Заболеваемость рахитом зависит от полноты и своевременности проведения комплексных мероприятий по его предупреждению. Применение курса специфической профилактики рахита препаратами витамина D без сочетания с комплексом неспецифических мер (рациональное вскармливание, адекватное возрасту физическое с использованием средств физической культуры, правильный уход за ребенком пр.) не гарантирует в должной мере предупреждение развития заболевания.

При изучении клинической симптоматики рахита установлено, что наиболее ранними признаками заболевания были функциональные расстройства нервной системы.

Как видно из представленных в таблице 4.4 данных, среди больных рахитом I степени симптомы функционального расстройства центральной и вегетативной нервной системы отмечались у большинства детей (33,3 %). На фоне общей раздражительности в их поведении превалировала повышенная возбудимость: все дети были плаксивыми, беспокойными, сон их

Таблица 4.4

Частота основных симптомов рахита у наблюдаемых детей зависимости
от тяжести и характера течения заболевания

Симптомы рахита	Всего		I степень тяжести		Течение				II степень тяжести		Течение			
					острое		подострое				острое		подострое	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Нарушения вегетативной нервной системы	44	33,3	24	18,2	20	15,1	4	3,0	20	15,1	6	4,5	14	10,6
Облысение затылка	83	62,9	39	29,5	35	26,5	4	3,0	42	31,8	11	8,3	31	23,5
Патологическое изменение большого родничка	47	35,6	33	25,0	30	22,7	3	2,3	14	10,6	6	4,5	8	6,1
Краниотабес	32	24,2	22	16,7	22	16,7	-	-	10	7,6	10	7,6	-	-
Уполощение костей черепа	67	50,7	18	13,6	15	11,4	3	2,3	49	37,1	11	8,3	38	28,8
Увеличение бугров черепа	96	72,7	4	3,0	2	1,5	2	1,5	92	69,7	18	13,6	74	56,1
"Гаррисонова	66	50,0	-	-	-	-	-	-	66	50,0	14	10,6	52	39,4

борозда”														
«Рахитические четки»	69	52,3	-	-	-	-	-	-	69	52,3	11	8,3	58	43,9
Изменение формы грудной клетки	16	31,8	-	-	-	-	-	-	42	31,8	2	1,5	40	30,3
Гипотония мышц	96	72,2	13	9,8	10	7,6	3	2,3	83	62,9	24	18,2	59	44,7
Слабость связочного аппарата	88	66,7	2	1,5	2	1,5	-	-	86	65,1	36	27,3	50	37,9
Увеличение печени	77	58,3	5	3,8	3	2,3	2	1,5	72	54,5	32	24,2	40	30,3
Увеличение селезенки	18	13,6	3	2,6	-	-	3	2,3	15	11,4	4	3,0	11	8,3

часто прерывался, отмечалась общая гиперестезия кожных покровов, у 62,9 % болеющих имело место облысение затылка.

При рахите II степени общее поведение детей свидетельствовало о снижении эмоционального тонуса, усилении в ЦНС процессов торможения: дети были вялыми, малоподвижными, у них значительно снижался интерес к игрушкам и окружающему.

При оценке степени поражения костей черепа, нами учитывалось наличие увеличенных размером большого родничка, краниотабеса, уплощение костей черепа, выраженность лобных и теменных бугров, деформация лицевой части черепа. У наблюдаемых детей, больных рахитом также была изменена форма грудной клетки в результате расширенной ее нижней апертуры, наличия реберных “четок”.

Нарушения состояния мышечной системы отмечены в виде гипотонии мышц различной степени выраженности в зависимости от степени тяжести и характера течения рахита. Преимущественно поражались те группы мышц, которые подвергались функциональной нагрузке в том или ином возрасте (гипотония мышц живота, позвоночника, конечностей). Слабость связочного аппарата у больных детей характеризовались в основном повышенной подвижностью суставов.

При оценке соматического статуса учитывалось наличие симптомов нарушения сердечно-сосудистой системы (расширение венозной сети головы, расширение сердечного толчка); системы органов дыхания (учащение дыхания, склонность к частым респираторным заболеваниям и пневмониям), наличие дискинезий кишечника, проявляющихся учащением или задержкой стула, неустойчивым стулом, увеличением печени и селезенки.

Кроме этого, у некоторых детей было отмечено запоздалое прорезывание зубов, отставание в формировании статокинетических функций.

При остром течении преобладали процессы размягчения, при подостром – процессы гиперплазии остеоидной ткани.

При II степени тяжести заболевания отмечены деформации костей черепа (значительное уплощение костей черепа, увеличение лобных и теменных бугров), грудной клетки (“гаррисонова борозда”, “реберные четки”, деформация грудной клетки).

Мышечная гипотония при II степени тяжести рахита была более выраженной, что очевидно, связано с нарушением в условиях нарастающей гипофосфатемии, обмена креатинфосфорной кислоты и понижением образования высокоэнергетических веществ, необходимых для осуществления мышечного сокращения, а также снижением возбудимости мышечного волокна в результате нарушения функций ЦНС [51,120,139,199]. Этим, вероятно, объясняются патоморфологические изменения мышечной ткани при рахите [51,123,139]. Неблагоприятно сказывается на функциональном состоянии мышечной ткани гипокальциемия в организме, имеющая место при рахите, в связи с недостаточностью витамина Д.

У значительной части детей больных рахитом II степени тяжести отмечалась слабость связочного аппарата (66,7%), что послужило причиной задержки развития статокинетических функций наблюдаемых детей.

Также обследована группа детей, с рахитом, отягощенная пневмонией и гипотрофией. У подавляющего большинства матерей детей, больных рахитом, отягощенной пневмонией и гипотрофией имелись те или иные отягощающие течение беременности факторы: токсикозы первой половины беременности у - 28% , а у 19% - второй половины беременности, хронические заболевания у матери у - 18 %, анемии во время беременности у - 39 %, угрожающий выкидыш у - 13 %, производственные вредности у - 17 % матерей.

Чрезмерную раздражительность проявляли 28 детей, остальные, наоборот, были резко угнетенными, вялыми. У большинства детей был нарушен сон, не отмечено отставание в нервно-психическом развитии. Матери жаловались на бледность и исхудание детей, понижение аппетита или его отсутствие. Все остальные больные были беспокойны в связи с частым кашлем, затруднением дыхания.

При внешнем осмотре больных обращали на себя внимание бледность кожных покровов, отчетливо выступающие ребра и позвонки. Подкожно-жировой слой отсутствовал на конечностях, животе, груди. Снижены тургор и эластичность кожи.

Отмечалось раздувание крыльев носа, цианоз губ и носогубного треугольника различной степени выраженности отмечены у 73 детей. Дыхание было учащенным от 65 до 80 у - 3 больных, у остальных от 40 до 60 в минуту. У обследованных детей прослушивались в легких разнокалиберные влажные хрипы и выявлялись изменения перкуторного звука. При рентгено-логическом исследовании обнаруживались соответствующие изменения в виде усиления легочного рисунка, расширения корней легких или и снижение прозрачности легочных полей.

Со стороны сердечно-сосудистой системы выявлено приглушение тонов сердца, часто значительная тахикардия. У большинства детей язык был суховат, обложен белым налетом. Печень пальпировалась у обследованных детей, выступая из-под реберной дуги от 2 до 3 см. Стул у больных был кашицеобразный, без патологических примесей.

Следовательно, проведенное наблюдение за детьми, больными рахитом, отягощенной пневмонией и гипотрофией показало, что течение данного заболевания характеризовалось более затяжным течением. Проведенный анализ симптоматики заболевания у наблюдаемых детей позволяет прийти к заключению, что среди всех случаев рахита у детей наиболее часто встречается рахит II степени тяжести с подострым характером течения, с симптомами поражения многих органов и систем, что вероятно, отражает глубину метаболических нарушений, характерных для активного рахитического процесса.

Формированию и устойчивости этих симптомов при рахите способствуют предрасполагающие факторы преморбидного фона, такие как ранее смешанное и искусственное вскармливание, отсутствие или недостаточно полное проведение профилактических курсов витамина D, сопутствующие заболевания, как гипотрофия и пневмония, недостаточная двигательная активность, хроническая экстрагенитальная патология у матери и т.д.

ГЛАВА V

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РАХИТОМ ПОЛУЧАЮЩИХ ТРАДИЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Совершенно очевидно, что основу любого комплексного способа лечения рахита составляет использование препаратов витамина D. Однако, накопленные в литературе данные [52,67,93,99,104,129], свидетельствуют о том, что у части детей курсовое лечение препаратами витамина D оказывается недостаточно эффективным.

Эти данные в большей мере отражают опыт отечественной и мировой практики, свидетельствующий о том, что ряд проявлений данного заболевания имеют упорный характер и недостаточно поддаются коррекции при лечении препаратами витамина D [104,130,172].

Предлагаемые рядом авторов [32,99,100] схемы с использованием различных лекарственных форм и дозировок витамина D, как правило, не приводят к полному выздоровлению к моменту окончания срока курсового лечения и, вместе с тем, в ряде случаев сопровождается возникновением осложнений – проявлений гипервитаминоза D [116,129,181].

С учетом этих весьма важных вопросов и было необходимо изучить в динамике клинико-биохимические параллели у наблюдаемых детей в ходе сравнительного анализа клинических особенностей течения заболевания и динамику некоторых показателей липидного обмена на фоне традиционной, а также модифицированной нами терапии детей, больных рахитом.

Традиционный лечебный комплекс рахита наряду с препаратами специфического действия (витамины группы D), включает фармакологические средства патогенетической и симптоматической терапии (витамины группы B, аскорбиновая кислота, глюконат кальция и другие) на фоне обязательного широкого применения комплекса неспецифических мероприятий,

обеспечивающих оптимальные условия для гармоничного развития детского организма. Это правильно организованный режим, строгое соблюдение санитарно-гигиенических норм ухода за детьми и рациональное питание.

Правильная организация режима у наблюдаемых детей предусматривала, своевременный прием пищи с максимальным пребыванием на свежем воздухе в условиях естественной инсоляции. Это обеспечивало правильное нервно-психическое и физическое развитие детей.

Учитывая, что одним из главных экзогенных факторов, способствующих развитию рахита является неправильное вскармливание, у наблюдаемых нами больных детей особое внимание уделялось организации рационального питания.

Путем различного рода коррекции всем детям было назначено сбалансированное по основным пищевым ингредиентам питание.

У детей грудного возраста широко использовались адаптированные молочные смеси “Малыш“, “Малютка”, по своему составу максимально приближенные к женскому молоку [29,40,56,62]. Своевременно вводились яичные желтки, мясо, творог, которые в своем составе содержат необходимые для растущего организма незаменимые аминокислоты, жиры, являющиеся не только источником энергии и жирорастворимых витаминов А, D и E, а также полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран.

С месячного возраста дети получали фруктовые и овощные соки, с 1,5 мес. – тертое яблоко. Желток яйца, как биологически полноценный продукт питания, естественный источник железа и других микроэлементов вводился с 3-х месяцев жизни. При этом учитывалось благоприятное введение в пищевой рацион соков и желтка в плане профилактики анемий у детей первых месяцев жизни. Важным моментом в терапии рахита является также соблюдение санитарно-гигиенических условий внешней среды, окружающей больного ребенка.

В частности, с 4 месяцев вводили протертые овощные блюда, с 4,5 месяцев – каши, с 5,5-6 месяцев – бульон и мясной фарш. С целью устранения нарушений в обмене водорастворимых витаминов, функциональном состоянии печени и других органов всем больным рахитом назначались витамины: витамин В (0,05), аскорбиновая кислота (0,15) 2-3 раза в день в течение 2-3 недель.

В комплексе лечения использовались общий массаж, лечебная физкультура, которые назначались к концу второй недели от начала специфической терапии. Массаж и лечебная физкультура значительно улучшили общее состояние ребенка, способствовали нормализации деятельности нервной системы, повышению реактивности больных детей, давали хороший закаливающий эффект.

Специфическая терапия рахита, на фоне описанного комплекса неспецифических мероприятий, проводилась 0,5 % спиртовым раствором витамина D.

При рахите I степени тяжести с учетом характера течения болезни больные получали 400-600 тыс. МЕ витамина D на курс. При рахите II степени тяжести курсовая доза витамина D повышалась до 600-800 тыс. МЕ, которую дети получали при остром течении 15-20 дней, а при подостром 45-60 дней. Ни в одном из наблюдаемых случаев нами не было отмечено повышенной чувствительности к препаратам витамина D, побочного действия и явлений D-витаминной интоксикации.

Нами обследовано 47 больных, которые получали традиционную терапию. Из них 11 детей, больных рахитом, 15 детей, больных рахитом отягощенной пневмонией и 21 ребенок с рахитом отягощенной пневмонией и гипотрофией.

Мы проанализировали исходные показатели биохимических вариантов, которые отражают состояние некоторых показателей липидного обмена, а также некоторые особенности их динамики у детей на фоне традиционного метода лечения.

Полученные результаты представлены в таблице 5.1 и на рис. 5.1.

Первоначально рассмотрим динамику изучаемых величин в группе обследованных детей (таблица 5.1). У них в момент поступления в стационар показатель общих липидов оказался выше контрольных величин (4,61 г/л) и составил 6,95 г/л общих липидов ($P < 0.001$).

При анализе жирно-кислотного спектра сыворотки крови обследованных детей при поступлении в стационар выявлено, что практически все ее показатели – С(16:0), С(18:0), С(18:1), С (18:2), С (18:3), С(20:4) не имели достоверных отличий по сравнению со здоровыми детьми ($P > 0,2$), ($P > 0.5$) и только С(16:1) имела тенденцию к снижению ($P < 0.05$).

Содержание общих липидов кала у здоровых детей составило $0,42 \pm 0,05$ г/кг, а в момент поступления в стационар этот показатель составил $0,85 \pm 0,03$ г/кг, что было выше, чем у здоровых детей ($P < 0.001$).

При повторном обследовании детей, из 5-7 день пребывания их в стационаре было выявлено, что уровень общих липидов в сыворотке крови стал равен в среднем $6,95 \pm 0,3$ г/л ($P < 0.001$), содержание общих липидов кала (ОЛК) снижалось и оказалось равным $0,79 \pm 0,03\%$ ($P < 0.001$).

Содержание С(16:0) имела тенденцию к снижению и составило $27,50 \pm 1,43\%$ ($P > 0.5$), а С(16:1) повышалось до $1,45 \pm 0,53\%$ ($P < 0.05$).

Уровень С (18:0) в сыворотке крови снижалось и в среднем составило $27,88 \pm 0,92 \%$ ($P > 0.2$), а С(18:1) имела тенденцию к повышению и составила $0,66 \pm 0,11\%$ ($P > 0.2$).

Содержание С (18:2) имело тенденцию к повышению $30,10 \pm 2,12\%$ ($P > 0.5$), а С(18:3) понижалась составляя в среднем $2,44 \pm 0,48\%$ ($P > 0.2$).

Таблица 5.1

Некоторые показатели липидного обмена у детей, больных рахитом, получающих традиционное лечение

Показатели	Здоровые М ± м	При поступлении М ± м Р	В динамике (на 5-7 день) М ± м Р	При выписке М ± м Р
Общие липиды, г/л	4.61±0.28	6.95±0.30 < 0.001	6.61±0.30 < 0.001	5.64±0.20 <0.02
Общие липиды кала г/л	0.42±0.05	0.85±0.03 < 0.001	0.79±0.03 < 0.001	0.71±0.02 < 0.001
C(16:0)	28.17±1.37	30.87±1.53 > 0.2	29.50±1.43 > 0.5	28.96±0.43 < 0.01
C(16:1)	2.70±0.22	1.32±0.62 <0.05	1.45±0.53 <0.05	1.62±0.30 < 0.05
C(18:0)	26.13±1.32	28.13±1.04 > 0.2	27.88±0.92 > 0.2	27.67±0.82 > 0.2
C(18:1)	0.90±0.13	0.60±0.14 > 0.2	0.66±0.11 > 0.2	1.76±0.10 > 0.2
C(18:2)	33.32±2.51	29.73±2.34 > 0.5	30.10±2.12 > 0.5	30.74±2.10 > 0.5
C(18:3)	2.41±0.45	2.56±0.50 > 0.2	2.44±0.48 > 0.2	2.11±0.45 < 0.05
C(20:4)	3.56±0.60	2.68±0.60 > 0.2	2.32±0.56 > 0.2	2.10±0.51 < 0.05
НЖК	54.30±2.69	59.00±2.57 <0.05	57.38±2.35 > 0.2	56.63±2.10 > 0.2
ННЖК	42.89±3.91	36.93±4.20 <0.05	36.98±3.80 <0.05	37.33±3.62 < 0.05
К= НЖК/ННЖК	0.80	0.63	0.64	0.65

Р – достоверность различия между показателями в группе больных и здоровых

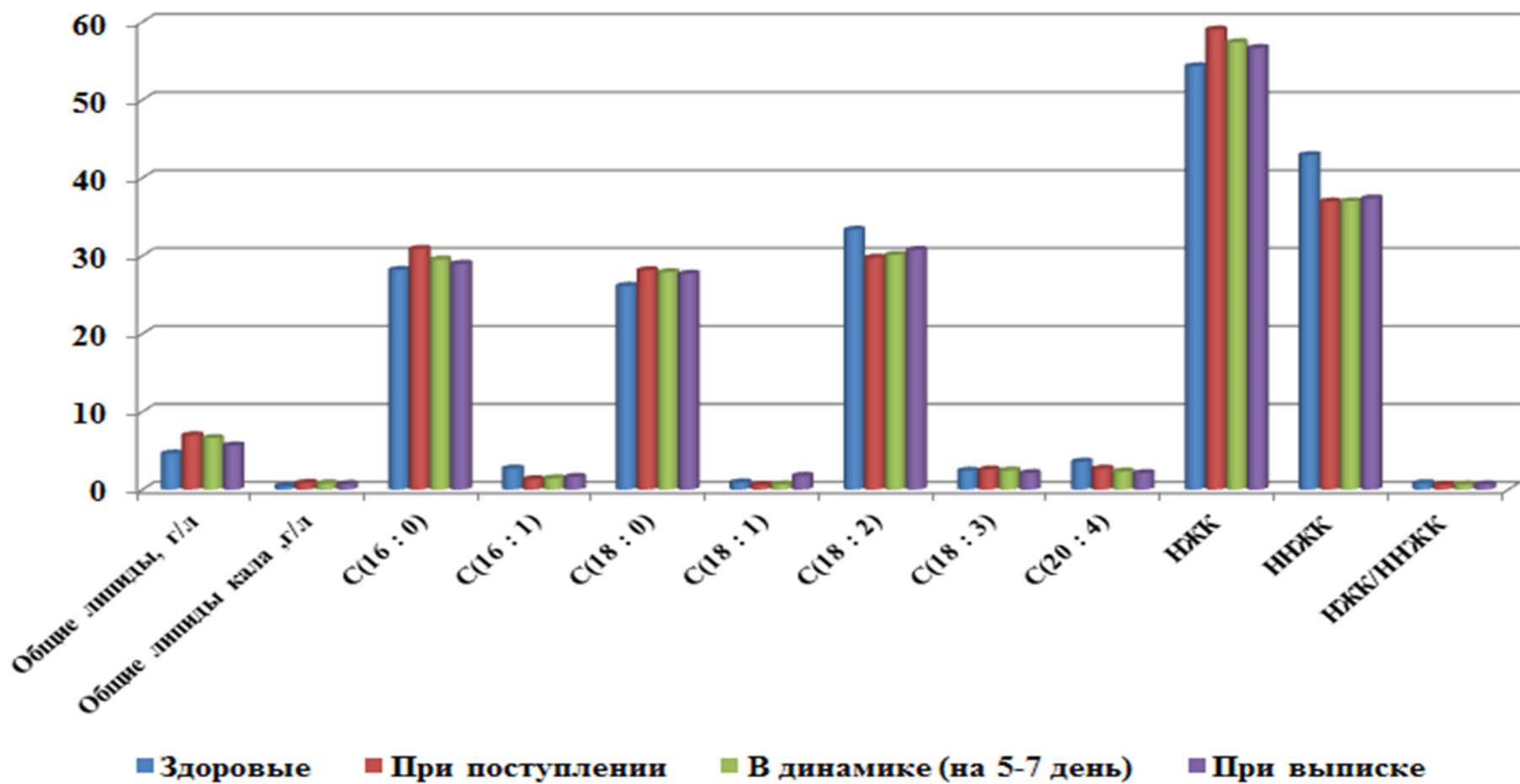


Рисунок 5.1 Динамика некоторых показателей липидного обмена (спектра ВЖК) у детей, больных рахитом, на фоне традиционной терапии

Уровень С(20:4) в среднем составил $2,32 \pm 0,56\%$ ($P>0.2$) т.е. отмечалась тенденция к снижению.

Дальнейшие исследования проводились к моменту выписки детей. В результате к моменту выписки у детей данной группы исследуемые показатели составили: содержание ОЛ составило $5,64 \pm 0,3\%$ ($P<0.02$), что было выше, чем в контрольной группе. ОЛК снижались, показатель соответствовал $0,71 \pm 0,02\%$ ($P<0.001$).

Содержание С(16:0) к моменту выписки составило $28,96 \pm 1,28\%$ ($P<0.001$). С(16:1) составила $1,62 \pm 0,43\%$ ($P<0.01$) и оставался ниже нормативных величин.

Содержание С (18:1) $0,76 \pm 0.10\%$ ($P>0.2$), т.е. ниже, чем у здоровых детей. Уровень С(18:2) составил при выписке $30,74 \pm 2,10\%$ ($P>0.5$), что также имело тенденцию к снижению, а С(18:3) $2,11 \pm 0,45\%$ ($P<0.05$) т.е. ниже, чем у здоровых детей.

Содержание С (20:4) составило $2,10 \pm 0.51$ ($P<0.05$) также ниже нормы. Как видно из приведенных в табл. 5.1 данных, у детей, получивших общепринятое лечение, наряду с уменьшением клинических проявлений болезни, наблюдалась тенденция к уменьшению нарушений некоторых показателей липидного обмена, который удерживается у больных детей, несмотря на проведенное лечение.

Рисунок 5.1 наглядно демонстрирует, что анализируемые параметры изменялись довольно разнонаправлено, как в качественном, так и в количественном плане, причем, даже в пределах одного звена липидного обмена. Исследования проводились трехкратно: при поступлении в стационар, на 5-7 день и при выписке из стационара.

Устойчивость липидного дисметаболизма под влиянием общепринятого комплекса лечения, вероятно, обусловлено тем, что действие специфической терапии в организме в первую очередь направлено на коррекцию фосфорно-кальциевого обмена.

Можно полагать, что отсутствие заметной положительной динамики жирно-кислотного спектра под влиянием общепринятой комплексной терапии затрудняет реализацию действия витамина D

в организме, поскольку доказано, что под влиянием липидного дисметаболизма наблюдается снижение уровня 1,25-дигидроксиэргостерола в плазме, который является одним из наиболее активных метаболитов витамина D [110]. Это, вероятно, связано с нарушением его почечного метаболизма в условиях липидного дисметаболизма.

Также меняется перераспределение в тканях организма 24,25-дигидроксиэргостерола, имеющего важное значение в процессах остеогенеза.

Таким образом, проведенные нами клинические наблюдения и биохимические исследования показали, что применение общепринятой терапии рахита не оказало в должной мере нормализующего влияния на изучаемые показатели липидного обмена, что, вероятно, обусловлено устойчивостью липидного дисметаболизма у обследованных детей.

У всех наблюдаемых детей после проведенного курса общепринятой комплексной терапии исследовали показатели жирно-кислотного спектра сыворотки крови, содержание неорганического фосфора, кальция, активность щелочной фосфатазы, общие липиды крови и кала.

В качестве клинических примеров терапевтической и биохимической эффективности традиционного метода лечения и последующих модификаций приводятся истории болезни наблюдаемых детей, больных рахитом.

Мы полагаем, такое представление материалов собственных наблюдений, наиболее эффективно и адекватно должно отразить достоверность общих выводов, заключений и практических рекомендаций.

Иллюстрацией влияния общепринятой терапии рахита на динамику симптомов заболевания, изучаемые показатели липидного, фосфорно-кальциевого обмена в крови могут быть следующие наши наблюдения:

Ребенок Фарход Д. возраст 6-месяцев находился под наблюдением в детской поликлинике N 1 г. Самарканда. Мальчик

родился доношенным от 4-ой беременности и родов. Беременность у матери протекала с токсикозом первой половины, который проявлялся тошнотой, рвотой, потерей аппетита. По поводу этого мать лечение не получала. Масса тела ребенка при рождении 3400 г, рост 50 см. К груди был приложен на вторые сутки, сосал активно. Пуповина отпала на 4 день и ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой. С 3-х месячного возраста находился на искусственном вскармливании. Специфическая профилактика рахита не проводилась.

Жалобы при осмотре ребенка на периодическое без видимых причин беспокойство, нарушение сна, повышенную потливость, раздражительность, капризность, снижение аппетита.

Объективное обследование:

Общее состояние при осмотре самочувствие ребенка удовлетворительное. Однако ребенок бледен, отмечается мышечная гипотония, вялость, ребенок удовлетворительного питания. В результате выраженной гиперплазии остеоидной ткани голова имеет неправильную форму. Признаки остеомаляции в костях черепа не обнаружены. Большой родничок размерами 2,0 на 2,0 см, края его податливые. Отчетливо определяются на грудной клетке “гаррисонова борозда”, “рахитические четки“. В легких патологии не выявлено. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Живот увеличен, определяется гипотония его мышц. Селезенка не увеличена. Со слов матери у ребенка отмечаются запоры. Мочеиспускание свободное.

В связи с выраженной мышечной гипотонией и слабостью связочного аппарата мальчик отстает в статокинетическом развитии, самостоятельно не сидит, не переворачивается на живот. Индекс Чулицкой составил 20 см, Эрисмана 9 см, Тура +2 см.

В клиническом анализе крови: 110 г/л, эритроциты-3,8, лейкоциты -10,2, нейтрофилы-74, моноциты-10, СОЭ-8 мм/ч. Общий анализ мочи без особенностей. На рентгенограмме костей выявляются признаки остеопороза костей.

Содержание кальция в сыворотке крови составляет 1,78 моль/л, неорганического фосфора -1,19 ммоль/л, активность щелочной фосфатазы - 6,68 мккат/л, общие липиды крови - 7,25 г/л, общие липиды кала - 0,84 г/кг. Показатели жирно-кислотного спектра крови (в %):

C (16:0) - 30,17

C(18:2) - 29.75

C (16:1) - 1.35

C(18:3) - 2.58

C (18:0) - 28.03

C(20:4) - 2.67

C (18:1) - 0.60

Клинический диагноз: рахит II степени, подострое течение, период разгара.

Ребенку было назначено комплексное лечение, включающие организованный режим с правильным чередованием сна, активного бодрствования, с достаточным пребыванием его на свежем воздухе, в условиях естественной инсоляции, сбалансированное рациональное питание путем назначения “Малыша”, овощных протертых блюд, тертого яблока, соков. Ребенок получал витамины: пиридоксин 5 % по 0,5 мл утром натощак за 30 мин до еды, аскорбиновую кислоту по 0,15 % х 3 раза в день внутрь в течении 20 дней. В качестве специфической антирахитической терапии ребенок получал 0,5% спиртовой раствор витамина Д по 20 тыс. М.Е. в день в течение 40 дней (курсовая доза составила 800 тыс. МЕ).

К концу лечения содержание кальция в сыворотке крови составило 2,19 ммоль/л, неорганического фосфора 1,33 ммоль/л, активность щелочной фосфатазы 6,56 мккат/л, общие липиды крови составили 5,64 г/кг, общие липиды кала составили 0,72 г/кг, а показатели жирно-кислотного спектра крови составили (в %):

C(16:0) - 28.86

C(18:2) - 30.54

C(16:1) - 1.50

C(18:3) - 2.50

C(18:0) - 27.32

C(20:4) - 2.12

C(18:1) - 0.81

Таким образом, у детей, больных рахитом имеют место изменения некоторых показателей липидного обмена, которые

выражаются дислипидемическими сдвигами в сыворотке крови. Из этого следует, что традиционная терапия данного заболевания не обеспечивает полного купирования рахитического процесса, хотя клинически и выражается улучшением общего состояния таких детей. Через 2 недели от начала специфической терапии были подключены общий массаж и лечебная физкультура.

Под влиянием проводимого лечения с 10-14 дня от начала ребенок стал более спокойным, улучшился сон, уменьшилась повышенная потливость. Несколько позднее, через 20 дней от начала лечения была отмечена тенденция к уплотнению краев большого родничка. И только спустя 3 недели после окончания курса лечения улучшился мышечный тонус и моторная функция. Ребенок стал сидеть при поддержке и подниматься.

Следовательно, у детей больных рахитом, получавших комплексную терапию, включающую препараты D, в первую очередь отмечается нормализация функциональных изменений нервной системы, таких как беспокойство, повышенная потливость, нарушение сна. Более длительное время требуется для восстановления мышечного тонуса, статокинетических функций, положительной динамики костных изменений.

Анализ динамики некоторых показателей липидного и фосфорно-кальциевого обмена у обследованных детей находившихся на традиционном методе лечения представлен в таблице 5.2 и рис.5.2.1 и 5.2.2.

Из приведенных в таблице 5.2 данных следует, что у детей, больных рахитом I и II степени тяжести содержание кальция достоверно снижалось ($P < 0.01$), ($P < 0.02$), также как и содержание фосфора ($P < 0.02$), ($P < 0.05$) по сравнению с соответствующими показателями у здоровых детей. Активность щелочной фосфатазы достоверно ($P < 0.05$) была повышена по сравнению со здоровыми детьми.

При рахите, отягощенном пневмонией и гипотрофией наблюдались аналогичные изменения, которые по-видимому, также зависят от дефицита витамина D.

Таблица 5.2

Динамика некоторых показателей липидного и фосфорно-кальциевого обмена у обследованных больных, находившихся на традиционном лечении

Показатели	Рахит I степень		Рахит II степень		Рахит, отягощенный			
					Пневмонией		Пневмонией и гипотрофией	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Ca	1,49±0,06	2,16±0,06	1,49±0,07	2,17±0,13	1,45±0,12	2,17±0,09	1,51±0,11	2,17±0,12
P	1,23±0,11	1,23±0,12	1,12±0,13	1,26±0,18	1,24±0,13	1,26±0,12	1,21±0,13	1,30±0,09
ЩР	6,78±0,07	6,60±0,06	6,72±0,34	6,60±0,12	6,83±0,14	6,59±0,21	7,69±0,21	6,60±0,23
ОЛ крови	6,96±0,74	5,39±0,27	6,98±0,27	5,57±0,33	6,86±0,14	5,56±0,21	6,90±0,18	5,46±0,81
ОЛ кала	0,74±0,07	0,71±0,06	0,85±0,07	0,60±0,08	0,83±0,08	0,62±0,06	0,84±0,05	0,62±0,09
ННЖК	36,57±2,16	41,67±2,07	37,45±2,35	36,52±1,81	37,04±1,96	37,30±1,45	36,97±1,59	36,61±1,47
НЖК	58,10±1,54	56,34±1,36	59,08±1,22	56,76±1,54	58,41±1,50	56,70±1,32	59,44±1,37	56,83±0,90
ННЖК/НЖК	0,63	0,74	0,63	0,64	0,62	0,65	0,62	0,64

Примечание: I – данные при поступлении; II – данные при выписке

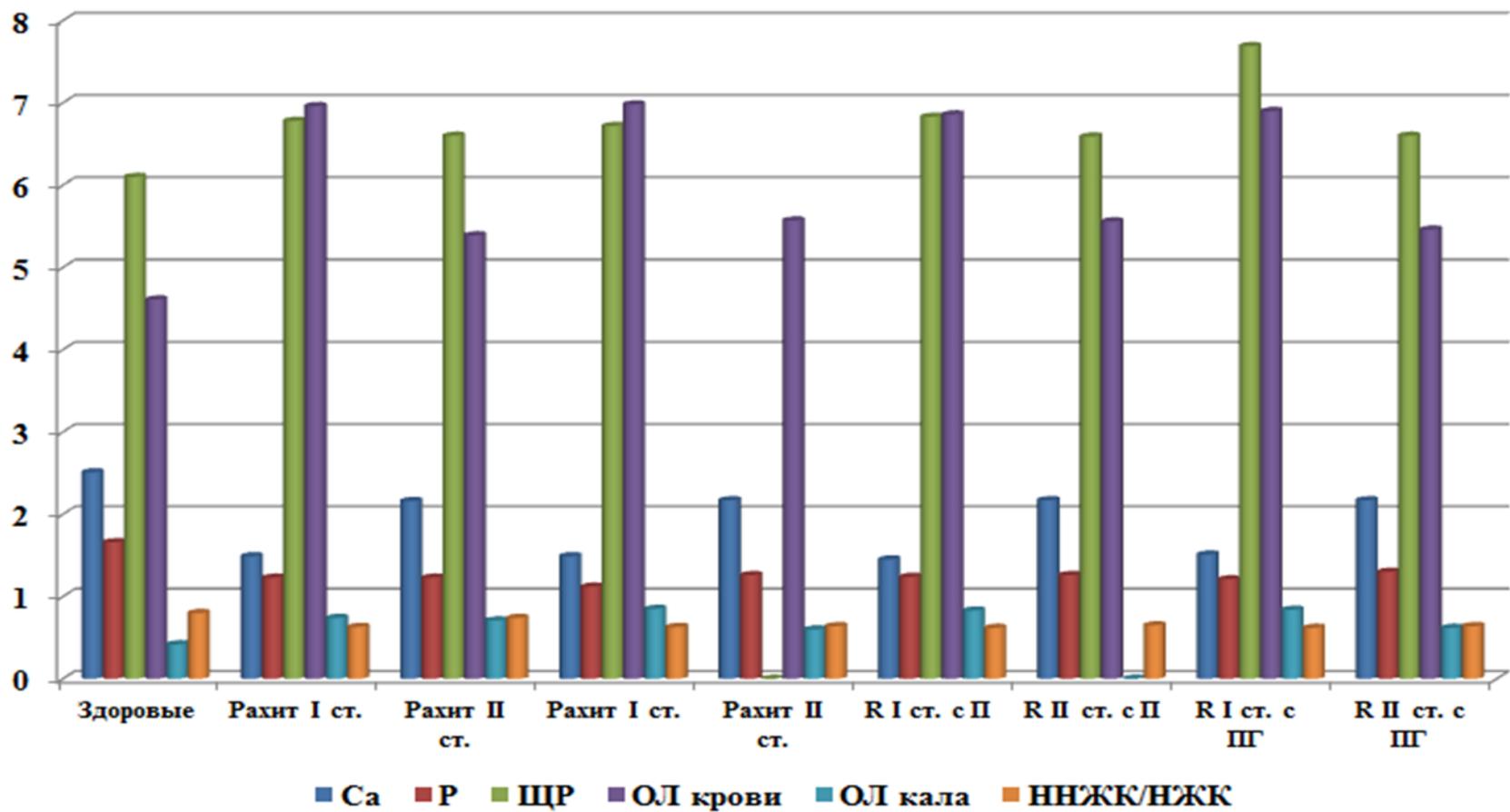


Рисунок 5.2.1 Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена, общих липидов крови и кала у детей, больных рахитом, находившихся на фоне традиционной терапии

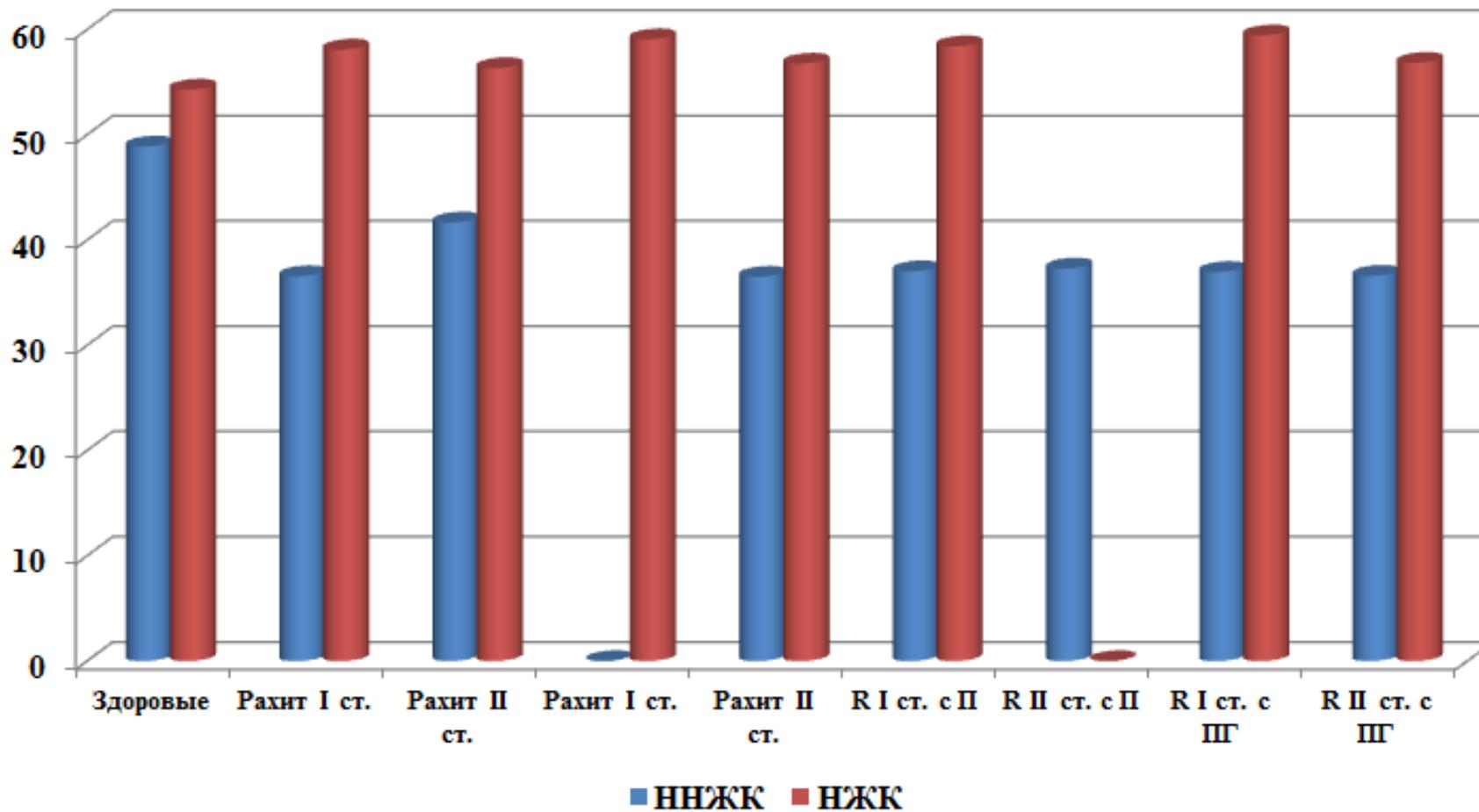


Рисунок 5.2.2 Динамика некоторых показателей липидного обмена (спектра ВЖК) у детей, больных рахитом, находившихся на фоне традиционной терапии

Следовательно, наложение сопутствующих заболеваний не является причиной усугубляющей нарушение фосфорно-кальциевого обмена.

Уровень общих липидов крови под влиянием общепринятой комплексной терапии рахита остается недостоверно повышенным ($P > 0.1$) при рахите I степени тяжести, при II степени заболевания достоверно повышенным ($P < 0.05$). Можно отметить некоторое снижение повышенного содержания общих липидов крови, хотя полная нормализация их содержания в крови не наступала.

Содержание общих липидов кала при I степени рахита оставалось достоверно повышенной ($P < 0.01$), при II степени аналогичные изменения отличались недостоверностью ($P > 0.1$) по сравнению с показателями здоровых детей.

Сумма ННЖК при рахите I степени тяжести недостоверно снижалась ($P > 0.1$), при II степени заболевания она снизилась значительно ($P > 0.5$), а сумма НЖК оставалась недостоверно повышенной ($P > 0.1$), ($P > 0.5$) по сравнению с нормой.

Коэффициент ненасыщенности жирных кислот при рахите I степени тяжести составил 0,74, а при II степени заболевания снизился до 0,64 не достигая показателя здоровых детей.

При отягощении рахита другими заболеваниями также отмечается снижение суммы ННЖК, особенно при пневмонии и гипотрофии. Сумма НЖК была повышенной при рахите II степени тяжести и при отягощении рахита пневмонией и гипотрофией.

Следовательно, сопутствующая патология усугубляет дефицит ННЖК при рахите. Коэффициент ненасыщенности жирных кислот незначительно снижен при рахите I степени тяжести, при рахите II степени заболевания и наложении сопутствующей патологии значительно снижен, особенно при отягощении рахита пневмонией и гипотрофией до 0,62.

Таким образом, у детей, больных рахитом и при отягощении рахита пневмонией и гипотрофией после проведения традиционного метода лечения не происходило нормализации показателей фосфорно-кальциевого обмена и некоторых

показателей липидного обмена. Наряду с клиническим выздоровлением оставались повышенными общие липиды крови и кала, НЖК, активность щелочной фосфатазы, а содержание кальция, фосфора, ННЖК были ниже нормы, что свидетельствует о “неполном выздоровлении” и по-видимому требует дальнейшей коррекции биохимических показателей.

Глава VI

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АБРИКОСОВОГО МАСЛА И АЕВИТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РАХИТОМ

6.1. Клинико - биохимическая характеристика эффективности применения абрикосового масла у детей при рахите

По имеющимся данным, растительные масла, введенные в рацион питания, способствуют нормализации спектра высших жирных кислот в крови. С помощью растительных масел восполняется энергетический дефицит, который имеет место при рахите, особенно при сочетании рахита с пневмонией и гипотрофией, и приводит к использованию липидов собственных клеток. Растительные масла, включенные в рацион питания, берегут белки тканей от сгорания, а в дальнейшем они используются как пластический материал в борьбе с инфекцией.

Липазная активность сыворотки крови у обследованных детей, как показали наши исследования составила $10,2 \pm 3,6$ мкмоль/л•мин, при использовании в пищевом рационе хлопкового масла она была равна $10,5 \pm 4,1$ мкмоль/(л•мин) (n=7), т.е. заметного изменения не наблюдалось, при даче зигирного масла составила $16,6 \pm 4,2$ мкмоль/(л•мин) (n=8), облепихового - $18,9 \pm 3,7$ мкмоль/(л•мин) (n=7), а при получении детьми абрикосового масла липазная активность сыворотки крови значительно повысилась и составила $20,7 \pm 3,9$ мкмоль/(л•мин) (n=8). Исходя на полученных данных по липазной активности и органолептических свойств (запах и вкус приятный, имеет светло-коричневый цвет, прозрачное, без посторонних примесей и осадка) выбрали абрикосовое масла для коррекции спектра высших жирных кислот (ВЖК).

Абрикосовое масло применялось нами впервые в комплексном лечении рахита у детей. Поэтому для подбора дозировки масла мы первоначально взяли минимальное количество от тех доз, которые предлагают различные литературные источники

[58,120,133]. Назначается масло постепенно, при отсутствии симптомов дисфункции кишечника в течении 12-14 дней при I степени рахита и в течении 24 дней при II степени заболевания. Подбор дозировки масла проводился на основании клинической симптоматики, подтвержденной биохимическими исследованиями.

С целью оценки биохимического эффекта от применения абрикосового масла больные рахитом были собраны в группу и кроме традиционной терапии получали с пищей абрикосовое масло, которое рассчитывали по формуле:

$$V = G \cdot m$$

где G - суточная потребность масла на 1 кг массы тела, равная 0,5

V-доза абрикосового масла (в мл)

m-масса тела (в кг)

Полученные данные приведены в таблице 6.1 и рис 6.1.

Масло добавлялось к грудному молоку, в блюда прикорма и равномерно распределялось на все число кормления. Абрикосовое масло назначалось по схеме, начиная с 5-10 капель в сутки и в течение 4-5 дней его количество доводилось до необходимого. У большинства детей, получавших абрикосовое масло, побочного действия от его назначения не наблюдалось. Лишь у 3 детей, при быстром увеличении количества масла наблюдалось учащение стула до 4-5 раз в сутки, без патологических примесей. Это явление устранялось уменьшением дозы препарата и более медленным увеличением его количества. В целом динамика исследованных показателей отличается от той, которая выявлялась на фоне традиционной терапии больных детей. Причем эти различия говорят в пользу дополнительного включения в курс лечения абрикосового масла.

Так в группе детей, больных рахитом, получающих дополнительно растительное масло в момент поступления в стационар содержание общих липидов крови составило $6,93 \pm 0,3$ г/л, что было больше, чем в группе здоровых. При улучшении общего состояния общие липиды сыворотки крови достоверно ($P < 0,001$) понижались и в среднем составили $5,34 \pm 0,3$ г/л.

При поступлении отмечалось повышенное выделение липидов с калом: $0,85 \pm 0,3$ г/кг и достоверно отличалось от этого показателя в контрольной группе ($P < 0,001$).

При мере клинического улучшения отмечалось снижение уровня липидов в кале $0,78 \pm 0,2$ г/кг, но несмотря на это, разница с нормативными значениями составила $P < 0,001$.

Уровень С(16:0) при поступлении составил $30,87 \pm 1,51\%$ и был достоверно выше ($P < 0,001$) нормы. На фоне полученного лечения этот показатель снизился, т.е. ее содержание достигло $28,50 \pm 1,45\%$ и был достоверным по сравнению с группой здоровых детей ($P < 0,001$).

При поступлении концентрация С(16:1) в среднем составила $1,38 \pm 0,64\%$, уровень ее достоверно ($P < 0,05$) отличался от контрольных значений. К моменту выписки этот показатель составил $2,21 \pm 0,56\%$ и достоверно отличался ($P < 0,05$) от нормальных значений.

Содержание С(18:0) в сыворотки крови у детей данной группы было равно $28,03 \pm 1,04\%$ и имело недостоверное различие с контрольной группой ($P > 0,5$). На фоне полученной терапии происходило снижение показателя оно составило $27,51 \pm 0,98\%$ имея недостоверное отличие ($P > 0,5$) от контрольных значений.

При поступлении содержание С(18:2) составило в среднем $29,13 \pm 2,28\%$ и имело недостоверное отличие от контрольных значений ($P > 0,5$). К моменту выписки отмечалось некоторое повышение ее содержания, которое составило $32,63 \pm 1,80\%$ и отличалось недостоверностью ($P > 0,5$) от нормальных показателей. Уровень С(18:3) при поступлении больных составил $2,67 \pm 0,51\%$, на фоне лечения показатель составил $2,83 \pm 0,44\%$ и отличался недостоверностью ($P > 0,5$) от контроля.

Содержание С(20:4) при поступлении $2,58 \pm 0,60\%$, а после полученной терапии составил $2,86 \pm 0,48\%$ и также отличался недостоверностью ($P > 0,5$) от показателей здоровых детей.

Для иллюстрации приводом выписку из истории болезни:

Ребенок Ситора С. Была осмотрена в детской поликлинике №1 г. Самарканда в возрасте 4 месяцев. Девочка от первой беременности и первых родов, протекающих нормально. Родители девочка здоровы. Родилась с массой 3100 г, рост 51 см. Условия жизни и быта дома удовлетворительные. До 2-х месячного возраста находилась на естественном вскармливании, затем ребенок из-за отсутствия молока у матери переведен на искусственное питание. Специфическая профилактика рахита не проводилась. Фруктовые соки не получала.

При поступлении жалобы со слов матери на беспричинное беспокойство, возбудимость, вздрагивание во время сна, раздражительность, выраженную потливость, особенно волосистой части головы.

Объективно: общее состояние средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Масса тела при осмотре 6000 г, рост 62 см. Кожа чистая, бледная, ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания. Периферические лимфатические узлы не увлечены. Кости черепа при пальпации податливы. Большой родничок размером 2,0 на 2,0 см, края податливы, отмечается облысение затылка. Частота дыхания 30 в 1 мин. В легких патологии не выявлено. Границы сердца в пределах возрастной нормы, тоны сердца чистые, пульс 100 в 1 мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык влажный, чистый. Живот увеличен, печень выступает из-под края реберной дуги на 2,0 см, селезенка не увеличена. Мочеполовые органы развиты соответственно возрасту, мочеиспускание свободное. Индекс Чулицкой +20, Эрисмана +9, Тура -1. Клинический анализ крови, мочи и кала без особенностей. На рентгенограмме костей - проявления остеопороза.

Биохимические показатели у больной:

При поступлении	При выписке
Са - 1,77 ммоль/л	Са - 2,28 ммоль/л
Р (неорг.) - 1,14 ммоль/л	Р (неорг.) - 1,26 ммоль/л
ЩФ - 6,68 мккат/л	ЩФ - 6,43 мккат/л

ОЛ крови - 6,95 г/л
ОЛ кала - 0,75 г/л
ВЖК: С(16:О) - 30,17
(в%) С (16:1) - 1,36
С (18:О) - 28,01
С (18:1) - 0,64
С (18:2) - 29,10
С (18:3) - 2,65
С (20:4) - 2,58

ОЛ крови - 5,36 г/л
ОЛ кала - 0,62 г/л
ВЖК: С(16:О) - 28,55
(в%) С (16:1) - 2,25
С (18:О) - 27,15
С (18:1) - 0,83
С (18:2) - 32,55
С (18:3) - 2,80
С (20:4) - 2,81

Клинической диагноз: Рахит 1 степени, острое течение, период начальных проявлений.

Ребенку назначено комплексное лечение, включающее правильно организованный режим, с максимальным пребыванием на воздухе, рациональное сбалансированное питание, поливитамины. В качестве специфической терапии ребенок получал 0,5 % спиртовой раствор витамина Д по 20 тыс. МЕ в день, в течение 20 дней (курсовая доза 400 тыс. МЕ).

Кроме того в течение 14 дней ребенок получал абрикосовое масло по 24 капель 5 раз в день, после еды на молоке. Спустя 2 недели от начала курса лечения получал массаж и проводилась лечебная физкультура.

В результате проведенного лечения состояние ребенка улучшилось. К концу 1 недели лечения у ребенка улучшился сон, аппетит, уменьшилось потливость. К 16 дню лечения отмечалась тенденция к уплотнению краев большого родничка. Уменьшилась в размере печень и после окончания лечения выступала на 1 см из-под края реберной дуги.

Таблица 6.1 и рисунок 6.1 наглядно иллюстрируют, что данный вариант коррекции улучшает показатели спектра ВЖК по сравнению с общепринятым методом лечения.

Данный пример показывает, что при включении в комплекс лечебно-профилактических мероприятий детей, больных рахитом абрикосового масла отмечается лишь тенденция к нормализации клинико-биохимических показателей.

Таблица 6.1

Некоторые показатели липидного обмена у детей, больных рахитом, получающих на фоне традиционной терапии абрикосовое масло

Показатели	Здоровые	При поступлении		В динамике (на 5-7 день)		При выписке	
	М ± м	М ± м	Р	М ± м	Р	М ± м	Р
Общие липиды, г/л	4,61 ± 0,28	6,95 ± 0,3	<0,001	6,35 ± 0,3	<0,001	5,34 ± 0,3	<0,001
Общие липиды кала, г/л	0,42 ± 0,05	0,85 ± 0,3	<0,001	0,78 ± 0,2	<0,001	0,60 ± 0,1	<0,001
С(16 : 0)	28,17 ± 1,37	30,87 ± 1,51	<0,001	29,17 ± 1,50	<0,001	28,50 ± 1,45	<0,001
С(16 : 1)	2,70 ± 0,22	1,38 ± 0,64	<0,05	1,71 ± 0,58	<0,05	2,21 ± 0,56	<0,05
С(18 : 0)	26,13 ± 1,32	28,03 ± 1,04	>0,5	27,51 ± 0,98	>0,5	27,11 ± 0,81	>0,5
С(18 : 1)	0,90 ± 0,13	0,66 ± 0,16	>0,2	0,74 ± 0,15	>0,2	0,87 ± 0,13	>0,5
С(18 : 2)	33,32 ± 2,51	29,13 ± 2,28	>0,5	31,51 ± 2,10	>0,2	32,63 ± 1,80	>0,5
С(18 : 3)	3,41 ± 0,45	2,67 ± 0,51	>0,5	2,75 ± 0,48	>0,2	2,83 ± 0,44	>0,5
С(20 : 4)	3,56 ± 0,60	2,58 ± 0,60	>0,5	2,79 ± 0,52	>0,2	2,86 ± 0,48	>0,5
НЖК	54,30 ± 2,69	58,84 ± 2,55	>0,2	56,68 ± 2,48	>0,2	55,61 ± 2,26	>0,2
ННЖК	42,89 ± 3,91	36,42 ± 4,09	>0,05	38,50 ± 3,83	<0,05	41,40 ± 3,41	>0,2
К= НЖК/ННЖК	0,78	0,62		0,68		0,74	

Р - достоверность различия между показателями и группе больных и здоровых

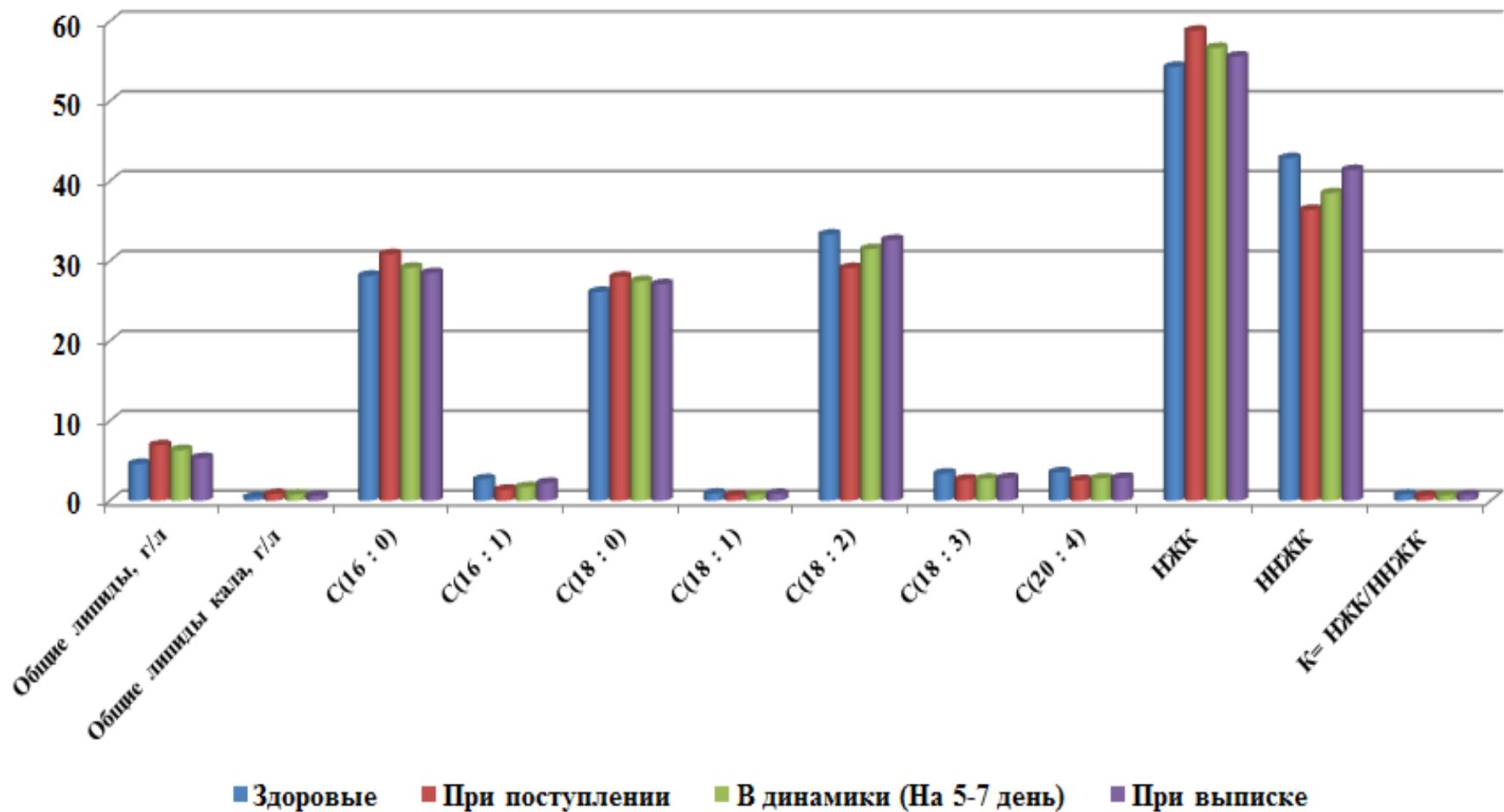


Рисунок 6.1 Динамика некоторых показателей липидного обмена (спектра ВЖК) у детей, больных рахитом, получающих на фоне традиционной терапии абрикосовое масло

Анализ динамики показателей фосфорно-кальциевого и некоторых показателей липидного обмена у обследованных детей, находящихся на I варианте корригирующей терапии т.е. получавших абрикосовое масло (B1) представлено в таблице 6.2, рис.6.2.1 и 6.2.2.

Исследования показали, что у обследованных детей, при данном методе лечения содержание кальция оставалось сниженным, различия этого показателя с контрольными значениями не отличались достоверностью ($P > 0,1$), а содержание фосфора имело достоверное отличие ($P < 0,001$) от показателей здоровых детей и не достигало нормы. Активность щелочной фосфатазы имела недостоверное отличие ($P > 0,2$) от показателей здоровых детей, оставаясь повышенным.

При отягощении рахита гипотрофией и пневмонией происходило достоверное ($P < 0,01$, $P < 0,02$) повышение кальция, фосфора ($P < 0,01$).

Сумма ННЖК и НЖК имела тенденцию к нормализации не отличаясь достоверностью в сравнении с нормативными значениями ($P > 0,5$). Коэффициент ненасыщенности жирных кислот повысился до 0,75 при рахите I степени тяжести заболевания, При II степени рахита составил 0,74.

При отягощении рахита пневмонией общие липиды крови были повышенными и отличались достоверностью от нормы ($P < 0,02$).

Исследования показали, что при данном варианте лечения происходит тенденция к нормализации суммы ННЖК и суммы НЖК у детей с рахитом и при отягощении рахита пневмонией и гипотрофией. Коэффициент ненасыщенности жирных кислот значительно увеличился составляя 0,74 как при рахите, так и при отягощении рахита пневмонией и гипотрофией.

Следовательно, на основании полученных данных в этой группе обследованных больных можно констатировать, что данный вариант коррекции приводит к улучшению показателей суммы ННЖК и НЖК т.е. отмечается тенденция их к нормализации, но

общие липиды крови и кала, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза полностью не нормализуется, что также требует дальнейшей коррекции лечебных мероприятий.

Таким образом, на основании полученных данных в этой группе наблюдаемых больных рахитом можно констатировать, что при наличии в целом преимуществ лечебного применения абрикосового масла перед традиционной терапией, подобная модификация все же не может удовлетворить специалистов по ряду имеющихся недостатков. В первую очередь речь идет о неполном восстановлении общих липидов крови и кала, кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови больных детей.

6.2 Клинико-биохимическая характеристика эффективности применения аевита у детей, больных рахитом

Следующую III группу составили обследуемые дети, получающие на фоне традиционной терапии препарат аевит (табл. 6.2.3, рис. 6.2.3). Аевит назначали по следующей курсовой дозе: при рахите I степени тяжести по 0,3 мл (в/м) 4-6 дней, при II степени заболевания 7-10 дней. В этой группе, состоящей из 31 больного в момент поступления в стационар содержание общих липидов в среднем составил $6,98 \pm 0,3$ г/л и достоверно отличался от здоровых ($P < 0,001$). По мере улучшения общего состояния происходило понижение этого параметра в среднем до $5,51 \pm 0,2$ г/л. Различия этого показателя отличались достоверностью здоровых ($P < 0,01$) от показателей здоровых.

Таблица 6.2.3

Некоторые показатели липидного обмена у детей, больных рахитом, получающих на фоне традиционной терапии препарат аевит

Показатели	Здоровые М ± м	При поступлении М ± м Р	В динамики (На 5-7 день) М ± м Р	При выписке М ± м Р
Общие липиды, г/л	4.61 ± 0.28	6.98 ± 0.30 < 0.001	6.56 ± 0.30 < 0.001	5.51 ± 0.20 < 0.01
Общие липиды кала, г/л	0.42 ± 0.05	0.86 ± 0.03 < 0.001	0.71 ± 0.03 < 0.001	0.67 ± 0.02 > 0.5
C(16:0)	28.17 ± 1.37	30.85 ± 1.53 > 0.2	29.15 ± 1.32 > 0.5	28.83 ± 1.24 < 0.05
C(16:1)	2.70 ± 0.22	1.34 ± 0.63 < 0.05	1.55 ± 0.50 < 0.05	$1,86 \pm 0.36$ < 0.05
C(18:0)	26.13 ± 1.32	28.18 ± 1.04 > 0.5	27.52 ± 0.94 > 0.5	27.47 ± 0.86 > 0.5
C(18:1)	0.90 ± 0.13	0.62 ± 0.14	0.68 ± 0.10	0.79 ± 0.10

		>0.2	>0.2	>0.5
C(18:2)	33.32±2.51	29.75±2.34 >0.5	30,70±1,90 >0.5	31.62±1.80 >0.5
C(18:3)	3.41 ± 0.45	2.58 ± 0.650 >0.5	2.51 ± 0.42 >0.2	2.34 ±0.35 >0.5
C(20:4)	3.56 ± 0.60	2.66 ± 0.60 >0.5	2.41 ± 0.54 >0.2	2.59 ± 0.50 >0.5
НЖК	54.30 ± 2.69	59,03 ± 2.57 >0.5	56.67±2.26 >0.2	56.30±2.10 >0.5
ННЖК	42.99 ± 3.91	30,95 ± 4.21 >0.05	37,85±3.46 <0.5	39.20±3.11 >0.5
К= НЖК/ННЖК	0,81	0.62	0.67	0.69

P – достоверность различия между показателями в группе больных и здоровых

Уровень общих липидов кала при поступлении составил $0,86 \pm 0,03$ г/кг, что достоверно выше, чем в здоровой группе ($P < 0,001$). На фоне проводимой терапии показатель в среднем стал равным $0,67 \pm 0,02$ г/кг, но не отличался достоверностью по сравнению с нормативными показателями ($P > 0,5$).

Уровень C(16:0) в разгар клинической симптоматики составил $30,85 \pm 1,53$ %, что недостоверно отличалось от значений здоровых ($P > 0,2$), в период клинического выздоровления отмечается снижение данного показателя до $28,83 \pm 1,24$ %, что было достоверным в сравнении с нормативными показателями ($P < 0,05$).

Уровень C(16:1) при поступлении составил $1,34 \pm 0,63$ % и было достоверным в отличие от нормативных величин ($P < 0,05$). После проведенного лечения показатель повысился до $1,86 \pm 0,36$ % и было достоверным ($P < 0,05$).

Концентрация C (18:0) у детей этой группы в разгар клинических проявлений составил $28,18 \pm 1,04$ % и имел недостоверное отличие от нормы ($P < 0,05$).

Таблица 6.2

Динамика некоторых показателей липидного и фосфорно-кальциевого обмена у детей, больных рахитом, находившихся на I варианте корригирующей терапии (B1)

Показатели	Рахит I степень		Рахит II степень		Рахит, отягощенный			
					Пневмонией		Пневмонией и гипотрофией	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Ca	1,73±0,09	2,29±0,08	1,74±0,07	2,28±0,07	1,81±0,05	2,31±0,05	1,66±0,08	2,32±0,07
P	1,26±0,08	1,27±0,09	1,29±0,11	1,28±0,08	1,25±0,06	1,28±0,06	1,33±0,07	1,28±0,06
ЩФ	0,08±0,07	6,47±0,23	0,67±0,14	6,45±0,22	6,67±0,11	6,46±0,23	6,67±0,11	6,48±0,23
ОЛ крови	0,96±0,19	5,34±0,27	7,00±0,16	5,37±0,29	6,97±0,19	5,43±0,33	6,77±0,16	5,29±0,57
ОЛ кала	0,76±0,06	0,60±0,09	0,80±0,06	0,61±0,08	0,90±0,06	0,59±0,06	0,59±0,04	0,62±0,07
ННЖК	30,41±1,55	41,80±1,32	45,44±2,57	41,77±1,75	36,76±1,25	41,97±,56	49,55±2,73	41,28±1,66
НЖК	58,03±1,54	55,34±1,47	57,66±1,43	55,44±1,68	49,52±8,95	55,67±1,75	58,44±1,55	55,46±1,44
ННЖК/НЖК	0,63	0,75	0,77	0,75	0,79	0,75	0,70	0,74

Примечание: I – данные при поступлении; II – данные при выписке

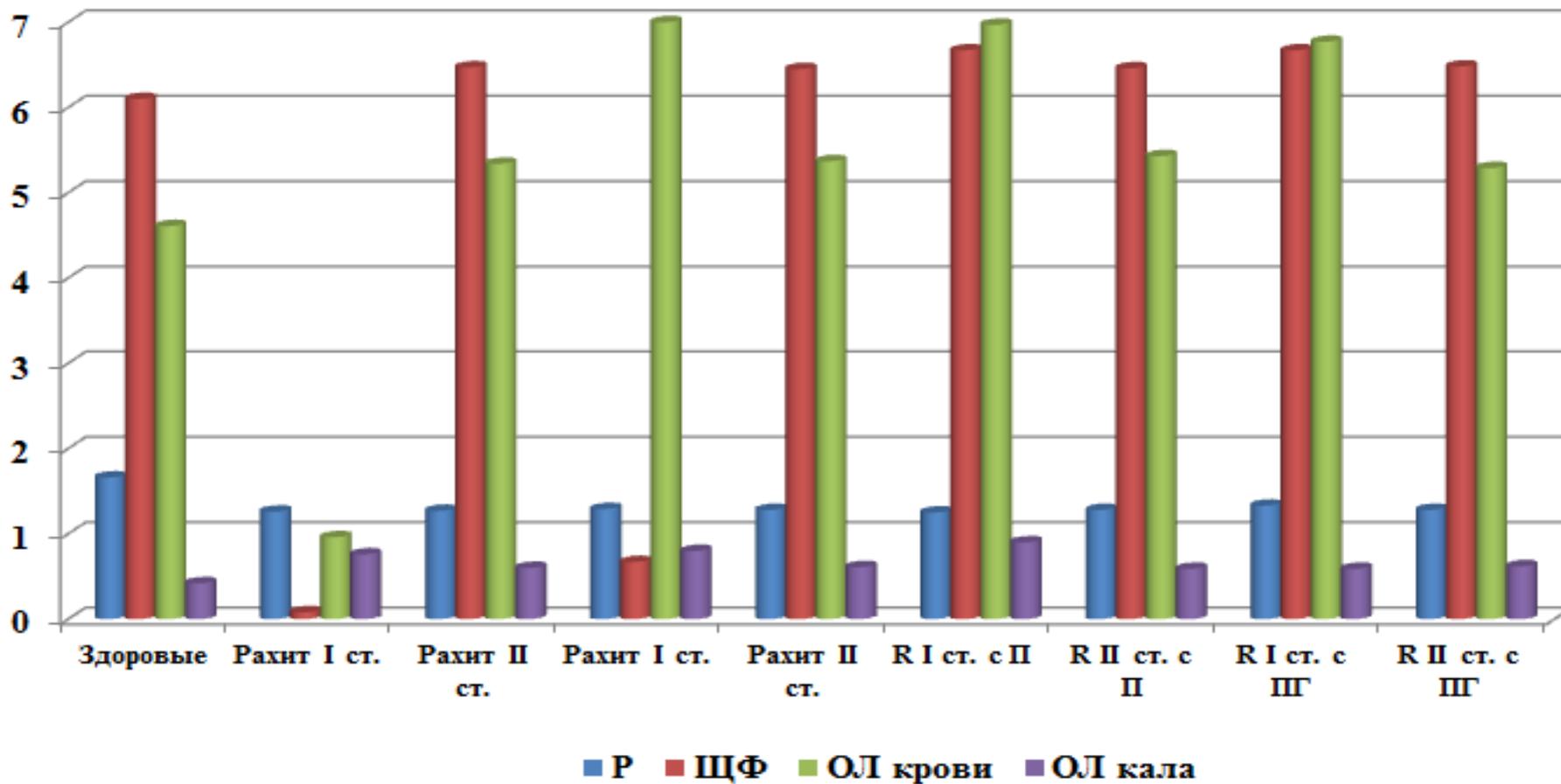


Рисунок 6.2.1 Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена, общих липидов крови и кала у детей, больных рахитом, находившихся на I варианте корригирующей терапии (B1)

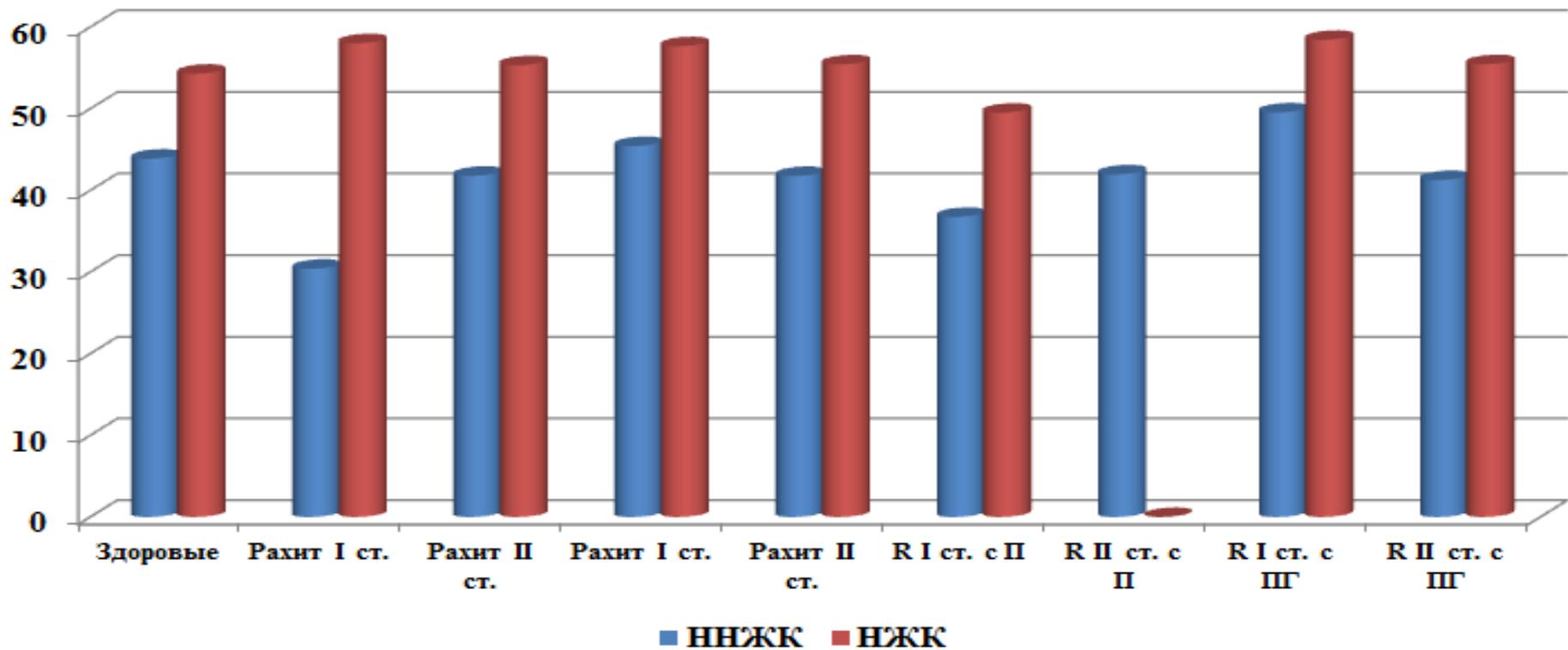


Рисунок 6.2.2 Динамика некоторых показателей липидного обмена (спектра ВЖК) у детей, больных рахитом, находившихся на I варианте корригирующей терапии (B1)

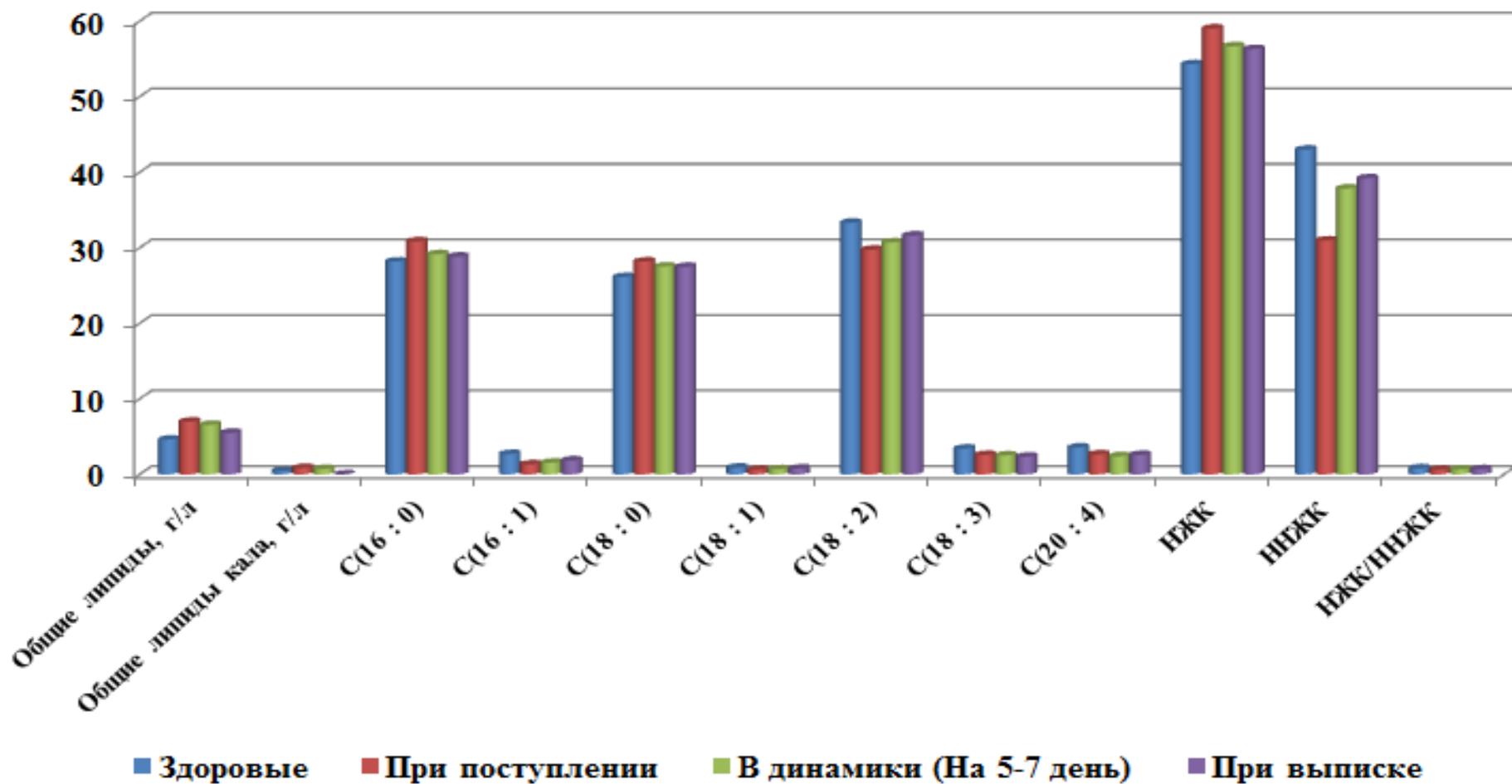


Рисунок 6.2.3 Динамика некоторых показателей липидного (спектра ВЖК) обмена у детей, больных рахитом, получающих на фоне традиционной терапии аевит

Уровень С(18:1) при поступлении составил $0,62 \pm 0,14\%$ и имел не достоверное отличие от нормы ($P < 0,2$), при выписке этот параметр повысился и составил $0,79 \pm 0,10\%$, что также недостоверно ($P > 0,5$) по сравнению с нормой.

Концентрация С(18:2) при поступлении была равна $29,75 \pm 2,34\%$, что недостоверно ($P > 0,5$) с нормативными значениями, а при выписке она $31,62 \pm 1,80\%$ и недостоверно ($P > 0,05$) по сравнению с нормой.

Уровень С(18:3) при поступлении был равен $2,58 \pm 0,50\%$, что недостоверно ($P > 0,5$) с нормой, при выписке $2,34 \pm 0,35\%$ т.е снижалось и также было недостоверным ($P > 0,5$).

Содержание С(20:4) в момент поступления детей с рахитом в среднем составило $2,66 \pm 0,50\%$, что отличалось недостоверностью от нормы ($P > 0,5$).

Анализ динамики фосфорно-кальциевого и некоторых показателей липидного обмена у обследованных больных находившихся на II варианте корригирующей терапии представлен в таблице 6.2.4 и рис.6.2.4 и 6.2.5.

Исследования показали, что при данном методе лечения у детей, больных рахитом I и II степени тяжести показатели фосфора и кальция, общие липиды крови и кала не имели тенденцию к нормализации.

Сумма ННЖК оставалось сниженной и не отличалось достоверностью от нормы ($P > 0,2$), а сумма НЖК оставалась повышенной также не отличалось достоверностью от нормы ($P > 0,5$). Коэффициент ненасыщенности жирных кислот был низким и составил $0,67$ и $0,68$.

При отягощении рахита пневмонией и гипотрофией отмечалось достоверное повышение ($P < 0,001$) фосфора в сыворотке крови детей. Общие липиды крови недостоверно снижались ($P > 0,1$).

Таблица 6.2.4

Динамика некоторых показателей липидного и фосфорно-кальциевого обмена у детей с рахитом, находившихся на II варианте корригирующей терапии (B2)

Показатели	Рахит I степень		Рахит II степень		Рахит, отягощенный			
					пневмонией		пневмонией и гипотрофией	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Ca	1,74±0,06	2,27±0,06	1,74±0,08	2,31±0,06	1,75±0,09	2,29±0,08	1,76±0,09	2,26±0,09
P	1,11±0,05	1,37±0,08	1,11±0,09	1,37±0,07	1,12±0,08	1,36±0,08	1,11±0,11	1,40±0,11
ЩР	6,68±0,11	6,47±0,21	6,68±0,11	6,48±0,23	6,69±0,11	6,46±0,22	6,66±0,13	6,49±0,19
ОЛ крови	6,85±0,16	5,48±0,15	6,94±0,14	5,54±0,19	6,98±0,19	5,49±0,18	6,89±0,21	5,37±0,21
ОЛ кала	0,86±0,07	0,66±0,06	0,85±0,06	0,67±0,08	0,83±0,07	0,66±0,06	0,86±0,07	0,67±0,07
ННЖК	37,01±1,56	3,61±1,23	37,52±1,41	39,04±1,56	38,42±,60	38,97±1,83	36,29±1,36	39,03±1,33
НЖК	58,84±1,31	57,02±1,66	57,88±1,16	56,77±1,69	58,73±1,58	56,68±1,54	56,29±1,56	57,24±1,87
ННЖК/НЖК	0,62	0,67	0,61	0,68	0,52	0,60	0,61	0,60

Примечание: I – данные при поступлении; II – данные при выписке

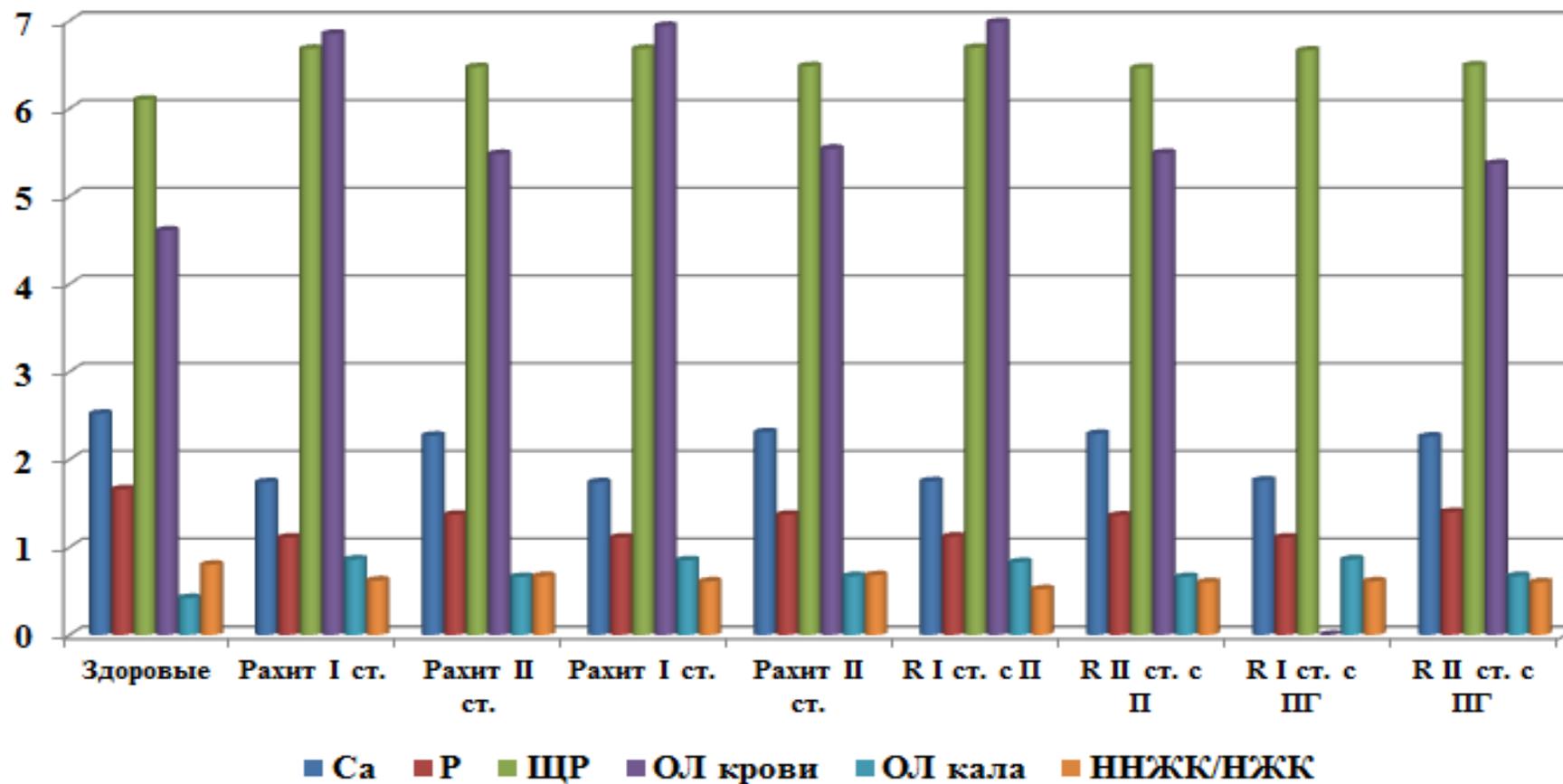


Рисунок 6.2.4 Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена, общих липидов крови и кала у детей с рахитом, находившихся на II варианте корригирующей терапии (B2)

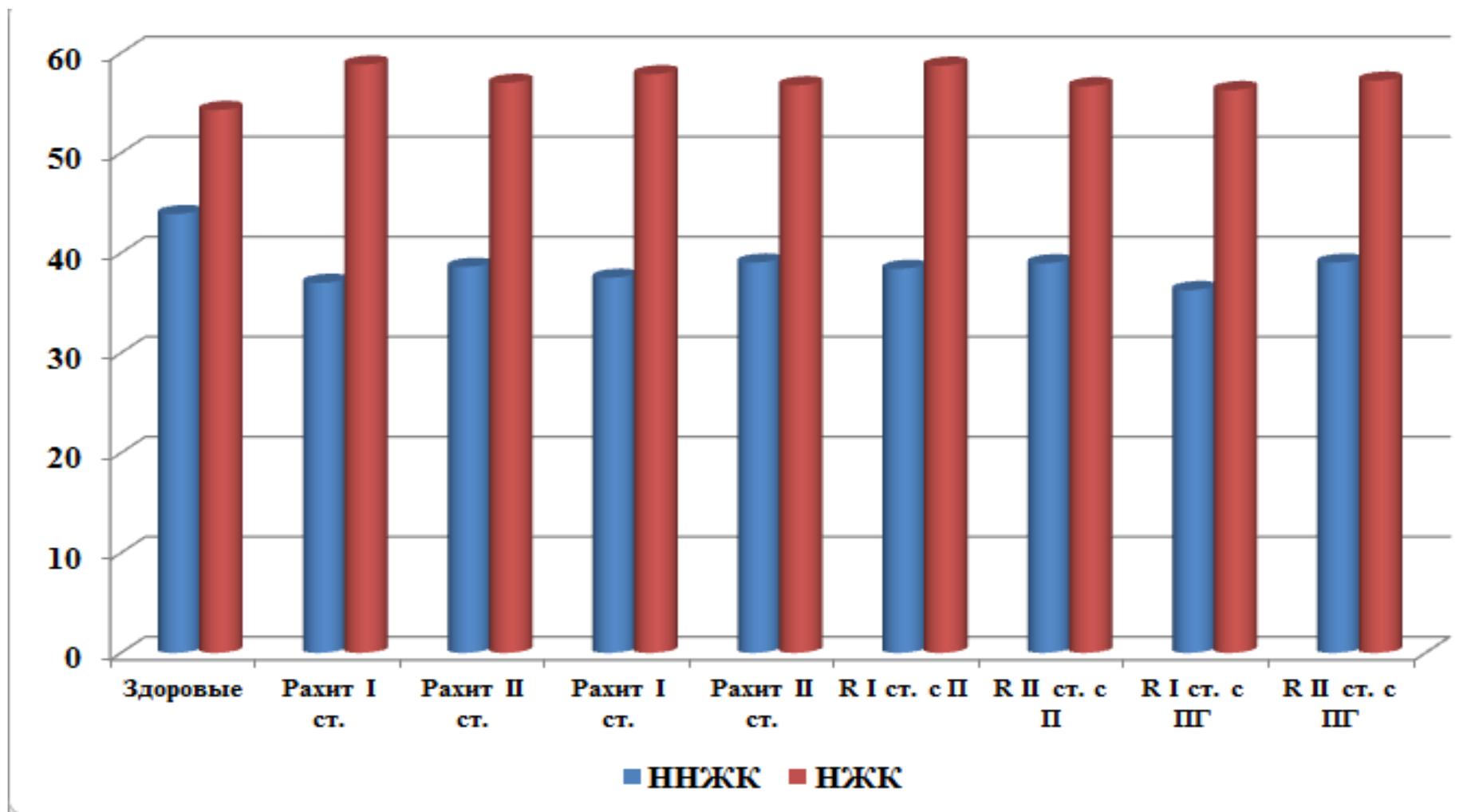


Рисунок 6.2.5 Динамика некоторых показателей липидного обмена (спектра ВЖК) у детей с рахитом, находившихся на II варианте корригирующей терапии (B2)

Сумма ННЖК оставалась пониженной, а сумма НЖК повышенной как при рахите, так и при отягощении рахита пневмонией и гипотрофией. Коэффициент ненасыщенности жирных кислот был снижен до 0,60 при рахите с гипотрофией и пневмонией.

Таким образом, данный пример показывает, что включение в комплекс лечебных мероприятий рахита препарата аевит, также как и при лечении абрикосовым маслом не происходит полная нормализация общих липидов крови и кала, ненасыщенных и насыщенных жирных кислот. Это и послужило основанием для сочетанного применения абрикосового масла и препарата аевит у детей с рахитом.

6.3 Влияние сочетанного применения абрикосового масла и аевита на показатели липидного и фосфорно-кальциевого обмена при рахите у детей

Данные изложенные выше свидетельствуют о том, что включение абрикосового масла либо аевита в комплекс лечебных мероприятий не приводит к полной нормализации липидных показателей. Вследствие этого был сделан вывод о необходимости испытания лечебного биохимического эффекта при использовании для этих целей абрикосового масла и аевита.

Как показал анализ биохимических параметров липидного и фосфорно-кальциевого обмена, у детей исследуемой группы в момент поступления в стационар наблюдаются стойкие изменения в липидном обмене, которые характеризуются гиперлипидемией, гипофосфатемией, гипокальциемией, а также изменением спектра ВЖК. При поступлении в стационар, до проведения комплекса лечебных мероприятий, содержание общих липидов у детей данной группы составило $6,90 \pm 0,03$ г/л, на 5-7 день этот показатель был равным $5,22 \pm 0,03$ г/л, а в период клинического выздоровления этот показатель составил $4,83 \pm 0,02$ г/л причем разница была достоверно ($P < 0,001$).

Уровень С(16:0) при поступлении составил - $30,83 \pm 1,53$ %, этот же показатель в динамике клинических проявлений на фоне проводимой терапии составил $29,50 \pm 1,50$ %, при выписке $28,22 \pm 1,3$ %.

Разница между этим показателем как в период поступления, так и в разгар клинических проявлений была достоверной и равнялась ($P < 0,05$).

Уровень С(16:1) в момент поступления в стационар был достоверно снижен $P < 0,001$ и соответствовал $1,38 \pm 0,64$ %, в динамике на 5-7 день на фоне получаемой терапии уровень ее оказался равным $1,98 \pm 0,5$ %. Период клинического выздоровления сопровождался повышением его уровня, который к моменту выписки соответствовал $2,55 \pm 0,36$ %.

Уровень С(18:0) при поступлении в стационар составил $28,13 \pm 1,04$ %, после лечения отмечалось понижение исследуемого параметра и в динамике заболевания составило $27,95 \pm 0,8$ %. Исследование, проводимое к моменту выписки, показало дальнейшее понижение ее в крови, которое составило $26,75 \pm 0,8$ %.

Уровень С(18:1) при поступлении соответствовал $0,60 \pm 0,14$ % на 5-7 день на фоне терапии - $0,79 \pm 0,10$ %, а при выписке $0,92 \pm 0,10$ %.

Содержание С(18:2) и С(18:3) при поступлении $29,13 \pm 2,28$ %, $2,69 \pm 0,50$ %, на 5-7 день $32,15 \pm 1,90$ %, $2,83 \pm 0,5$ %, при выписке $33,12 \pm 1,80$ %, $2,75 \pm 0,45$ %.

Уровень С(20:4) при поступлении был равен $2,68 \pm 0,60$ %, на 5-7 дней $2,99 \pm 0,52$ %, при выписке $3,26 \pm 0,40$ % (табл.6.3 и рис 6.3).

Для иллюстрации приводим выписку на истории болезни:

Ребенок Олим Т. поступил под наблюдение в возрасте 7,5 месяцев. Мальчик родился от II-й беременности и родов. Антенатальный анамнез без особенностей. Ребенок родился доношенным, с массой тела 3000,0, ростом 50 см. С 3-х месячного возраста находится на смешанном вскармливании. Специфическая профилактика рахита не проводилась.

Объективно общее состояние ребенка средней тяжести. Кожные покровы бледные, чистые, тургор понижен, на внутренней поверхности бедер кожа собирается в складки. Подкожно-жировой слой на животе и конечностях отсутствует, на лице сохранен. Периферические лимфатические узлы пальпируются размером в горошину, подвижные, плотноэластической консистенции. Отмечается цианоз носогубного треугольника, напряжение крыльев носа, беспокойство, повышенная потливость, особенно волосистой части головы.

Масса тела при поступлении 5300,0 г. (дефицит около 25%), рост 64 см. Индекс Чулицкой +12 см, индекс Эрисмана +9 см, индекс Тура +2 см. Головка неправильной формы, выступают лобные и теменные бугры, большой родничок размером 2,5x2,0 см, края податливые. На грудной клетке отмечаются «рахитические четки». Частота дыхания 62 в 1 мин, в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура, отмечается втяжение межреберных промежутков. Перкуторно над легкими укорочение легочного звука, справа ниже углов лопаток. Аускультативно в той же области выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, пульс 130 в 1 мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык слегка обложен беловатым налетом. Живот умеренно ведут. Печень выступает из-под края реберной дуги. Стул 1-2 раза. Сон беспокойный, ребенок раздражительный, окружающим не интересуется.

Клинический анализ крови: НВ-120, эритроциты-4,4, лейкоциты-10,2 нейтрофилы - 74, моноциты -34, лимфоциты - 24, СОЭ - 24 мм/ч.

На рентгенографии костей выявляется остеопороз.

Биохимические показатели у больного:

При поступлении	при выписке
Са - 1,80 ммоль/л	Са - 2,67 ммоль/л
Р - 1,18 ммоль/л	Р - 1,64 ммоль/л
ЩФ - 6,71 мккат/л	ЩФ - 6,32 мккат/л
ОЛ крови - 6,98 г/л	ОЛ крови - 4,85 г/л

ОЛ кала - 0,70 г/кг

ОЛ кала - 0,51 г /кг

ВЖК	C(16:0) – 30,97	C(16:0) - 21,23
в (%)	C(16:1) - 1,29	C(16:1) - 2,51
	C(18:0) - 28,03	C(18:0) - 26,73
	C(18:1) - 0,70	C(18:1) - 0,96
	C(18:2) - 29,61	C(18:2) - 33,10
	C(18:3) - 2,46	C(18:3) - 2,75
	C(20:4) - 2,71	C(20:4) - 3,23

Клинический диагноз: Пневмония сегментарная, острое течение, осложненная кардио-респираторными проявлениями, среднетяжелая форма. Рахит II степени, подострое течение, период разгара. Дистрофия по типу гипотрофии II степени.

Ребенку назначен комплекс лечения, включающий: правильно организованный режим дня и питания, антибиотики, сульфаниламидные препараты, поливитамины, панкреатин, внутривенные вливания раствора глюкозы, кокарбоксилазы, аскорбиновой кислоты, эуфиллина, лазикса. В периоде реконвалесценции пневмонии в качестве специфической антирахитической терапии ребенок получал 0,5% спиртовой раствор витамина Д по 20 тыс. М.Е ежедневно в течении 40 дней (800 тыс. М.Е на курс лечения). Одновременно с указанными препаратами было назначено абрикосовое масло по 20 капель 5 раз в день на молоке после еды, в течение 24 дней и аевит по 0,3 мл в/м однократно в течение 10 дней. Через две недели от начала курса лечения применялся массаж, лечебная физкультура. В результате проведенного лечения у ребенка спустя 6-7 дней от начала лечения улучшилось общее состояние.

Мальчик стал активнее, уменьшилась потливость, улучшился аппетит. К 9 дню стал чаще улыбаться, появилось больше положительных эмоций. К концу курса лечения заметно уменьшалась гипотония мышц, ребенок стал пытаться самостоятельно сидеть.

Приведенные истории болезни обследованных больных позволяют наглядно проследить положительное влияние комплексной терапии рахита с включением абрикосового масла и аевита.

Анализ динамики изученных параметров у обследованных больных, находившихся на III варианте корригирующей терапии представлен в таблице 6.3, рис. 6.3 и таблице 6.3.1, рис. 6.3.1 и 6.3.2.

Полученные данные в группе обследованных детей при III варианте корригирующей терапии позволили проследить положительное влияние данного варианта лечения по сравнению с традиционным методом лечения как при рахите, так и при отягощении рахита пневмонией и гипотрофией, которое

Таблица 6.3

Некоторые показатели липидного обмена у детей, больных рахитом, получающих на фоне традиционной терапии абрикосовое масло и аевит

Показатели	Здоровые М ± м	При поступлении М ± м	На 5-7 день М ± м	При выписке М ± м
Общие липиды, г/л	4,61 ± 0,28	6,95 ± 0,30	5,21±0,30	4,81 ± 0,20
Общие липиды кала, г/л	0,42 ± 0,05	0,75 ± 0,30	0,63±0,20	0,49 ± 0,30
C(16:0)	28,17 ± 1,37	30,87 ± 1,51	29,50±1,50	28,21±1,31
C(16:1)	2,70 ± 0,22	1,38 ± 0,64	1,98 ± 0,50	2,55 ± 0,30
C(18:0)	26,13 ± 1,32	28,03 ± 1,04	27,95±0,90	26,75±0,80
C(18:1)	0,90 ± 0,13	0,66 ± 0,16	0,79 ± 0,10	0,92 ± 0,10
C(18:2)	33,32 ± 2,51	29,13 ± 2,28	32,15±1,90	33,12±1,80
C(18:3)	2,41 ± 0,45	2,69 ± 0,51	2,83 ± 0,50	2,73 ± 0,45
C(20:4)	3,56 ± 0,60	2,58 ± 0,60	2,99 ± 0,52	3,26 ± 0,40
НЖК	54,30 ± 2,69	58,90 ± 2,55	57,45±2,30	54,96±2,11
ННЖК	42,89 ± 3,91	36,44 ± 4,19	40,74±3,52	42,60±3,05
К=НЖК/ННЖК	0,78	0,61	0,71	0,77

P – достоверность различия между показателями в группе больных и здоровых

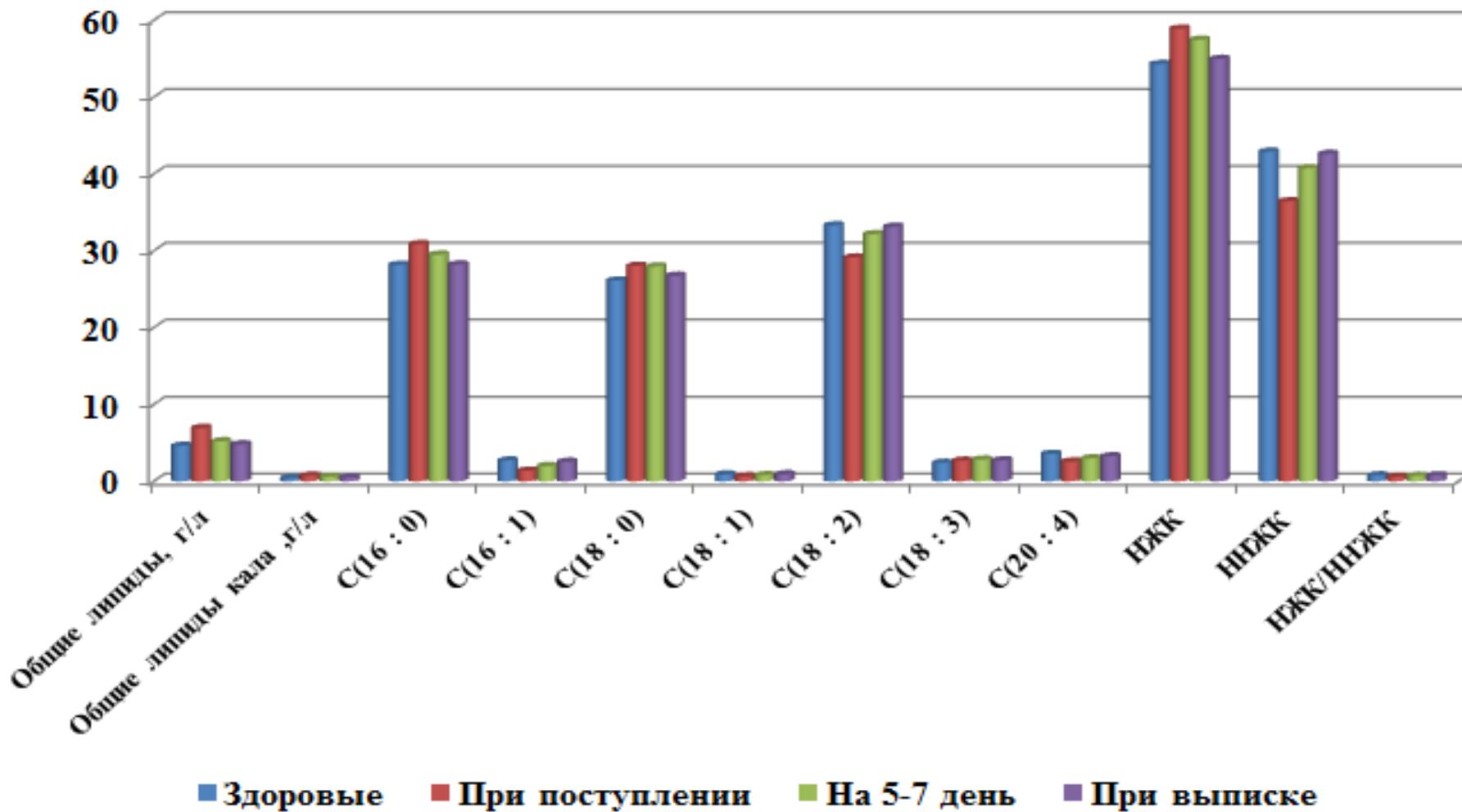


Рисунок 6.3 Некоторые показатели липидного обмена у детей, больных рахитом, получающих на фоне традиционной терапии абрикосовое масло и аевит

Таблица 6.3.1

Динамика некоторых показателей липидного и фосфорно-кальциевого обмена у обследованных больных, находившихся на III варианте корригирующей терапии (ВЗ)

Показатели	Рахит I степень		Рахит II степень		Рахит, отягощенный			
					Пневмонией		Пневмонией и гипотрофией	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Са	1,82±0,08	2,90±0,13	1,81±0,11	2,65±0,21	1,83±0,11	2,89±0,16	1,84±0,12	2,40±0,15
Р	1,33±0,07	1,51±0,06	1,33±0,09	1,52±0,17	1,33±0,08	1,51±0,08	1,31±0,11	1,50±0,08
ЩР	6,65±0,12	6,35±0,18	6,65±0,13	6,35±0,24	6,65±0,13	6,36±0,23	6,63±0,14	6,34±0,24
ОЛ крови	6,88±0,15	4,78±0,12	6,98±0,16	4,92±0,21	7,03±0,20	4,82±0,30	7,11±0,15	4,98±0,23
ОЛ кала	0,68±0,05	0,48±0,08	0,68±0,07	0,50±0,07	0,68±0,09	0,43±0,09	0,83±0,09	0,46±0,07
ННЖК	35,85±1,60	42,52±1,31	36,94±1,35	41,89±0,75	35,90±1,74	41,38±1,24	38,10±1,19	41,38±1,25
НЖК	58,42±1,26	55,00±1,66	58,07±1,23	55,92±0,69	58,70±1,48	54,84±1,54	57,71±1,23	55,56±1,63
ННЖК/НЖК	0,61	0,77	0,63	0,75	0,64	0,75	0,66	0,74

Примечание: I – данные при поступлении; II – данные при выписке

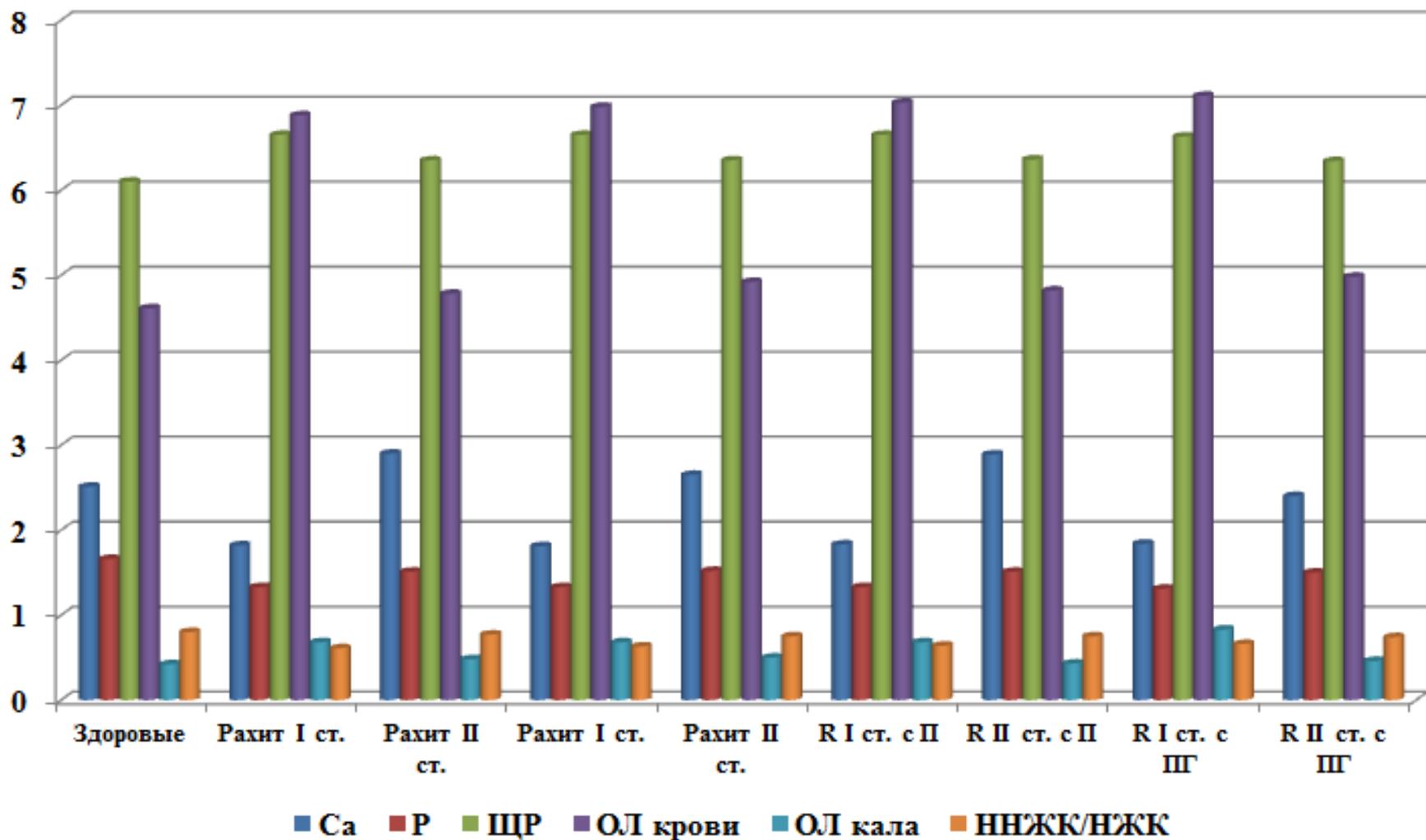


Рисунок 6.3.1 Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена, общих липидов крови и кала у обследованных больных, находившихся на III варианте корригирующей терапии (B3)

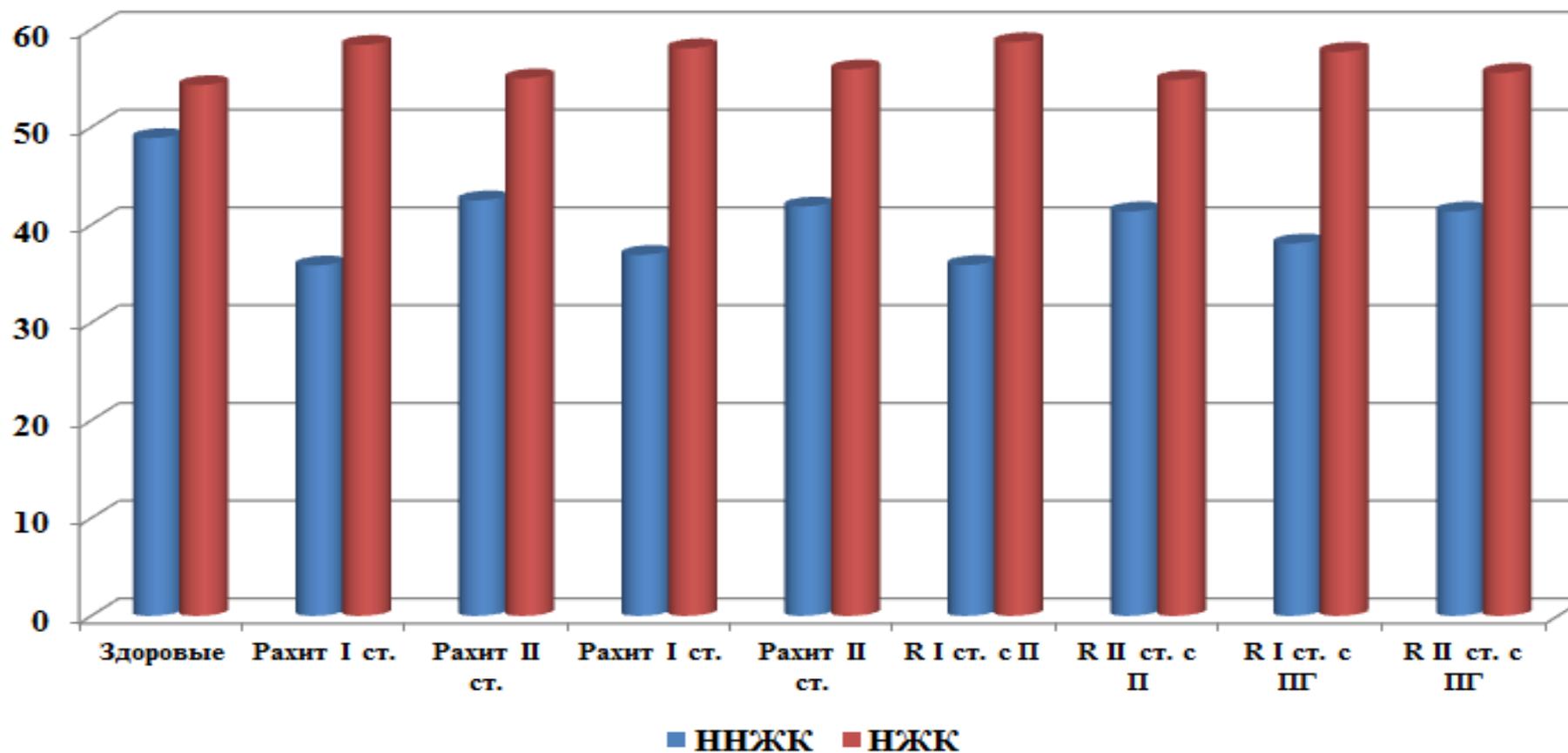


Рисунок 6.3.2 Динамика некоторых показателей липидного обмена (спектра ВЖК) у детей с рахитом, находившихся на III варианте корригирующей терапии (В3)

характеризовалось тенденцией к нормализации показателей фосфорно-кальциевого и полученных показателей липидного обмена.

Сумма ННЖК и НЖК приближалась к нормативным значениям. Коэффициент ненасыщенности жирных кислот повысился до 0,77 при рахите I степени тяжести, при II степени заболевания составил 0,75 т.е. был близок к норме.

Данный вариант лечебной коррекции можно считать способом выбора терапии у наблюдаемых детей.

В приведенных выше результатах анализов собственных исследований специально подчеркивалось, что основной научной и прикладной целью работы был поиск, регистрация и обсуждение наиболее общих закономерностей, свойственных функциональному состоянию изученных звеньев липидного, фосфорно-кальциевого обмена у детей, больных рахитом. Это и было первоочередной задачей для объяснения теоретических выводов и разработки практических рекомендаций. Исходя из этого было отведено ведущее место исследованию данного аспекта проблемы.

Дислипидемические сдвиги и нарушение фосфорно-кальциевого обмена играют определенную роль не просто в генезисе развития рахитического процесса, но и более того в весьма конкретных механизмах формирования степеней тяжести рахита.

Представленные выше данные подтверждают мысль о патогенетической роли дисбаланса липидов и нарушений фосфорно-кальциевого обмена в механизмах патогенеза рахита у обследованных детей, из этого вытекают следующие теоретические предпосылки:

- а) сама суть дислипидемических сдвигов является важным звеном общих механизмов патогенеза рахитического процесса;
- б) степень дисбаланса спектра высших жирных кислот, наличие дефицита антиоксидантов во многом определяет механизм формирования степеней тяжести заболевания.

Материалы, приведенные в таблицах 6.1, 6.2, 6.3 показывают во-первых, степень отличия сравниваемых величин при использовании у наблюдаемых детей разных лечебных вариантов, во-вторых, объективность и надежность оценки исходного состояния изучаемых параметров, в-третьих, характер динамики, а следовательно, биохимические критерии терапевтической эффективности лечебных мероприятий и оптимальность проводимой коррекции или ее недостаточность, в-четвертых, степень восстановления дислипидемических и фосфорно-кальциевых сдвигов к моменту завершения терапевтического курса и пребывания больных в стационаре.

Следовательно, согласно проведенному анализу отношение отдельных показателей исследованных систем к наиболее оптимальному варианту является включение в рацион больных детей абрикосового масла и препарата аевит. Наиболее полным отражением состояния, характера динамики и степени восстановления нарушений изученных показателей липидного и фосфорно-кальциевого обменов является получение целостной картины их кинетики по периодам исследования больных.

Таким образом, полученные результаты с очевидностью позволяют сделать заключение о высоко достоверной закономерности положительного “биохимического” эффекта лечебного варианта с применением абрикосового масла и препарата аевит у детей, больных рахитом наряду с традиционной терапией.

6.4 Оценка эффективности различных методов корригирующей терапии при рахите

В данном разделе собственных наблюдений основной акцент делали на оценку критериев терапевтической эффективности каждого изучаемого лечебного варианта, определяемой по основным синдромологическим характеристикам положительной или отрицательной динамики в клинической картине рахита.

Подбирая комплекс объективных критериев, способных высокой достоверностью оценить степень терапевтической эффективности различных вариантов лечения наблюдаемых детей, мы в качестве подобных ориентиров направленно анализировали динамику клинических признаков рахита.

Теперь непосредственно об оценке характера и особенностей клинической динамики при различных вариантах комплексной терапии наблюдаемых больных детей.

Анализ полученных данных представлен в таблице 6.4. Первую группу составили дети с рахитом у которых синдромологическая оценка признаков осуществлялась на фоне традиционного метода лечения.

Проведенные клинические наблюдения показали, что под влиянием общепринятого комплекса лечения у детей, больных рахитом в среднем к 9-10 дню, а у некоторых к 12-14 дню от начала лечения восстановились нарушенные функции вегетативной нервной системы. Уменьшалась повышенная потливость, беспокойство, склонность к вазомоторным реакциям, улучшался сон и аппетит. У некоторых детей к концу лечения, а у большинства через 2-3 недели после окончания курса лечения отмечалась положительная динамика патологических изменений со стороны костной системы. В частности уменьшалась податливость краев большого родничка, уменьшался краниотабес.

Восстановление мышечного тонуса, состояния связочного аппарата и связанных с ними статических и моторных функций протекало гораздо медленнее, положительная их динамика отмечалась у большинства детей спустя 1-1,5 месяца после окончания курса общепринятой терапии.

На фоне традиционной терапии у наблюдаемых детей практически вся проанализированная симптоматика рахита сохранялась дольше, нежели в других подгруппах.

Таблица 6.4

Сравнительная оценка динамики основных клинических симптомов рахита у детей, получающих традиционное лечение и три варианта лечебной коррекции (в днях)

Клиническая симптоматика	Группы наблюдаемых детей			
	Т	В1	В2	В3
Беспокойство	18,0± 0,7	13,0±0,7	16,6±0,7	11,2±0,6
Нарушение сна	16,0±0,4	9,0±0,4	11,1±0,4	7,2±0,3
Раздражительность	18,0±0,8	11,0±0,9	13,3±0,5	7,1±0,9
Повышенная потливость	19,0±1,0	12,0±0,9	15,2±0,6	8,6±0,8
Гипотония мышц	18,0±1,0	15,0±0,8	17,0±0,9	14,2±0,8
Слабость связочного аппарата	18,0±1,1	13,0±0,8	16,0±0,9	12,0±0,8
Увеличение печени	18,0±0,7	10,0±0,7	13,0±0,7	9,0±0,6
Увеличение селезенки	16,0±0,7	11,0±0,7	12,0±0,6	9,0±0,7
Улучшение аппетита	10,0±0,6	7,0±0,6	8,0±0,4	6,1±0,6
Уменьшение интоксикации	16,0±0,6	12,0±0,6	13,0±0,3	8,0±0,7
Улучшение общего состояния	17,0±0,7	11,0±0,7	15,0±0,6	8,2±0,7
Уменьшение деформации грудной клетки	19,0±0,8	15,0±0,9	17,0±0,7	13,0±0,7

Как видно из таблицы 6.4 клиническое улучшение больных происходило быстрее в 1V группе по сравнению с III и II группами. Это подтверждается тем, что уменьшение интоксикации у детей III группы происходило на $13,0 \pm 0,3$ день, у детей 1V группы наблюдалось на $8,0 \pm 0,7$ день ($P < 0,001$).

Нарушения со стороны вегетативной нервной системы уменьшались у детей III группы на 11, а в 1V группе на 7 день ($P < 0,001$).

Улучшение аппетита, а также исчезновение некоторых других клинических симптомов, сопровождающих течение рахита у детей 1У группы происходило в более короткие сроки.

Динамические характеристики, полученные в сериях проведенных нами собственных клинических испытаний различных вариантов терапии и их сочетания с убедительностью свидетельствуют в пользу наиболее оптимальности модификации с применением абрикосового масла и аевита (комплекс ретинола и токоферола).

Клиническая симптоматика у детей данной группы выявила следующие закономерности: улучшение общего состояния у детей данной группы происходило в среднем на 8,2 день после поступления в стационар, что имело достоверное различие с контрольной группой при $P < 0,001$.

Уменьшение интоксикации происходило на 8-ой день, что также имело достоверную разницу с контрольными показателями $P < 0,001$.

Включающий данное сочетание 1У вариант применения корректоров липидного обмена в организме детей, больных рахитом, достоверно отличается положительной динамикой по всем проанализированным симптомам рахита.

Следовательно, рассмотренные другие варианты коррекции липидного обмена, как видно из таблицы 6.4, хотя и превосходят результаты традиционной терапии, значительно уступают по терапевтической эффективности 1У варианту, как по темпам

ликвидации синдромокомплекса рахитического процесса, так и по конечному результату.

Для выявления патогенетической связи нарушений фосфорно-кальциевого и липидного обмена у детей с рахитом на основе полученных данных нами изучена корреляционная связь каждого параметра в зависимости от метода корригирующей терапии. Полученные результаты представлены в таблице 6.5.

Таблица 6.5

Значение коэффициента корреляции (r) и t- теста

Показатели		Корригирующие варианты терапии					
		В-1		В-2		В-3	
		I	II	I	II	I	II
Са	r	0,93	0,93	0,96	0,89	0,94	0,97
	t- тест	7,81	0,73	3,50	0,49	73,26	72,00
Р	r	0,95	0,86	0,04	0,86	0,91	0,37
	t- тест	6,56	1,02	1,00	5,84	1,08	6,01
ЩФ	r	0,25	0,59	0,40	0,12	0,16	0,20
	t- тест	1,27	6,78	4,93	1,00	0,95	0,80
ОЛКрови	r	0,78	3,95	29,70	14,90	17,20	54,70
	t- тест	13,60	0,22	0,25	0,93	0,52	0,11
ОЛКала	r	0,97	0,22	0,25	0,93	0,52	0,11
	t- тест	16,10	1,83	2,87	0,45	3,39	12,20
С(16:0)	r	0,17	5,07	0,68	0,47	0,56	0,06
	t- тест	1,96	0,50	7,84	0,57	0,81	0,74
С(16:1)	r	0,93	0,93	0,86	0,82	0,86	0,96
	t- тест	70,60	24,50	58,00	39,37	46,80	51,60
С(18:0)	r	0,43	0,50	0,26	0,33	0,11	0,10
	t- тест	1,19	1,32	3,02	1,10	8,66	1,31
С(18:1)	r	0,53	0,53	0,22	0,43	0,39	0,35
	t- тест	13,70	13,60	13,70	13,70	13,70	13,60
С(18:2)	r	0,94	0,15	0,16	0,16	0,17	0,22
	t- тест	1,09	1,11	1,13	1,31	1,39	1,03
С(18:3)	r	0,93	0,94	0,87	0,96	0,92	0,68
	t- тест	60,95	67,10	6,79	20,23	56,10	32,30
С(20:4)	r	0,71	0,59	0,84	0,83	0,78	0,72
	t- тест	19,12	49,00	22,70	61,20	14,40	22,00

Как видно из таблицы, отмечается высокая корреляционная зависимость щелочной фосфатазы при II и III, а олеиновой кислоты C(18:0), арахидоновой кислоты C(20:0) во всех вариантах корригирующей терапии.

Если при I и II вариантах корригирующей терапии корреляционная зависимость между общими липидами крови, пальмитолеиновой C(16:1), линоленовой C(18:3) выражено умеренно, то при III варианте коррекции данная зависимость выявляется наиболее отчетливо, так же отмечено, что наибольшая корреляционная зависимость при III варианте лечения выявлено по показателям кальция, общих липидов кала, олеиновой кислоты C(18:1).

Анализ корреляционных взаимоотношений показал, что если значение t- теста достоверно при I и II вариантах корригирующей терапии у 6 на 12 изучаемых параметров, то при III варианте лечения его значение наблюдалось у 8 параметров.

Таким образом, на основе полученных данных можно полагать, что липидной дисбаланс является одним из факторов, отягощающих течение рахита, что подтверждает клиническую эффективность III метода корригирующей терапии и позволяет рекомендовать его для лечения детей, больных рахитом и при сопутствующей патологии. Исходя из вышеуказанных данных, следует рекомендовать для внедрения в педиатрическую практику комплекс лечебных мероприятий, включающих корректоры некоторых показателей липидного обмена с помощью абрикосового масла и аевита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема рахита у детей остается одной из наиболее актуальных, поскольку наблюдается его широкая распространенность и значительно выраженные клинические последствия.

Рахит – группа заболеваний детского организма, связанная с недостаточным поступлением витамина D или нарушением процессов его метаболизма, приводящими к изменению различных видов обмена, в первую очередь фосфорно-кальциевого, что обуславливает поражение многих органов и систем, главным образом костного скелета.

Различают три основные клинико-патогенетические формы рахита: витамин D-дефицитный рахит, витамин D-зависимый (псевдодефицитный) рахит и гипофосфатемический рахит (витамин D-резистентный рахит).

Наиболее часто у младенцев встречается витамин D-дефицитный рахит, который является результатом несоответствия между потребностями интенсивно растущего организма ребенка и поступлением витамина D и других нутриентов (кальций и др.) с пищей или недостаточным его образованием в организме ребенка.

Следовательно, витамин D-дефицитный рахит – заболевание интенсивно растущего детского организма, обусловленное нарушением регуляции фосфорно-кальциевого обмена и минерализации костной ткани в результате дефицита витамина D.

В связи со сложностью и многогранностью патогенеза рахита, проводимое лечение не всегда достаточно эффективно в плане нормализация нарушенных обменных процессов в организме больного ребенка, что проявляется запаздыванием

восстановления функционального состояния многих органов и систем, создает неблагоприятные условия для развития многих интеркуррентных заболеваний детей [1,6,17,44,51,55,96, 140,158,282].

Все это определяет актуальность и важную практическую значимость исследований, направленных на углубленное изучение патогенеза рахита, его клинических проявлений, разработку более совершенных методов комплексной терапии путем включения неприменяемых ранее фармакологических препаратов патогенетического действия.

Как свидетельствуют данные литературы [38,43,68,79,83, 118,132] весьма важным звеном в патогенезе рахита являются нарушения фосфорно-кальциевого и липидного обмена. Однако, эти нарушения липидного обмена не всегда в полной мере устраняются общепринятым терапевтическим комплексом, что, вероятно, обуславливает недостаточную его эффективность.

Учитывая актуальность проблемы рахита у детей, а также перспективы применения новых способов диагностики и лечения на основе сочетанного изучения состояния липидного и фосфорно-кальциевого обмена, нами проведены собственные комплексные клинико-биохимические исследования у 186 детей в возрасте от 1 мес. до 1 года. Из числа обследованных - 34 ребенка, больных рахитом, 56 больных с рахитом, отягощенной пневмонией, 76 детей с рахитом, отягощенной пневмонией и гипотрофией. Наряду с изучением анамнеза, клинической картины заболевания исследован ряд биохимических параметров крови.

Для определения состояния фосфорно-кальциевого обмена и определения активности рахитического процесса у наблюдаемых больных изучено содержание неорганического

кальция, фосфора и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Кроме того, у обследованных детей в динамике различных видов комплексной терапии (общепринятой и с применением абрикосового масла и аевита) исследованы общие липиды в сыворотке крови и кала. Спектр высших жирных кислот исследовали методом газожидкостной хроматографии. Было определены значимые для оргазма ВЖК: пальмитиновая С(16:0), пальмитолеиновая С(16:1), стеариновая С(18:0), олеиновая С(18:1), линолевая С(18:2), линоленовая С(18:3) и арахидоновая С(20:4).

Учитывая эффективность растительных масел в качестве веществ, корригирующих нарушения липидного обмена, использовали растительное (абрикосовое) масло [26,27,28,246,247].

Применяемое нами абрикосовое масло богато ПНЖК, имеет приятный запах и вкус, обладает высокой биологической активностью и благотворно влияет на обменные процессы.

В комплекс лечения детей с рахитом было включено абрикосовое масло и аевит. Назначали его при отсутствии симптомов дисфункции кишечника, по каплям, постепенно увеличивая дозу в течение 12-14 дней при рахите I степени тяжести и в течении 24 дней при II степени заболевания.

Анализ динамики показателей фосфорно-кальциевого и некоторых компонентов липидного обмена в группе детей с рахитом I и II степени тяжести заболевания и на фоне сопутствующей патологии, получивших III вариант корригирующей терапии (В3) позволили установить положительное влияние данного варианта лечения как при рахите, так и при отягощенном течении заболевания по сравнению с традиционным методом лечения, которое характеризовалось тенденцией к нормализации показателей

фосфорно-кальциевого и изучаемых показателей липидного обмена.

Таким образом, данный вариант лечебной коррекции можно считать способом терапии у детей, больных рахитом. Результаты, полученные в процессе исследования, позволяют сделать заключение о высоко достоверной закономерности положительного "биохимического" эффекта лечебного применения абрикосового масла и аевита.

В целом по всей группе обследуемых детей кардинальная направленность сохраняется, что свидетельствует не только об однотипности обменных изменений, но и о патогенетическом их единстве в аспектах установленных биохимических закономерностей и в их ведущей роли в процессах возникновения и формирования рахитического процесса в целом.

Отсюда аргументировано вытекает возможность и необходимость способа коррекции некоторых показателей липидного обмена у детей, больных рахитом абрикосовым маслом в сочетании с аевитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипкин, Ю.Г. Дифференциальная антенатальная специфическая профилактика рахита у детей. / Ю.Г. Антипкин // Педиатрия. – 1985. - № 4. - С. 17-20
2. Апуховская Л.И., Омельченко Л.И., Калашников А.В. Витамин D3: физиологическая роль и медицинское применение. Журнал практического врача. 1997; 3: 35-37.
3. Апуховская Л.И., Стефанов М.В., Омельченко Л.И., Антипкин Ю.Г. Современные представления о механизме биологического действия D3 в организме. Журн. АМН Украины. 1996; 1: 15-32.
4. Архипова, Н.Н. Фосфатно-кальциевый гомеостаз у детей в критические периоды роста, его нарушения, пути коррекции: автореф. дис. ... докт. мед. наук. / Н.Н. Архипова. – Н. Новгород, 2006. - 46 с.
5. Асеева С.И. Некоторые показатели липидного обмена у детей раннего возраста, больных острой пневмонией. Автореф. дис. канд. мед. наук. - Свердловск. 1999. - 19 с.
6. Бергман Р.Е., Воган В.К. Руководство по педиатрии. Раздел: Нарушение питания. Рахит, обусловленный дефицитом витамина D. / Р.Е. Бергман, В.К. Воган. - М.: Медицина, 1991. - С. 426-435
7. Бэрнес Л.А. Рахит, обусловленный дефицитом витамина D//В кн.: Педиатрия /Под ред. Р.Е. Бермана и В.К. Вогана: Пер. с англ. – Кн.1. – М., 1991. –С. 426-438.
8. Богомаз Т. А. // Учебник «Детские болезни» / Под ред. П. Н. Гудзенко. – Киев, 1984. – 93-109.
9. Воронцов, И.М. Некоторые аспекты современного учения о рахите [Текст] / И.М. Воронцов // Педиатрическая наука практика. – 1986. - С. 27
10. Витамины и минеральные вещества: Полная энциклопедия / Сост. Т.П. Емельянова. — СПб.: Весь, 2001. — С. 368.
11. Галактионова, М.Ю. Рахит (диагностика, лечение, профилактика): учебное пособие / М.Ю. Галактионова, Н.В. Назаренко, И.Н. Чистякова. - Красноярск: типография КрасГМА, 2008. - 78 с.
12. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие / А.Н. Герасимов. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. - 480 с.
13. Громова, О.А. Роль кальция и витамина D3 у детей. / О.А. Громова // Вопросы практической педиатрии. – 2008. - № 4. - С. 51-56

14. Дедов, И.И. Эндокринология. /И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 432 с.
15. Демин, В.Ф. К вопросу о рахите (по поводу статьи Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе»). / В.Ф. Демин // Педиатрия. – 2003. - № 4. - С. 104-107
16. Демин, В.Ф. Нарушение фосфорно - кальциевого обмена у детей раннего возраста. / В.Ф. Демин // Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии: X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – 2004. - С. 75-92
17. Дерябина, Г.П. Клинико - метаболические особенности рахита и оптимизация его профилактики у недоношенных детей, перенесших перинатальную гипоксию: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.П. Дерябина. - Самара, 1999. - 22 с.
18. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы. /В.В. Долгов, И.П. Шабалова, Е.П. Гитель, Д.Е. Шилин. - Тверь: Триада, 2002. - 98 с.
19. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Кальций и витамин D: всё ли мы о них знаем? // РМЖ. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. 2011, № 12.
20. Запруднов, А.М. Детские болезни: учебник для вузов в 2 томах. / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонов. - Москва: ГЭОТАР - МЕД, 2013. - 768 с.
21. Захарова, И.Н. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему: пособие для врачей. / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Т.Э. Боровик, Ю.А. Дмитриева. - Москва. ГОУ ДПО РМАПО. 2010. - 96 с.
22. Захарова, И.Н. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей. /И.Н.Захарова, Н.А. Коровина, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. – 2010. - Т9, № 3. - С. 68-73
23. Захарова И.Н, Дмитриева Ю.А, Васильева С.В, Евсеева Е.А. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 1). //Педиатрия, 2014, том 93, № 3. – С.111 – 117.
24. И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Ю.А. Дмитриева. Современный взгляд на патогенез и профилактику рахита у детей. //Практика педиатра, - 2012, , № 1. –С.34-40.
25. Захарова, И.Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D. /И.Н.Захарова, С.В. Яблочкова, Ю.А. Дмитриева //Вопросы современной педиатрии. – 2013. - Т12, № 2. - С. 20-25
26. Захарова И.Н., Обыночная Е.Г., Скоробогатова Е.В., Малашина О.А. Влияние антиоксиданта на основе убихинона-Кудесана - на

- активность перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту при пиелонефрите у детей //Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2005. – Т. 84. – №. 4. – С. 75-78.
27. Ибатова Ш.М. Оценка эффективности применения абрикосового масла и аевита в комплексном лечении детей, больных рахитом // Ж. Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - 2015. - №4. - С.50-53.
 28. Ибатова Ш.М. Оптимизация лечения рахита у детей //Ж. Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2015. - №5. – С. 99-103.
 29. Ибатова Ш.М. Д.С. Исламова, Ш.О. Ахмедов. Использование масла тмина при лечении детей, больных рахитом // Ж. Проблемы биологии и медицины, Самарканд. - 2015. - №2 (83). - С. 50-52.
 30. Ш.М.Ибатова, Ф.Х.Маматкулова, Н.Б.Абдукадирова, Х.М.Облокулов, Ф.А.Ачилова. Эффективность применения абрикосового масла у детей с рахитом. //Научно-практический журнал «Вопросы науки и образования», Москва, 2019, №27 (76), -С.40-46.
 31. Канальцевые дисфункции. /Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. – 2009, глава 10. – М.: «ГЕОТАР-Медиа». – С.124 – 141.
 32. Киселева Н.Г., Таранушенко Т.Е., Устинова С.И., Чернышева Н.И., Лещенко И.А., Борисова Е.В., Фрейман И.Л. Оценка эффективности мероприятий, направленных на профилактику рахита. // Педиатрия, 2011, Т. 90, №5. – С. 77– 81.
 33. Казюлин, А.Н. Витамин D: монография / А.Н. Казюлин. - Москва. ГОУНТЦ АМТ. – 2007. - 106 с.
 34. Камардина, Л.В. Клинико - биохимические проявления рахита у детей и оптимизация его профилактики в зависимости от минерализации костной ткани их матерей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Камардина. - Самара,. 2003. - 25 с.
 35. Касаткина, Э.П. Йоддефицитные заболевания: клиника, генез, профилактика. / Э.П. Касаткина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. - Т.50, № 1. - С. 9-13
 36. Капранова Е. И. К вопросу о рахите //Российский педиатрический журнал. – 2003. – №. 6. – С. 39-42.
 37. Кельцев, В.А. Пропедевтика детских болезней: учебник / В.А. Кельцев. – Ростов н. Д: Феникс, 2011. - 573 с.
 38. Киселева Н.Г., Таранушенко Т.Е., Устинова С.И., Чернышева Н.И., Лещенко И.А., Борисова Е.В., Фрейман И.Л. Оценка эффективности мероприятий, направленных на профилактику рахита. // Педиатрия, 2011, Т. 90, №5. – С.77– 81.

39. Ковалев, Д.И. Регуляция обмена кальция в организме человека. / Д.И. Ковалев // Проблемы эндокринологии. – 1991. - Т.37, № 6. - С. 60-61
40. Конь И.Я., Тоболева М.А., Димитриева С.А. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 62-67.
41. Конь, И.Я. Кальций в питании детей. / И.Я. Конь // Качество жизни. Медицина. – 2004. - № 1. - С. 70-71
42. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Профилактика и лечение рахита у детей (лекция для врачей). – М., 1998. – 28 с.
43. Коровина Н.А., Захарова И.Н. К дискуссии на тему: «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе». Педиатрия 2004; 4: 108-110.
44. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебуркин А.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей: Проблемы и решения (Руководство для врачей). – М., 2005. – 70 с.
45. Коровина, Н.А. Современные подходы к профилактике и лечению рахита у детей. / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова // Лечащий врач. – 2003. - С. 30-35
46. Коровина, Н.А. Профилактика рахита у детей: [Применение кальция]. / Н.А. Коровина // Лечащий врач. – 2004. - № 1. - С. 56-58
47. Коровина, Н.А. Нарушения фосфорно - кальциевого обмена у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.В. Чебуркин. - М., 2005. - 70 с.
48. Коровина, Н.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. /Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. – 2008. - Т.87, № 4. - С. 124-130.
49. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В. Антиоксиданты при обострении хронических гастродуоденитов у детей // Врач. 2007; 9: 79-81.
50. Коровина Н.А., Ржевская О.Н., Исраилов А.Г. Патогенетическое обоснование рациональной антиоксидантной терапии при заболеваниях почек у детей // Педиатрия. 1992; 5: 82-86.
51. Кузнецов, А.И. Рахит. / А.И. Кузнецов // Росс.педиатр.журн. – 2002. - № 2. - С. 61
52. Курпотен, К. Необходима профилактика витамином Д. / К. Курпотен // Педиатрия. - 1996. - № 6. - С. 104-106

53. Ласфарг Ж. Витамин D необходим. Педиатрия. 1996; 6: 102-104.
54. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Омельченко Л.И. О современной классификации рахита у детей (в ответ на дискуссию). Педиатрия. 1991; 7: 103-105.
55. Лукьянова Е. М., Антипкин Ю. Г., Омельченко Л. И. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей. Doctor. 2002; 3: 9-15.
56. Лукьянова, Е.М. Клинико - патогенетические аспекты классификации рахита. / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Л.И. Омельченко // Педиатрия. - 1988. - № 6. - С. 87-91.
57. Максимцева, И.М. Патогенетические особенности остеопенического синдрома у детей и подростков. / И.М. Максимцева, О.М. Жорина // Российский медицинский журнал. – 1997. - № 4. - С. 29-30.
58. Майданник В.Г. Рахит. В кн.: Педиатрия: Учебник. 2-е изд. Харьков: Фолио; 2002: 6–25.
59. Майданник В.Г. Коментар до протоколу лікування та профілактики вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей. Педіатр., акуш. та гінекол. 2005; 4:61-63.
60. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Архипова Н.Н. Диагностика, профилактика и лечение рахита у детей (Методические рекомендации для врачей-педиатров). –Казань, 1997. – 13 с.
61. Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии. Л: Медгиз, 1960: 202 с.
62. Мальцев, С.В. Физиология и патология минерального обмена у детей. / С.В. Мальцев // Казан мед. журн. – 1997. - № 5. - С. 321-328.
63. Мальцев, С.В. Современные проблемы естественного вскармливания к дискуссии по статье А.Г. Лебедева «Современная схема вскармливания детей первого года жизни – противоречия и проблемы. Естественное вскармливание» [Текст] / С.В. Мальцев, Л.Н. Заболотная, Л.З. Сафина // Педиатрия. – 2002. – №1. – С.60-62.
64. Мальцев, С.В. Рахит/ В кн. «Рациональная фармакотерапия детских болезней». / С.В. Мальцев. – М.: Литтерра, 2007. – С.285-297.
65. Мальцев, С.В. Рациональное использование витамина D в профилактике рахита у детей раннего возраста. / С.В. Мальцев // Сборник материалов научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». – М., 2007. – С. 109.

66. Мальцев, С.В. К дискуссии о рахите. / С.В. Мальцев // Педиатрия. – 2008. - Т.87, № 2. - С. 120-123.
67. Мальцев, С.В. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. / С.В. Мальцев, Н.Н. Архипова, Э.М. Шакирова. – Казань: Изд-во Казань, 2012. - 120 с.
68. Маршал В., Дж В. Клиническая биохимия. / В. Маршал, В. Дж. - М.: С-Петербург, 1999. - 368 с.
69. Ежова Г.Н., Бабаев А.А. Биомедицинское исследование гомеостаза организма человека: учебно-методическое пособие. Нижний Новгород. -2010. –С.39-40.
70. Мельниченко, Г.А. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности. / Г.А. Мельниченко, С.В. Лесникова // Гинекология. – 1999. - Т.1, № 2. - С. 1-7.
71. Моисеева, Т.Ю. Минерализация костной ткани растущего организма: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Т.Ю. Моисеева. - Москва, 2004. - 24 с.
72. Насонов, Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факторы и гипотезы. / Е.Л. Насонов // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 3. - С. 42-47.
73. Неонатология: Национальное руководство. / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина.- М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. - 848 с.
74. Неудахин, Е.В. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе. /Е.В. Неудахин, А.В. Агейкин // Педиатрия. - 2003. - № 4. - С. 93-97
75. Новиков, П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. / П.В. Новиков. - Москва: «Триада – X», 1997. - 336 с.
76. Лесина Т.И., Кисляковская В.Т., Газожидкостная хроматография жирных кислот, липиды фракций крови у детей 1 года жизни. //Сборник научных трудов. Вопросы физиологии и патологии обмена веществ в детском возрасте. –Москва. 1970.
77. Одинаева, Н.Д. Содержание некоторых макро - и микроэлементов в женском молоке. / Н.Д. Одинаева, А.В. Скальный, О.А. Лукоянова //Эндокринные заболевания у детей и вопросы клинической педиатрии. Сборник научно - практических статей. М., - 1999. - № 6. - С. 82-84.
78. Ожегов, А.М. Особенности минерального обмена и костного метаболизма у новорожденных детей с пренатальной гипотрофией. /А.М. Ожегов, Д.Н. Королева, И.Н. Петрова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. - Т.4, № 3. - С. 23-27.

79. Омельченко, Л.И. Содержание кальцийрегулирующих гормонов при рахите у детей. / Л.И. Омельченко, Ю.Г. Антипкин, Л.И. Апуховская, С.П. Ивашкевич // Педиатрия. – 1986. - № 11. - С. 45-48
80. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция: пособие для врачей / под ред. Л.А. Щеплягиной. – М., 2005. – 40 с.
81. Парецкая, А.М. Витамин D . [Электронный ресурс] // Педиатрикс.ру. – 2009 – Режим доступа: [http:// www.pediatrics.ru/publ/2-2-2](http://www.pediatrics.ru/publ/2-2-2) (дата обращения 08.10.2011).
82. Педиатрия: Национальное руководство: в 2 т. / под ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.1. – 1024 с.
83. Печкуров, Д.В. Клинические аспекты метаболических нарушений у детей с гипотрофией. /Д.В. Печкуров, Ф.Н. Гильмиярова, Л.И. Захарова, Е.С. Липатова // Практическая медицина. - Казань, 2009. - № 07 (39). - С. 105-108.
84. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста. Метод. рекомендации Министерства Здравоохранения СССР. - М., 1990. – 31 с.
85. Радченко, Л.Г. Рахит у недоношенных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Радченко Л.Г. – Москва, 1993. – 23 с.
86. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ. / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа-Сфера, 2003. - 312 с.
87. Романюк, Ф.П. Рахит. /Ф. П. Романюк, В. П. Алферов, Е. А. Колмо, О. В. Чугунова. – СПб., 2002. – 61 с.
88. Руководство по практическим умениям педиатра. /Л.Ю. Барычева [и др.]; под ред. В.О. Быкова. – 3-е изд., стереотип. – Ростов н/Д: Феникс, 2010. – 574 с.
89. Рывкин, А.И. Фосфорно - кальциевый гомеостаз и остеопении у новорожденных. / А.И. Рывкин, Н.Н. Чащина //Вестник Ивановской медицинской академии. – 1996. - Т.1, № 3. - С. 45-47
90. Сайгитов, Р.Т. Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина D3 у детей. / Р.Т. Сайгитов // Вопросы современной педиатрии. 2009. - Т.8, № 5. - С. 70-79.
91. Самсыгина, Г.А. По поводу статьи Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита на современном этапе». / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. - 2003. - №4. - С. 107-108.

92. Свинарев, М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности йодного дефицита у детей (диагностика, лечение, профилактика) : автореф. дис. ... докт. мед. наук / М.Ю. Свинарев. - М., 2002. - 48 с.
93. Свириденко, Н.Ю. Правовые аспекты использования пищевых добавок и биологически активных добавок к пище для профилактики и лечения йоддефицитных заболеваний [Текст] / Н.Ю. Свириденко // Клиническая тиреология. - 2004. - Т.1, №4. - С. 47-51.
94. Семин, С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D. / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеева, Н.В. Никитина // Педиатрия. – 2012. - № 2 (92). - С. 122-131.
95. Спиричев В.Б. О витаминной обеспеченности населения СССР и о мерах по ее улучшению. Здоровье и болезнь. 1990: 198–199.
96. Смирнова, Г.Е. Роль витамина D в развитии детского организма и коррекция его дефицита. / Г.Е. Смирнова, А.В. Витебская, Н.А. Шмаков // Педиатрия. Прил. к жур. «Consilium medicum». – 2010. - № 3. - С. 7-12.
97. Спиричев, В.Б. Рахит. / В.Б. Спиричев // Росс.педиатрич.журнал. – 2002. - № 2. - С. 58
98. Спиричев, В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в онтогенезе и профилактике остеопатий у детей. /В.Б. Спиричев // Вопр. дет. Диетологии. – 2003. - № 1. - С. 40-49.
99. Спиричев, В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. / В.Б. Спиричев. - М.: КРКА, 2004. - 250 с.
100. Спиричев, В.Б. Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях. / В.Б. Спиричев // Вопр. питания. – 2010. - № 5. - С. 4-14
101. Спиричев, В.Б. О биологических эффектах витамина D. / В.Б. Спиричев // Педиатрия. - 2011. - № 6. - С. 113-119.
102. Струков, А.И. Рахит. В кн.:Патологическая анатомия. / А.И. Струков, В.В. Серов. - 3-е изд. - М.: «Медицина»,1993. - С. 438-439
103. Струков, В.И. Рахит и остеопороз: Монография. / В.И. Струков. - Пенза: Изд-во Пенз. гос. ун-та, 2004. - 172 с.
104. Струков, В.И. Актуальные проблемы остеопороза: Монография / В.И.Струков. - Пенза: Изд-во типографии ООО ПКФ «Ростра», 2009. - 342 с.

105. Струков, В.И. Гипервитаминоз D и гиперкальциемические состояния. Когда кальций опасен?: Монография. / В.И. Струков. – Пенза: ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, 2014. - 194 с.
106. Студеникин В.М., Николаев А.С. Витамин D-зависимый рахит и витамин D-резистентный рахит у детей. Вопр. практической педиатрии. 2006; 1(1): 66-68.
107. Студеникин, В.М. Витамин D - дефицитный рахит. / В.М. Студеникин // Детский доктор. – 2000. - № 4. - С. 43-46.
108. Студеникин, В.М. По поводу статьи Е. В.Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе». / В.М. Студеникин // Педиатрия. - 2003. - № 4. - С. 110-111.
109. Таточенко, В.К. К дискуссии о рахите. / В.К. Таточенко, О.В. Чумакова // Педиатрия. – 2003. - № 4. - С. 112.
110. Таточенко, В.К. Педиатру на каждый день – 2009 (справочник по диагностике и лечению). / В.К. Таточенко. - Москва: ООО «Контент - Пресс», 2009. - 272 с.
111. Титов, В.В. Методические и диагностические аспекты определения содержания кальция. / В.В. Титов // Клинич. лаб. Диагностика. – 1996. - № 2. - С. 23-26.
112. Ткачук, В.А. Гормональная регуляция транспорта Ca²⁺ в клетках крови и сосудов. / В.А. Ткачук // Рос физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 1998. - № 10. - С. 1006-1018.
113. Филатов Н.Ф. Семіотика и діагностика детских болезней. М: Типографія Э. Лисснера и Ю. Романа, 1891: 349-353.
114. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и практические вопросы): практическое руководство. / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 460 с.
115. Хотовицкий С.Ф. Педіятрика.-СПБ: Типографія Эдуарда Праца, 1847.С.590.
116. Шабалов Н.П. Детские болезни (учебник). –Санкт-Петербург, 2000. – С. 149-111.
117. Хаютина, Т.Л. Состояние кальцийрегулирующей системы при гипотиреозе. / Т.Л. Хаютина, М.И. Балаболкин, А.М. Мкртумян // Клинич. вестн. – 1997. – № 1. – С. 22-24.
118. Хейт С., Макс Дж. Нарушение обмена кальция. / под ред. С.Хейт, Дж. Макс. - М., 1985. - 336 с.
119. Храмцова, С.Н. Маркеры костного ремоделирования у детей. / С.Н. Храмцова, Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева // Рос. педиатр. журнал. – 2006. - № 4. – С. 17 – 21.

120. Худавердян, Д.Н. Система паратиреоидной гормон – кальций в функциональной активности гипоталамо – нейрогипофизарного комплекса. / Д.Н. Худавердян, А.А. Асратян. – Бюлл. экспер. биол. и мед. 1996, т. 122, №11, С. 484-486.
121. Худавердян, Д.Н. О включении кальцийрегулирующих гормонов кортизола и электролитов крови в ранние приспособительные реакции организма. / Д.Н. Худавердян, К.П. Аракелян // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2002. – № 3. – С. 381-386.
122. Царегородцева, Л. В. Современные взгляды на проблему рахита у детей. / Л. В. Царегородцева // Педиатрия. - 2007. - Т. 86, № 6. - С. 102-106.
123. Цыб, А.Ф. Определение объема щитовидной железы у детей и подростков методом ультрасонографии. / А.Ф. Цыб, В.С. Паршин, В.Ф. Горобец // Педиатрия. – 1990. – №5. – С. 51-55.
124. Цыбикжапова, М.В. Формирование костно-мышечной системы в детском и подростковом возрасте. / М.В. Цыбикжапова // Здоровье населения и среда обитания. – 2004. – № 3. – С. 12-14.
125. Чугунова, О.В. Рахит у детей. / О.В. Чугунова // Росс. семейный врач. – 2003. – №1. – Т.7. – С. 23-30.
126. Чугунова, О.В. Некоторые аспекты профилактики и лечения рахита /О.В. Чугунова, Ф.П. Романюк, В.П. Алферов // Педиатрия. – 2004. - № 6. – С.77-80.
127. Шабалов, Н.П. Рахит: дискуссионные вопросы трактовки / Н.П. Шабалов // Педиатрия. - 2003. – №4. – С.98-103.
128. Шабалов, Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: учебн. пособие / под ред. проф. Н.П. Шабалова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 528 с.
129. Шабалов, Н.П. Неонатология: учебное пособие в 2 т. / Н.П. Шабалов. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – Т. 2. - 768 с.
130. Шварц, Г.Я. Витамин D и D-гормон. / Г.Я. Шварц. – М.: Анахарсис, 2005.
131. Шварц, Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. / Г.Я. Шварц // РМЖ. – 2009. - Т.17, № 7. - С. 477-486.
132. Шилин, Д.Е. Йодная профилактика у детей первого года жизни / Д.Е. Шилин, М.И. Пыков, Т.С. Логачева // Лечащий врач. - 2001. - № 10. - С. 4-11.
133. Шилин, Д.Е. Современная стратегия преодоления дефицита кальция и витамина D у детей и подростков с позиции

- профилактики остеопении и переломов. / Д.Е. Шилин // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, №2. – С. 50-55.
134. Шилкин, В.В. Новорожденный ребенок. Основы оценки состояния здоровья и рекомендации по профилактике и коррекции его нарушений: руководство для врачей / В.В. Шилкин; под ред. Н.Л. Черной. - СПб.: СпецЛит, 2009. - 250 с.
135. Широкова, В.И. Йодная недостаточность: диагностика и коррекция. / В.И. Широкова, В.И. Голоденко, В.Ф. Демин // Педиатрия. - 2005. - № 6. - С. 68-72.
136. Щеплягина, Л.А. Эффективность профилактики и коррекции дефицита йода у детей раннего возраста. / Л.А. Щеплягина, Л.А. Долбова // Педиатрия. - 2006. - № 4. - С. 75-80.
137. Щеплягина, Л.А. Профилактика и коррекция витаминной и минеральной недостаточности у детей и матерей. / Л.А. Щеплягина, О.С. Нестеренко, Н.А. Курмачева, Т.К. Марченко // Информационное письмо. – М., 2006. – 16 с.
138. Щеплягина, Л.А. Значение уровня суточной экскреции кальция и неорганического фосфора для прогноза снижения минеральной плотности кости у детей. / Л.А. Щеплягина, С.Н. Храмцова // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, №4. – С. 28 – 31.
139. Щеплягина, Л.А. Значение питания для формирования костей скелета у детей. / Л.А. Щеплягина, О.К. Нетребенко // Педиатрия. - 2012. - Т. 91, № 1. - С. 107-112
140. Яковлева, Т.В. Государственная политика в области охраны здоровья детей: проблемы и задачи. / Т.В. Яковлева, А.А. Баранов // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т.8, № 2. – С. 6-10.
141. ADHR Consortium: Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nature Genet. 2000; 26: 345-348.
142. Ala-Houhala M., Koskinen T., Parvainen M.T. et al. 25-hydroxyvitamin D and vitamin D in human milk: effects of supplementation and season//Am. J. Clin. Nutr.- 1988.-Vol.48.-P.1057-1060.
143. Allgrove J. Is nutritional rickets returning? Arch. Dis. Child. 2004; 89: 699-701.
144. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. The prophylactic requirement and the toxicity of vitamin D. Pediatrics. 1963; 31:512–525.
145. American Academy of Pediatrics. Pediatric Nutrition Handbook. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 1998.

146. Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M. et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85:3294–3298.
147. Banajeh S.M., al-Sunbali N.N., al-Sanahani S.H. Clinical characteristics and outcome of children aged under 5 years hospitalized with severe pneumonia in Yemen. *Ann Trop Paediatr*. 1997;17(4):321-326.
148. Berndt T., Craig T.A., Bowe A.E. et al. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumorderived phosphaturic agent. *J. Clin. Invest*. 2003; 112(5): 785–794.
149. Bezerra M.C., Carvalho J.F., Prokopowitsch A.S., Pereira R.M.R. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2005; 38(2):161-170.
150. Bland R., Walker E.A., Hughes S.V. et al. Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell line: Evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. *Endocrinology*. 1999;140: 2027–2034.
151. Bolino A., Devoto M., Enia G. et al. Genetic mapping in the Xp11.2 region of a new form of Xlinked hypophosphatemic rickets. *European Journal of Human Genetics*. 1993; 1(4): 269-279.
152. Bresler D., Bruder J., Mohnike K. et al. Serum MEPE-ASARM-peptides are elevated in X-linked rickets (HYP): implications for phosphaturia and rickets. *J Endocrinol*. 2004; 183: R1–R9.
153. Brooks M.H., Bell N.H., Love L. et al. Vitamin D dependent rickets type II resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D. *N.Engl. J. Med*. 1978; 293: 996-999.
154. Cameron C et al. Neonatal vitamin A deficiency and its impact on acute respiratory infections among preschool Inuit children. *Canadian Journal of Public Health*, 2008, 99(2):102–106.
155. Cantorna M.T., Yan Zhu, Froicu M., Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(suppl):1717S–1720S.
156. Carpenter T.O. Oncogenic osteomalacia – A complex dance of factors. *N Engl J Med*. 2003; 348(17):1705-1708.
157. Carpenter T.O., Ellis B.K., Insogna K.L. et al. Fibroblast growth factor 7: An inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:1012–1020.
158. Chandan K. Sen , Savita Khanna, Sashwati Roy. Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols (англ.). - Life sciences, 2006. - Iss. 78.- No. 18.- P. 2088–98. — doi:10.1016/j.lfs.2005.12.001. — PMID 16458936.

159. Chen H et al. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Issue 1, No.: CD006090.
160. Cho H.Y., Lee B.H., Kang J.H. et al. Clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res*. 2005; 58: 329–333.
161. Cosgrove L, Dietrich A. Nutritional rickets in breast-fed infants. *J. Fam. Pract.* 1985;21(3): 205–209.
162. Dabezies E.J., Warren P.D. Fractures in very low birth weight infants with rickets. *Clin.Orthop.Relat.Res.* 1997; 335:233-239.
163. Dawodu A., Agarwal M., Hossain M. et al. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants//*J. Pediatr.* -2003. -Vol.142, N2.-P.169-173.
164. DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(suppl):1689S–1696S.
165. Dunn P.M. Francis Glisson (1597–1677) and the “discovery” of rickets. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1998; 78(2):154-155.
166. Dunn P.M. Professor Armand Trousseau (1801–67) and the treatment of rickets. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1999; 80(2):155-157.
167. Econs M.J., McEnery P.T., Lennon F., Speer M.C. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J Clin Inv* 1997; 100:2653-2657.
168. Fraser D., Salter R.B. The diagnosis and management of the various types of rickets. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1958; 5: 417-441.
169. Fraser D., Kooh S.W., Kind P. et al. Pathogenesis of hereditary vitamin D-dependent rickets: An inborn error of metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D. *N. Engl. J. Med.* 1973; 289: 817-822.
170. Gartner L.M., Greer F.R., and Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake // *Pediatrics*.- 2003.- Vol.111, N4.-P.908-910.
171. George D., Wasko C., Metry D. Atopic dermatitis and nutritional rickets: an exercise in parental counseling. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23(1):102-103.
172. Gessner B.D., Plotnik J., Muth P.T. 25-Hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J. Pediatr.* 2003; 143: 434–437.
173. Greer F.R., Reeve L.E., Chesney R.W., DeLuca H.F. Water-soluble vitamin D in human milk: a myth. *Pediatrics* 1982; 69:2380.

174. Greer F.R. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 (suppl):1759S– 1762S.
175. Greer F.R., Krebs N.F. and Committee on Nutrition Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006;117(2):578-585.
176. Hanekom W, Gildengorin G. Serum retinol, the acute phase response and the apparent misclassification of vitamin A status in the National Health and Nutrition Examination survey. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72(5): 1170-1178.
177. Hanley D.A., Davison K.S. Vitamin D insufficiency in North America. *J.Nutr.*2005;135: 332-337.
178. Hatun S., Ozkan B., Orbak Z. et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J. Nutr.* 2005; 135: 279–282.
179. Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A. et al. The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Mineral Res.* 1998; 13(3): 325-351.
180. Heird W.C. Vitamin deficiencies and excesses// *Nelson Textbook of Pediatrics/Ed.: R.E.Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson.- Saunders, 2004.-17th ed.- Vol.1.-P.177-190.*
181. Hewison M., Zehnder D., Bland R., Stewart P.M. 1 α -Hydroxylase and the action of vitaminD. *J Mol Endocrinol.* 2000; 25: 141–148.
182. Hollis B.W., Roos D.A., Draper H.H., Lambert P.W. Occurrence of vitamin D sulfate in human milk whey. *J Nutr.* 1981; 111:384–390.
183. Hollis B.W. Circulating 25-Hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: iImplications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J. Nutr.* 2005; 135: 317–322.
184. Iida K., Shinki T., Yamaguchi A. et al. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 6112-6116.
185. Imel E.A., Econs M.J. Fibroblast growth factor 23: Roles in health and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2565–2575.
186. Inoue Y., Segawa H., Kaneko I. et al. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochem. J.* 2005; 390: 325–331.
187. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Vitamin D. In: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.* Washington, DC: National Academy Press; 1997:250–287.

188. Jain A., Fedarko N.S., Collins M.T. et al. Serum levels of matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) in normal humans correlate with serum phosphorus, parathyroid hormone and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (8):4158-4161.
189. Jan de Beur S.M., Levine M.A. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(6):2467-2473.
190. Jentsch T.J. Chloride channels are different. *Nature* 2002; 415:276-277.
191. Jones A.O., Tzenova J., Frappier D. et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is not caused by mutations in the Na/Pi cotransporter NPT2 gene. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 507–514.
192. Jonsson K.B., Zahradnik R., Larsson T. et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2003;348 (17):1656-1663.
193. Julien et al. A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial of vitamin A in Mozambican children hospitalized with non-measles acute lower respiratory tract infections. *Tropical Medicine and International Health*, 1999, 4:794–800.
194. Kato S. Genetic mutation in the human 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene causes vitamin D-dependent rickets type I. *Mol Cell Endocrinol.* 1999; 156(1-2):7-12.
195. Kitanaka S., Takeyama K., Murayama A. et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1a-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D–deficiency rickets. *N Engl J Med.* 1998; 338: 653-661.
196. Kitanaka S., Takeyama K., Murayama A., Kato S. The molecular basis of vitamin D dependent rickets type I. *Endocr J.* 2001; 48(4): 427-432.
197. Koutkia P., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med.* 2001; 345: 66-67.
198. Kunz C., Niesen M., Lileenfeld-Toal H.V. et al. Vitamin D, 25-hydroxy-vitamin D and 1,25 dihydroxy-vitamin D in cows' milk, infant formulas and breast milk during different stages of lactation//*Int. J. Vitam. Nutr. Res.*-1994.-Vol.54.-P.141-148.
199. Labuda M, Fujiwara TM, Ross MV, et al. Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13-14. *J Bone Miner Res.* 1992;7:1447-1453.
200. Lakdawala DR, Widdowson EM. Vitamin D in human milk. *Lancet.* 1977;1(8004): 167– 168.

201. Lebrun J.B., Moffatt M.E., Mundy R.J. et al. Vitamin D deficiency in a Manitoba community. *Can. J. Pub. Health* 1993; 84: 394–396.
202. Liu S., Thomas A. Brown T.A., Zhou J. et al. Role of matrix extracellular
203. Phosphoglycoprotein in the pathogenesis of X-linked hypophosphatemia. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1645–1653.
204. Liu S., Wen Tang, Jianping Zhou J. et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1305–1315.
205. Lloyd S.E., Pearce S.H.S., Gb̃nther W. et al. Idiopathic low molecular weight proteinuria associated with hypercalciuric nephrocalcinosis in Japanese children is due to mutations of the renal chloride channel (CLCN5). *J. Clin. Invest.*1997; 99:967–974.
206. Malabanan, A. Redefining vitamin D insufficiency. / A. Malabanan, I.E. Veronikis, M.F. Holick. // *Lancet* – 1998. - Vol. 351. – P. 805-806.
207. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. / M. Abalovich, A. Nobuyuki, L. A. Barbour et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* - 2007. - Vol. 92. - P. 1-47.
208. Miyako, K. Vitamin D deficiency rickets caused by improper lifestyle in Japanese children. / K. Miyako, S. Kinjo, H. Kohno // *Pediatr Int.* - 2005. - Vol. 47(2). - P. 142-146.
209. Mizwicki, M T. Two key proteins of the vitamin D endocrine system come into crystal clear focus: comparison of the X-ray structures of the nuclear receptor for 1 alpha, 25(OH) 2 vitamin D3, the plasma vitamin D binding protein, and their ligands. / M.T. Mizwicki, A.W. Norman // *J Bone Miner Res.* - 2003. - Vol. 18(5). -P. 795 – 806.
210. Mizwicki, M.T. Identification of an alternative ligand-binding pocket in the nuclear vitamin D receptor and its functional importance in 1alpha, 25(OH)2-vitamin D3 signaling / M.T. Mizwicki, D. Keidel, C.M. Bula et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2004. - Vol. 101(35). - P. 12876 – 12881.
211. Moan, J. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. / J. Moan, A.C. Porojnicu, A. Dahlback, R.B. Setlow // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2008. - Vol. 105. – P. 668-673.
212. Munns, C. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. / C. Munns, M.R. Zaccarini, C.P. Rodda et al. // *Med J.* - Aust 2006. - Vol. 138 (5). – P. 268-72.

213. Malloy P.J., Pike J.W., Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocrine Reviews*. 1999; 20(2): 156–188.
214. Morris H.A. Vitamin D: A Hormone for All Seasons - How much is enough? Understanding the New Pressures. *Clin Biochem Rev*. 2004; 25: 21-32.
215. Mughal M.Z., Salama H., Greenaway T. et al. Florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation//*Brit.Med.J.*-1999.-Vol.318, N1.-P.39-40.
216. Muhe L., Lulseged S., Mason K.E., Simoes E.A. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*. 1997;349(9068):1801-1804.
217. Murer H., Hernando N., Forster I., Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption:Molecular Mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80: 1373–1409.
218. Nagubandi S., Londowski J.M., Bollman S. et al. Synthesis and biological activity of vitamin D₃ β-sulfate: role of vitamin D₃ sulfates in calcium homeostasis. *J Biol Chem*. 1981; 256: 5536–5539.
219. Nagpal, S. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. / S. Nagpal, S Na, R Rathnachalam // *Endocr Rev*. – 2005. - Vol. 26. – P. 662-687.
220. Need, A.G. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. / A.G. Need // *Clin Chim Acta*. – 2006. - Vol. 368. – P. 48-52.
221. Nemere, I. Ribozyme knockdown functionally links a 1,25(OH)₂D₃ membrane binding protein(1,25D₃-MARRS) and phosphate uptake in intestinal cells. / I. Nemere, M.C. Farach-Carson, B. Rohe et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2004. - Vol. 101(19). – P. 7392 – 7397.
222. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism / G.Weber et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed*. - 1998. – Vol. 79, № 1. – P. 70 – 72.
223. Nelson A.E., Mason R.S., Robinson B.G. et al. Diagnosis of a patient with oncogenic osteomalacia using a phosphate uptake bioassay of serum and magnetic resonance imaging. *Eur. J. Endocrinol*. 2001; 145:469-476.
224. Nelson A.E., Bligh R.C., Mirams M. et al. Fibroblast growth factor 23: A new clinical marker for oncogenic osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4088–4094.
225. Norman, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. / A.W. Norman

- // American Journal of Clinical Nutrition. - August 2008. - Vol. 88, №. 2. - P. 491S-499S.
226. Norman, A.W. Ligand structure-function relationships in the vitamin D endocrine system from the perspective of drug development (including cancer treatment) / A.W. Norman, M.T. Mizwicki, W.H. Okamura // *Recent Results Cancer Res.* - 2003. - Vol. 164. - P. 55 – 82.
 227. Norman, A.W. Update on biological actions of alpha, 25(OH)₂-vitamin D₃ (rapid effects) and 24R, 25(OH)₂-vitamin D₃. / A.W. Norman, W.H. Okamura, J.E. Bishop et al. // *Mol Cell Endocrinol.* - 2002. - Vol. 197 (1 – 2). - P. 1 –13.
 228. Norman, A.W. A specific binding protein / receptor for alpha, 25dihydroxyvitamin D(3) is present in an intestinal calveolae membrane traction. / A.W. Norman, C.J. Olivera, F.R. Barreto Silva et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2002. - Vol. 298(3). - P. 414 – 419.
 229. Norman, A.W. Overview of the third international meeting on rapid responses to steroid hormones. / A.W. Norman, M. Wehling, E. Baldi // *Steroids.* – 2004. - Vol. 69(8 –9). - P. 515.
 230. Norman, A.W. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and conformational ensemble model. / A.W. Norman, M.T. Mizwicki, D.P. Norman // *Nat Rev Drug Discov.* – 2004. - Vol. 3(1). - P. 27 – 41.
 231. Oginni L.M., Sharp C.A., Badru O.S. et al. Radiological and biochemical resolution of nutritional rickets with calcium. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 812-817.
 232. Osborn et al.-*Pediatrics.*-Mosbi Inc., 2005.-P.908.
 233. Ozkan B., Buyukavci M., Aksoy H. et al. Incidence of rickets among 0 to 3 year old children in Erzurum. *Cocuk Sagligi Hastaliklari Derg.* 2010; 42: 389–396.
 234. Park M.J., Namgung R., Kim D.H., Tsang R.C. Bone mineral content is not reduced despite low vitamin D status in breast milk-fed infants versus cow's milk based formulafed infants// *J. Pediatr.*- 1998.- Vol.132, N4.-P.641-645.
 235. Patzer L. X-chromosomal vererbte hypophosphatamische Rachitis (Posphatdiabetes) / *Monatschr Kinderheilkd* 148:564-571.
 236. Pawley N., Bishop N.J. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(suppl):1748S– 1751S.
 237. Pettifor J.M. Rickets due to maternal and infant micronutrient deficiencies.-In: *Micronutrient deficiencies in the first months of life.* Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program/Eds.:F.M. Delange, K.P. West.-2003.-Vol.52.-P.265-277.

238. Pettifor J.M. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr.* 2004;80 (suppl):1725S–1729S.
239. Prader A., Illig R., Heierli E. Eine besondere Form der primären vitamin-D-resistenten Rachitis mit Hypocalcämie und autosomal-dominantem Erbgang: Die hereditäre Pseudo-mangelrachitis. *Helv. Paediat. Acta* 1961;16: 452-468.
240. Quarles L. D. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003a; 285: E1–E9.
241. Quarles L.D. Evidence for a bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis. *J. Clin. Invest.* 2003b; 112(5): 642–646.
242. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: A historical perspective. *Pediatrics.* 2003;112: 132–135.
243. Rajakumar K., Fernstrom J.D., Janosky J.E., Greenspan S.L. Vitamin D insufficiency in preadolescent African-American children. *Clin. Pediatr.* 2005; 44: 683–692.
244. Reeve L.E., Chesney R.W., DeLuca H.F. Vitamin D of human milk: identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr.* 1982a; 36:122–126.
245. Reeve L.E., DeLuca H.F., Schnoes H.K. Synthesis and biological activity of vitamin D₃-sulfate. *J Biol Chem.* 1982b; 256: 823–836.
246. Rodriguez A et al. Effects of moderate doses of vitamin A as an adjunct to the treatment of pneumonia in underweight and normal-weight children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 82:1090–1096.
247. Roy R., El-Matary W., Gladmen G., Isherwood D. Dilated cardiomyopathy and adipic aciduria in nutritional rickets. *Pediatr Emerg Care.* 2006; 22(3):175-176.
248. Shoiria .M. Ibatova, Nurali Q. Muhamadiev, Shohruh O. Axmedov, Sayyora N..Muhamadieva. Improvement of Vitamin - D deficient rachitis treatment in children. *International Journal of Medicine & Health Research* Published October 19, 2015 1 (1-5).
249. Sh.M.Ibatova, D.T.Rabbimova, E.S.Mamutova, N.B.Abdukadirova, M.M.Kadirova. Gas-chromatographic appraisal of application of apricot oil and aevit in complex therapy of vitamin D- deficiency rickets in children. *International Scientific Journal Theoretical & Applied Science*, 24.04.2019 , Philadelphia, USA, P.333-336.
250. Swiglo, B.A. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. / B.A Swiglo, M.H. Murad, H.J. Schünemann, R Kunz, R.A. Vigersky,

- G.H. Guyatt, V.M. Montori // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. - Vol. 93. - P. 666 – 673.
251. Shaw N.J., Pal B.R. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch. Dis. Child.* 2002; 86:147-149.
 252. Schutt S.M., Schumacher M., Holterhus P.M. et al. Effect of GH replacement therapy in two male siblings with combined X-linked hypophosphatemia and partial GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 317–321.
 253. Suda T., Ueno Y., Fujii K., Shinki T. Vitamin D and bone. *J. Cell Biochem.* 2003; 88: 259–266.
 254. Takahashi, K. Human neutrophils express messenger RNA of vitamin D receptor and respond to 1,25-dihydroxevitamin D3. / K. Takahashi, Y. Nakayama, H. Horiuchi, T. Ohta, K. Komoriya, H. Ohmori, T. Kamimura // *Immunopharmacol and Immunotoxicol.* - 2002. - Vol. 24, №3. – P. 335 – 347.
 255. Tumer, L. The extra-osseous effects of vitamin D. / L. Tumer // In *Calcium and vitamin D metabolism* ed. By A. Hasanglu published by Danone Institute Turkey Association, 2010. - C. 4-11
 256. Tenenhouse H.S., Martel J., Biber J., Murer H. The effect of Pi restriction on renal Na-Pi cotransporter mRNA and immunoreactive protein in X linked hyp mice. *Am J Physiol.* 1995; 268:F1062–F1069.
 257. Tenenhouse H.S., Murer H. Disorders of renal tubular phosphate transport. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 240–247.
 258. Thomson K., Morley R., Grover S.R., Zacharin M.R. Postnatal evaluation of vitamin D and bone health in women who were vitamin D-deficient in pregnancy, and in their infants//*Med.J.Aust.*- 2004.- Vol.181, N9. -P.486–488.
 259. Tieder M., Modai D., Samuel R. Et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *New Eng J Med.* 1985; 312: 611-617.
 260. Traber, Maret G., Stevens, Jan F. Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective (англ.). — *Free Radical Biology and Medicine.* — Iss. 51. — No. 5. — P. 1000–1013. — doi:10.1016/j.freeradbiomed. 2011.05.017. — PMID 21664268.
 261. Tracher T.D., Fisher P.R., Strand M.A., Pettifor J.M. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann.Trop.Paediatr.* 2006; 26(1): 1-16.
 262. Udagawa N., Kotake S., Kamatani N. et al. The molecular mechanism of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002; 4(5):281-289.
 263. Van Leewen, J.P. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. / J.P. van Leewen, M. van Driel,

- G.J. van den Bemd, H.A. Pols // *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* – 2001. - Vol. 11 (1 – 3). - P. 199 –226.
264. Vieth, R. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. / R. Vieth, H. Bischoff-Ferrari, B.J. Boucher et al. // *Am J Clin Nutr.* - 2007. - Vol. 85. P. 649-50.
265. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement/ Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia//*Med. J. Aust.*- 2005.-Vol.182, N6.- P.281-285.
266. Wada, T. RANKLRANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. / T. Wada, T. Nakashima, N. Hiroshi, J.M. Penninger // *Trends Mol Med.* - 2006 Jan. - Vol. 12 (1). – P. 17 – 25.
267. Ward L.M. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers//*CMAJ.*-2005.-Vol.172, N6.-P.-769-770.
268. Webb, A.R. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. [Text] / A.R. Webb, O. Engelson // *Photochem Photobiol.* – 2007. - Vol. 82(6). – P. 1697 – 1703.
269. Weisberg P., Scanlon K.S., Li R., Cogswell M.E. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(suppl):1697S–1705S.
270. Weisman Y., Bawnik J.C., Eisenberg Z., Spierer Z. Vitamin D metabolites in human milk// *J.Pediatr.*-1982.-Vol.100, N5. - P.745-748.
271. Wekking, E.M. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. / E.M. Wekking, B.C. Appelhof, E. Fliers et al. // *European journal of endocrinology II Eur. Federat. Endocr. Societ.* - 2005. - Vol. 153, № 6. - P. 747 – 753.
272. Wilson, M. Rickets. / M.Wilson // *Radiol Technol.* – 2005. - Vol. 76(3). - P. 241 – 243.
273. Winters R.W., Graham J.B., Williams T.F. et al. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 1958; 37: 97-142.
274. Yamashita T., Konishi M., Miyake A. et al. Fibroblast growth factor (FGF)-23 inhibits renal phosphate reabsorption by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem.* 2002; 277(31): 28265-28270.
275. Wu T et al. Vitamin A for non-measles pneumonia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, Issue 3, No.: CD003700.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАХИТЕ. СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИ РАХИТЕ У ДЕТЕЙ	6
1.1. Общие представления о рахите у детей	6
1.2. Состояние липидного обмена при рахите у детей	48
1.3. Антиоксиданты и растительные масла в лечении рахита у детей	54
ГЛАВА II. ВИТАМИН D-ЗАВИСИМЫЙ РАХИТ	64
ГЛАВА III. ВИТАМИН D-РЕЗИСТЕНТНЫЙ (ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ) РАХИТ	73
ГЛАВА IV. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ	96
4.1. Методы исследования	96
4.2. Клиническая характеристика обследованных больных	100
ГЛАВА V. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РАХИТОМ ПОЛУЧАЮЩИХ ТРАДИЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ	111
ГЛАВА VI. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АБРИКОСОВОГО МАСЛА И АЕВИТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РАХИТОМ	127
6.1. Клинико - биохимическая характеристика эффективности применения абрикосового масла у детей при рахите	127
6.2. Клинико - биохимическая характеристика эффективности применения аевита у детей, больных рахитом	137
6.3. Влияние сочетанного применения абрикосового масла и аевита на показатели липидного и фосфорно-кальциевого обмена при рахите у детей	146
6.4. Оценка эффективности различных методов корригирующей терапии при рахите	156
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	162
ЛИТЕРАТУРА	166

Ибатова Ш.М., Мухамадиев Н.К.

РАХИТ У ДЕТЕЙ

монография

Редактор	Б. Эгамбердиев
Корректор	Н. Мухтарова
Технический редактор	Н. Исроилов

Формат 84/60 1/16. Гарнитура Times.

Бумага офисная, формат А3.

Условно-печатных листов 11,75

Изд. печатных листов 10,0

Заказ № 319. Тираж 50 экз.

ISBN 978-9943-6426-4-5

*Отпечатано в редакционно-издательском отделе СамГУ.
г. Самарканд, Университетский б-р., 15*

