

Н.А. РАСУЛОВА, Р.Х. ШАРИПОВ,  
А.С. РАСУЛОВ

**НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА  
ДИАГНОСТИКУ И  
СОВРЕМЕННЫЕ  
МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ  
ГИПОВИТАМИНОЗА Д**

*Монография*

*Монография*

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**



**Н.А.РАСУЛОВА, Р.Х.ШАРИПОВ, А.С.РАСУЛОВ**

**НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И  
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ  
ГИПОВИТАМИНОЗА Д**

*Монография*

Монография утверждена на Ученом совете Самаркандского  
государственного медицинского института «25» Ноября 2020 г.,  
протокол № 4



**Sam DTI**  
**axborot-resurs markazi**

**ИЗДАТЕЛЬСТВО «HILOL MEDIA»  
ТАШКЕНТ – 2021**

УДК 616.71-007.151

ББК 57.33

Р 24

Расулова, Н.А., Шарипов, Р.Х., Расулов А.С.

Новый взгляд на диагностику и современные методы коррекции гиповитаминоза Д [Текст]: монография / Н.А.Расулова, Р.Х.Шарипов, А.С.Расулов Ташкент: "HILOL MEDIA" МЧЖ, 2021-100 с.

В монографии освещается одна из часто встречающихся проблем в детском возрасте, это рахит. Рахит является одним из самых распространенных заболеваний у детей раннего возраста. В монографии рассмотрены такие моменты как патогенез, классификация, клиника и диагностика рахита. Освещены доказательные факты и положения о рахите, а также собственный взгляд, основанный на результатах современных методов исследования. Особое внимание уделено современным методам исследования рахита на сегодняшний день. В предлагаемой монографии проведены итоги многолетнего наблюдения за детьми с признаками рахита. Проведенный анализ обоснованно предлагает диагностический алгоритм обследования и лечения рахита у детей раннего возраста и профилактика последствий рахита.

Монография предназначена для студентов медицинских высших учебных заведений, магистров, клинических ординаторов, курсантов ФПДО и педиатров.

#### *Авторы:*

**Расулова Надира Алишеровна** - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Факультета Последипломного Образования Самаркандского Государственного медицинского института

**Шарипов Рустам Хантович** - доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Факультета Последипломного Образования Самаркандского Государственного медицинского института

**Расулов Алишер Собирович** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Факультета Последипломного Образования Самаркандского Государственного медицинского института

#### *Рецензенты:*

**Шамиев Фазлитдин Сайфитдинович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ТашИУВ

**Расулов Садулло Курбанович** – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного факультета СамГосМИ

ISBN 978-9943-6995-1-9

© Н.А.РАСУЛОВА, 2021 г.

© HILOL MEDIA, 2021 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава I. Частота и этиологические факторы, способствующие развитию рахита у детей раннего возраста .....	7
Патогенетические аспекты формирования рахита у детей раннего возраста .....	13
Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста .....	18
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	23
Характеристика обследованных детей .....	23
Методы исследования.....	26
Биохимические методы. ....	26
Методы статистической обработки результатов исследования и анализа данных. ....	27
Глава III. Сравнительная характеристика факторов РИСКА развития рахита У ДЕТЕЙ и связь с уровнем 25(ОН)D3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ.....	29
Оценка факторов риска развития витамин D дефицитных состояний у детей .....	29
Характеристика детей с признаками рахита и с последствиями перинатальных поражений нервной системы .....	34
Сравнительная характеристика уровня 25(ОН)D3 и биохимических показателей у обследованных детей .....	39
Значимость факторов риска в зависимости от уровня 25(ОН)D3 в сыворотке крови.....	44
ГЛАВА IV. ОБОСНОВАНИЕ ТРАДИЦИОННОЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАХИТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЗНАЧИМОСТИ ПРОВОДИМЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.....	49
Особенности изменений уровня 25 (ОН)D3 в сыворотке крови детей при проведении традиционной профилактики рахита .....	49
Влияние модифицированной профилактики рахита на уровень... 25(ОН)D3 в сыворотке крови у детей .....	51
Лечение рахита у детей в зависимости от степени его тяжести и уровня 25(ОН)D3 в сыворотке крови .....	54
Оценка эффективности традиционной профилактики рахита у детей .....	57
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	61
ЛИТЕРАТУРА .....	77

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

---

25(ОН)D <sub>3</sub>	25-гидроксиолекальциферол (кальцитриол)
ВУИ	внутриутробная инфекция
ВЧК	внутрижелудочковый комплекс
ВЧРТ	внутричерепная родовая травма
ДЦП	детский церебральный паралич
ЖДА	железодефицитная анемия
ЖСП	железосодержащие препараты
НМК	нарушение мозгового кровообращения
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ПППНС	ствия перинатальных поражений нервной системы
Р	фосфор
Са	кальций
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХВУГП	хроническая внутриутробная гипоксия плода
ЦНС	центральная нервная система
ЭхоЭГ	эхоэнцефалография

---

## ВВЕДЕНИЕ

*Несмотря на то, что рахит известен с глубокой древности, эта проблема остается актуальной и в настоящее время. Основными этиологическими факторами развития рахита является недостаточное поступление с пищевыми продуктами или образование в коже витамина D у растущих детей. Этой проблемой занимаются уже десятки лет, однако частота рахита не имеет тенденции к снижению в развивающихся и развитых странах. Несмотря на обилие солнца в нашей стране, рахит широко распространен. В с учетом нынешних ситуаций, экологических и этнических Узбекистане рахит встречается у 27% детей 1-го года жизни. Это диктует необходимость разработки и совершенствования методов его профилактики особенностей.*

*В связи с этим, актуальной является оценка факторов риска развития рахита у детей раннего возраста и разработка модифицированной профилактики рахита в условиях первичного звена здравоохранения, что приведет к значительному уменьшению гипокальциемических судорог.*

*Согласно данным литературы, первичный витамин D-дефицитный рахит имеет ряд причинных и предрасполагающих факторов. К ним относятся дефицит солнечного облучения и пребывания на свежем воздухе; получение неадаптированных для грудных детей смесей, несвоевременное введение прикорма;*

*Новый взгляд на диагностику и современные методы коррекции гиповитаминоза D однообразное вегетарианское питание. С другой стороны, перинатальные факторы также играют существенную роль: недоношенность, внутриутробная задержка развития плода, плацентарная недостаточность и др., что зачастую приводит к формированию недостаточности витамина D.*

*В условиях Узбекистана важная роль в формировании рахита принадлежит отсутствию должного внимания детям со стороны родителей, особенно на селе, низкий уровень здоровья матерей, особенности воспитания грудных детей. Поэтому согласно данным литературы, в республике отмечается высокая частота сочетания рахита с предрасположенностью к развитию гипервозбудимости, вследствие наличия дисбаланса обмена кальция и фосфора в организме детей. Это особенно важно у грудных детей, так как низкий уровень данного метаболита является предрасполагающим фактором развития спазмофилии, гипервозбудимости центральной и периферической нервной системы, атонии мышц, что ухудшает качество жизни младенцев.*



## **ГЛАВА I. Частота и этиологические факторы, способствующие развитию рахита у детей раннего возраста**

Рахит стар как мир, изучена его клиника, патогенез и терапия. Кажется, все достаточно ясно и думать уже не о чем. Но оказывается, что в этой проблеме есть еще много неясного. Впервые в научной литературе рахит упоминается в трудах Сорана Эфесского (98-138 г. н.э.), который отметил при этом заболевании деформацию нижних конечностей и позвоночника у детей. Подробное клиническое описание рахита представил в 1650 г. английский анатом и ортопед Глиссон, в связи с чем, заболевание получило название «английской болезни», «болезни трущоб. Значительный вклад в изучении рахита внесли отечественные ученые педиатры: Филатов Н.Ф., Кисель А.А., Сперанский Г.Н., Тур А.Ф., Лукьянова Е.М. и другие. В 1922 году Mc.Collum впервые открыл и получил витамин D, после чего появилась возможность изучения его специфического действия на кости, мышцы, кишечник и почечные канальцы. Терминологическое различие определения рахита, некоторые различия в подходах к проведению лечения и профилактики заболевания зачастую являются причиной отсутствия преемственности ведения этих больных.

Несмотря на то, что рахит известен с глубокой древности, эта проблема остается актуальной и в настоящее время. В первой половине 20 века с открытием витамина D и его роли, стали понятными методы профилактики, и рахит был ликвидирован в ряде стран.

Обращает на себя внимание высокая распространенность у детей раннего возраста. Рахит встречается во всех странах, но особенно часто у тех северных народов, которые живут в условиях недостатка солнечного света. Дети, родившиеся осенью и зимой, болеют рахитом чаще и тяжелее. Если говорить о распространенности рахита, то у 100% детей на первом году жизни можно диагностировать легкий рахит и у 25-55% – рахит средней



тяжести. Рахит выявляется у 50-70% детей первого года жизни в России, что частота рахита выше, чем дефицит витамина D.

Данные литературы 90-х годов по Турции, где указывалось, что введение специфической профилактики витамином D позволило снизить частоту рахита у детей 3-6 месячного возраста с 24% до 4%. В последние годы отмечается рост заболеваемости рахитом в США, Японии, странах Европы. В Болгарии, где в течение года много солнечных дней, распространенность рахита среди детей до года составляет около 20%.

По данным Госкомстата РФ, за период 1992-1998 гг. заболеваемость рахитом II-III степени увеличилась на 23,2%. В настоящее время заболеваемость рахитом среди младенцев города Москвы, по данным отчетов участковых врачей-педиатров, не превышает 30%. Однако этот показатель занижен, по меньшей мере, в два раза, так как диагноз рахита регистрируется в случае среднетяжелых форм, а легкие его формы статистически не учитываются. Рахит в форме остаточных явлений и незаконченного рахитического процесса был выявлен у детей дошкольного возраста (6-7 лет).

Опыт стран, где достаточно солнечных дней в году, свидетельствует о необходимости проведения круглогодичной профилактики рахита путем дачи витамина D на первом и втором годах жизни ребенка, когда наиболее активно идет набор «костной ткани». Клиницисты Самарканда установили распространенность рахита у 30% младенцев.

В последнее время предполагается, что дефицит витамина D может привести в последующем к развитию онкозаболеваний, некоторых видов рака, неврологических расстройств, сахарному диабету 2 типа, гипертензивной болезни и снижению иммунитета. В Узбекистане, с обилием солнечных лучей, все еще часто ставят диагноз рахит, которые считают причиной более тяжелого течения респираторных и диарейных заболеваний у детей.

За последнее десятилетие заболеваемость детей рахитом уменьшилась, изменился характер его течения, преобладают легкие

его формы. Тем не менее, даже при легких формах рахита снижается устойчивость организма к инфекциям, особенно к острым респираторным заболеваниям. На фоне рахита пневмония принимает затяжное или рецидивирующее течение. У детей с проявлениями рахита наблюдается отставание в физическом и нервно-психическом развитии.

При рахите отмечаются изменения со стороны нейровегетативной, костной и мышечной систем. Кроме того, страдают сердечно-сосудистая и дыхательная система. Сочетание деформаций грудной клетки и мышечной гипотонии в разгар заболевания способствует нарушению легочной вентиляции, увеличению частоты респираторной заболеваемости, развитию бронхообструктивного синдрома, часто имеющего затяжное течение.

Таким образом, рахит в последние годы вновь имеет тенденцию к росту, встречается как в развитых, так и в развивающихся странах и усугубляет течение респираторных и диарейных инфекций. Это связано с пониженной общей иммунологической реактивности организма ухудшает течение и исход ряда заболеваний, что приводит к повышению детской заболеваемости и смертности. Поэтому, каждый врач, занимающийся педиатрической практикой, должен знать рахит и проводить своевременную рациональную профилактику.

М.С. Маслов (1961) совершенно справедливо указывает, что «для правильного понимания этиологии и патогенеза рахита надо четко различать факторы, к нему предрасполагающие и непосредственно его вызывающие». О важной роли алиментарных факторов в этиопатогенезе рахита свидетельствует большинство обзорных публикаций по данной проблеме. Сегодня наиболее часто к дефициту витамина D и, соответственно, развитию рахита приводят такие причины, как неадекватное возрасту несбалансированное питание с дефицитом нутриентов, синдром мальабсорбции, прием препаратов, являющихся антагонистами витамина D, раннее смешанное и искусственное вскармливание

(при грудном вскармливании соли кальция усваиваются на 70%, фосфора на 50%, при кормлении коровьим молоком кальций усваивается только на 30%. Фосфор на 20%).

Одним из факторов, предрасполагающих к развитию рахита, является недоношенность, так как у них ниже содержание в организме витамина Д, кальция и фосфора, а потребность в них значительно больше, чем у доношенных в связи с более интенсивным ростом. Так, суточная потребность в Са у детей грудного возраста составляет 50-55 мг/кг, у доношенных новорожденных – 0,75 мг/кг, у недоношенных – от 100 до 225 мг/кг, а суточная потребность в фосфоре у доношенных новорожденных около 40 мг/кг, у недоношенных – до 100 – 150 мг/кг. Недостаточная двигательная активность ребенка (тугое пеленание, отсутствие массажа и гимнастики), обуславливающая ухудшение кровоснабжения костей, уменьшение потенциала электрического поля также предрасполагают к развитию рахита.

Кроме того, изучение анамнеза позволило прийти к заключению, что при современном течении рахита неблагоприятными факторами в его развитии на первом году жизни являются: отсутствие элементов физического воспитания в семье, недостаточное пребывание ребенка на свежем воздухе, различные интеркуррентные заболевания, масса тела при рождении менее 2500 г или выше 3500г, высокие или низкие темпы массо-ростовых прибавок. Вместе с тем, на возникновение и течение рахита большое влияние оказывают социально-гигиенические факторы, такие как жилищно-бытовые условия, профессия матери и др.

В условиях Узбекистана этот вопрос до сих пор остается мало изученным, однако характерные для него климато-географические и этнические особенности могут оказать определенное влияние на частоту возникновения и течение рахита у детей первого года жизни. Наибольшая распространенность рахита отмечалась среди недоношенных детей (77,4%) и с весом до 3000г (71,4%), а также находящихся на смешанном (64,9%) и искусственном вскармливании (70,8%). Изучение социально-гигиенических

условий жизни позволило выявить, что рахит чаще встречается в семьях с наименее благоприятными жилищными условиями (68,4%), у родителей учащихся (81,8%), с неполным средним образованием (62,6%), с низким бюджетом семьи (60,4%).

В последние годы возросла роль перинатальных факторов риска развития рахита. Тщательный анализ факторов риска развития рахита у грудных детей, проведенные авторами показал, что среди обследованных детей с легкой и среднетяжелой формой рахита 27% родились от 3–5-й беременности. Стремительные, со стимуляцией или оперативные роды отмечены у 73% матерей. У 63% женщин наблюдалось сочетание патологического течения беременности и родов. К моменту родов 8% матерей имели возраст 17–18 лет. Рахит диагностировался у 10% детей, родившихся недоношенными, на сроке гестации 32–34 недели со средней массой 2323 г (минимальная – 1880 г, максимальная – 3110 г). К моменту исследования на грудном вскармливании находились лишь 7,9% детей, а 23,8% детей, находившихся на искусственном вскармливании и имеющих клинические признаки рахита, получали разведенное и неразведенное коровье молоко, кефир, неадаптированные молочные смеси. Среди доношенных больных избыток массы (в среднем на 13,4%) имели 46% детей, дефицит массы (в среднем на 12,6%) — 6,9% пациентов. Необходимо отметить, что у всех детей с рахитом и гипотрофией определялись признаки перинатальной энцефалопатии. Среди детей с рахитом 79,3% страдали повторными бронхолегочными заболеваниями, 27% — инфекциями мочевой системы, 15,9% — атопическим дерматитом, 7,9% — железодефицитной анемией, 6,3% — гипотрофией. Судорожный синдром определялся у 6,3% обследованных детей.

При своевременном течении рахита наиболее частыми причинами его развития на первом году жизни являются отсутствие элементов физического воспитания в семье (81,2%), недостаточное пребывание на свежем воздухе (72,2%), различные интеркуррентные заболевания (70,1%), экстрагенитальная (24,5%) и

акушерская патология у матери, масса тела при рождении менее 2500 г или выше 3500 г (44,3%), высокие (53,9%) или низкие (36,2%) темпы массово-ростовых прибавок, календарная дата рождения, неправильно организованное, раннее смешанное или искусственное вскармливание (60,1%). Естественные факторы защиты использовались лишь у 18,8% детей, 81,2% – не получали массажа и гимнастики, 68,7% – специфической профилактики, 72,2% – были на свежем воздухе не менее 3 часов. Следовательно, необходимо усилить ответственность родителей за здоровье своих детей, а также разработать принципиально новые подходы к пропаганде здорового образа жизни.

При суточной потребности в витамине D 400-500 МЕ ребенок из 1 л женского молока получает 40-70 МЕ витамина, а из 1 л коровьего молока – 5-40 МЕ. Высокие уровни фосфатов в коровьем молоке из-за широкого использования фосфатных удобрений обуславливают нарушение кальция в кишечнике и угнетение образования паратгормона.

В литературе имеются сведения о более частых случаях гипокальциемии и нарушения минерализации костной ткани среди детей, родившихся у женщины с экстрагенитальной патологией и осложненным течением беременности. Установлено, что у детей, матери которых в последние месяцы беременности перенесли обострения ревматизма, хронических воспалительных заболеваний почек, печени или поздние токсикозы, а также у здоровых беременных при наличии неспецифических симптомов кальциевой недостаточности и D-витаминного и фосфорно-кальциевого обмена риск развития рахита довольно высок.

Особую проблему представляют дети с аллергическими заболеваниями, когда часто назначается строжайшая элиминационная диета с обеднением рациона не только по витамину D, но и по кальцию. Вместе с тем следует отметить, что судорожный синдром (метаболические судороги, обусловленные гипокальциемией) встречаются не только на первом – втором году



жизни ребенка и может быть показанием для оценки функционального состояния околощитовидных желез.

Таким образом, на сегодняшний день частота рахита все еще остается высокой, несмотря на переход на грудное вскармливание. Этиологические факторы, приводящие к его формированию довольно разноплановые и разнообразные и четкого этиологического фактора выделить довольно сложно. Для каждого климато-географического региона они своеобразные, что диктует необходимость более тщательного исследования их с учетом особенностей нашего региона.

### **Патогенетические аспекты формирования рахита у детей раннего возраста**

Рахит – это заболевание обмена веществ детей раннего возраста. Обмен в этом возрасте протекает крайне напряженно, а организм ребенка в связи с возрастной незрелостью оказывается функционально несовершенным. В развитии рахита принимает участие ряд органов – печень, селезенка, надпочечники, тимус. Функция этих органов взаимосвязаны. Начинается рахит видимо, с дисфункции печени, в котором нарушается обмен холестерина, являющегося источником образования метаболически активной формы витамина D. На первом этапе развития патологического процесса ведущая роль принадлежит D-гиповитаминозом. Уровень витамина D снижается, активность щелочной фосфатазы в крови повышается. В дальнейшем в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы. В частности, развивается функциональная недостаточность надпочечников, выявляются нарушения обмена витаминов, ферментов, микроэлементов. Нарушение минералокортикоидной функции надпочечников проявляется и недостаточностью фосфора, развивающейся вследствие нарушения реабсорбции и усиления его выведения с мочой. Гипофосфатемия как один из важных патогенетических механизмов рахита, не сопровождается снижением уровня кальция. В результате этого нарушается взаимоотношение между Ca и P,

изменяется их нормальная константа, являющаяся условием усвоения Са костями.

На этапе размягчения и деформации костной ткани обнаруживается недостаточность тимуса. Функциональная недостаточность тимуса вызывает изменения в селезенке и происходит максимальное увеличение размеров селезенки. Спленомегалия считается основным критерием тяжести рахита, на этом основано выделение 3 степеней тяжести рахита. Можно сказать, что рахит представляет собой гепатосупрарено-тимолиенальный синдром.

Обращает на себя внимание то, что при нарушенном усвоении костями кальция избыток его выводится из организма кишечником, но гипокальциемия не наступит. Надо полагать, что паразитовидные железы, в основном регулирующие фосфорно-кальциевый обмен, при этом не принимают участия, эту функцию на себя берет тимус. Видимо, надо согласиться с тем, что рахит является заболеванием, в котором еще не все предельно ясно.

Вопросам патогенеза витамин D-дефицитного рахита посвящено немало исследований, но они не дают полного представления о всех механизмах нарушения фосфорно-кальциевого обмена, которые во многом определяют клиническую картину заболевания. Уточнение основных звеньев патогенеза рахитического процесса даст возможность проведения направленной коррекции этого патологического состояния, что будет способствовать снижению частоты рахита у детей 1-го года жизни.

Наиболее существенными звеньями патогенеза рахита является: нарушение образования холекальциферола в коже, образование активных метаболитов витамина D в печени, почках, а также недостаточное поступление витамина D с пищей. Как было отмечено ранее, ведущим звеном в патогенезе рахита являются дефицит витамина D и как следствие нарушения фосфорно-кальциевого обменов. Основными представителями витаминов группы D (кальциферолов) являются витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол)



и витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол). Основное количество (90%) витамина D<sub>3</sub> синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерина под воздействием УФ-лучей с длиной волны 280-310 нм. Всосавшийся из кишечника витамин D<sub>2</sub> и образовавшийся в коже витамин D<sub>3</sub>, связываясь с глобулином, переносятся в печень, где под воздействием 25-гидролазы превращаются в 25-(ОН)D или кальцидиол, являющийся основной формой витамина D, циркулирующую в крови. Затем происходит повторное гидроксилирование в почках, куда 25-гидроксикальциферол переносится с помощью витамин D-связывающего белка – транскальциферина. На уровне митохондрий почек образуется наиболее активный метаболит – 1,25-дигидроксикальциферол (или кальцитриол), а также 24,25-дигидроксикальциферол. Образование главного метаболита – кальцитриола – происходит при участии почечного фермента – альфа-гидроксилазы. Депо для витамина D служит печень, мышцы, жировая ткань. Выделение продуктов распада из организма происходит с желчью и мочой.

При дефиците витамина D снижен синтез металлотионенов, в частности, кальций связывающего белка, который обеспечивает транспорт кальция через кишечную стенку, что приводит к снижению уровня кальция в крови. Гипокальциемия стимулирует деятельность паращитовидных желез, в результате чего повышается продукция паратгормона, основная функция которого заключается в поддержание постоянного уровня кальция в крови. Органами-мишенями этого гормона являются почки и костная ткань. Так, в почках он усиливает реабсорбцию кальция, а в костях он стимулирует остеокласты и усиленное вымывание неорганического кальция из костей. Повышенная секреция паратгормона снижает реабсорбцию фосфора в почечных канальцах, что приводит к усиленному выведению фосфатов с мочой. Развивается гипофосфатемия, снижается щелочной резерв в крови и возникает ацидоз. В этих условиях фосфорно-кальциевые соли не откладываются в остеонной ткани. В результате вымывание солей кальция из костей в процессе обызвествления,

кости становятся мягкими и легко деформируются. Одновременно в зонах роста происходит разрастание неполноценной остеондной ткани. Ацидоз приводит к нарушению функций ЦНС и внутренних органов. Снижается иммунологическая защита организма.

Представленные данные об обмене и механизме действия витамина D позволяют сформулировать вывод, имеющий немаловажное значение для правильного понимания этиологии и патогенеза рахита. Сущность этого вывода такова: как образование активных форм витамина D, так и осуществление их функций по поддержанию гомеостаза кальция зависят работы большого числа ферментных, транспортных и структурных белковых систем, в функционировании которых активные формы витамина D выполняют роль важных, но далеко не единственных компонентов.

Предполагают, что метаболиты, боковая цепь которых соответствует витамину D<sub>3</sub>, действуют, в основном, на процесс всасывания и транспорта ионов кальция в кишечнике, а соединения витамина D<sub>2</sub> преимущественно влияют на обмен кальция в костной ткани. Функция метаболита 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, способствующая формированию и минерализации костной ткани, осуществляется путем активации через соответствующие рецепторы остеобластов и щелочной фосфатазы. Наиболее выраженным гомеостатическим эффектом 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> является активизация транспорта кальция в кровь и межклеточную жидкость из желудочно-кишечного тракта путем индукции синтеза энтероцитом кальций-связывающего протеина.

Другим гормоном, участвующим в поддержании кальций-фосфатного гомеостаза, является гормон щитовидной железы кальцитонин, механизм действия которого связан со снижением активности и количества остеокластов и активизацией остеобластов. Он усиливает отложение кальция в костную ткань, ликвидируя все виды остеопороза.

Таким образом, в изучении патогенеза рахита накопилось много новых фактов, которые расширили наши познания о

сущности рахитического процесса. Однако многое еще остается неясным и требует дальнейших исследований.

Нарушения кальций-фосфатного обмена проявляются различными заболеваниями и клиническими синдромами. В частности, спазмофилия – склонность к спазмам или судорогам – имеет прямое отношение к рахиту: оба эти состояния связаны с нарушением обмена основного минерала – кальция. Спазмофилия (ее еще называют тетанией) проявляется повышенной возбудимостью мышц, которым не хватает кальция. Она часто приводит к развитию упорных судорог, особенно у младенцев, впервые полгода жизни с большим весом, получающих «рахитогенную диету». Связь спазмофилии с рахитом отмечена давно, но доказана лишь в 70-х годах, когда был обнаружен низкий уровень 25-гидроксихолескальциферола в крови у всех обследованных детей со спазмофилией.

Относительно редко встречаются D-зависимый и D-резистентный рахит у детей старше 1-2 лет. Фосфат-диабет (витамин D-резистентный рахит; гипофосфатемия, сцепленная с X-хромосомой) – это аутосомно-рецессивное заболевание, обуславливающееся нарушением усвоения витамина D из-за дефекта гена, отвечающего за рецепторы к витаминам D. Первые признаки заболевания обычно проявляются на 2 года жизни и носят прогрессирующий характер. Возможны ранняя (в конце 1 года жизни) и поздняя манифестация (4-10 лет) болезни. Патогенетический механизм заключается в нарушении реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, превращении неактивного метаболита витамина D в активный (кальцитриол).

Витамин D-зависимый рахит (псевдовитамин D-дефицитный рахит) – данное заболевание проявляется в возрасте 3-6 месяцев у детей, получавших витамин D в целях предупреждения рахита. Он проявляется низкими значениями кальция и фосфатов, на фоне сохранения нормативных значений активности щелочной фосфатазы. Это связано с генетической резистентностью

рецепторов органов-мишеней к кальцитриолу. Данная форма заболевания часто встречается у лиц, состоящих в браке 2 степени родства.

Таким образом, основные биохимические механизмы регуляции кальций-фосфатного обмена достаточно хорошо изучены. Ведущая роль в регуляции принадлежит паратгормону и кальцитонину, а также активной форме витамина D. Эти механизмы работают взаимосвязано и поэтому недостаточная выработка одного из них к формированию патологических состояний. Учитывая, что в регуляции фосфорно-кальциевого обмена важную роль играет активная форма витамина D, то критерием диагностики и лечения рахита и спазмофилий является определение содержания именно данного метаболита.

### **Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста**

Известно, что одним из основных проявлений рахита является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Это является следствием изменения скорости всасывания, утилизации и элиминации этих минералов. Определение содержания кальция и фосфора в крови используется многими исследователями в качестве диагностики рахита и для контроля эффективности терапии данного заболевания. Конечно, этот метод обходится намного дешевле, но для диагностики рахита необходимо использовать более точный показатель – определить активные метаболиты витамина D в крови.

Следует сказать, что ориентиром для определения дозы витамина D для профилактики и лечения рахита в развитых странах является определение уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  – печеночного метаболита. Отечественные и зарубежные авторы приводят маргинальные уровни этой фракции в сыворотке крови: 20-40 нг/мл (30,31); 10-30 нг/мл (32); 36,2 нг/л (Агейкин). Нормативные значения  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и в меньшей степени  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  подвержены колебаниям в зависимости от расы, возраста, сезона и диеты. Кроме

того, они зависят от особенностей методик, с помощью которых их определяют.

Профилактику и лечение рахита в России проводят согласно Методическим рекомендациям МЗ СССР от 1990 г. Доношенным детям с 3-4 недельного возраста назначают профилактическую дозу витамина D 400 – 500 МЕ в сутки. Детям с недоношенностью 1-й степени с 10-14 дня жизни назначают от 400 до 1000 МЕ витамина D ежедневно в течение 2 лет, исключая летние месяцы. Недоношенным новорожденным 2-3-й степени – в течение всего 1 года жизни витамин D дают ежедневно в дозе 1000 – 2000 МЕ, а на 2 году – 500 – 1000 МЕ, исключая летние месяцы.

Суточная доза, необходимая для профилактики рахита в России, должна быть около 1000 МЕ, курсовая доза – 400.000 МЕ. При лечении рахита идеальная суточная доза составляет 20.000 – 40.000 МЕ, курсовая при рахите 1-й степени – около 600.000 МЕ, при рахите 2-й степени – 800.000 МЕ, при рахите 3-й степени – 1.000.000 МЕ. И здесь мы видим противоречия в профилактических дозах, так как суточную лечебную дозу при лечении рахита 2000 – 5000 МЕ в течение 30-45 дней после достижения терапевтического эффекта заменяют на профилактическую (400-500 МЕ) в течение 2 лет.

В начальном периоде рахита 1-й степени достаточно увеличить профилактическую дозу витамина D в 1,5 – 2 раза, а в периоде разгара – до 1600 – 2000 МЕ (курсовая доза 200.000 МЕ); в периоде разгара рахита 2-й и 3-й степени суточную дозу витамина D можно увеличивать до 4000 МЕ под контролем реакции Сулковича (курсовая доза 400.000 – 600.000 МЕ).

Во многих странах используется «полуударная методика» – введение 100.000 МЕ витамина D каждые 3 месяца, начиная с возраста 1 месяц (у недоношенных – 2 недели).

В тоже время, доношенный ребенок, проживающий в средних широтах и находящийся на грудном вскармливании (грудное молоко содержит 20-60 МЕ витамина D в 1 л) и находящийся на



*Новый взгляд на диагностику и современные методы коррекции гиповитаминоза Д*  
солнце (голова и руки) в течение 30-120 минут в неделю, не требует профилактического назначения витамина D.

В течение многих десятилетий с целью профилактики рахита успешно применяли препараты витамина D в виде масляных растворов или рыбий жир. Однако лекарственные формы выпуска этих препаратов, их специфический вкус и запах вызывали ряд затруднений при назначении его детям раннего возраста, что, к сожалению, зачастую приводило к не выполнению рекомендаций врачей родителями.

Следует отметить, что в настоящее время в педиатрии имеется несколько разноречивых мнений в отношении необходимости проведения профилактики рахита и методов ее проведения. Очевидно, снижение заболеваемости детей рахитом, а также новые сведения о витамине D неправильно интерпретируются рядом врачей, считающих профилактику необязательной. Как показали многие исследования, малые размеры большого родничка и постгипоксические энцефалопатии не являются противопоказанием для назначения профилактических доз витамина D. Вместе с тем, вероятно, целесообразно воздерживаться от назначения повышенных доз витамина D до полутора месяцев детям с постгеморрагической энцефалопатией.

Назначение витамина D детям 1-го года жизни является обязательной мерой предупреждения рахита. Это профилактическое мероприятие проводится органами здравоохранения в государственных масштабах. Планомерное проведение этого мероприятия, безусловно, приводит к ликвидации заболеваемости тяжелыми и среднетяжелыми формами рахита. Тем не менее, частота случаев этого заболевания остается относительно высокой. У части детей развиваются стертые формы рахита, несмотря на профилактическое назначение им витамина D. Видимо, это связано с тем, что профилактика не достигала своей цели.

Следует сказать, что правильная профилактика и лечение рахита является обязательным компонентом коррекции нарушений

фосфорно-кальциевого обмена у растущего ребенка в современных условиях. Поэтому профилактику и лечение рахита следует проводить только в условиях достаточного белкового питания. Под диспансерным наблюдением в течение 3 лет должны находиться дети, перенесшие рахит средней и тяжелой степени. Они подлежат ежеквартальному осмотру. Специфическая профилактика им проводится в течение 2-го года жизни в осенний, зимний и весенний периоды, а на 3-м году жизни – только зимой.

При ранней диагностике рахита и адекватной терапии заболевание протекает благоприятно. При отсутствии лечения рахита средней и тяжелой степени помимо косметических дефектов (неправильной формы череп, искривление ног) у таких детей часто формируются уплощение и деформации таза, деформации грудной клетки, плоскостопие, могут отмечаться близорукость, поражение зубов множественным кариесом. Дети грудного возраста подвержены частым респираторным заболеваниям, пневмониям, а воспалительный процесс у них имеет затяжное течение и тяжелому течению желудочно-кишечных расстройств. У перенесших в детстве рахит женщин из-за поясничного лордоза могут быть сужены размеры входа и выхода из малого таза, что нередко требуют их родоразрешения с помощью кесарево сечения.

Вместе с тем следует сказать, что одним из ранних признаков развития рахита у детей грудного возраста изменения эхо-сигналом при эхоэнцефалографическом исследовании головного мозга. У детей, перенесших перинатальную патологию, признаки рахита выявляются к 3-4 месяцам и проявляются увеличением количества и пульсации отраженных эхо-сигналов от медиальных стенок желудочковой системы, вентрикулярный индекс при этом колебался в пределах 2,0-2,6. Двухпиковое М-эхо указывало на увеличение 3 желудочка до 7-9 мм. У детей без перинатальной патологии в анамнезе признаки рахита выявлялись в возрасте 2-5 месяца и сопровождалась умеренно выраженным гидроцефальным синдромом. Наблюдалось неравномерное увеличение внутреннего диаметра черепа, усиление пульсации эхо-сигналов, однако



амплитудные значения были меньше. Это позволило авторам заключить, что эхоэнцефалографическое исследование больных, страдающих рахитом, способствует раннему выявлению, дифференциальной диагностике гипертензионно-гидроцефального синдрома и является обоснованием для проведения патогенетической терапии.

Следует сказать, что длительное применение противосудорожных средств (фенobarбитала, дифенина), используемых при лечении грудных детей с перинатальной энцефалопатией, индуцирует синтез в печени микросомальных ферментов, которые инактивируют витамин D и его метаболиты. Кроме того, они нарушают кальциевый гомеостаз независимо от влияния на метаболизм витамина D. Это особенно важно, так как проблема гипоксических энцефалопатий на сегодня не утратила своей остроты и актуальности в связи с высокой частотой и тяжелыми последствиями. Эта патология выявляется у 4-20% доношенных новорожденных и более чем на порядок чаще – у недоношенных.

Таким образом, значительные достижения в предупреждении рахита у детей раннего возраста, ликвидация его социальных причин, расширение наших познаний о сущности заболевания позволили нам с новых позиций подойти к вопросу о значении рахита в патологии детей раннего возраста. Результаты работ, а также наблюдения врачей детских поликлиник за детьми первого года жизни, их неослабное внимание к вопросам предупреждения рахита, несомненно, должны способствовать разработке и дальнейшему совершенствованию методов профилактики и лечения этого заболевания. При этом оно должно основываться с учетом содержания  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови. В странах ближнего и дальнего зарубежья коррекцию витамином D при рахите проводят с учетом метаболитической активной формы данного витамина. Таких исследований, к сожалению, в нашей республике нет. Мы надеемся с помощью этого исследования выявить латентный дефицит витамина D, и тем самым предупредить развитие рахита у детей, и предотвратить гипокальциемические судороги.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика обследованных детей

Обследование детей проводилось с 2004 по 2007г. на основе клинического осмотра, анкетирования и анализа амбулаторных карт в детских отделениях поликлиник № 3, 6, 8 и 12 г. Самарканда и в ЦРБ Акдарьинского района. Родителям объясняли цель исследования и получали письменное согласие. Все дети с диагнозом болезней, учитывая влияние неадекватного количества витамина D, или кто-то получал добавки витамина D, по крайней мере, за месяц до посещения были исключены. Всех матерей попросили заполнить анкету на узбекском языке. Этот вопросник включал такие темы как: этнический фон, история болезни, обеспеченность солнечным светом, развитие и беременность.

Под наблюдением находилось 466 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев. Все дети считались практически здоровыми, были обследованы физикально для установления клинических особенностей рахита (задержка закрытия большого родничка, рахитические четки, широкое запястье, мышечная слабость, дистрофия, бледная кожа, чрезмерная потливость, задержка с прорезыванием зубов, психомоторное развитие).

В результате дети были разделены на 3 группы: 1-я группа (здоровая) – (263 ребенка - 56,4%), 2-я группа – дети с признаками рахита (130 младенцев – 27,8%), 3-я группа – дети с последствиями перинатальных поражений нервной системы (73 детей – 15,6%) (рис.2.1.1).

Распределение детей по возрасту представлено на рис. 2.1.2. Как видно из рисунка 2.1.2, из них детей с рахитом в возрасте до 6 месяцев было 44 (33,8%), до 12 месяцев было 56 (43%). Количество детей в возрасте до 3-х месяцев составило 30 (23%).

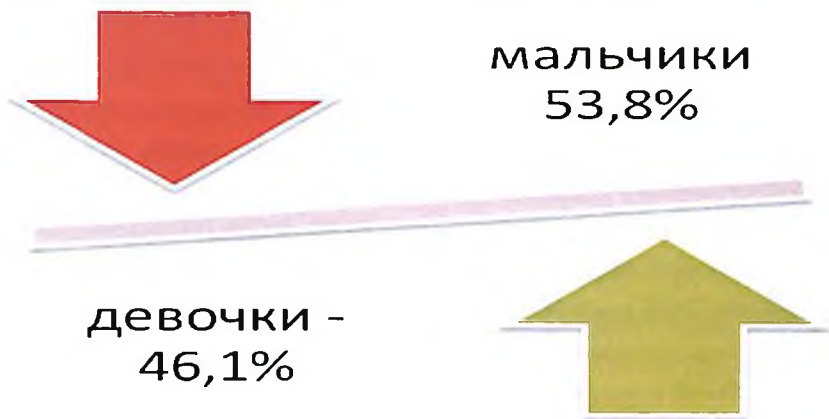


Рис. 2.1.1. Распределение обследованных детей по группам.



Рис.2.1.2. Распределение обследованных детей по возрасту.

Распределение по полу представлено на рис. 2.1.3. Как видно из представленного материала, существенных половых различий мы не выявили. Отмечено лишь некоторое преобладание мальчиков при рахите – 70 детей (53,8%), тогда как количество девочек составило 60 (46,1%).



**Рис.2.1.3. Распределение обследованных детей по полу.**

Важным фактором в формировании рахита является масса детей при рождении. Исследование данного показателя показало, что у 12 (9,2%) детей масса тела при рождении была 2000 - 2500 г, у 104 (80%) – 2600 – 3500 г, у 11 (8,4%) ребенка – 3600 - 4000 г., а у 3 (2,3%) детей – выше 4000 г.

**Таблица 2.1.1**

**Вес обследованных детей с рахитом при рождении**

Вес при рождении, грамм	2000-2500	2600- 3500	3600- 4000	свыше 4000
кол-во детей	12	104	11	3
% детей	9,2	80	8,4	2,3

## Методы исследования

Для выполнения поставленных задач и уточнения диагноза нами были проведены биохимические (определение уровня 25(OH)D<sub>3</sub>, кальция и фосфора в сыворотке крови) и инструментальные исследования (ЭхоЭГ), объем которых представлен на рисунке 2.4. Все дети были консультированы педиатром, невропатологом и врачами другими узких специальностей.



Рис. 2.1.4. Объем проведенных исследований.

### Биохимические методы.

**Определение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотки крови.** У каждого ребенка брали по 2 мл венозной крови. Сыворотку отделяли путем центрифугирования при 3000 об./мин в течение 10 мин. Сыворотку хранили при температуре - 20<sup>0</sup>С. Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом в лаборатории Медицинского Центра Rijmond-Zuid в Роттердаме

(Нидерланды). Дефицит витамина D<sub>3</sub> был определен как величина ниже 30 нмоль/л.

**Определения фосфора в крови.** Фосфор определяли методом образования окрашенного комплекса малахитового зеленого с фосфорномолибденовой кислотой. Нормальная величина в сыворотке или плазме содержится 1-2 ммоль/л (3-6 мг в 100 мл) неорганического фосфора.

**Определение уровня кальция в сыворотке крови.** Кальций определяли методом цветной реакции с мурексидом в присутствии глицерина. Расчет производили по калибровочному графику. Нормальная величина составляет 2,3-2,75 ммоль/л (9-10 мг в 100 мл).

### **Инструментальные методы.**

**Эхоэнцефалография** – метод регистрации ультразвуковой эхолокации, в основе которого лежит способность ультразвуковых колебаний отражаться от границ раздела различных структурных образований головного мозга.

Метод проводили на аппарате переносного эхоэнцефалографа «Эхо-12» (норма 7,0-9,0).

### **Методы статистической обработки результатов исследования и анализа данных.**

Анализ и обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики на персональном компьютере Pentium 4 SyncMaster 793 DF с использованием корреляционной системы управления базами данных Microsoft Excel. В состав Microsoft Excel входит набор средств анализа данных (так называемый пакет анализа), предназначенный для решения сложных статистических и инженерных задач. Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами (41) с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m), среднего квадратичного отклонения. Достоверность различий количественных данных устанавливалась с помощью критерия Стьюдена (t) (42). Корреляционный анализ проведен

*Новый взгляд на диагностику и современные методы коррекции гиповитаминоза D*

методом наименьших квадратов. Для вычисления факторов риска использовали критерий Хи-квадрат для таблиц сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность (степень свободы в каждом из случаев равна  $v=1$ ). Данные по определению уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови были проанализированы программой SPSS с версией 10,1. Средние и стандартные отклонения были подсчитаны для нормально распределяемых величин для разницы между соотношением. Величина P – составляющая < 0,05 и считалась статистически важным показателем. Дети с 25(OH)D<sub>3</sub> менее 30 ммоль/л рассматривались как имеющий биохимический дефицит.



## ГЛАВА III. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ РАХИТА У ДЕТЕЙ И СВЯЗЬ С УРОВНЕМ 25(OH)D<sub>3</sub> В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

### Оценка факторов риска развития витамин D дефицитных состояний у детей

Для оценки факторов риска развития витамин D дефицитных состояний у детей 1-го года жизни нами проведено обследование 466 практически здоровых детей, не получавших лечение в течение предыдущего месяца.

Нами установлено, что у 360 детей (77,2%) был низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, а у 106 (22,7%) детей нормальный уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови. При углубленном клиническом обследовании выявлен рахит у 27,8% детей и последствия перинатального поражения нервной системы (ПППНС) -15,6%. ПППНС мы взяли в качестве второй контрольной группы для уточнения роли других преморбидных состояний в нарушении фосфорно-кальциевого обмена. В зависимости от уровня основного метаболита витамина D мы разделили детей на 2 группы (таб. 3.1.2).

**Таблица 3.1.2.**

#### Частота встречаемости нормального и низкого уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови обследованных детей.

Дети	Низкий уровень 25(OH)D <sub>3</sub>	Нормальный уровень 25(OH)D <sub>3</sub>	Всего
Здоровые дети	198 (75,2%)	65 (24,7%)	263
Дети с признаками рахита	112 (86,1%)	18 (13,8%)	130
Дети с ПППНС	50 (68,4%)	23 (31,5%)	73
Итого	360 (77,2%)	106 (22,7%)	466

Как видно из таблицы 3.1.2 у здоровых детей низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> обнаруживается примерно с такой же частотой, как и у

*Новый взгляд на диагностику и современные методы коррекции гиповитаминоза D*  
 детей в группе с ПППНС. При рахите обнаружена тенденция к более глубокому дефициту метаболита витамина D, который выявился у 86,1% детей.

Важным аспектом в развитии рахита у детей раннего возраста являются перенесенные заболевания. Проведенные исследования показали, что наиболее частыми заболеваниями являлись респираторные инфекции во всех группах, но чаще они встречались при рахите и при ПППНС. Для ЖДА достоверной разницы между здоровыми детьми и ПППНС не было тогда, как при рахите этот показатель встречался в 3 раз чаще. Мы можем сказать, что латентный дефицит витамина D клинически проявляется рахитом при наслоении ЖДА (табл.3.1.3.).

**Таблица 3.1.3**

**Частота перенесенных заболеваний в анамнезе у детей**

Клинический диагноз	Здоровые %	Рахит %	ПППНС %
ОРВИ	45,2	52,3	58,9
Диарея	2,8%	3,0	1,3%
ЖДА	16,3	50,0	13,6

Для выяснения зависимости дефицита витамина D от вида вскармливания, мы выделили отдельную группу 141 ребенок до 6 месяцев и выяснили, что дети с рахитом и здоровые получали преимущественно грудное вскармливание, тогда как для ПППНС чаще встречалось смешанное вскармливание. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании составили всего 10,5% у здоровых детей и 12,5% у детей с клиническими признаками рахита. При анализе абсолютных показателей выяснилось, что грудное вскармливание получали всего 74 (52,4%) ребенка из 141, и оказалось, что наибольшая часть 62,1% (46 детей) оставались здоровыми. При рахите на естественном вскармливании находилось только 32,4% (24), среди детей с ПППНС – 5,4% (4). Следовательно, мы можем считать, что грудное вскармливание

является одним из наилучших способов профилактики рахита (таб. 3.1.4).

Таблица 3.1.4.

**Распределение детей до 6 месячного возраста в зависимости от вида вскармливания**

Вскармливание	Здоровые	Рахит	ПППНС	Всего
Грудное	62,1%	32,4%	5,4%	74 (52,4%)
Искусственное	10,5%	12,5%	-	14 (9,9%)
Смешанное	54,7%	18,8%	22,6%	53 (37,5%)

Основными факторами риска развития рахита у детей раннего возраста при анкетировании матерей о течении беременности явилось более чем в 50% отсутствие приема витамина D во время беременности (85,1%), железодефицитная анемия (62%), несбалансированное питание (59%), молодой возраст матери во время 1-й беременности (54%). Менее чем в 50% случаев определялась низкая образованность матерей и осложненные роды, а токсикозы беременных составили лишь 13,7%.

Для выяснения факторов риска развития патологий у детей раннего возраста, мы на основании анкетирования проанализировали факторы риска со стороны матерей (таб.3.1.5).

Таблица 3.1.5

**Пренатальные факторы риска развития рахита**

Факторы риска	Количество матерей	
	абс.	%
Отсутствие приема витамина D во время беременности	397	85,1
Железодефицитная анемия	289	62
Несбалансированное питание	275	59
Молодой возраст матери (до 20 лет)	252	54
Низкая образованность	226	48,4
Осложненные роды	223	47,8
Токсикозы беременных	64	13,7
<b>Всего</b>	<b>466</b>	<b>100</b>

Для выяснения вопроса о влиянии железодефицитной анемии в период беременности и приема железосодержащих препаратов, на развитие рахита у детей, по анкетным данным, мы выделили группу из 88 матерей с ЖДА. Из них 32 (36,3%) получали ЖСП и 63,6% не получали никакого лечения. После рождения детей в последующем мы определяли 25(ОН)D и выяснили, что низкий уровень определялся у 81,2% детей, матери которые во время беременности получали ЖСП, тогда как у матерей не получавших ЖСП уровень 25(ОН)D был несколько выше и составил 87,5% (таб. 3.1.6).

**Таблица 3.1.6**

**Уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у детей в зависимости от приема ЖСП матерью в период беременности**

	<i>Низкий уровень 25(ОН)D</i>	<i>Нормальный уровень 25(ОН)D</i>
<b>ЖДА + ЖСП =32</b>	81,2%	18,7%
<b>ЖДА – ЖСП =56</b>	87,5%	12,5%

При анализе показателей кальция и фосфора у этих детей, установили, что у детей, матери которых в период беременности длительно получали ЖСП уровень Са и Р был низким и составлял  $1,93 \pm 0,04$  и  $0,81 \pm 0,02$  ммоль/л, соответственно. Тогда как у детей, матери которые не получали ЖСП уровень Са и Р составил  $2,09 \pm 0,05$  и  $0,97 \pm 0,01$  ммоль/л, соответственно.

Можно предположить, дети матери которые получали длительно ЖСП в период беременности в последующем имели тенденцию к более низким показателям Са и Р в сыворотке крови.

При оценке факторов риска развития рахита у детей, мы установили, что наиболее важными является низкое содержание 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови и недостаточная профилактика рахита на 1-ом году жизни (таб. 3.1.7).

Перенесенные ОРВИ (49,3%), недостаточное пребывание на свежем воздухе менее 20 минут в день (38,6%), время рождения ребенка (осенне-зимний период) (32,4%), перинатальные факторы

(32,1%), ЖДА (25,5%) играют значительную роль в развитии рахита, тогда как высокая масса тела более 3500г и смешанное вскармливание играли меньшую роль. Недоношенных детей, оказалось, 9,2% и на первый взгляд это незначительный фактор, но при глубоком анализе выяснилось, что частота недоношивания в общей популяции встречалась около 8,7%.

Таблица 3.1.7.

### Постнатальные факторы риска развития рахита

Факторы риска	Количество детей	
	Абс.	%
Низкое содержание 25(OH)D <sub>3</sub> в сыворотке крови у детей	360	77,2
Недостаточная профилактика рахита витамином D на 1-ом году жизни	321	68,8
Перенесенные ОРВИ	230	49,3
Недостаточное пребывание на свежем воздухе (менее 20 мин в день)	180	38,6
Время рождения ребенка (осенне-зимний период)	151	32,4
Перинатальные факторы	150	32,1
Железодефицитная анемия	119	25,5
Низкий уровень кальция в крови	112	24
Низкий уровень фосфора в крови	80	17,1
Масса тела при рождении более 3500 гр	76	16,3
Повышенный внутрижелудочковый комплекс при ЭхоЭГ	67	14,3
Смешанное вскармливание (дети до 6 мес)	50	10,7
Недоношенность	43	9,2
<b>Всего</b>	<b>466</b>	<b>100</b>

Таким образом, наиболее частыми пренатальными факторами, предрасполагающими к развитию рахита, было отсутствие приема витамина D в период беременности, молодой возраст матери. Низкая образованность матерей, и осложненные роды играли важную роль, но токсикозы беременных не влияли на развитие рахита в дальнейшем. По данным Маматкулова Б. рахит развивается, если родители учащиеся (81,8%), с неполным средним образованием (62,6%). По данным Рывкина А.И. к развитию рахита



приводят экстрагенитальная (24,5%) и акушерская патология у матерей.

Из постнатальных факторов мы установили, что традиционная профилактика рахита, проводимая в нашем регионе, привела к дефициту витамина D в крови у 77,2% детей, что явилось основным фактором в развитии рахита. Также играли роль перенесенные частые простудные заболевания, рождения ребенка в осенне-зимний период, ЖДА. Грудное вскармливание показало свою эффективность в профилактике дефицита витамина D.

Наши данные согласуются с Мухамедовой Х.Т., Рывкиной А.И., что среди детей с рахитом 79,3% страдали повторными бронхолегочными заболеваниями, 7,9% — железодефицитной анемией. По мнению Рывкина А.И. естественные факторы защиты использовались лишь у 18,8% детей, 68,7% — специфической профилактики, 72,2% — были на свежем воздухе не менее 3 часов. Это диктует необходимость разработки мер профилактики рахита, дифференцированного подхода к его лечению витамином D.

В заключении хочется сказать, что наиболее частыми факторами, предрасполагающими к развитию рахита, были несбалансированное питание детей и их матерей, отсутствие профилактических мероприятий путем дачи витамина D и прогулок на свежем воздухе, лечебная гимнастика и массаж. Это диктует необходимость разработки мер профилактики рахита, дифференцированного подхода к его лечению витамином D.

### **Характеристика детей с признаками рахита и с последствиями перинатальных поражений нервной системы**

Как было отмечено ранее из 466 обследованных детей у 360 (77,2%) был обнаружен дефицит витамина D, тогда как клинический рахит выявлен у 130 (27,8%), у 73 (15,6%) — ПППНС. В анамнезе у больных ПППНС отмечались частые респираторные заболевания, а при рождении ставились такие диагнозы, как асфиксия, хроническая внутриутробная гипоксия, внутричерепная

родовая травма, нарушение мозгового кровообращения, недоношенность.

Мы видим, что рахит клинически проявляется не у всех детей с дефицитом витамина D. Нами проведен сравнительный анализ факторов, предрасполагающих к манифестации нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей.

Мы использовали классификацию рахита по Лукьяновой Е.М., Омельченко Л.И., Антипкину Ю.Г. (1991г). Как видно из рисунка 3.2.5, рахит легкой степени отмечен у 84 (64,6%) детей, в том числе острое течение отмечено у 53 (40,7%), а у 31 (23,8%) – подострое течение. Рахит средней степени тяжести был установлен у 46 из 130 детей (35,3%), в том числе у 25 (19,2%) - острое, у 21 (16,1%) отмечено подострое его течение.



**Рис. 3.2.5. Распределение детей по степени тяжести и течению рахита.**

При обследовании детей с признаками рахита установлено, что у 112 (86,1%) из 130 детей отмечен низкий уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови, в том числе в начальный период рахита из 84 у 77



(91,6%) детей. В период разгара рахита у 35 (76,0%) из 46 детей выявлялся дефицит витамина D.

У 18 (13,8%) детей с нормальным уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови начальный период рахита выявлен у 7 (8,3%) детей из 84, период разгара – 11 (23,9%) из 46 детей.

Наши данные подтверждают факт, что в начальном периоде важная роль принадлежит дефициту витамина D, а в период разгара кроме дефицита витамина D играет роль возможный дефицит фосфорно-кальциевых соединений.

Следует сказать, что 61,5% (80) детей были рождены от 1-й и 2-й беременности, 25,3% (33) – от 3-й беременности, 13% (17) – от 4-й и более. В анамнезе у детей больных рахитом отмечались недоношенность, частые простуды, малое поступление солнечного света, вид вскармливания, недостаточная двигательная активность.

Всем детям проводили многофакторный анализ по выявлению факторов риска развития патологических состояний и заболеваний у них. Кроме того, изучался соматический и акушерско-гинекологический анамнезы матерей обследованных детей, течение настоящей беременности и родов.

Для оценки факторов риска возникновения рахита вычислен критерий  $\chi^2$ -квадрат для таблиц сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность (степень свободы в каждом из случаев равна  $\nu=1$ ) (таблица 3.2.8). При оценке пренатальных факторов риска у детей с клиническими признаками рахита значения  $\chi^2$ -квадрат были достоверными для железодефицитной анемии – 4.096 ( $P<0.043$ ), отсутствие приема витамина D в период беременности – 40.059 ( $P<0.0001$ ) и несбалансированное питание в период беременности – 10.064 ( $P<0.002$ ), тогда как возраст матери при 1 беременности (до 20 лет) – 0.418 ( $P>0.518$ ) был недостоверным фактором риска

Таблица 3.2.8

**Критерий  $\chi^2$ -квадрат для пренатальных факторов риска  
развития рахита**

Факторы риска со стороны матери	Рахит	ПППНС
Железодефицитная анемия	$\chi^2$ -квадрат = 4.096 P < 0.043	$\chi^2$ -квадрат = 20.132 P < 0.0001
Отсутствие приема вит D во время беременности	$\chi^2$ -квадрат = 40.059 P < 0.0001	$\chi^2$ -квадрат = 8.609 P < 0.003
Возраст при 1 беременности (до 20 лет)	$\chi^2$ -квадрат = 0.418 P > 0.518	$\chi^2$ -квадрат = 0.761 P < 0.383
Несбалансированное питание во время берем	$\chi^2$ -квадрат = 10.064 P < 0.002	$\chi^2$ -квадрат = 3.237 P < 0.072

Значение  $\chi^2$ -квадрат у матерей детей с ПППНС следующие: достоверными факторами риска развития рахита являлись железодефицитная анемия – 20.132 (P<0.0001), отсутствие приема витамина D во время беременности – 8.609 (P<0.003), несбалансированное питание во время беременности – 3.237 (P<0.072), возраст при 1 беременности (до 20 лет) – 0.761 (P<0.383) также не выявил достоверных различий.

Представляло также интерес вычисление  $\chi^2$ -квадрата для выяснения постнатальных факторов риска (табл.3.2.9). Мы установили также высокую достоверность факторов риска развития рахита железодефицитную анемию – 7.083 (P<0.008), время рождения ребенка (осенне-зимний период) – 5.14 (P<0.025), перинатальные факторы – 8.516 (P<0.004), недостаточное пребывание на свежем воздухе (не более 20 мин) – 9.395 (P<0.002), отсутствие профилактики рахита витамином D на 1-ом году жизни – 4.334 (P<0.037)

Таблица 3.2.9

**Критерий  $\chi^2$ -квадрат для постнатальных факторов риска развития рахита**

Факторы риска со стороны детей	Рахит	ПППНС
Недостаточная проф. рахита вит D на 1-ом году жизни	$\chi^2$ -квадрат = 4.334 P < 0.037	$\chi^2$ -квадрат = 1,55 P < 0.25
Не достаточное пребывание на свежем воздухе (менее 20 мин)	$\chi^2$ -квадрат = 9.395 P < 0.002	$\chi^2$ -квадрат = 17.171 P < 0.0001
Время рождения (осенне-зимний период)	$\chi^2$ -квадрат = 5.14 P < 0.025	$\chi^2$ -квадрат P > 0.5
Железодefицитная анемия у ребенка	$\chi^2$ -квадрат = 7.083 P < 0.008	$\chi^2$ -квадрат P > 0.5
Перинатальные факторы	$\chi^2$ -квадрат = 8.516 P < 0.004	$\chi^2$ -квадрат = 4.228 P < 0.040
Недоношенность	$\chi^2$ -квадрат P > 0.05	$\chi^2$ -квадрат = 30.555 P < 0.0001

У детей с ПППНС значение  $\chi^2$ -квадрат показала высокую достоверность для следующих факторов риска: недоношенность, перинатальные факторы и недостаточное пребывание на свежем воздухе. В тоже время ЖДА и время рождения ребенка как факторы риска были не достоверны.

Таким образом, анализ факторов риска развития рахита показал, что в пренатальный период отсутствие приема витамина D в период беременности, наличие ЖДА у матери и несбалансированное питание является прогностическим критерием развития рахита в последующем. Среди постнатальных факторов недостаточное пребывание на свежем воздухе, перинатальные факторы, время рождения ребенка и недостаточная профилактика витамином D может также служить прогностическим критерием развития рахита. В то же время перинатальные факторы, недоношенность играли более важную роль в развитии ПППНС. Причем, одним из факторов формирования ПППНС было наличие рахита у детей, что указывает на наличие определенной взаимосвязи между этими состояниями.

### Сравнительная характеристика уровня 25(OH)D<sub>3</sub> и биохимических показателей у обследованных детей

Как было отмечено в предыдущей главе, важную роль в формировании рахита играет недостаточное обеспечение витамином D. Для уточнения роли обеспеченности кальцием и фосфором мы провели анализ биохимических показателей и попытались установить зависимость между дефицитом витамина D и показателями Ca и P в крови. Вместе с тем следует сказать, активной формой витамина является его гидроксилированное производное, обеспечивающее нормальное всасывание кальция из кишечника. Проведенные исследования показали, что средний уровень в группе детей с рахитом у 112 (86,1%) обследованных выявлен низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, лишь у 18 (13,8%) – нормальное его содержание. У детей с ПППНС содержание данного метаболита у 23 (31,5%) – нормальное, а у 50 (68,4%) обследованных – низкое (рис.3.3.6).



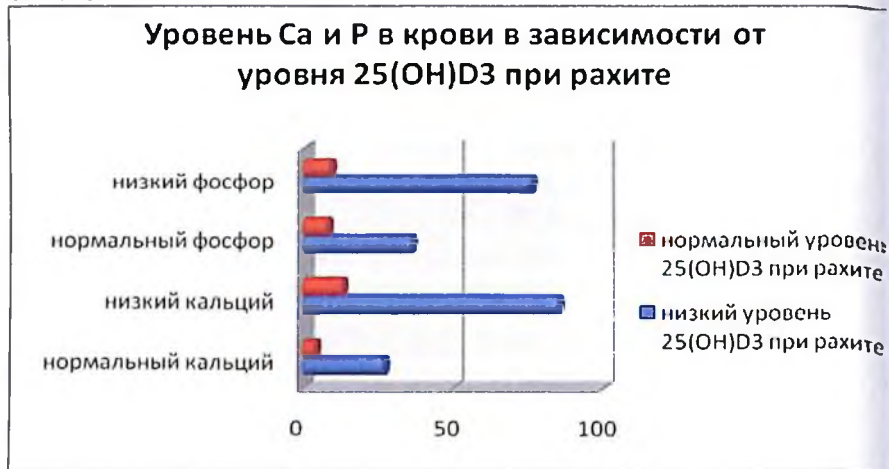
**Рис.3.3.6 Частота встречаемости нормального и низкого уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови обследованных детей.**

Как видно из рисунка 3.3.6. в группе здоровых детей выявлен низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у 75,2%, нормальный уровень - 24,7% детей. В группе детей с ПППНС низкий уровень составил 16,39±0,78 нмоль/л, нормальный уровень – 77,34±11,36 нмоль/л. Анализ содержания данного метаболита в группе детей с

Новый взгляд на диагностику и современные методы коррекции гиповитаминоза D рахитом показал, что нормальное содержание  $25(\text{OH})\text{D}_3$  -  $62,72 \pm 9,17$  нмоль/л, низкое содержание -  $13,77 \pm 0,35$  нмоль/л.

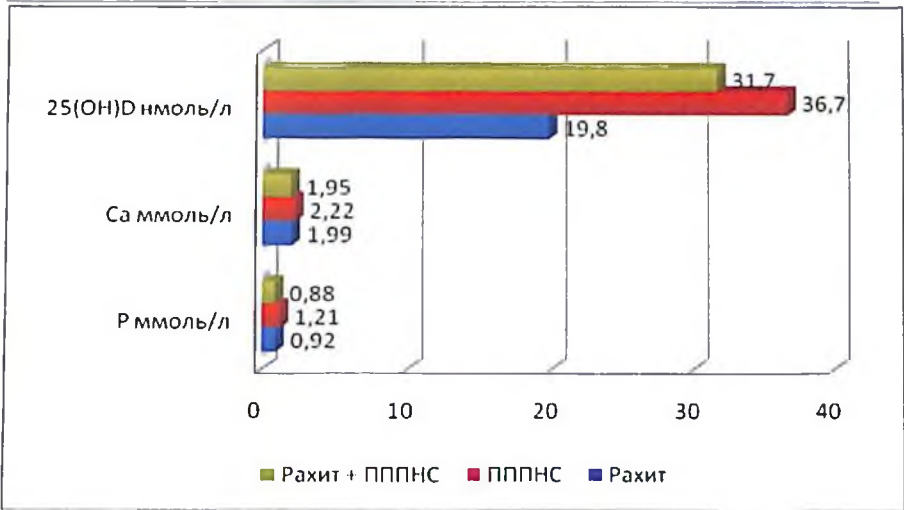
Представляло интерес выявить биохимические показатели при рахите в зависимости от уровня основного метаболита витамина D в сыворотке крови (рис 3.3.7).

Таким образом, из рисунка 3.3.7, мы видим, что при нормальном уровне  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови, уровень кальция и фосфор был низким у 44,4%, а нормальный кальций и фосфор - 16,6%. Значит можно сказать, что у ребенка при нормальном уровне  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , но при низком уровне кальция и фосфора имелся витамин D-резистентный рахит. Но таких детей мы во внимание не брали. При низком уровне  $25(\text{OH})\text{D}_3$  нормальный кальций и фосфор отмечался у 15,1%.



**Рис.3.3.7** Уровень Ca и P в крови в зависимости от уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови при рахите.

Анализ уровня кальция и фосфора в сыворотке крови детей с рахитом показало низкое их содержание ( $1,99 \pm 0,019$  и  $0,92 \pm 0,011$  ммоль/л, соответственно), и низкий уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови  $19,8 \pm 1,98$  нмоль/л (рис 3.3.8).



**Рис.3.3.8 Анализ уровня Ca и P в сыворотке крови у детей с рахитом, ПППНС, и при их сочетании.**

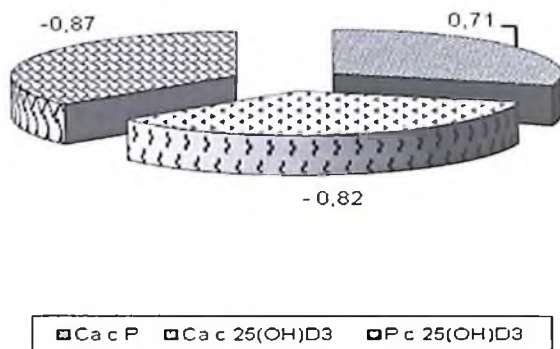
В то же время у детей с ПППНС их содержание в сыворотке крови было  $2,22 \pm 0,0524$  и  $1,21 \pm 0,044$  ммоль/л, и содержание 25(ОН)D –  $36,7 \pm 5,04$  нмоль/л.

В группе детей с рахитом и ПППНС содержание кальция и фосфора в сыворотке крови составило  $1,95 \pm 0,047$  и  $0,88 \pm 0,028$  ммоль/л, что несколько ниже значений группы младенцев с рахитом, а уровень 25(ОН)D составило  $31,7 \pm 14,8$  нмоль/л.

Как видно из представленного материала, формированию рахита способствует низкий уровень основного метаболита витамина D, кальция и фосфора в сыворотке крови, тогда как для проявления ПППНС значение этих показателей проявляется меньше.

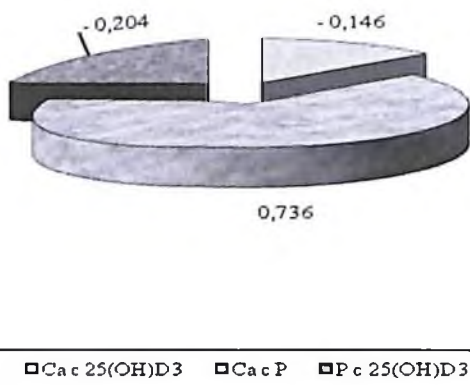
Представляло также интерес корреляционный анализ содержания вышеперечисленных показателей у обследованных детей. Для определения связи между концентрацией 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови с концентрацией Ca и P в сыворотки крови мы использовали коэффициент корреляции Пирсона(r).





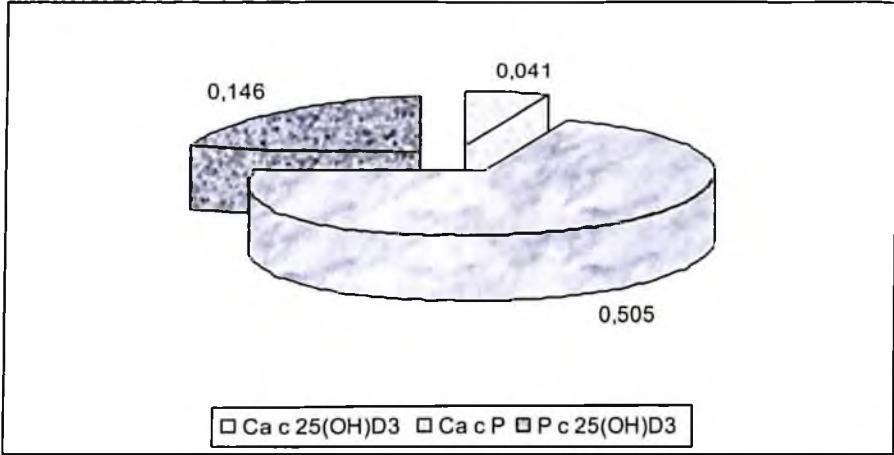
**Рис. 3.3.9. Корреляционная связь между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub>, кальцием и фосфором в сыворотке крови при рахите.**

Проведенные исследования показали, что в группе детей с рахитом теряется положительная корреляционная зависимость между содержанием 25(OH)D<sub>3</sub> и уровнем кальция в сыворотке крови ( $r = -0,82$ ), между содержанием 25(OH)D<sub>3</sub> и уровнем фосфора в сыворотке крови ( $r = -0,87$ ). В то же время сохраняется положительная корреляционная связь между уровнем фосфора и кальция в сыворотке крови ( $r = 0,71$ ) (рис.3.3.9).



**Рис. 3.3.10. Корреляционная связь между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub>, кальцием и фосфором в сыворотке крови при ПППНС.**

В группе детей с ПППНС (рис.3.3.10) также теряется положительная корреляционная зависимость между содержанием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и уровнем кальция в сыворотке крови ( $r = -0,146$ ), между содержанием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и уровнем фосфора в сыворотке крови ( $r = -0,204$ ). В то же время сохраняется положительная корреляционная связь между уровнем фосфора и кальция в сыворотке крови ( $r = 0,736$ ).



**Рис. 3.3.11. Корреляционная связь между уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , кальцием и фосфором в сыворотке крови при ПППНС в сочетании с рахитом.**

В группе детей с рахитом в сочетании с ПППНС (рис.3.3.11) корреляционная зависимость между содержанием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и уровнем кальция составила  $r = 0,041$ , между содержанием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и уровнем фосфора –  $r = 0,146$ , а между уровнем фосфора и кальция в сыворотке крови –  $r = 0,505$ .

Видимо, низкий уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови не способствует синтезу металлонионов в эпителиях кишечника и, как следствие приводит к замедлению всасывания кальция из кишечника. Это диктует необходимость проведения профилактических мероприятий в амбулаторных условиях для предупреждения развития рахита. С другой стороны, полученные

результаты указывают также на необходимость подбора правильного питания детей раннего возраста, повышение в них продуктов питания с высоким содержанием кальция и фосфора.

### **Значимость факторов риска в зависимости от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови**

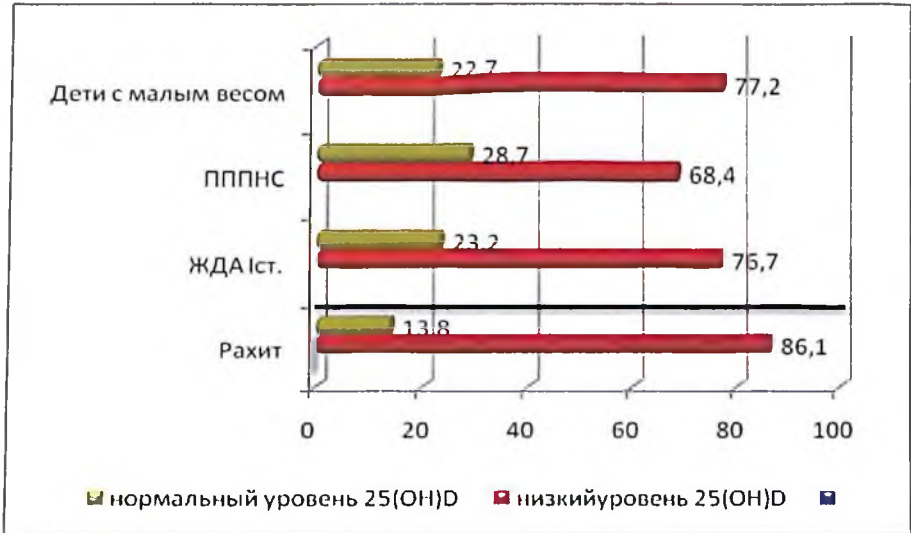
Для большей достоверности наших выводов необходимо определение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотки крови для выяснения истинных причин развития рахита у детей первого года жизни. Только такое углубленное обследование даст возможность выявления детей групп риска по рахиту, выяснения этиологии, а самое главное, проведения дифференцированного лечения. Такое распределение детей нам дает возможность оценить факторы риска развития рахита, как со стороны ребенка, так и со стороны матери, оценить степень достоверности проводимых профилактических мероприятий.

В зависимости от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови все обследованные дети были разделены на 2 группы: 1 группа – дети с нормальным уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови; 2 группа – дети с пониженным уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови. В 1 группу вошли 22,7% (n=106) детей, во 2 группу – 77,2% (n=360) детей.

Как видно из приведенных данных, при распространении заболеваний детей в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови количество детей с низким содержанием 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови существенно выше (77,2%), что свидетельствует о латентном дефиците витамина Д в организме обследованных детей. Его доля прогрессивно возрастает в группах детей с рахитом, железодефицитной анемией, ПППНС (рис.3.4.12), что указывает на определенную взаимосвязь частоты сочетанной встречаемости данных патологий и роль питания, а также лечебно-оздоровительных мероприятий в предупреждении их формирования.

Также представляло интерес выяснение взаимосвязи содержания основного метаболита витамина D<sub>3</sub> с факторами риска

развития рахита со стороны ребенка (табл.3.4.10). Ведущую роль в формировании низкого содержания  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови играет отсутствие профилактического применения витамина D, так как процент этих детей возрастает до 77,5%. Другие факторы выявляются с одинаковой частотой как у детей с нормальным, так и низким уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови.



**Рис.3.4.12. Распространение заболеваний в зависимости от уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови.**

Из таблицы (3.4.10) видно, что причинами развития рахита со стороны ребенка с низким уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови выходят отсутствие дачи витамина D на первом году жизни – 73,6% (при нормальном уровне – 52,8%), перенесенные ОРВИ у ребенка – 45,5% (при нормальном уровне – 62,2%), недостаточное пребывание на свежем воздухе (до 20 минут) – 36,3% (при нормальном – 46,2%).

Представляло также интерес анализ зависимости уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови с основными факторами риска со стороны матерей (табл.3.4.11).

Таблица 3.4.10

**Частота встречаемости факторов риска со стороны детей в зависимости от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови**

Факторы риска	с нормальным уровнем 25(OH)D <sub>3</sub> , n=106		с низким уровнем 25(OH)D <sub>3</sub> , n= 360	
	абс.	%	абс.	%
Железodefицитная анемия	34	32	85	23,6
Низкий уровень фосфора в крови	9	8,4	76	21,1
ОРВИ у ребенка	66	62,2	164	45,5
Недостаточное пребывание на свежем воздухе (менее 20 мин в день)	49	46,2	131	36,3
Время рождения ребенка (осенне-зимний период)	37	34,9	114	31,6
Недостаточная проф рахита витамином D	56	52,8	265	73,6
Перинатальные факторы	17	16	61	16,9
Масса тела при рождении более 3500 гр	27	25,4	49	13,6
Смешанное вскармливание				
Низкий уровень кальция	13	12,2	85	23,6
<b>Недоношенность</b>	14	13,2	29	8

Из факторов риска со стороны матери на первый план можно вынести отсутствие приема витамина D во время беременности при низком уровне – 84,1% (при нормальном – 88,6%), железодефицитная анемия во время беременности – 56,1% (при нормальном – 82%), несбалансированное питание во время беременности – 53,3% (при нормальном – 78,3%).

Таблица 3.4.11

**Частота встречаемости факторов риска со стороны матерей в зависимости от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови**

Факторы риска	с нормальным уровнем 25(OH)D <sub>3</sub> n=106		с низким уровнем 25(OH)D <sub>3</sub> n=360	
	абс.	%	абс.	%
Отсутствие приема витамина D во время беременности	94	88,6	303	84,1
Железодефицитная анемия	87	82	202	56,1
Несбалансированное питание во время беременности	83	78,3	192	53,3
Возраст матери при 1 беременности (до 20 лет)	64	60,3	187	51,9
Осложненные роды	19	17,9	53	14,7
Низкая образованность	74	69,8	152	42,2
<b>Токсикозы беременных</b>	19	17,9	45	12,5

Таким образом, в результате проведенного исследования установили, что при нормальном уровне 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови рахит встречался у 18 детей (13,8%), а при сниженном уровне 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови – 112 (86,1%). Это еще раз нам



доказывает, при своевременном назначении профилактических доз витамина D можно предотвратить развитие рахита, и тем самым снизить его тяжелые формы.

При сопоставлении таблиц с нормальным и сниженным уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови мы использовали критерий оценок долей. Достоверность определялась с помощью таблицы критических значений критерий Стьюдента. Из указанных факторов риска со стороны матери определены 4 значимых факторов: железодефицитная анемия во время беременности Z=3,12 P<0,002; осложненные роды Z=1,46 P<0,2; домохозяйка Z=1,2 P<0,5; токсикозы у матери во время беременности Z=1,8 P<0,1. Значит, что на снижение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у ребенка влияет железодефицитная анемия у матери во время беременности.

Со стороны ребенка определены 6 значимых факторов риска: отсутствие профилактики витамином D на первом году жизни Z=6,9 P<0,00001; низкий уровень фосфора в крови Z=15,9 P<0,0001; ОРВИ Z=1,5 P<0,02; время рождения (осенне-зимний период) Z=1,6 P<0,2; прогулки на свежем воздухе (менее 20 минут в день) Z=1,5 P<0,2; железодефицитная анемия у ребенка Z=16 P<0,01. Из указанных факторов риска со стороны ребенка с помощью статистических технологий определены еще 2 более значимых факторов: отсутствие профилактики витамином D на первом году жизни P<0,00001; железодефицитная анемия у ребенка P<0,01.

В настоящее время рекомендации по профилактическому и лечебному применению препаратов витаминов D<sub>3</sub> должны быть аргументированы на основании уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотки крови у детей. Причем оценка обеспеченности должна проводиться не косвенным путем - по определению в крови содержания Ca и P, а методом прямого определения в крови метаболитов витамина D. Надежным методом оценки экзогенной обеспеченности витамином D в настоящее время является определение в крови содержания 25-оксихолекальциферола (25-OH-D).

## **ГЛАВА IV. ОБОСНОВАНИЕ ТРАДИЦИОННОЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАХИТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЗНАЧИМОСТИ ПРОВОДИМЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**

### **Особенности изменений уровня 25 (ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови детей при проведении традиционной профилактики рахита**

Профилактика витамин D-дефицитного рахита занимает важное место в комплексе мероприятий, проводимых в целях укрепления здоровья детей раннего возраста. При этом эффективность мер по предупреждению заболевания существенно зависит от своевременности профилактического назначения препаратов витамина D<sub>3</sub> с учетом степени неблагоприятного влияния на организм ребенка факторов риска.

В Узбекистане эта патология встречается довольно часто и занимает второе место после железодефицитных анемий. Хотя мы и не встречаем рахит III степени, но продолжаем диагностировать его легкие и среднетяжелые формы у детей 1 года жизни. До 1999 года в поликлиниках города Самарканда начальный рахит и рахит периода разгара выявлялся у 30% детей 1 года жизни. Высокая распространенность рахита у детей раннего возраста и особенно латентного дефицита витамина D определяют необходимость дифференцированного подхода к вопросам диагностики, лечения и профилактики рахита и детской инвалидности на педиатрическом участке.

Ранее мы установили, что дефицит витамина D встречается у 77,2% детей, в том числе клинически проявления рахита у 27,8% детей 1-го года жизни, что свидетельствует о недостаточной эффективности традиционных методов профилактики рахита. Мы модифицировали профилактику витамин D дефицитных состояний у всех обследованных детей, но повторно удалось определить уровень 25(ОН)D лишь у 79 детей.

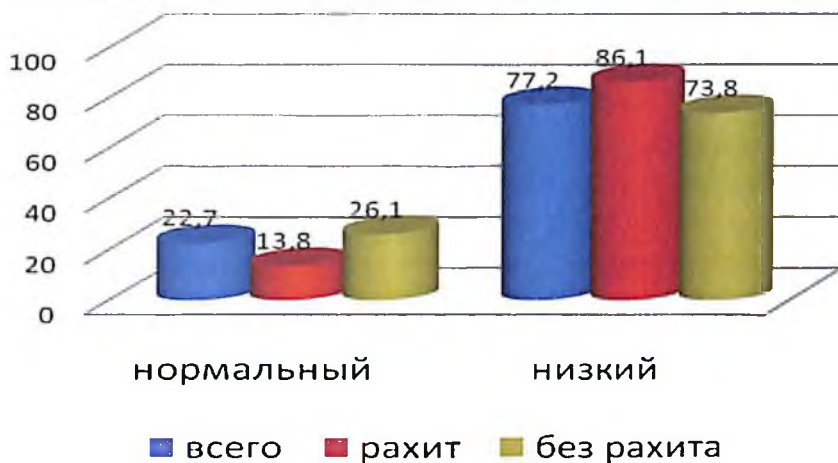
Дети были распределены на 2 группы: первая группа – 466 (83%) детей, получавшие профилактику рахита по стандартной

схеме и вторая группа – 79 (16,9%), получившие профилактику по модифицированной схеме.

Из общего количества детей у 130 (27,8%) имелись признаки рахита. В условиях города рахит встречался у 27 детей (19,8%), в условиях села – 103 (37,7%).

Мы не сомневались в добросовестности медицинских работников и именно поэтому провели беседу с родителями указанных детей. Выяснилось, что многие из них вообще не купили этот препарат, а даже при наличии его не был дан ребенку. По анкетным данным, мы установили, что при проведении стандартной профилактики рахита из общего количества детей витамин D получили всего 128 человек (27,4%). Следует сказать, что участковый врач путем выписывания рецепта назначал витамин D, но мать забывала ребенку ежедневно давать витамин D.

Установлено, что, несмотря на проведение традиционной профилактики рахита у 466 детей у 130 из них (27,8%) была отмечена легкая и степень средней тяжести, то у 336 (72,1%) клинические признаки рахита отсутствовали. У 112 (86,1%) детей с признаками рахита был выявлен низкий уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови, тогда как у остальных они колебались в пределах нормы. Как ни парадоксально, но факт, что у 248 (73,8%) детей без признаков рахита также нами был установлен низкий уровень основного метаболита витамина D (рис. 4.1.13). Видимо, это было связано не только отсутствием профилактических мероприятий, но и особенностями образа жизни и питания детей и их матерей. У 106 (22,7%) детей уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови был в пределах нормы, из них без признаков рахита у 88 (26,1%) детей, с признаками рахита – 18 (13,8%).



**Рис. 4.1.13** *Уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у детей на момент проведения традиционной профилактики.*

Таким образом, несмотря на проводимую традиционную профилактику рахита, его эффективность остается низкой, о чем свидетельствуют высокая частота развития рахита и низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови детей. Немаловажное значение имеют постоянная занятость матерей и неадекватное проведение профилактических мероприятий матерями.

### **Влияние модифицированной профилактики рахита на уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у детей**

Как было отмечено в предыдущей подглаве, проведение традиционных мероприятий по профилактике рахита не давало положительных результатов. Мы решили модифицировать прием витамина D и всю ответственность за проведение модифицированной профилактики возложить на патронажных медицинских сестер. Это было связано с тем, что ежедневный прием витамина D является неудобным, а порою, родители просто забывают. В связи с этим для повышения достоверности проводимой профилактики, было решено изменить не только схему, но и методику введения этого препарата. Данная методика

не увеличивает нагрузки среднего медперсонала и, вместе с тем врач убежден, что ребенок действительно получит эти препараты.

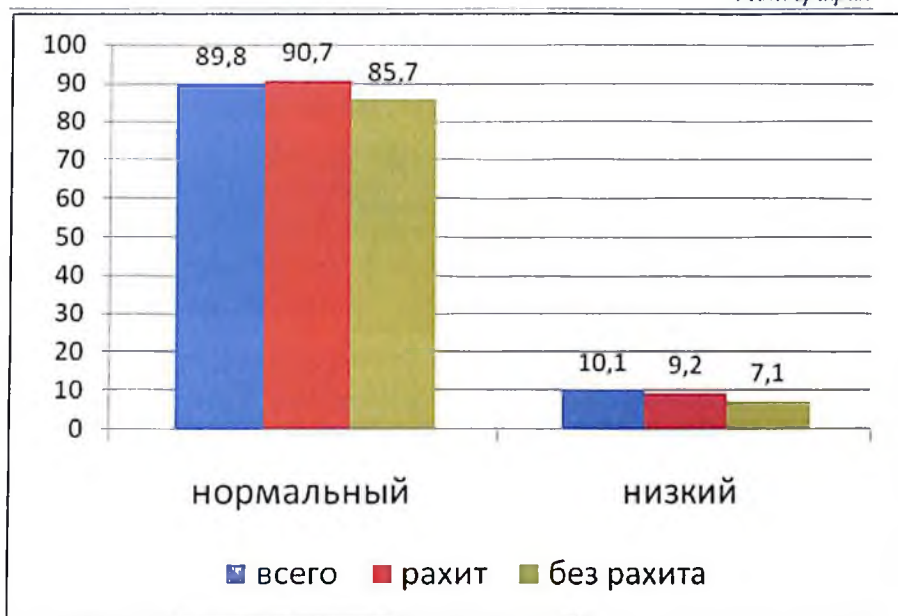
Причем, наши наблюдения показали, что примерно 5% родителей негативно относятся к введению любых препаратов здоровым детям. Примерно такое же число родителей горят желанием «что-нибудь» сделать для улучшения роста и развития ребенка. Основная масса родителей относятся положительно, но не осознают важности принципов профилактики и часто не выполняют рекомендации педиатра.

Модифицированная профилактика рахита проводилась детям из второй группы (79 малышей) по нашей методике, т.е. была разработана и внедрена методика непосредственного введения витамина D<sub>3</sub> каждому конкретному ребенку. Это осуществлялось при непосредственном участии врача, медицинской сестры и родителей. Только в этой взаимосвязанной цепочке осуществляется гарантированное введение профилактических препаратов.

Анализ состояния детей доказал истинность нашего предположения. В связи с этим, всем детям витамин D давался непосредственно участковой медицинской сестрой по следующей схеме: витамин D (вигантол, аквадетрим, деварон) по 4000 МЕ 1 раз в неделю с месячного возраста до конца 1-го года жизни при патронажном наблюдении ребенка (курсовая доза 160 000-180 000 МЕ).

Для рассеивания сомнения, нами было решено провести курс терапии витамином D и повторно через 10-12 недель определить снова уровень активного метаболита витамина D в сыворотке крови у 79 детей.

Следует сказать, что проведение модифицированной профилактики у 79 детей позволило нормализовать уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у 71 (89,8%) (рис. 4.2.14). У 65 (82,2%) детей был отмечен начальный рахит и рахит периода разгара, у 14 (17,7%) клинические признаки рахита отсутствовали.



**Рис. 4.2.14.** *Уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови детей при проведении модифицированной профилактики рахита.*

Таким образом, после проведения модифицированной профилактики рахита лишь у 6 (9,2%) обследованных детей с признаками рахита уровень 25(OH)D<sub>3</sub> остался низким, тогда как у 59 (90,7%) – он нормализовался. При этом у детей без признаков рахита лишь у 1 ребенка (7,1%) отмечено низкое содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, а у 12 (89,8%) уровень нормализовался.

Отмечалось улучшение самочувствия ребенка, нормализация аппетита и сна, прекращение обильного потоотделения при кормлении, улучшение прибавки массы тела. Общее состояние детей при обследовании после проведения курса профилактических мероприятий было удовлетворительное. Развития побочных эффектов и передозировки от применяемого препарата мы не выявили.



### **Лечение рахита у детей в зависимости от степени его тяжести и уровня 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови**

Как было отмечено ранее, у 130 детей был диагностирован рахит. Рахит легкой степени отмечен у 84 (64,6±4,19%) детей, причем у 53 (40,7±4,30%) было отмечено острое его течение, а у 31 (23,8±3,73%) – подострое течение. У детей часто отмечалась пугливость, беспокойство, раздражительность, нарушался сон, снижался аппетит. Наряду с этим у детей отмечались вазомоторная возбудимость кожи, проявляющаяся красным дермографизмом и потливостью, особенно волосистой части головы. У детей с острым течением выявлялись легкие симптомы остеомаляции, проявляющиеся податливостью костей черепа, краев родничка.

Рахит средней степени тяжести был установлен у 46 (35,3±4,19%) обследованных детей, причем у 25 (19,2±3,45%) острое, у – 21 (16,1±3,22%) подострое течение. У детей наряду с вышеперечисленными симптомами, отмечались кранеотабес, уплощение затылка, асимметрия головы, брахицефалия. У некоторых детей с подострым течением отмечались симптомы остеонной гиперплазии, что проявлялось в виде рахитические «четки», куриная грудь, мышечная гипотония.

У 26 (20%) детей с рахитом отмечались признаки спазмофилии, вследствие ацидоза в сочетании с гипокальциемией. Из них у 19 (73%) детей был низкий уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови.

Определение уровня 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови детей с рахитом показал у 112 (86,1%) обследованных низкий уровень, у 18 (13,8%) нормальное его содержание. Средние значения 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у детей рахитом при легкой степени составило 15,23±1,32 нмоль/л, при среднетяжелой степени – 18,75±2,76 нмоль/л. Уровень кальция и фосфора при легкой степени рахита составило 2,13±0,03 и 0,96±0,02 ммоль/л соответственно, при среднетяжелой степени рахита 1,73±0,02 и 0,77±0,02 ммоль/л, соответственно. У детей с рахитом и ПППНС, уровень 25(ОН)D<sub>3</sub>

кальция и фосфора в сыворотке крови составило  $17,4 \pm 4,24$  нмоль/л,  $1,96 \pm 0,05$  и  $0,88 \pm 0,03$  ммоль/л. Нормальный уровень Са и Р в крови ( $2,48 \pm 0,07$  и  $1,11 \pm 0,40$  ммоль/л, соответственно) определялся у детей и они получали только витамина D без дополнительного введения препаратов кальция.

Полученные данные указывают о необходимости пересмотра тактики лечения рахита с обязательным учетом лабораторных показателей, для подбора индивидуальной лечебной дозы витамина D.

У детей с легкой степенью рахита при сниженном уровне  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотки крови ( $15,23 \pm 1,32$  нмоль/л), при нормальном уровне кальция и фосфора ( $2,48 \pm 0,07$  и  $1,11 \pm 0,40$  ммоль/л, соответственно), назначали витамин D в дозе – 2000 МЕ/сут в течение 1- 1,5 месяца до нормализации  $25(\text{OH})\text{D}$ . Затем переводили детей на профилактическую дозу витамина D – 4000 МЕ/нед.

Лечебная доза у наблюдаемых детей при сниженном уровне  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотки крови ( $18,75 \pm 2,76$  нмоль/л), кальции и фосфоре ( $1,73 \pm 0,02$  и  $0,77 \pm 0,02$  ммоль/л, соответственно) в средней степени тяжести рахита доза составила 4000 МЕ/сут. Курс лечения составлял 30-45 дней до нормализации  $25(\text{OH})\text{D}$  с последующим переводом детей также на профилактическую дозу витамина D – 4000 МЕ/нед. При кальципенических формах дети дополнительно получали препараты кальция в течение всего курса лечения.

При сниженном уровне  $25(\text{OH})\text{D}$  ( $17,4 \pm 4,24$  нмоль/л), кальция и фосфора ( $1,96 \pm 0,05$  и  $0,88 \pm 0,03$  ммоль/л, соответственно) в сыворотке крови в сочетании рахита с ПППНС дозу витамина D повышали до 8000 МЕ/сут в течение 1-1,5 месяца до исчезновения клинических проявлений (потливости, беспокойства, нарушение сна и аппетита) и нормализации биохимических показателей.

В комплексе лечебных мероприятий при рахите использовались общий массаж и лечебная гимнастика.

Комплексное лечение рахита позволило получить хороший терапевтический эффект у всех наблюдаемых детей. В результате лечения уже к 10-12 дню улучшалось самочувствие, повышался

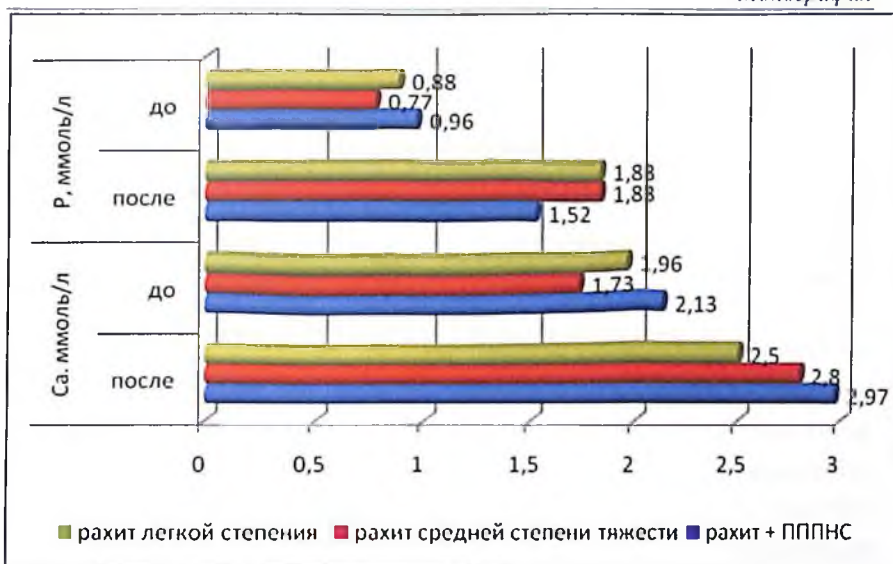
аппетит, уменьшалась податливость краев большого родничка, восстанавливались функции вегетативной нервной системы. Восстановление мышечного тонуса и моторных функций протекала медленнее, положительная динамика наблюдалась лишь к концу 2 недели.

В процессе лечения уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , кальция и фосфора в сыворотке крови детей при рахите повысились в 6,46; 1,5 и 1,7 раза, соответственно. При легкой степени рахита уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  составил  $105,49 \pm 8,98$  нмоль/л ( $P < 0,001$ ), при среднетяжелой степени  $124,39 \pm 14,36$  нмоль/л, а уровни кальция и фосфора соответственно  $2,97 \pm 0,02$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) и  $1,52 \pm 0,17$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ) (рис.4.3.15. и рис.4.3.16).



**Рис. 4.3.15** *Уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови до и после лечения.*

У детей при лечении витамином D в сочетании с ПППНС, уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , кальция и фосфора в сыворотке крови также статистически значимо возросли до  $131,54 \pm 21,14$  нмоль/л,  $2,01 \pm 0,21$  и  $1,83 \pm 0,13$  ммоль/л, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности предлагаемой схемы лечения рахита.



**Рис. 4.3.16.** Уровень Ca и P в сыворотке крови до и после лечения.

Таким образом, предложенная схема индивидуального назначения препаратов витамина D детям с рахитом в комплексе с препаратами кальция и общеукрепляющей терапией позволили существенно повысить эффективность лечения. При этом отмечается уменьшение клинических проявлений рахита, его остаточных явлений, симптомов спазмофилии и увеличение содержания  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови. Это позволяет широко внедрить модифицированную терапию рахита в различных регионах республики.

#### Оценка эффективности традиционной профилактики рахита у детей

Одним из показателей эффективности лечебно-профилактических мероприятий является медицинская активность семьи. Под медицинской активностью семьи подразумевается все действия родителей, непосредственно направленные на здоровье или совершаемые в связи со здоровьем семьи и ребенка. Высокая распространенность рахита среди детей первого года жизни

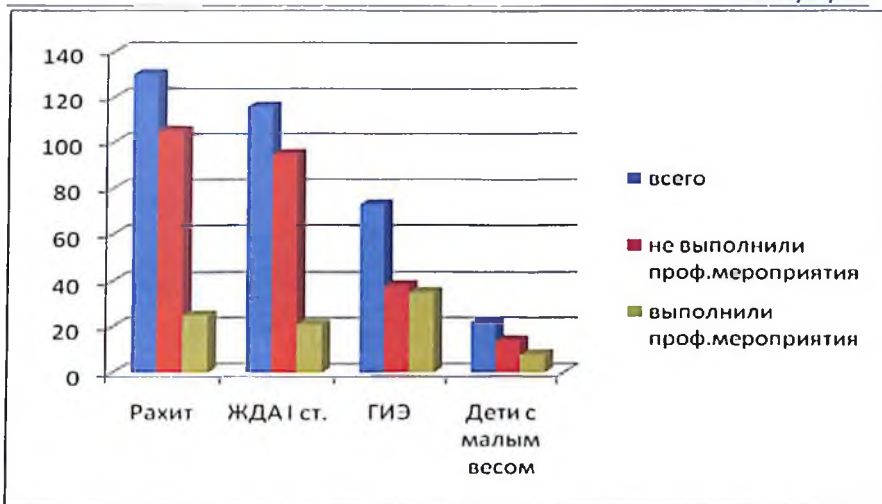
определила необходимость анализа медицинской активности семьи по выполнению профилактических мероприятий развития рахита с контролируемой реализацией действующих рекомендаций на основе информированного согласия родителей. На рис. 4.4.17. представлены результаты частоты некоторых заболеваний в группах с различной медицинской активностью семьи при проведении традиционной профилактики рахита.

Результаты контролируемого профилактического наблюдения 466 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев показали, что более 90% матерей игнорируют назначения врачей об обязательной дачи витамина D на первом году жизни. При этом в семьях, где проводилась профилактика рахита, частота развития анемий, ПППНС и рахита была в 2 раза ниже, чем в семьях, где не проводилась профилактика рахита. Это указывает на необходимость работы патронажных сестер с семьями, проводить разъяснительные работы о пользе профилактики.

Обычно оценку эффективности того или иного лечения или профилактических мероприятий проводят через 6-12 месяцев от их начала, т.е. в катамнезе. При проведении катамнестического обследования детей выяснилось, что повторное определение уровня Са в крови через 12 месяцев показало, что из 466 детей, обследованных ранее, уровень Са в крови ниже 2,0 ммоль/л оставался низким только у 20 (4,2±0,92%) детей. Полученные данные доказывают необходимость повторных определений 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови или, хотя бы уровня кальция и фосфора у этих детей, что дает возможность своевременно коррегировать дозу витамина D<sub>3</sub>.

Следовательно, нужен индивидуальный подход в подборе дозы и длительности назначения витамина D<sub>3</sub>. Все выше перечисленное доказывает, что необходимо не только назначать профилактику путем выписывания рецептов и дачи рекомендаций, а непосредственно самим вводить эти препараты детям.





**Рис. 4.4.17. Влияние медицинской активности семьи в развитии некоторых заболеваний при проведении традиционной профилактики рахита у детей 1-го года жизни.**

Совместно с врачами поликлиники было проведено катамнестическое наблюдение этих детей. Следует отметить, что дети стали лучше развиваться, меньше болеть, а у родителей появилась уверенность в высокой достоверности профилактических мероприятий. Притом, с их слов они информировали своих знакомых об эффективности и необходимости своевременного назначения витамина D<sub>3</sub>. На наш взгляд, цепочка эффективности профилактических мер будет удлиняться именно благодаря повышению числа женщин, убедившихся в достоверности проводимых профилактических мероприятий вообще, а рахита, по нашей методике, в том числе.

Следовательно, можно сделать вывод, что женщина по поводу роста и развития своего ребенка больше делиться со своими подругами и знакомыми, имеющими детей старшего возраста. В связи с этим, если мы сможем конкретно на основе не только клинических, но и лабораторных данных (в частности, 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови при рахите) показать результат своей работы,



*Новый взгляд на диагностику и современные методы коррекции гиповитаминоза D*  
определенной группе матерей, то они, в свою очередь, способствуют появлению уверенности в лечении, у еще большего количества родителей.

Таким образом, было установлено, что только лишь назначение профилактических доз витамина D не предохраняет развитие тяжелых форм рахита. Модифицированный метод профилактики рахита способствует значительному сокращению количества детей, страдающих респираторными и диарейными заболеваниями.

Выяснилось, что общепринятая профилактика рахита у детей оказалось мало эффективной, что может быть причиной развития рахита. Проведенный же курс терапии витамином D<sub>3</sub>, по разработанной нами схеме, способствовал достоверному повышению уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у детей и резкому снижению витамин D-дефицитных состояний.

Как нам известно, это первое исследование распространенности дефицита витамина D в г. Самарканде, которые показывает, что у большинства младенцев уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови ниже 30 ммоль/л. Этому способствует тот фактор, что нет стратегии в здравоохранении, направленное на контролировании дефицита витамина D в виде добавок. Большинство существующих добавок импортировалось и стало слишком дорогим для средней семьи. Большинство детей с дефицитом никогда не получали добавки с витамином D или железом. В сельской местности люди ограничены в финансах и не имеют возможности покупать добавки с витамином D из-за низкого социально-экономического статуса. Почти все эти дети кормились грудью во время эксперимента, а грудное кормление представляло дефицит витаминов. Так как грудное молоко содержит концентрацию витамина D как 15-50 МЕ/л, оно не может быть единственным источником витамина D, согласно рекомендации, составляющий 400 МЕ/л.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рахит стар как мир, изучена его клиника, патогенез и терапия. Кажется, все достаточно ясно и думать уже не о чем. Но оказывается, что в этой проблеме есть еще много неясного. Несмотря на то, что рахит известен с глубокой древности, эта проблема остается актуальной и в настоящее время. В первой половине 20 века с открытием витамина D и его роли, стали понятными методы профилактики, и рахит был ликвидирован в ряде стран. У 100% детей на первом году жизни можно диагностировать легкий рахит и у 25-55% – рахит средней тяжести. Рахит встречается, в основном, в развивающихся странах Африки, Азии, живущих с низким уровнем жизни, а в последнее время отмечен рост его и в развитых странах. В африканских и других «солнечных» странах рахит достаточно распространен при отсутствии проведения его специфической профилактики витамином D. В Субтропической Саудовской Аравии диагностируются проявления рахита, несмотря на достаточное пребывание, на «солнце» у 39% детей первых 6 месяцев жизни.

Клиницисты Самарканда на основе анкетирования и анализа амбулаторных карт установили рахит у 30% детей первого года жизни. Рахитом чаще болеют дети, родившиеся с признаками морфофункциональной незрелости, дети из двоен, недоношенные. На снижение всасываемости кальция и фосфора влияют некоторые противосудорожные препараты, которые индуцируют синтез в печени микросомных ферментов, инактивирующих витамин D и его метаболиты. В развитии рахита у детей старше 1 года возможно недостаток кальция в пище, играет большую роль, чем дефицит витамина D в пище. На этот дефицит влияет также низкое содержание кальция в пище, связанное с менталитетом и традициями питания афроамериканцев и выходцев из азиатских

стран, в рационе детей которых преобладают злаковые, особенно на 2 году жизни.

Вместе с тем многофакторный анализ факторов риска развития рахита и на их основе составление группы риска для проведения профилактических мероприятий является одной из актуальных задач педиатрии. Проведение многофакторного анализа необходимо подходить с учетом климатических, географических и других условий. В связи с этим одной из задач наших исследований явилась оценка факторов риска нарушений фосфорно-кальциевого обмена с установлением значимости прогностических критериев для оценки состояния здоровья детей и разработка модифицированных схем профилактики рахита.

Клиническое обследование детей проводилось с 2004 по 2007 гг., на основе анкетирования и анализа амбулаторных карт в детских отделениях поликлиник № 3, 6, 8, 12 г. Самарканда и в ЦРБ Акдарьинского района. В работе обобщены и проанализированы результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования у 466 детей в возрасте от 1 месяца до 12 месяцев. Все дети считались практически здоровыми, были обследованы физикально для установления клинических особенностей рахита (задержка закрытия большого родничка, рахитические четки, широкое запястье, мышечная слабость, дистрофия, бледная кожа, чрезмерная потливость, задержка с прорезыванием зубов, психомоторное развитие).

В результате дети были разделены на 4 группы: 1-я группа (здоровая) – (263 детей); 2-я группа – дети с признаками рахита (130 младенцев), 3-я группа – дети с последствиями перинатальных поражений нервной системы (73 младенцев).

Следует сказать, что основными показателями фосфорно-кальциевого обмена являются уровень метаболита  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , кальция и фосфора в сыворотке крови детей, которые имеют свои

возрастные особенности. Для изучения уровня 25(OH)D<sub>3</sub> образцы сыворотки крови, взятые у обследованных детей, были направлены в лабораторию госпиталя Санта Клара города Роттердам Голландия (согласно договору), а содержание кальция и фосфора определяли в биохимической лаборатории детской городской больницы №1 г. Самарканда.

Для оценки факторов риска развития витамин D дефицитных состояний у детей 1-го года жизни нами проведено обследование практически здоровых детей, не получавших лечение в течение предыдущего месяца.

Нами установлено, что у 360 детей (77,2%) был низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, а у 106 (22,7%) детей нормальный уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови. При углубленном клиническом обследовании выявлен рахит у 27,8% детей и последствия перинатального поражения нервной системы (ПППНС) - 15,6%. ПППНС мы взяли в качестве второй контрольной группы для уточнения роли других преморбидных состояний в нарушении фосфорно-кальциевого обмена. В зависимости от уровня основного метаболита витамина D мы разделили детей на 2 группы.

У здоровых детей низкий уровень 25(OH)D обнаруживается у 75,2%, а у детей в группе с ПППНС – 68,4%. При рахите обнаружена тенденция к более глубокому дефициту метаболита витамина D, который выявился у 86,1% детей. Нормальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови у здоровых детей – 24,7%, дети с ПППНС – 31,5%, с рахитом – 13,8%.

Согласно данным литературы, основными причинными и предрасполагающими факторами развития рахита являются дефицит солнечного облучения, пищевые факторы, перинатальные факторы и различные заболевания. Поэтому для проведения

многофакторного анализа необходимо учитывать и вычислять их значимость.

Важным аспектом в развитии рахита у детей раннего возраста являются перенесенные заболевания. Проведенные исследования показали, что наиболее частыми заболеваниями являлись респираторные инфекции во всех группах, но чаще они встречались при рахите и при ПППНС. Для ЖДА достоверной разницы между здоровыми детьми и ПППНС не было тогда, как при рахите этот показатель встречался в 3 раз чаще. Мы можем сказать, что латентный дефицит витамина D клинически проявляется рахитом при наложении ЖДА.

Для выяснения зависимости дефицита витамина D от вида вскармливания детей до 6 месяцев выяснили, что дети с рахитом и здоровые получали преимущественно грудное вскармливание, тогда как для ПППНС чаще встречалось смешанное вскармливание. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании составили всего 10,5% у здоровых детей и 12,5% у детей с клиническими признаками рахита. При анализе абсолютных показателей выяснилось, что грудное вскармливание получали всего 74 ребенка из 141, и оказалось, что наибольшая часть 62,1% (46 детей) оставались здоровыми, а при рахите грудь получали только 32,4% ребенка, дети с ПППНС – 5,4%. Следовательно, мы можем считать, что грудное вскармливание является одним из наилучших способов профилактики рахита.

Основными факторами риска развития рахита у детей раннего возраста при анкетировании матерей о течении беременности явилось более чем в 50% отсутствие приема витамина D во время беременности (85,1%), железодефицитная анемия (62%), несбалансированное питание (59%), молодой возраст матери во время 1-й беременности (54%). Менее чем в 50% случаев определялась низкая образованность матерей и осложненные роды,

а токсикозы беременных составили лишь 13,7%. Для выяснения вопроса о влиянии железодефицитной анемии в период беременности и приема ЖСП, по анкетным данным мы выделили группу 88 матерей с ЖДА. Из них 36,3% получали ЖСП и 63,6% не получали никакого лечения. После рождения детей в последующем мы определяли 25(ОН)D и выяснили, что низкий уровень определялся у 81,2% детей, матери которые во время беременности получали ЖСП, тогда как у матерей не получавших ЖСП уровень 25(ОН)D был несколько выше и составил 87,5%.

При анализе показателей кальция и фосфора у этих детей, установили, что у детей, матери которых в период беременности длительно получали ЖСП уровень Са и Р был низким и составлял  $1,93 \pm 0,04$  и  $0,81 \pm 0,02$  ммоль/л, соответственно. Тогда как у детей, матери которые не получали ЖСП уровень Са и Р составил  $2,09 \pm 0,05$  и  $0,97 \pm 0,01$  ммоль/л, соответственно.

Можно предположить, дети матери которые получали длительно ЖСП в период беременности в последующем имели тенденцию к более низким показателям Са и Р в сыворотке крови.

При оценке факторов риска развития рахита у детей, мы установили, что наиболее важными является низкое содержание 25(ОН)D в сыворотке крови и недостаточная профилактика рахита на 1-ом году жизни. Перенесенные ОРВИ (49,3%), недостаточное пребывание на свежем воздухе менее 20 минут в день (38,6%), время рождения ребенка (осенне-зимний период) (32,4%), перинатальные факторы (32,1%), ЖДА (25,5%) играют значительную роль в развитии рахита, тогда как высокая масса тела более 3500г и смешанное вскармливание играли меньшую роль. Недоношенных, оказалось 9,2%, и на первый взгляд это незначительный фактор, но при глубоком анализе выяснилось, что частота недонашивания в общей популяции встречалась около 8,7%.



Из постнатальных факторов мы установили, что традиционная профилактика рахита, проводимая в нашем регионе, привела к дефициту витамина D и составила 77,2%, и это явилось основным фактором в развитии рахита у детей. Также играли роль перенесенные частые простудные заболевания, рождения ребенка в осенне-зимний период, ЖДА. Грудное вскармливание показало свою эффективность в профилактике дефицита витамина D.

Как было отмечено ранее из 466 обследованных детей у 360 (77,2%) был обнаружен дефицит витамина D, тогда как клинический рахит выявлен у 130 (27,8%), у 73 (15,6%) – ПППНС. Мы видим, что рахит клинически проявляется не у всех детей. Нами проведен сравнительный анализ факторов, предрасполагающих к манифестации нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей.

Мы использовали классификацию рахита по Лукьяновой Е.М., Омельченко Л.И., Антипкину Ю.Г. (1991г). Рахит легкой степени отмечен у 84 (64,6%) детей, в том числе острое течение отмечено у 53 (40,7%), а у 31 (23,8%) – подострое течение. Рахит средней степени тяжести был установлен у 46 (35,3%) обследованных детей, в том числе у 25 (19,2%) острое, у обследованных – 21 (16,1%) отмечено подострое течение.

При обследовании детей с признаками рахита установлено, что у 112 (86,1%) из 130 детей отмечен низкий уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови, в том числе в начальный период рахита из 84 у 77 (91,6%) детей, а в период разгара – у 35 (76,0%) из 46 детей выявлялся дефицит витамина D.

У 18 (13,8%) детей с нормальным уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови начальный период рахита выявлен у 7 (8,3%) детей из 84, период разгара – 11 (23,9%) из 46 детей.

Наши данные подтверждают факт, что в начальном периоде важная роль принадлежит дефициту витамина D, а в период разгара

кроме дефицита витамина D играет роль возможный дефицит фосфорно-кальциевых соединений.

Статистически-корреляционный анализ факторов риска в развитие рахита показал, что при оценке пренатальных факторов риска значения были достоверными для железодефицитной анемии – 4.096 ( $P < 0.043$ ), отсутствие приема витамина D в период беременности – 40.059 ( $P < 0.0001$ ) и несбалансированное питание в период беременности – 10.064 ( $P < 0.002$ ), тогда как возраст матери при 1 беременности (до 20 лет) – 0.418 ( $P > 0.518$ ) был недостоверным фактором риска. Для выяснения постнатальных факторов риска мы установили высокую достоверность развития рахита железодефицитную анемию – 7.083 ( $P < 0.008$ ), время рождения ребенка (осенне-зимний период) – 5.14 ( $P < 0.025$ ), перинатальные факторы – 8.516 ( $P < 0.004$ ), недостаточное пребывание на свежем воздухе (не более 20 мин) – 9.395 ( $P < 0.002$ ), отсутствие профилактики рахита витамином D на 1-ом году жизни – 4.334 ( $P < 0.037$ ).

Таким образом, анализ факторов риска развития рахита показал, что в пренатальный период отсутствие приема витамина D в период беременности, наличие ЖДА у матери и несбалансированное питание является прогностическим критерием развития рахита в последующем. Среди постнатальных факторов недостаточное пребывание на свежем воздухе, перинатальные факторы, время рождения ребенка и недостаточная профилактика витамином D может служить прогностическим критерием развития рахита. В то же время перинатальные факторы, недоношенность играли более важную роль в развитие ПППНС. Причем, одним из факторов формирования ПППНС было наличие рахита у детей, что указывает на наличие определенной взаимосвязи между этими состояниями.

Проведенные исследования показали, что в группе детей с рахитом у 112 (86,1%) обследованных выявлен низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, лишь у 18 (13,8%) – нормальное его содержание. В отличие от данной группы, у детей с ПППНС содержание данного метаболита у 23 (31,5%) – нормальным, а у 50 (68,4%) обследованных – низким. В группе здоровых детей выявлен низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у 75,2%, нормальный уровень - 24,7% детей.

При изучении уровня кальция и фосфора при рахите в зависимости от уровня 25(OH)D выяснили, что при нормальном уровне 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, уровень кальция и фосфор был низким у 44,4%, а нормальный кальций и фосфор – 16,6%. Значит можно сказать, что у ребенка при нормальном уровне 25(OH)D<sub>3</sub>, но при низком уровне кальция и фосфора имелся витамин D-резистентный рахит. Но таких детей мы во внимание не брали. При низком уровне 25(OH)D<sub>3</sub> нормальный кальций и фосфор отмечался у 15,1%.

Анализ уровня кальция и фосфора в сыворотке крови детей с рахитом показало низкое их содержание, составляя  $1,99 \pm 0,019$  и  $0,92 \pm 0,011$  ммоль/л, соответственно, и уровня 25(OH)D в сыворотке крови  $19,8 \pm 1,98$  нмоль/л. В то же время у детей с ПППНС их содержание в сыворотке крови было  $2,22 \pm 0,0524$  и  $1,21 \pm 0,044$  ммоль/л, и содержание 25(OH)D –  $36,7 \pm 5,04$  нмоль/л. В группе детей с рахитом и ПППНС содержание кальция и фосфора в сыворотке крови составило  $1,95 \pm 0,047$  и  $0,88 \pm 0,028$  ммоль/л, что несколько ниже значений группы младенцев с рахитом, а уровень 25(OH)D составило  $31,7 \pm 14,8$  нмоль/л.

Представляло также интерес корреляционный анализ содержания вышеперечисленных показателей у детей с рахитом. Для определения связи между концентрацией 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови с концентрацией Са и Р в сыворотки крови мы

использовали коэффициент корреляции Пирсона( $r$ ). Проведенные исследования показали, что в группе детей с рахитом теряется положительная корреляционная зависимость между содержанием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и уровня кальция в сыворотке крови ( $r = -0,82$ ), между содержанием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и уровня фосфора в сыворотке крови ( $r = -0,87$ ). В то же время сохраняется положительная корреляционная связь между уровнем фосфора и кальция в сыворотке крови ( $r=0,71$ ).

В группе детей с рахитом в сочетании с ПППНС корреляционная зависимость между содержанием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и уровнем кальция составила  $r=0,041$ , между содержанием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и уровнем фосфора –  $r=0,146$ , а между уровнем фосфора и кальция в сыворотке крови –  $r=0,505$ .

Для большей достоверности наших выводов необходимо определение уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови для выяснения истинных причин развития рахиту у детей первого года жизни.

В зависимости от уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови все обследованные дети были разделены на 2 группы: 1 группа – дети с нормальным уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови; 2 группа – дети с пониженным уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови. В 1 группу вошли 22,7% ( $n=106$ ) детей, во 2 группу – 77,2% ( $n=360$ ) детей. Как видно из приведенных данных, количество детей с низким содержанием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови существенно выше (77,2%), что свидетельствует о латентном дефиците витамина D в организме обследованных детей. Его доля прогрессивно возрастает в группах детей с рахитом, железодефицитной анемией, ПППНС, что указывает на определенную взаимосвязь частоты сочетанной встречаемости данных патологий и роль питания, а также лечебно-оздоровительных мероприятий в предупреждении их формирования.

Представляло интерес выяснение взаимосвязи содержания основного метаболита витамина D<sub>3</sub> с факторами риска развития рахита со стороны ребенка. Причинами развития рахита со стороны ребенка на первое место с низким уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови выходят отсутствие дачи витамина D на первом году жизни – 73,6% (при нормальном уровне – 52,8%), ОРВИ у ребенка – 45,5% (при нормальном уровне – 62,2%), недостаточное пребывание на свежем воздухе (до 20 минут) – 36,3% (при нормальном – 46,2%). Из факторов риска со стороны матери на первый план можно вынести отсутствие приема витамина D во время беременности при низком уровне – 84,1% (при нормальном – 88,6%), железодефицитная анемия во время беременности – 56,1% (при нормальном – 82%), несбалансированное питание во время беременности – 53,3% (при нормальном – 78,3%).

При сопоставлении таблиц с нормальным и со сниженным уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови мы использовали критерий оценок долей. Из указанных факторов риска со стороны матери определены 4 значимых факторов: железодефицитная анемия во время беременности  $Z=3,12$   $P<0,002$ ; осложненные роды  $Z=1,46$   $P<0,2$ ; низкая образованность  $Z=1,2$   $P<0,5$ ; токсикозы у матери во время беременности  $Z=1,8$   $P<0,1$ . Со стороны ребенка определены 6 значимых факторов риска: недостаточная профилактика витамином D на первом году жизни  $Z=6,9$   $P<0,00001$ ; низкий уровень фосфора в крови  $Z=15,9$   $P<0,0001$ ; ОРВИ у ребенка  $Z=1,5$   $P<0,02$ ; время рождения (осенне-зимний период)  $Z=1,6$   $P<0,2$ ; прогулки на свежем воздухе (менее 20 минут в день)  $Z=1,5$   $P<0,2$ ; железодефицитная анемия у ребенка  $Z=16$   $P<0,01$ .

Несмотря на значительное улучшение социальных условий жизни и воспитания ребенка, широкую пропаганду среди населения здорового образа жизни, рост культурного уровня родителей, факторы, определяющие высокую заболеваемость среди детей

рахитом, и на современном этапе сохраняют свою актуальность. Поэтому необходимо усилить ответственность родителей за здоровье своих детей, а также разработать принципиально новые подходы к пропаганде здорового образа жизни. Профилактика витамин D-дефицитного рахита занимает важное место в комплексе мероприятий, проводимых в целях укрепления здоровья детей раннего возраста.

Ранее мы установили, что дефицит витамина D встречается у 77,2% детей, в том числе клинически выраженный рахит у 27,8% детей 1-го года жизни, что свидетельствует о недостаточной эффективности традиционных методов профилактики рахита. Мы модифицировали профилактику витамин D дефицитных состояний у всех обследованных детей, но повторно удалось определить уровень 25(OH)D у 79 детей.

Дети были распределены на 2 группы: первая группа – 466 (83%) детей, получавшие профилактику рахита по стандартной схеме и вторая группа – 79 (16,9%), получившие профилактику по модифицированной схеме.

Из общего количества детей у 130 (27,8%) имелись признаки рахита. В условиях города рахит встречался у 27 детей (20,7%), в условиях села – 103 (79,2%).

У 466 детей при проведении традиционной профилактики у 130 (27,8%) был отмечен начальный рахит и рахит периода разгара, то у 336 (72,1%) клинические признаки рахита отсутствовали. У 112 (86,1%) детей с признаками рахита был выявлен низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, тогда как у остальных они колебались в пределах нормы. Как ни парадоксально, у 248 (73,8%) детей без признаков рахита также нами был установлен низкий уровень основного метаболита витамина D. Видимо, это было связано не только отсутствием профилактических мероприятий, но и особенностями образа жизни и питания детей и их матерей. У 106



(22,7%) детей уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови был в пределах нормы, из них без признаков рахита у 88 (26,1%) детей, с признаками рахита – 18 (13,8%).

Таким образом, несмотря на проводимую традиционную профилактику рахита, его эффективность остается низкой, о чем свидетельствуют высокая частота развития рахита и низкого уровня 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови детей. Одним из факторов низкой медицинской культуры, видимо, является низкий уклад жизни, постоянная занятость матерей и неадекватное проведение профилактических мероприятий матерями.

Модифицированная профилактика рахита проводилась детям из второй группы (79 малышей) по нашей методике, т.е. была разработана и внедрена методика непосредственного введения витамина D<sub>3</sub> каждому конкретному ребенку. Это осуществлялось при непосредственном участии врача, медицинской сестры и родителей.

Всем детям витамин D давался непосредственно участковой медицинской сестрой по следующей схеме: витамин D (вигантол, аквадетрим, деварон) по 4000 МЕ 1 раз в неделю с месячного возраста до конца 1-го года жизни при патронажном наблюдении ребенка (курсовая доза 160 000-180 000 МЕ).

Для рассеивания сомнения, нами было решено провести курс терапии витамином D и повторно через 10-12 недель определить снова уровень активного метаболита витамина D в сыворотке крови у 79 детей.

Следует сказать, что проведение модифицированной профилактики у 79 детей позволило нормализовать уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у 71 (89,8%). У 65 (82,2%) детей был отмечен начальный рахит и рахит периода разгара, у 14 (17,7%) клинические признаки рахита отсутствовали.

Таким образом, после проведения модифицированной профилактики – лишь у 6 (9,2%) обследованных детей с признаками рахита уровень 25(OH)D<sub>3</sub> остался низким, тогда как у 59 (90,7%) – он нормализовался. При этом у детей без признаков рахита лишь у 1 детей (7,1%) отмечено низкое содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, а у 12 (89,8%) уровень нормализовался.

Отмечалось улучшение самочувствия ребенка, нормализация аппетита и сна, прекращение обильного потоотделения при кормлении, улучшение прибавки массы тела. Общее состояние детей при обследовании после проведения курса профилактических мероприятий было удовлетворительное. Развития побочных эффектов и передозировки от применяемого препарата мы не выявили.

Определение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови детей с рахитом показал у 112 (86,1%) обследованных низкий уровень, у 18 (13,8%) нормальное его содержание. Средние значения 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у детей рахитом при легкой степени составили  $15,23 \pm 1,32$  нмоль/л, при среднетяжелой степени –  $18,75 \pm 2,76$  нмоль/л. Уровень кальция и фосфора при легкой степени рахита составило  $2,13 \pm 0,03$  и  $0,96 \pm 0,02$  ммоль/л, при среднетяжелой степени рахита – соответственно  $1,73 \pm 0,02$  и  $0,77 \pm 0,02$  ммоль/л. У детей с рахитом и ПППНС, уровень 25(OH)D<sub>3</sub>, кальция и фосфора в сыворотке крови составило  $17,4 \pm 4,24$  нмоль/л,  $1,96 \pm 0,05$  и  $0,88 \pm 0,03$  ммоль/л. Нормальный уровень Ca и P в крови ( $2,48 \pm 0,07$  и  $1,11 \pm 0,40$  ммоль/л соответственно) определялся у детей и они получали только витамина D без дополнительного введения препаратов кальция.

Основываясь на этих данных, мы проводили индивидуальное лечение рахита.

У детей с легкой степенью рахита при сниженном уровне 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотки крови ( $15,23 \pm 1,32$  нмоль/л), при нормальном уровне кальция и фосфора ( $2,48 \pm 0,07$  и  $1,11 \pm 0,40$  ммоль/л соответственно), лечение назначали в дозе – 2000 МЕ/сут витамина D в течение 1 – 1,5 месяца до нормализации 25(ОН)D. Затем переводили детей на профилактическую дозу витамина D – 4000 МЕ/нед.

Лечебная доза у наблюдаемых детей при сниженном уровне 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотки крови ( $18,75 \pm 2,76$  нмоль/л) и сниженном кальции и фосфоре (соответственно  $1,73 \pm 0,02$  и  $0,77 \pm 0,02$  ммоль/л) в средней степени тяжести рахита доза составила 4000 МЕ/сут. Курс лечения рахита составлял 30-45 дней до нормализации 25(ОН)D с последующим переводом детей также на профилактическую дозу витамина D – 4000 МЕ/нед. При кальципенических формах дети дополнительно получали глюконат кальция по 0,5г в сутки в течение всего курса лечения.

При сниженном уровне 25(ОН)D ( $17,4 \pm 4,24$  нмоль/л), кальция и фосфора ( $1,96 \pm 0,05$  и  $0,88 \pm 0,03$  ммоль/л соответственно) в сыворотке крови и сочетания рахита с ПППНС витамин D повышали до 8000 МЕ/сут в течение

1 - 1,5 месяца до исчезновения клинических проявлений (потливости, беспокойства, нарушение сна и аппетита) и нормализации биохимических показателей.

В комплекс лечебных мероприятий при рахите использовались общий массаж и лечебная гимнастика.

Комплексное лечение рахита позволило получить хороший терапевтический эффект у всех наблюдаемых детей. В результате лечения уже к 10-12 дню улучшалось самочувствие, повышался аппетит, уплотнялись участки краниотабеса, уменьшалась податливость краев большого родничка, восстанавливались функции вегетативной нервной системы. Восстановление

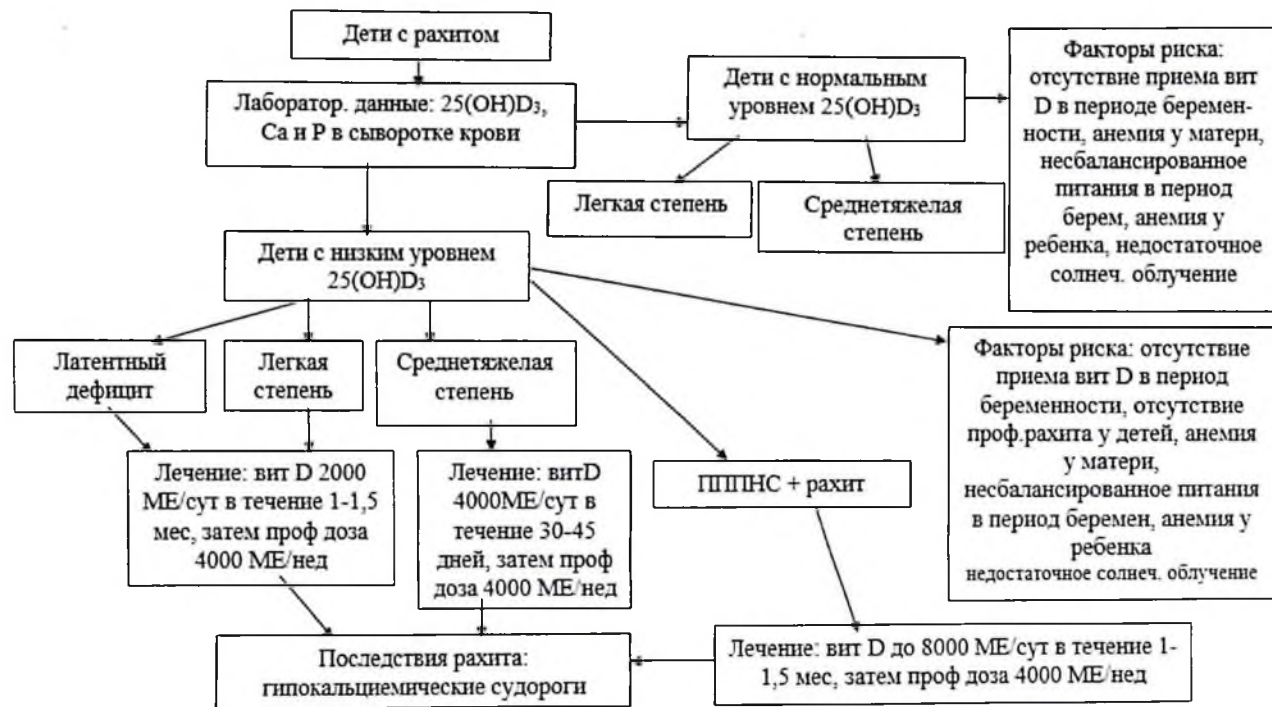
мышечного тонуса и моторных функций протекала медленнее, положительная динамика наблюдалась лишь к концу 2 недели.

В процессе лечения уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , кальция и фосфора в сыворотке крови детей при рахите повысился в 6,46; 1,5 и 1,7 раза. При легкой степени рахита уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  составил  $105,49 \pm 8,98$  нмоль/л ( $P < 0,001$ ), при среднетяжелой степени  $124,39 \pm 14,36$  нмоль/л, а уровни кальция и фосфора соответственно  $2,97 \pm 0,02$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) и  $1,52 \pm 0,17$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ).

У детей при лечении витамином D в сочетании с ПППНС, уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , кальция и фосфора в сыворотке крови также статистически значимо возросли до  $131,54 \pm 21,14$  ммоль/л,  $2,01 \pm 0,21$  и  $1,83 \pm 0,13$  ммоль/л. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности предлагаемой схемы лечения рахита.

Таким образом, предложенная схема индивидуального назначения препаратов витамина D детям с рахитом в комплексе с препаратами кальция и общеукрепляющей терапией позволили существенно повысить эффективность лечения. При этом отмечается уменьшение клинических проявлений рахита, его остаточных явлений, симптомов спазмофилии и увеличение содержания  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови. Это позволяет широко внедрить модифицированную терапию рахита в различных регионах республики.

## Алгоритм обследования и лечения рахита у детей раннего возраста и профилактика последствий рахита



ЛИТЕРАТУРА

1. Агейкин В.В. Рахит // Медицинский научный и учебно-методический журнал.- №4.- 2001.- С. 23-38
2. Александрова Н.И., Хацкель С.Б., Скворцова З.Н., Лавут Л.М. Особенности рахита у детей с энцефалопатией // Вопр.охраны матер.и детства, 1991.-т.36.-№6.-с.70
3. Аминзода Н.Х., Ахмедова Д.И., Гафуров Б.Г. Критерии компенсации гипертензионного синдрома у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС // Рос. педиатрич.журнал.- №4.- 2003.-С.15-18
4. Антипкин Ю.Г. Антенатальная профилактика рахита витамином Д при беременности // Вопр.охраны матер. и детства.- №5. -1984.- С. 33-37
5. Антонов А.Г. Диагностика и терапия критических состояний у новорожденных // В кн.: Руководство по безопасному материнству. М: Триада-Х.- 1998.- С. 344-373
6. Антонов А.Г. Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных // В кн.: Ю.И.Барашнев «Перинатальная неврология».- Наука 2001.
7. Антипкин Ю.Г. Патогенетические аспекты клинических проявлений и нарушений фосфорно-кальциевого обмена при рахите // Педиатрия.-1986.-№4.-с.12-16
8. Антипкин Ю.Г. Дифференцированная антенатальная специфическая профилактика рахита у детей // Педиатрия 1983. - №2.-с.17-20
9. Антипкин Ю.Г. Патогенетические особенности нарушений регуляции кальций-фосфорного гомеостаза при рахите, современные аспекты его классификации, профилактики и лечения: Дисс. докт.мед.наук.- М.,1990.-360с.
10. Антонов А.Г., Плат Х. Диагностика и терапия гипоксии // Перинатальная патология. – М., 1984. –С.111-123



11. Антонова Н.П., Лазарева Н.П., Калита Н.Ф., Петрова Э.А. Экспериментальное исследование влияния ультрафиолетового облучения на состояние фосфорно-кальциевого обмена // Вопр.питания.-1990.-№2.-с.41-43
12. Асадов Д.А., Курбанов Д.Д., Азимджанова М.Н. // Педиатрия. Ташкент, 1999.- С.30-32
13. Асадуллаев М.М., Расулов Д.К. Клиника, диагностика и особенности течения перинатальных гипоксически-ишемических энцефалопатий // «Неврология». Ташкент, №4 (16).- 2002.- С. 175-176
14. Аскарлова Н.К. Сравнительный клинико-катамнестический анализ показателей эффективности лечения энцефалопатии у детей и полноты реабилитации в различных группах наблюдения // «Неврология». Ташкент, 2003, №2.- С. 39-40
15. Бадалян Л.О. Перинатальные поражения мозга // 56-я сессия общего собрания Академии медицинских наук СССР. –М., 1987. –С. 20-22
16. Бадалян Л.О., Медведев М.И. Неонатальные судороги // Журнал невропатол. и психитр. -1991.- 91:1:- С. 30-34
17. Бадалян Л.О., Темин П.А., Никанорова М.Ю., Медведев М.И. Неонатальная гипокальциемия и гипокальциемические судороги // Педиатрия, 1991.- с.53-58
18. Баженова Л.К., Капранова Е.И., Баяндина Г.Н., Эрдес С.И.. Детские болезни (справочник) под ред. Геппе Н.А.. М., 1997.- С. 49-55
19. Баклановой В.Ф., Филиппкина М.А. Рентгенодиагностика в педиатрии. М., 1988.- т. 2.- С. 250
20. Баранов А.А. и др. Болезни детей раннего возраста. М., 1996. -С.48-69
21. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов

лекарственной терапии // Рос.вестник перинатол.и педиатрии №1. - 2002.- С.6-12

22. Барашнев Ю.И. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных; вклад перинатальных факторов, патогенетическая характеристика и прогноз // Рос.вест.перинатол.и педиатрии 1996,- 2:- С .29-35

23. Барашнев Ю.И. Компенсация нарушенных функций центральной нервной системы и значение стимулирующей терапии при перинатальных повреждениях головного мозга новорожденных. // Рос.вестник.перинатол.и педиатрии 1997, №6.- С. 7-13

24. Барашнев Ю.И. Перинатальная медицина и инвалидность с детства // Акуш. и гинекол. 1991, 1: -С. 12-18

25. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М: Триада-Х 2001.- С.640

26. Барашнев Ю.И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных. Руководство по безопасному материнству. М: Триада-Х 1998. - С.373-432

27. Барашнев Ю.И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни // Рос.вестник перинатол.и педиатрии 1999.- №1.- С. 7-13

28. Барашнев Ю.И., Антонов А.Г., Кудашов Н.И. Перинатальная патология у новорожденных // Акуш.гинекол. 1994.- 4:- С. 26-31

29. Барашнев Ю.И., Бессонова Ю.В. Индикаторы перинатальных повреждений головного мозга плода и новорожденного ребенка // Акуш. и гинекол. 1997.

30. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х. и др. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз // Рос.вестник перинатол. и педиатрии 1997.- №4.- С. 6-12

31. Барашнев Ю.И., Озерова О.Е., Вьяскова М.Г., Сорокина З.Х. Компенсаторные возможности центральной нервной системы у недоношенных детей // Акуш. и гинекол. 1990.- 11: -С. 49-53
32. Барашнев Ю.И., Шилов А.В., Новиков П.В. Диагностика витамин Д-зависимого рахита у детей // Вопр.охраны материнства и детства 1980.- т. 25.- №12.- С. 3-7
33. Бермана Р.Е., Вогана В.К. Руководство по педиатрии, пер. с англ., М., 1987.- т. 1.- С. 399
34. Боголепов Н.К. Клиническая эхоэнцефалография // Москва 1979.
35. Богомаз Т.А. Учебник « Детские болезни» под ред. Гудзенко П.Н. Киев, 1984.- С. 93-109
36. Бондаренко Е.С. Перинатальная гипоксическая энцефалопатия // Рус.мед.журнал 1998.- 7:4:- С.169-173
37. Бочарова Е.А., Корытова Н.Г., Труфанова Л.В. и др. Проблема ранней диагностики и профилактики отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы // Рос.педиатрич.журнал. М., 2003. -№1.- С. 52-54
38. Буркова А.С., Володин Н.Н. Проект новой классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни // Российский вестник перинатол. и педиатрии.- №4.- 2003.- С.40-44
39. Вайчене Н.В. Фенобарбиталовый рахит: клиника, лечение, профилактика // Тез.докл.Всесоюзн.научно-практ.конференции.-М., 1989.-с.24-25
40. Вельтишев Ю. Е. Концепция риска болезни и безопасности здоровья ребенка //Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение к журналу. Лекция № 2. М.,- 1994.- С. 85
41. Вельтишев Ю. Е., Казанцева Л. З., Семечкина А. Н. Наследственные болезни обмена веществ в книге «Наследственная

патология человека» под редакцией Ю. Е. Вельтищева, Р. П. Бочкова. М., Медицина, 1992.

42. Волков М.В. Болезни костей у детей М., 1985.- С. 468

43. Воложин А.И., Петрович Ю.А. Роль метаболитов витамина Д в патологии фосфорно-кальциевого обмена // Патол. Физиология и эксперим. Терапия.- 1987.- вып.5.- с.86-91

44. Володин Н.Н., Медведев М.И., Суворова Н.Д. Судороги новорожденных – семиотика и дифференциальная диагностика // Журнал неврологии и психиатрии №11.- 2004.- С.64-69

45. Володин Н.Н., Медведев М.И., Суворова Н.Д. и др. Проспективное наблюдение за детьми с неонатальными судорогами // Рос.вестн.перинатол.и.педиат. 2000.- 2:- С.42-46

46. Володина Н.Н. О роли питания в профилактике рахита витамином Д. В кн: Воронеж. Обл. конф. педиатров матер. Воронеж.- 1975.-с.63-64

47. Воронцов И.М. // Актуальные проблемы витаминологии. – М.,1978.- С.64-65

48. Воронцов И.М., Коростовцев Д.С. Новые аспекты метаболизма витамина Д и синдром гипокальциемического рахита // Педиатрия 1974.-№10.-с.75-80

49. Вульфсдорф Дж, Найяр С. Педиатрия // под ред. Дж. Грефа. М., 1997.- С. 402-456

50. Вялушкин Б.Я., Сердцева Е.А., Вялушкина М.Д. Комплексное дифференцированное лечение рахита у детей. Здравоохранение Таджикистана- 1991.-№1.-с.жэ.29-32

51. Герман Д.Г., Янакевич Е.Б. Значение эхоэнцефалографии в комплексном исследовании больных, страдающих рахитом // Симпозиум соц.стран по дет.неврологии – М. -1981.-с.95-96

52. Гертнер Д. // Эндокринология/ Под ред. Н.Лавина: Пер. с англ. –М.,1999.-с. 480-516

53. Грачева А.Н. Некоторые аспекты патогенеза рахита // Педиатрия. 1977.-№8.-с.77-80

54. Григорьева Н.К. Профилактика и восстановительное лечение рахита и рахитоподобных заболеваний // Журнал «Русский Врач», 2004.

55. Гудзенко П.Н. Детские болезни Киев, 1984.- С. 93

56. Гулямова Д.Н. Клиника, дифференциальная диагностика и подходы к терапии судорожных состояний у детей раннего возраста. Автореферат дисс....канд мед. наук. Ташкент, 2002.- С.22

57. Данниджен М.Дж., Макинтош В.Б., Форд Дж.А., Робертсон И. Нарушения обмена кальция. Под редакцией Д.Хита и С.Дж.Маркса: Пер. с англ.- М., 1985.- С. 151-181

58. Давыдовский И.В. Общая патология человека -М., 1969.- с.15-21

59. 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») // Педиатрия №4.- 2003.- С. 104-107

60. Демин В.Ф. Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста. Под ред. В.Ф.Демина и С.О. Ключникова – М., 2001.- С.39-53

61. Демин В.Ф. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста// Медицинская газета.- №13-20.2.-2004. -с.8-9

62. Домбровская Ю.Ф. Витаминная недостаточность у детей. М., 1963.- С.312

63. Дружипина Л.В. Профилактика рахита у детей // Вопросы охраны материнства и детства 1979. -т. 24.- №8.- С. 49-52

64. Дудел, Дж., Рюзг Н. и др. «Физиология человека»; В 4-х томах. Москва, «Мир» 1985.- том 1.- С.266.

65. Ергалиева А.А., Тажибаева Ш.С., Конакбаева З.К., Ашикова Р.С. Диагностическая ценность определения содержания кальция и фосфора в сыворотки крови при изучении рахита. В кн: вопросы питания здорового и больного ребенка. Алма-Ата. – 1980.- с.117-120
66. Запруднов А. М., Григорьев К.И. Рахит у детей. М., 1997:58
67. Зайцева Г.И. Некоторые вопросы клинической диагностики рахита// Труды института (2 москов.мед.инст.) 1976.- т.67 Педиатрия №15.с.230-233
68. Запруднов А.М., Григорьев К.И. Витамин-D-зависимые состояния // Будь здоров,малыш! — М.: Русский врач. 2003. — С. 35—40.
69. Запруднов А.М., Григорьев К.И. Рахит у детей // Рос.мед.журнал. том 5.- №19.- 1997
70. Запруднов А.М., Григорьев К.И. Рахит у детей. М., 1998.- С.80
71. Измайлова Т.Д., Петричук С.В., Агейкин В.А., Кузнецова Е.Ю., Никодимова С.А. Цитохимическая морфометрия лимфоцитов в оценке адаптации детей с перинатальным поражением ЦНС // Рос.педиатрический журнал.- №4 - 2004г.- С.4-6
72. Ильенко Л.И., Зубарева Е.А., Холодова И.Н., Давыдова А.В. Современные подходы к диагностике и лечению гипоксически-ишемических поражений ЦНС у доношенных детей первого года жизни // Педиатрия – М., 2003.- №2.- С. 87-92
73. Исаевой Л.А. Детские болезни. М., 1986- С. 189
74. Капранова Е.И. К вопросу о рахите // Росс. педиатр. журнал. —2003. — № 6. — С. 39—42.
75. Казеев А.В. О классификации рахит // Педиатрия.-1990.- №7.-с.74-76



76. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (методические рекомендации). М: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000.- С.40

77. К итогам дискуссии по поводу классификации рахита. Педиатрия, 1991.- №7.- с.106-107

78. Коровина Н.А. Захарова И.Н. Современные подходы к профилактике и лечению нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей. – М., 2000.-с.27

79. Коровина Н., Захарова И., Чебуркин А. Витамин D-дефицитный рахит // Медицинская газета №4 – 24. 1. 2001.- С.8

80. Коровина Н., Захарова И., Чебуркин А. Лечение рахита препаратами витамина D// Педиатрия.-2000.-№5.-с.78-83

81. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Профилактика рахита у детей // Лечащий врач. №1.- 2004.- С. 56-58

82. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебуркин А.В. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей. М., 2005: 70

83. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Рахит и его коррекция у детей// Междунар. журн.мед.практики.- 2000.- №11.- с.58-60

84. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Профилактика дефицита витаминов и микроэлементов у детей. М.- 1999.- С.55

85. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Профилактика и лечение рахита у детей. – М., - 1998.- С.28

86. Котова С.М., Карлова Н.А., Максимцева И.М., Жорина О.М. Формирование скелета у детей и подростков в норме и патологии // СПб., 2002.- С.49

87. Крыжановский Г. Н. Патологические системы в деятельности ЦНС // Вест. Рос. Акад. мед.наук. 2002. - № 6.- С. 18–23.

88. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Перинатальная патология: истоки и пути снижения. // Акуш.и гинекологии.- 1994. - 6:- С.3-7

89. Ладодо К.С., Барашнев С.М., Луговская Р.К. и др.// Педиатрия. – 1983.-№12.- С.36.
90. Лебедев Б. В., Барашнев Ю. И., Якунин Ю. А. Невропатология раннего детского возраста. М., Медицина.- 1981.
91. Лобанова Л.В. Доплерография в диагностике и прогнозе гипоксических поражений головного мозга у доношенных новорожденных // Рос.вестник перинатологии и педиатрии. - №4-2001.- С.21-24
92. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н.. Клиническая фармакология Москва, «Медицина» т. 2.- 1991.- С.700.
93. Лукьянова Е. М., Антипкин Ю. Г., Омельченко Л. И. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей // Doctor.- №3.-2002.- С. 9-15.
94. Лукьянова Е.М. и др. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста // Методические рекомендации. М., 1990
95. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестн.РАМН.- 2000.- №9.- С.3-12
96. Лукьянова Е. М., Спиричев В.Б. Иванов С.М. и др. // БМЭ.- 1984.- изд.3-с. – т.22.- с.19-24
97. Лукьянова Е. М., Антипкин Ю. Г., Омельченко Л. И., Апуховская Л.И. О диагностике витамин D-дефицитного рахита //Педиатрия 1988.-№3.-с.15-20
98. Лукьянова Е. М., Антипкин Ю. Г., Омельченко Л. И. Клинико-патогенетические аспекты классификации рахита// Педиатрия 1988.-№1.-с.87-91
99. Лукьянова Е. М., Антипкин Ю. Г., Омельченко Л. И. О современной классификации рахита у детей (в ответ на дискуссию)// Педиатрия 1991.-№7.-с.103-105
100. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Препевтика детских болезней // СПб., 1999.- С.281-315

101. Мальцев С.В. Витамин Д-зависимый рахит (клиника, диагностика, лечение). Актуальные проблемы витаминологии // Тезисы Всесоюз.конф. М., т.2.- 1978.- С.79-80

102. Мальцев С.В., Архипова Г.Р. К вопросу о причинах рахита у детей раннего возраста // Казан.мед.журнал 1979.-т.60.- №50.-с.55-59

103. Мальцев С.В., Саидова М.В., Шакирова Э.М. Состояние вегетативной нервной системы и фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста // Вопросы охраны материнства и детства.- 1991.- т.36.- №3.- С. 75

104. Мальцев С.В. // Казан.мед.журнал.- 1997.-№5.-с.321-328

105. Малаховский Ю.Е., Педанова Е.А. Комментарии к статье Е.В.Неудахина и В.А.Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе» // Педиатрия. – М.,2003.-№4.- с.113-114

106. Маматкулов Б. Заболеваемость рахитом детей первого года жизни и влияние на нее некоторых социально-гигиенических факторов. Труды молодых ученых медиков Узбекистана т.6 ч. 2, Ташкент 1975. с.407-408

107. Маркова С.В., Калиничева В.И. Педиатрическая фармакология.- Л., 1980.-с.440

108. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 2 тома, М. Медицина, С 688.

109. Могоряну П.Д., Пшенко Л.Г. Фенобарбитал-индуцированные формы рахита // Педиатрия 1980.-№7.-с.72-73

110. Могоряну П.Д., Пшенко Л.Г. Профилактика и лечение рахита витамином Д // Педиатрия.- 1981.- №1.- С. 67

111. Могоряну П.Д. Ранние формы рахита и роль фенобарбитал-индуцированной гипокальциемией в их происхождении: Автореф.дисс. канд.мед.наук.- Кишинев, 1989.- с.45

112. Могоряну П.Д. Диагностика и лечение поздних форм рахита у детей в поликлинических условиях // Актуальные вопросы клинич. и теоретич. медицины.- Кишинев 1991. с.86-88
113. Мухамедова Х.Т. Клинико-неврологическая характеристика новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Журнал «Неврология»,2004.- 1(21).- С.14-17
114. Мухамедова Х.Т., Шамснев Ф.С. // Педиатрия. – Ташкент, 2000.- №2-3.- С.161-163
115. Нарциссов Р.И. Педиатрия. 1998.- №4.- С. 101-105
116. Неудахин Е.В., Агейкин А.В. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе // Педиатрия. — 2003. — № 4. — С. 95—98.
117. Новиков П.В. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей: профилактика, превентивная терапия (лекция для врачей). – Приложение к журналу Рос.вестник перинатол. и педиатрии. – М. 1998.- С.60
118. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М., 2006: 336
119. Новиков П.В., Шилов А.В., Сторожев В.Л. Витамин Д в терапии рахитоподобных заболеваний у детей // Теоретическая медицина и педиатрическая практика.- М.- 1981. – вып.16.- с.172-179
120. Новиков П.В. Клинико-биохимические варианты витамин Д-резистентного рахита у детей и критерии дифференциальной диагностики // Теоретич. медицина и педиат.практика.- М.-1981.-№16.-с.89-97
121. Ньюман У., Ньюман М. Минеральный обмен кости. Пер.с англ. – М. 1961. -С.270
122. Омельченко Л.И., Антипкин Ю.Г. К вопросу об организации профилактики витамин Д-дефицитного рахита у детей с высоким риском заболевания // Социал.гигиена,

орг. здравоохранения и история медицины. Киев, 1988.-№19.- С.51-53

123. Омельченко Л.И., Траверсе Г.М., Апуховская Л.И. Некоторые особенности кальций-фосфорного обмена и вопросы профилактики рахита у недоношенных детей // Педиатрия, акушерство и гинекология. 1985.- №5.- С. 22-24

124. Пальчик А.Б. Педиатрия. 1998.- №5.- С.29-34

125. Павлова М.Н., поляков А.Н. Патоморфологическая характеристика костной ткани при врожденном витамин D-резистентном рахите // Генетика в ортопедии. – М.- 1982.- с.38-39

126. Петряева А.Т. О рахите, патогенезе, терапии и осложнениях // Педиатрия. 1986.- №9.- С. 67-68

127. Пляскова Л.М., Папаян А.В., Зинченко Л.В. Врожденный витамин D-зависимый рахит // Вопросы охраны материнства и детства.- т.25.- №2.- 1980.- С. 65-68

128. Попов С.В. Состояние церебрального кровотока и его взаимосвязь с некоторыми показателями гемодинамики у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией // Рос.вестник перинатологии и педиатрии.- 2003.- №2.- С. 51-52

129. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста: метод. рекомендации. Под ред. Е.М. Лукьяновой и др. М.: МЗ СССР. 1990:34

130. Расулов А.С., Шарипов Р.Х., Дильмурадова К.Р., Мавлянова В.Д., Хатамов Ф.Д., Чальян В.О., Ирбугаева Л.Т. Роль и значение новой программы по профилактике рахита и анемии у детей первого года жизни в оптимизации последипломного образования педиатров // Педиатрия.-Ташкент.-2002.- №2.- с.77-81

131. Расулов А.С. и соавт. Реабилитация детей первого года жизни с рахитом и анемией // International journal on immunorehabilitation. April, 2001, Volume 3, 170

132. Романюк Ф.П., Алферов В.П., Колмо Е.А. и др. Рахит (пособие для врачей). — СПб., -2002.- с.61
133. Рывкин А.И. Роль некоторых социальных факторов в возникновении рахита у детей первого года жизни. Тезисы докладов Всесоюзной научно-практической конференции. М., 1987г. с.64
134. Рывкин А.И. Комплексная оценка риска возникновения рахита у детей первого года жизни. // Педиатрия М.- 1985.- с.13-14
135. Самсыгина Г.А. Гипоксическое поражение ЦНС у новорожденных детей: клиника, диагностика, лечение. Педиатрия №5 - 1996.
136. Самсыгина Г.А. По поводу статьи Е.В.Неудахина и В.А.Агейкина «Спорные теоретические и практические проблемы рахита у детей на современном этапе»// Педиатрия.-№4.- 2003.- с.107-108
137. Самуэльс М. Неврология // Практика Москва, 1997. С. 638.
138. Сапа И.Ю. Перинатальная энцефалопатия у детей
139. Святкина К.А. Актуальные вопросы рахита // Вопросы охраны материнства и детства.- 1979. т. 24.- №5.- С. 3-6
140. Святкина К.А. Решенные и нерешенные вопросы рахита //Казан.мед.журнал, 1984.-т.65.-№2.-с.81-85
141. Сердцева Е.А. Рахит у детей// Здравоохранение Таджикистана, 1986.-№3 (204).-с.11-16
142. Снетков А.И., Бережной А.П. Ультразвуковая оценка костной ткани у детей с рахитоподобными заболеваниями // Ортопедия, травматология и протезирование.- 1991.- №2.- С. 25-28
143. Спиричев В.Б., Барашнев Ю.И. Врожденные нарушения обмена витаминов. М.,1977.



144. Спиричев В.Б. Новые данные об обмене и механизме действия витамин Д и их практические аспекты// Казанский мед. журн., 1976.-т.57.-№5.-с.406-419

145. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. М.: КРКА, 2004: 250

146. Спиричев В.Б. Патогенез и профилактика рахита в свете современных представлений об обмене и механизме действия витамина Д // Педиатрия. 1977.- №12.- с.69-72

147. Справочник Видаль Лекарственные препараты в России. М. Астра- ФармСервис, 2003.- С. 1488.

148. Струков В.И. Рахит у недоношенных детей. Пенза, 1999. с.28

149. Струков В.И., Радченко Л.Г., Камардина Л.В., Дерябина Г.П., Балашова Г.А., Митрофанова А.В., Щетинина Л.И., Уланова Т.Ю., Федирко С.Л. Клинико-метаболические особенности рахита у детей, родившихся от матерей с остеопеническим синдромом // Педиатрия М.-2004. - №5.- с.24-26

150. Студеникин В.М. Рахит недоношенных детей // Вопросы современ. педиатрии.- 2002.- Т.1.- №2.- С.46-49

151. Студеникин В.М. По поводу статьи Неудахина Е.В. и Агейкина В.А. «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе»//Педиатрия М., 2003.-№4.- с.110-111

152. Студеникин В.И. // Детский доктор.- 2000. №4.-с.43-46

153. Студенткин М.Я., Кюльц Ю., Эггерс Г. Перинатальная патология. Москва «Медицина», 1984.

154. Таточенко В.К., Чумакова О.В. К дискуссии о рахите в статье Неудахина Е.В. и Агейкина В.А. «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе» // Педиатрия.-М.,2003.-№4.-с.112

155. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день (Краткий справочник по лекарственному лечению).- М., 1997. -с.17-20

156. Тажибаев Ш.С., Серветник-Чалая Г.К., Ергалиева А.А. и др. Роль фактора питания в патогенезе рахита // Научные основы питания здорового и больного человека. Т.1. Матер. I Всесоюзной конференц. Алма-Ата, 1974.с.296-298

157. Тур А.Ф. Рахит.- Л.1966, С.169

158. Усов И. Н., Станкевич З. А. Рахит у детей (патогенез, лечение, профилактика).- Мн.: Беларусь, 1980.- С.111

159. Филатов Н.Ф. Семiotика и диагностика детских болезней. М., 1949.

160. Хертл М. Дифференциальная диагностика в педиатрии. Москва. «Медицина» 1990, -том 1.- С549.

161. Хасанова С.С. Клинико-патогенетические особенности и лечение гипоксических поражений мозга у новорожденных. Автореферат дисс....канд мед. наук. Ташкент. – 2002.- С. 17

162. Царегородцева А.В. Современные взгляды на проблему рахита у детей// Педиатрия.М.- 2007.- №6.- с.102-106

163. Чугунова О.В., Романюк Ф.П., Алферов В.П. Некоторые аспекты профилактики и лечения рахита // Педиатрия.- М., 2004.- №6.-с.77-80

164. Чумакова О.В., Картамышева Н.Н. Современные методы лечения остеопении // Педиатрическая фармакология. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 50—53

165. Четвертакова Е.П. Патогенез рахита и основные принципы профилактики и лечения (краткое учебное пособие). Чита.-1972.- с.19

166. Шабалов Н.П. Детские болезни. – СПб, 1997

167. Шабалов Н.П. Детские болезни. – СПб., 2002. Т.1, С.224-

168. Шабалов Н.П. Неонатология т.1 Санкт-Петербург «Специальная литература» 1997.

169. Шабалов Н.П. Рахит: дискуссионные вопросы трактовки // Педиатрия №4.- 2003.- С. 98-103

170. Шакирова Э.М., Переверзева О.Г. Обеспеченность витамином Д недоношенных детей и состояние фосфорно-кальциевого обмена при различных видах вскармливания и профилактики рахита // Вопр.питания 1990.- №2.- С.37-41

171. Юнусова Г.И., Аванесян С.Г. Наблюдение и лечение детей с перинатальной энцефалопатией в позднем восстановительном периоде в амбулаторных условиях. // Журнал «Неврология» 4(16), 2002.- С. 194-195

172. Яцык Г.В. Руководство по неонатологии. Москва, 1998.

173. ACOG Committee Opinion Number 138 - April 1994, published in the International Journal of Gynaecology and Obstetrics 45:303-304 [54], reaffirmed 2000, and listed as current in OBSTETRICS & GYNECOLOGY, February 2002

174. Agurell S. et al. Plasma levels of diazepam after parenteral and rectal administration in children. *Epilepsia* 1975; 16: 277- 283.

175. Autret E. et al. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1990; 117: 490-494.

176. Balsan S. Inborn Error of vitamin D metabolism. – Hanover, 1983.-P.389-392

177. Banco L., Veltri D. Ability of mothers to subjectively assess o) presence of fever in their children. *Am J Dis Child* 1984; 108: 976-978.

178. Bertin L., Pons G., d'Athis P. et al. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children // *Clin. Pharmacol.* 1996. Vol. 10. P. 387-392.

179. Buhrmeister A. Lehrbuch für Kinderneurologie.- Berlin, 1980.
180. Bronner F. // Amer. J. clin. Nutr. -1976. – Vol.28.- P.1307-1314
181. Callenbach J., Sheehan M., Abramson A. et al. // J. Pediatr. – 1981. – Vol.98.- P. 800-805
182. Camfield P.R.et al. The first febrile seizure-antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. J Pediatr 1980; 97: 16-21.
183. Chesney R. W., Rossen J. F., Hanstra J. A. et al.// Hormonal Control of Calcium Metabolism.- Amsterdam, 1981, - P. 252-260
184. Cortey A. Cerebral hypoxic and ischemic damage in newborn infants; cellular mechanism and role of excitatory aminoacid. Arch de Pediatric 1995, 2:12 1192-1199
185. Deborah G. Hirtz / Febrile Seizures / Pediatrics in Review, Vol. 18, No 1, pp 5-8
186. Deniz Gungor, Ilke Biger, Rob Rodrigues Pereira, Alisher S.Rasulov e.a. Prevalence of vitamin D deficiency in Samarkand, Uzbekistan // J of Nutritional 2008; 000 (000): 1-9
187. DeMarini S., Tsang R.S. Neonatal-Perinatal Medicine. Vol. 2. Ed. A.A.Fanaroff, R.J.Martin.- Mosby, 2002. P. 1376-1391
188. Dianese G. Prophylactic diazepam in febrile convulsions. Arch Dis Child 1979; 54: 244-245.
189. Eastwood J. et al. // Lancet.- 1979.- Vol.1. – P. 1137.
190. Farwell J. R. et al. Phenobarbital for febrile seizures effects on intelligence and seizure recurrence. New Engl J Med 1990; 322:364-369.
191. Fenichel G.M. Neonatal Neurology. Churchill Livingstone, New York 1990

192. Fischer PR, Rahman A, Cimma JP, et al. Nutritional rickets without vitamin D deficiency in Bangladesh. *J Trop Pediatr* 1999;45:291-3.
193. Foldes J., Balena R., Parfitt A.M., Kleerekoper M. // *Bone.* – 1991.- Vol.12, №2.- P. 67-71
194. Fox A.T., Du Toit G., Lang A., Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004; 15 (6): 566-569
195. Frances Cowan et al. Origin and Timing of Brain Lesions in Term Infants with Neonatal Encephalopathy. *The Lancet*, Vol.361, Issue 9359, 1 March, 2003 pages 736-742
196. John M Pettifor Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? the conference "Vitamin D and Health in the 21st Century: Bone and Beyond," held in Bethesda, MD, October 9–10, 2003.
197. Harrison H., Harrison H. // *Disorders of Calcium and Phosphate Metabolism in Childhood and Adolescence.*- New York, 1979.-P.147-257
198. Herranz J. L. et al. Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone, and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels. *Epilepsia* 1984; 25:89-95.
199. Hohjo M. et al. A clinical study on the effectiveness of intermittent therapy with oral diazepam syrupus for the prevention of recurrent febrile convulsions: a preliminary report. *Brain Develop* 1986; 8: 559-560.
200. *Infantile spasms and West syndrome.* Ed. Dulac O., Chugani H. N., Bernardina B. D., 1994, London.
201. Knudsen F. U. Effective long-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions. *J Pediatr* 1985; 106: 487-490.
202. Lapatsanis P. // *Pediatrician.* – 1982. – Vol.11. – P. 110-119

203. Lombroso C. T. Neonatal seizures: a clinician's overview. *Brain & Development*, 1996, V. 18, p. 1-28.
204. Martin L.G., Brambrink A.M., Lehmann C. et al. Hypoxa-ischemia causes abnormalities in glutamate transporters and death of astroglia and neurons in newborn striatum. *Annals of Neurology*. 1997; 42:3: 335-348
205. Minagawa K. et al. A pharmacokinetic study on the effectiveness of intermittent oral diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. *No To Hattatsu* 1985; 17: 162- 167.
206. Mustafa A., Bigras J.L., McCrindle B.W. // *Can.J. cardiol.*- 1999.- Vol. 15, №6.- P. 669-701
207. Murphy J. Febrile seizures. In: *Handbook of Pediatric Epilepsy*. (eds) J. Murphy, F. Dehkhagani. New York, Dekker 1993; 145-156.
208. Myers RE (1972) Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 112:246-276.30.
209. Narchi Y., Kulaylat N., Jamil M.El. *Arch. Dis. Child*. 2001. Vol.84, № 6. P. 501-503
210. Newton R. W. Randomized clinical trial on phenobarbitone and valproate in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1189-1191.
211. Pettifor J.M. Nutritional Rickets: deficiency of vitamin D, calcium or both. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (6 Suppl.): 1725S-1729S
212. Pettifor J.M. *Ind. J Med Pes* 127: 2008:245-249
213. Rosman N. P. Evaluation and management of febrile seizures. *Current opinion in pediatrics* 1989; 1: 318-323.
214. Robinson P.D., W Högler, M E Craig, C F Verge, J L Walker, A C Piper, H J Woodhead, C T Cowell, G R Ambler // *The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney archives of Disease in Childhood* 2006;91:564-568



215. Rubih L.P. // *Avery's Diseases of the Newborn.* / Ed. H.W. Taeusch, R.A. Ballard. – W.B. Saunders Company, 1998. -P.1189-1206

216. Ternkin O. *The falling sicknes, a history of epilepsy from the greeks to the beginning of modern neurology.* Baltimore: John Hopkins Press 1924.

217. Thacher T.D. Fischer P.R. Pettifor J.M. The usefulness of clinical features to identify active rickets *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health, Volume 22, Number 3, September 2002* , pp. 229-237(9)

193. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei C, Chan GM. Case- control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children. *J Pediatr* 2000;137:367–73

218. Thorn I. Prevention of recurrent febrile seizures: intermittent prophylaxis with diazepam compared with continuous treatment with phenobarbital. In: *Febrile seizures*, (ed) K. Nelson, J. Ellenbe. New York, Raven Press 1981; 119-126.

219. Tokitta A., Nittono H., Mort T., Maruyama T. et al. // *Acta Paediatr. Scand.* – 1991.- Vol. 80, № 6-7. – P.634-639

220. Trimble M. R. et al. Antiepileptic drugs, cognitive function and behavior in children. *Clev Clin MedJ* 1989; 56: suppl. 1: 140-146.

221. Varvarigon A., Vagenakis A.G., Marci M. et al. Prolactin and growth hormone in perinatal asphyxia. *Biology of the neonate* 1996; 69:2: 76-83

222. Voipe J. J. *Neurology of the Newborn* — Saunders. Philadelphia, 1981.

223. Wallace S. *The child with febrile seizures.* London, John Wright 1981; 182.

224. Wallace S., Smith J. A. Recurrence of convulsions in febrile children on no anticonvulsant. *Adv. in Epileptology.* New York, Raven Press 1981; 499-502.

225. Wolf S. M., Forsythe A. Epilepsy and mental retardation following febrile seizures in childhood. Acta Paediatr Scand 1989; 78:291-295.

226. Wolf, Solar. Цит. По: Gladel W. // Mschr. Kinderheilk. – 1975. – Bd 123.

**ДЛЯ ЗАМЕТОК**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**Н.А.РАСУЛОВА, Р.Х.ШАРИПОВ, А.С.РАСУЛОВ**

**НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И СОВРЕМЕННЫЕ  
МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА Д**

*Монография*

**ИЗДАТЕЛЬСТВО “HILOL MEDIA”**

*Ответственный редактор — Шерзод САЙДАЛИЕВ*

*Корректор — Мафтуна ЮСУПОВА*

*Технический редактор — Абдуроззик ИСМАТОВ*

*Дизайн и верстка — Анвар САЛИЕВ*

**Отпечатано в типографии Самаркандского  
государственного медицинского института 140100.**

**г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.**

**Подписано в печать 25.11.2020 г. Протокол 4**

**Формат 60x84<sup>1/16</sup>. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 5,81**

**Тираж: 500 экз. Заказ № 58 от 20.02.2021 г**

**Тел/факс: 0(366)2330766 e-mail: [samgmi@mail.ru](mailto:samgmi@mail.ru), [www.sammi.uz](http://www.sammi.uz)**



9 789943 699519