

ФГБОУ ВО БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНЗДРАВА РОССИИ
КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Лекция

Рахит

Профессор Эткина Э.И.

Уфа 2016-2017

Определение рахита младенческого

- Полифакторное системное заболевание детей раннего возраста, обусловленное временным несоответствием между потребностями растущего организма в фосфоре и кальции и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку в интенсивно растущий организм.
- По МКБ-Х относится к болезням эндокринной системы и обмена веществ.

Предрасполагающие факторы со стороны матери

- Возраст менее 17 лет и старше 35 лет
- Гестозы
- Экстрагенитальные заболевания
- Дефекты питания во время беременности и лактации
- Пренебрежение здоровым образом жизни
- Отягощенная наследственность по нарушению фосфорно-кальциевого обмена
- Осложненные роды
- Социально-экономическое неблагополучие

Предрасполагающие факторы со стороны ребенка

- Недоношенность
- Рождение от многоплодной беременности
- Морфо-функциональная незрелость
- Время рождения
- Масса тела при рождении более 4 кг
- «Бурная» прибавка в массе в первые 3 мес. жизни
- Вскармливание донорским молоком, раннее вскармливание неадаптированными смесями
- Недостаточное пребывание на свежем воздухе
- Отсутствие массажа и гимнастики, тугое пеленание
- Перинатальное поражение ЦНС
- Заболевания кожи, печени, желчевыводящих путей, почек
- Частые простудные и кишечные инфекции
- Прием ряда медикаментов
- Синдром мальабсорбции
- Отягощенная наследственность по нарушению фосфорно-кальциевого обмена.

Костная ткань: формирование и перемоделирование

1. Построение белкового матрикса
2. Фосфорилирование коллагена матрикса
3. Оссификация матрикса
4. Резорбция – перемоделирование.

Общее обновление кости приблизительно составляет 4-10% ежегодно. Только на протяжении 1-го года жизни костная ткань трижды ремоделируется.

Обмен кальция в организме

- Количество кальция в организме увеличивается от 25-28 г к моменту рождения до 1,2 кг у взрослых (2% массы)
- Строительный кальций (98,9 % кальция и 70% фосфора) присутствуют в костях в виде кристаллов гидроксиапатита и аморфного фосфата кальция, а также дентина зубов.
- Метаболический кальций в сыворотке, внеклеточной жидкости, цитоплазме клеток, внутренних органах (ионизированный, связанный с белками плазмы и остатками солей и ультрафильтруемый).

Кальций. Роль в организме

- Участвует в минерализации костей, формировании зубов
- Необходим для других процессов жизнеобеспечения организма:
 - вторичный мессенджер (передача биологических сигналов)
 - свертывание крови (IV фактор)
 - передача нервных импульсов
 - нервно-мышечная передача
 - сокращение и релаксация скелетной и гладкой мускулатуры
 - сократительная способность сердечной мускулатуры
 - поддержание сосудистого тонуса

Кальций. Роль в организме

- Порог возбудимости нервных и мышечных клеток
- Функционирование кальциевого насоса, мембраностабилизатор
- Активность ферментов (участвует в более 300 биологически важных реакциях)
- гормональная регуляция и метаболизм
- Принимает участие во всасыванию жиров
- Единственный стимулятор выделения паратгормона.

Концентрация Ca^{2+} в плазме регулируется с высокой точностью: изменение её всего на 1% приводит в действие гомеостатические механизмы, восстанавливающие равновесие.

Рекомендуемые нормы потребления кальция (мг/сут)

Возраст	РФ	ЕС	США
0-3 мес.	400	250-600	400
4-6 мес.	500	250-600	400
7-9 мес.	600	400-650	600
10-12 мес.	600	400-650	600
1-3 года	800	400-800	800
4-6 лет	900-1000	400-800	800
7-10 лет	1100	600-1200	800
11-17 лет	1200	700-1200	1200
25-50 лет	1000	500-1200	800
Беременные	1100-1500	800-1450	1200
Кормящие	1200	900-1550	1200

Определение кальция в плазме крови

- Анализ крови на кальций (определение общего Са в сыворотке крови) - это исследование суммарного содержания всех фракций кальция
- Нормальные значения кальция в сыворотке **2,2 – 2,65 ммоль/л**, ионизированного кальция **0,6-0,7 ммоль/л**

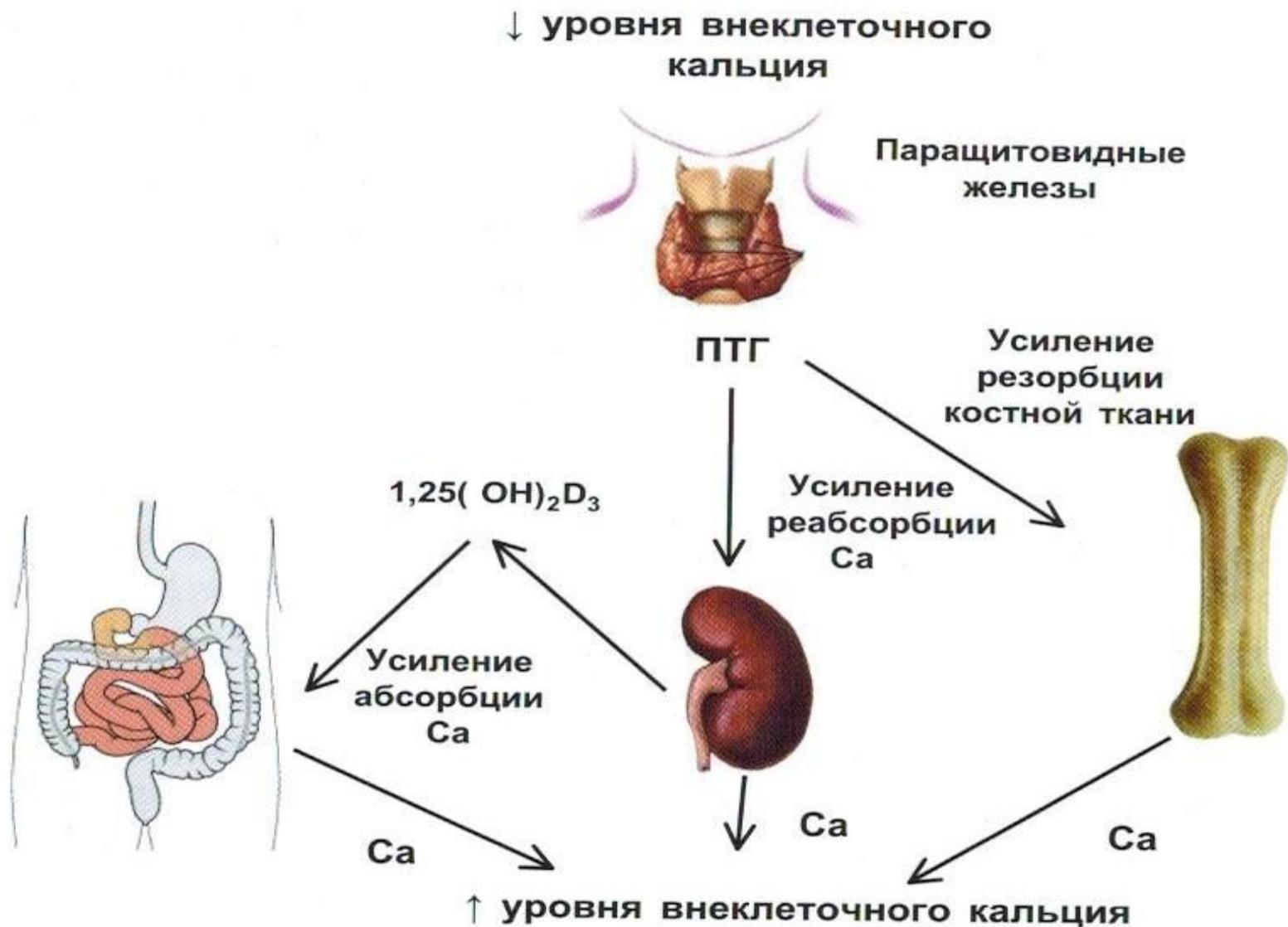
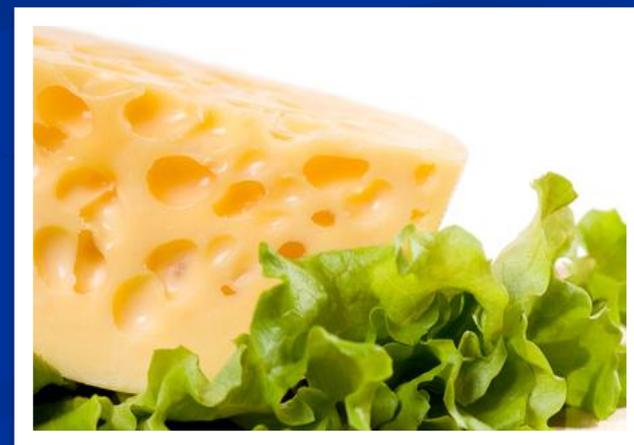
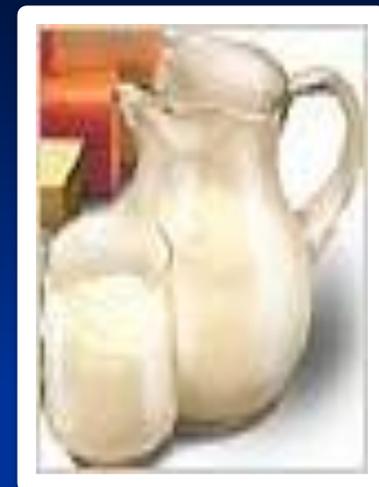


Рисунок 2. Механизм действия паратиреоидного гормона

Содержание кальция в некоторых продуктах питания (на 100 г)

- Молоко 1% 120 мг
- Творог 95 мг
- Твердый сыр 600 мг
- Диетический фруктовый йогурт 85 мг
- Плавленый сыр 300 мг
- Кунжут 1474 мг
- Салат листовой 77 мг
- Абрикосы сушеные 166 мг
- Сухие сливки 1290 мг
- Сухое молоко 920 мг



Всасыванию кальция в кишечнике способствуют

- Белок пищи
- Лактоза
- Лимонная кислота
- Среднецепочечные триглицериды
- Некоторые аминокислоты
- Фосфор (в определенном отношении).
- Вит. Е, А, К, В6, С.
- Вит.Д

Всасыванию кальция препятствуют

- Фитиновая кислота (злаки)
- Щавелевая кислота
- Бобовые
- Избыток неорганических фосфатов
- Жиры
- Лигнин.
- ГКС, СТГ, глюкагон, андрогены и эстрогены.

Количество элементарного кальция в его солях

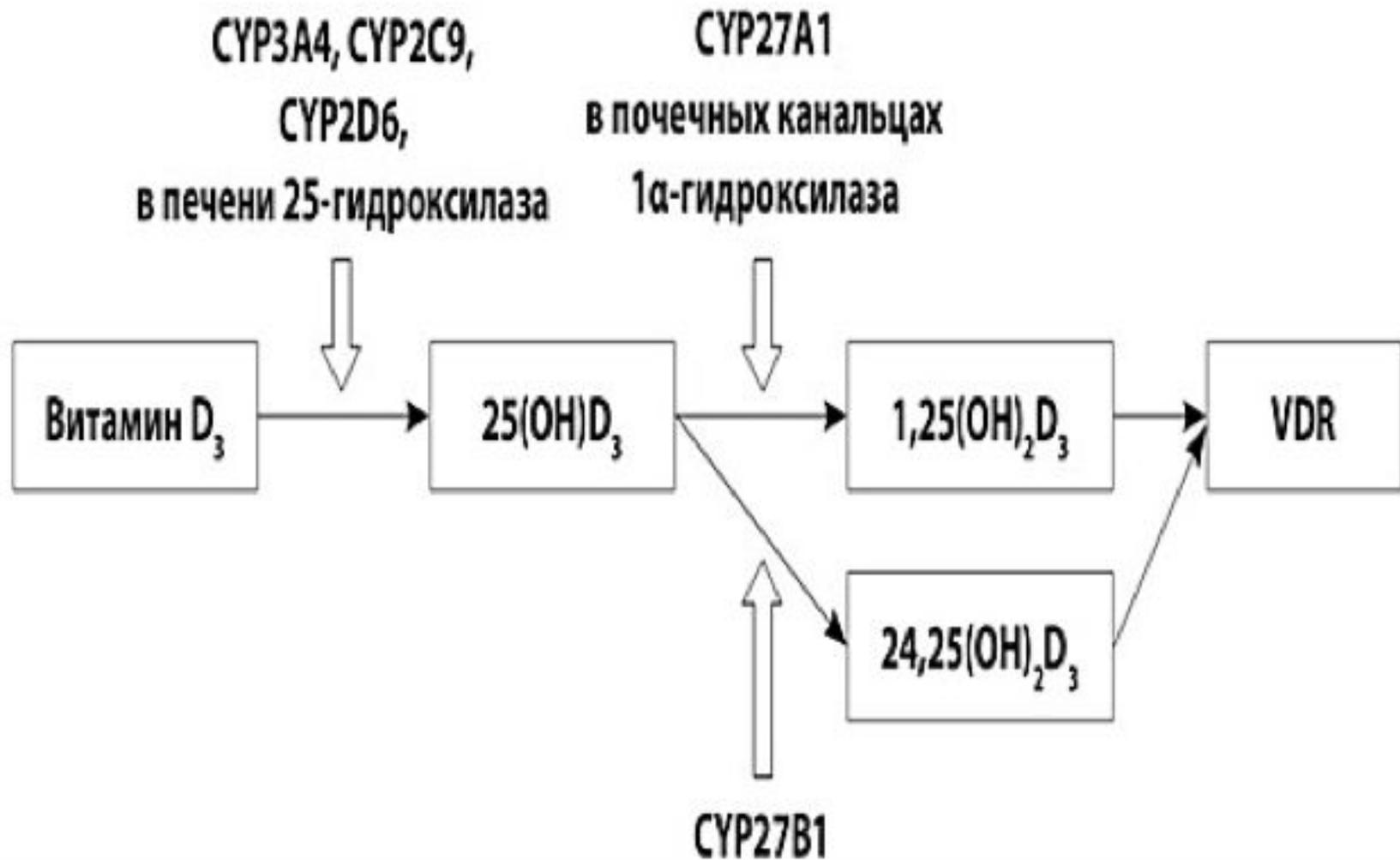
Соль кальция (1 г)	Элементарный кальций (мг)
Карбонат кальция	400
Трифосфат кальция	399
Цитрат кальция	211
Глюконат кальция	89

Витамин D



- Витамин D — группа жирорастворимых витаминов, имеющих небольшие отличия в строении, но оказывающих одинаковое действие в организме
- К группе витамина D относятся пять стеридов (витамины D1, D2, D3, D4 и D5)
- Наиболее существенное влияние на организм оказывают витамины **D2** (эргокальциферол) и **D3** (холикальциферол)

Метаболизм витамина Д

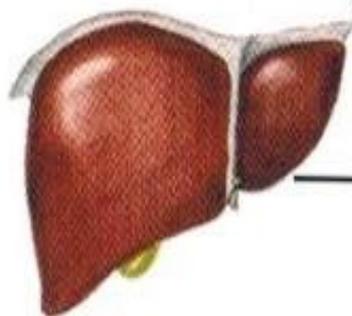


Кожа



Холекальциферол
(витамин D₃)

7- дегидрохолестерол



25 (OH) D₃



Нормальный
уровень Ca

Дефицит Ca

1,25(OH)₂D₃

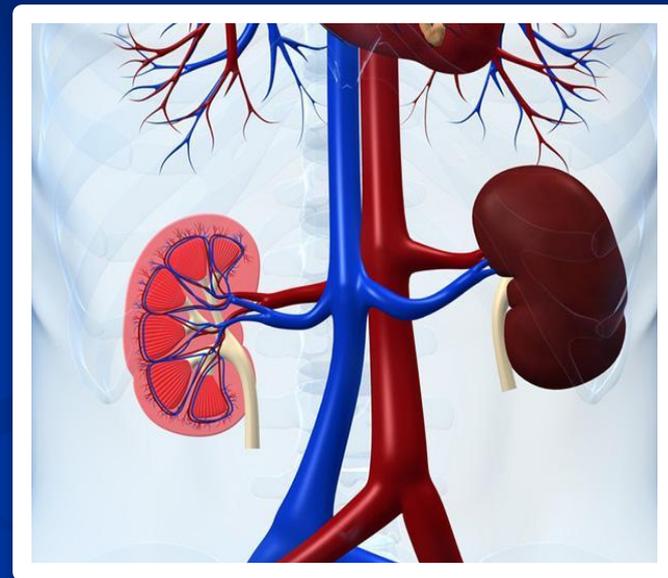
24,25(OH)₂D₃

- ↑ абсорбции кальция в кишечнике
- ↑ реабсорбции кальция в почках
- резорбция костной ткани

Минерализация
костной ткани

Активные метаболиты витамина D

- Кальцитриол (1,25–дигидроксивитамин D) – самый активный метаболит витамина D (D гормон)
- Синтезируется из кальцидиола (25–гидроксивитамин D), путем гидроксилирования в почках



Гормональная активность витамина D и специфические рецепторы (VDR)

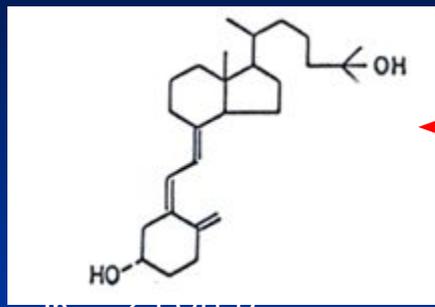
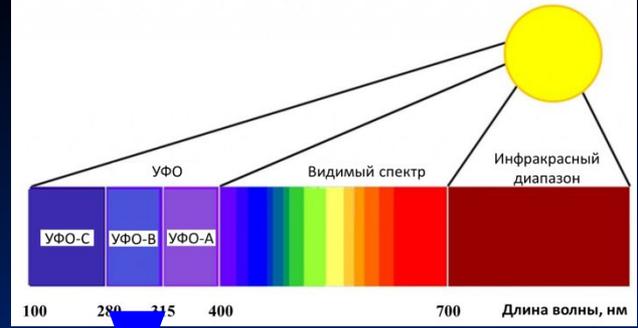
- Открыта американскими учеными Н.Ф. Де Лука, А.В.Норман
- Первые рецепторы были обнаружены в кишечнике, костях и почках
- В настоящее время обнаружены в 38 органах и тканях организма, что обеспечивает влияние гормонально активных форм витамина D на жизнедеятельность организма

Таблица 2. Биологическая активность витамина D, его производных и других компонентов D–эндокринной системы

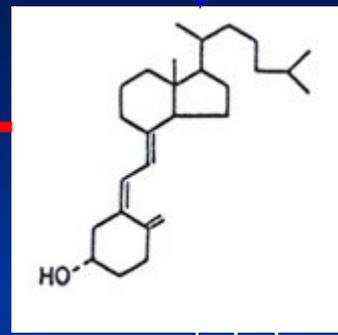
Компонент	Функция	Биологическая активность
7–дигидроксихолестерин	провитаминная форма	отсутствует
витамин D	«витамин»	отсутствует
25–гидроксилаза (25–ОНаза, CYP27B1, 25–гидроксивитамин D–гидроксилаза)	превращение витамина D в 25(ОН)D в печени	гидроксилирование витамина D
25(ОН)D (25–гидроксивитамин D)	транспортная прегормональная форма «витамина» D	отсутствует
1α–гидроксилаза (25–гидроксивитамин D–1–альфа–гидроксилаза, CYP27B1)	превращение прегормональной формы 25(ОН)D в гормональную – 1α,25(ОН) ₂ D ₃	гидроксилирование 25(ОН)D
1α,25(ОН) ₂ D ₃ (активный метаболит витамина D, кальцитриол, D–гормон)	гормональная форма витамина D, кальцемический гормон с широким спектром плейотропных эффектов	а) кальцемическое действие: транскрипция генов, активирование синтеза кальций–связывающих белков, осуществляющих повышение абсорбции Ca ²⁺ в ЖКТ, его реабсорбции в почках, торможение секреции ПТГ; б) иммуномодулирующее действие; в) стимуляция роста и дифференцировки клеток; г) торможение клеточной пролиферации.
25–гидроксивитамин D–24–гидроксилаза (CYP24),	метаболизм 1α,25(ОН) ₂ D ₃	гидроксилирование 1α,25(ОН) ₂ D ₃
24R,25–(ОН) ₂ D ₃	предположительно, участие в росте хряща и заживлении микропереломов	?
кальцитроевая кислота	продукт разрушения 1α,25(ОН) ₂ D ₃	отсутствует

Молекулярные механизмы воздействия витамина D на физиологию человека

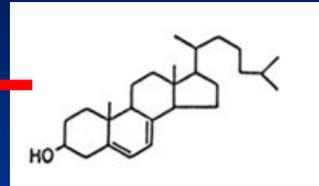
Препараты витамина D3 (2000...4000 МЕ/сут)



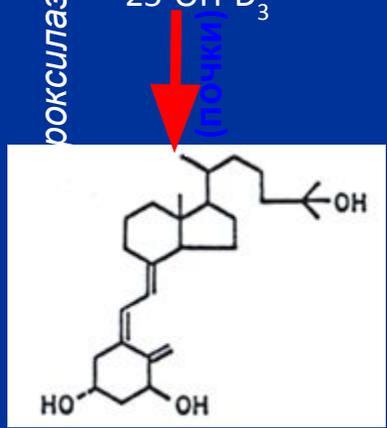
25-гидроксилаза (печень)



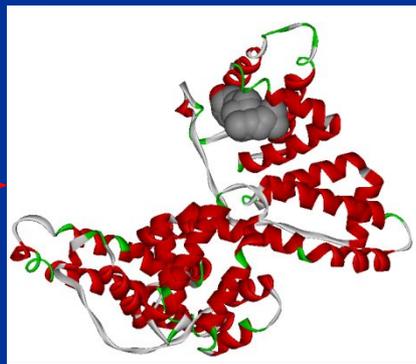
УФО-В (кожа)



7-дегидрохолестерол

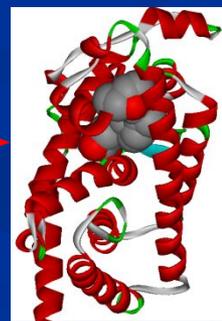


VDBP транспорт в плазме крови



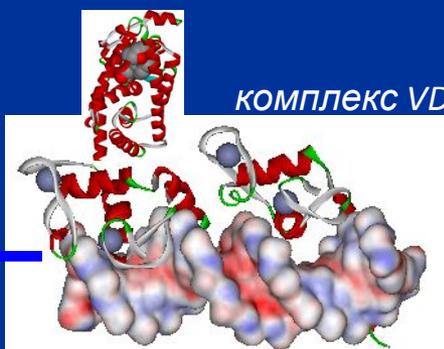
VDBP белок

VDR связывание с рецептором



VDR рецептор

1,25-(OH)₂-D₃ (кальцитриол)



комплекс VDR-ДНК

регулировка транскрипции генов через взаимодействия VDR

Нормализация жирового и углеводного обмена

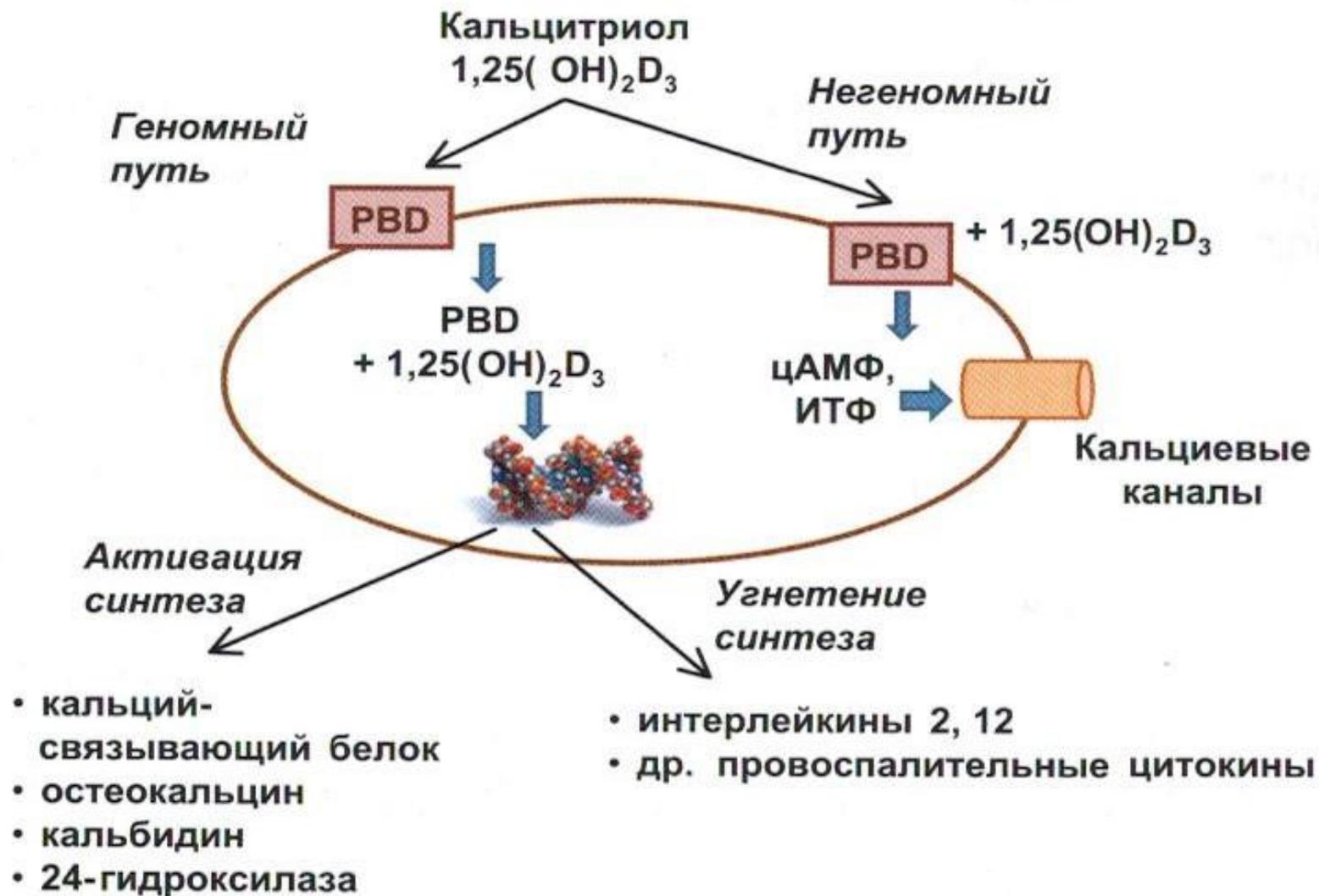


Рисунок 5. Геномные и негеномные эффекты кальцитриола (PBD – специфический рецептор витамина D) [PBD – рецептор витамина D].

Влияние на костную ткань

- Гормонально активная форма витамина D (D гормон)
- 1 α ,25–дигидроксивитамин D₃ 1 α ,25(OH)₂D₃
- Иницирует работу гена, ответственного за синтез кальций-связанного белка, который образуется в эпителиоцитах кишки
- Этот белок осуществляет доставку кальция к участкам костной матрицы

Витамин D. Влияние на кость

- Обеспечивает кальцификацию костей путем увеличения всасывания кальция и фосфатов из кишечника
- Без участия витамина D лишь 10–15% пищевого кальция и 60% фосфора абсорбируются в кишечнике
- Взаимодействие между $1\alpha,25$ -дигидроксивитамином D_3 и рецепторами повышает эффективность кишечной абсорбции Ca^{2+} до 30–40%, т.е. в 2–4 раза

Внескелетные эффекты вит.Д (1)

Орган, система или заболевание	Выводы	Практические рекомендации
Кожа и волосяные фолликулы	Антипролиферативный эффект на кератиноциты (при дефекте VDR возрастает риск малигнизации кожи под воздействием УФ). Влияет на обновление волосяных фолликулов.	Оправдано применение вит.Д при пролиферативных заболеваниях кожи (псориаз – нет РКИ).
Ожирение, сахарный диабет 2 типа	Хотя дефицит вит.Д повсеместно наблюдается при ожирении и диабете 2 типа, причинно-следственная связь не вполне установлена.	Дефицит вит.Д необходимо компенсировать с учетом влияние его на костную ткань у этих пациентов.

Внескелетные эффекты вит.Д (2)

Орган, система или заболевание	Выводы	Практические рекомендации
Падение у пожилых пациентов	У пожилых пациентов с дефицитом вит.Д (ниже 20 нг/мл) добавки нативного вит.Д снижают риск падений.	Оправдано выделение пациентов с высоким риском падений и проведение исследований с целью подбора оптимального дозирования вит.Д
Злокачественные новообразования	Несмотря на биологическое обоснование возможной роли вит.Д в предупреждении злокачественных новообразований, доказательства в клинике разноречивы и не могут привести к единому выводу.	Наиболее полные данные по раку толстого кишечника. Пока нет оснований рекомендовать средние или высокие дозы вит.Д для предупреждения или комплексной терапии.

Внескелетные эффекты вит.Д (3)

Орган, система или заболевание	Выводы	Практические рекомендации
Кардиоваскулярные заболевания	Проспективные наблюдательные исследования о положительном влиянии вит.Д на риск возникновения и течения ССЗ.	Нет оснований назначать добавки вит.Д для снижения кардиоваскулярного риска. Однако дальнейшие исследования в этой области перспективны.
Иммунная система	Активация рецепторов к вит.Д на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах важна для контроля как врожденного, так и приобретенного иммунитета.	Применение нативных препаратов вит.Д для повышения его локальной активации в моноцитах-макрофагах при различных иммуноопосредованных заболеваниях.

Потребность в витамине D

- В физиологических условиях варьирует от 200 МЕ (у взрослых) до 400 МЕ (у детей) в сутки
- С пищей поступает не более 30% от потребности
- Кратковременное (в течение 10–30 мин.) солнечное облучение лица и открытых рук эквивалентно приему примерно 200 МЕ витамина D
- Повторное пребывание на солнце в обнаженном виде с появлением умеренной кожной эритемы вызывает повышение уровня 25(OH)D, выше наблюдаемого при многократном его введении в дозе 10 000 МЕ (250 мкг) в день.

Поступление в организм



- Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм из пищевых продуктов путем абсорбции в 12-перстной и тонкой кишке
- Витамин D₃ (холекальциферол) образуется в коже из 7-дегидроксихолестерола под воздействием ультрафиолетового излучения

Таблица 1. Содержание витамина D в некоторых пищевых продуктах

Продукты		Содержание витамина D, ME	
Хлебопродукты и крупы	Хлопья из отрубей	– 1 унция*	50
	Кукурузные хлопья	– 1 унция	40
	Овсяные хлопья	– 1 унция	50
	Рисовые хлопья	– 1 унция	50
	Рис	– 1/2 чашки	4
Сыры и продукты, их содержащие	Сыр мягкий	– 1 унция	2
	Сыр швейцарский	– 1 унция	1
Пудинги	Разные виды	– 1/2 чашки	30–50**
Яйца куриные		– 1 шт.	25
Рыбий жир из печени трески		– 1 ст. ложка	34
Мясо	Свинина	– 100 г	20–35
	Говядина	– 100 г	7–20
Молоко	Молоко сухое обезжиренное	– 8 унций	100***
	Молоко обезжиренное	– 1 унция	25***
	Молоко цельное	– 8 унций	100***
Салатные соусы (типа майонез)		– 1 ст. ложка	3–5
Маргарин		– 1 ч. ложка	21
Овощи	Капуста брокколи, заморож.	– 1/2 чашки	2
	Зеленая фасоль, заморож.	– 1/2 чашки	2
	Горох	– 1/2 чашки	1

Примечания. ME – международная единица активности витамина D.

* 1 унция = 28,9 г; ** Приготовленные с использованием молока, обогащенного витамином D; *** Обогащенное витамином D

Источники витамина D



Естественная
инсоляция



Витаминизированное
молоко



Сыр



Масло/маргарин



Хлопья



Рыба

Что влияет на выработку витамина D₃

- Выраженность кожной пигментации
- Широта расположения региона
- Продолжительность дня
- Время года
- Погодные условия
- Площадь кожного покрова, не покрытого одеждой
- В странах, расположенных в северных широтах, в период с октября по март синтез витамина D₃ практически отсутствует

Таблица 2. Биологическая активность витамина D, его производных и других компонентов D–эндокринной системы

Компонент	Функция	Биологическая активность
7–дигидроксихолестерин	провитаминная форма	отсутствует
витамин D	«витамин»	отсутствует
25–гидроксилаза (25–ОНаза, CYP27B1, 25–гидроксивитамин D–гидроксилаза)	превращение витамина D в 25(ОН)D в печени	гидроксилирование витамина D
25(ОН)D (25–гидроксивитамин D)	транспортная прегормональная форма «витамина» D	отсутствует
1α–гидроксилаза (25–гидроксивитамин D–1–альфа–гидроксилаза, CYP27B1)	превращение прегормональной формы 25(ОН)D в гормональную – 1α,25(ОН) ₂ D ₃	гидроксилирование 25(ОН)D
1α,25(ОН) ₂ D ₃ (активный метаболит витамина D, кальцитриол, D–гормон)	гормональная форма витамина D, кальцемический гормон с широким спектром плейотропных эффектов	а) кальцемическое действие: транскрипция генов, активирование синтеза кальций–связывающих белков, осуществляющих повышение абсорбции Ca ²⁺ в ЖКТ, его реабсорбции в почках, торможение секреции ПТГ; б) иммуномодулирующее действие; в) стимуляция роста и дифференцировки клеток; г) торможение клеточной пролиферации.
25–гидроксивитамин D–24–гидроксилаза (CYP24),	метаболизм 1α,25(ОН) ₂ D ₃	гидроксилирование 1α,25(ОН) ₂ D ₃
24R,25–(ОН) ₂ D ₃	предположительно, участие в росте хряща и заживлении микропереломов	?
кальцитроевая кислота	продукт разрушения 1α,25(ОН) ₂ D ₃	отсутствует

Физиологические системы и процессы, реагирующие на гормонально активную форму витамина D (*Norman A.W, Bouillon R, 2010*)

Физиологические системы	Физиологические процессы и влияние на них 1,25(OH) ₂ D ₃	Нарушения и болезни, связанные с дефицитом витамина D
Гомеостаз кальция и ремоделирование костной ткани	Всасывание в кишечнике и ремоделирование костной ткани	Рахит, остеомаляция, остеопороз
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла, торможение клеточной пролиферации	Повышается риск рака простаты, молочной железы, прямой кишки, лейкемии и др.
Иммунная система	Стимуляция синтеза макрофагов и антимикробных пептидов	Инфекционные заболевания, включая туберкулез, аутоиммунные заболевания

НОРМЫ КОНЦЕНТРАЦИИ 25(OH)D3 В КРОВИ

Категория статуса витамина D

риск дефицита

риск неадекватного
потребления

достаточное
потребление

уровень, выше которого
есть основание для
обеспокоенности

Уровень
25(OH)D
(нг/мл)

< 12

12–19

20–50

> 50

Уровень
25(OH)D
(нмоль/л)

< 30

30–49

50–125

> 125

ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ: нг/мл $\times 2.496$ = нмоль/л



Референсные значения:

-10 - 30 нг/мл - недостаток;

- 30 - 100 нг/мл - норма;

□ 100 нг/мл – возможен токсический эффект

Распространенность дефицита вит. D в мире

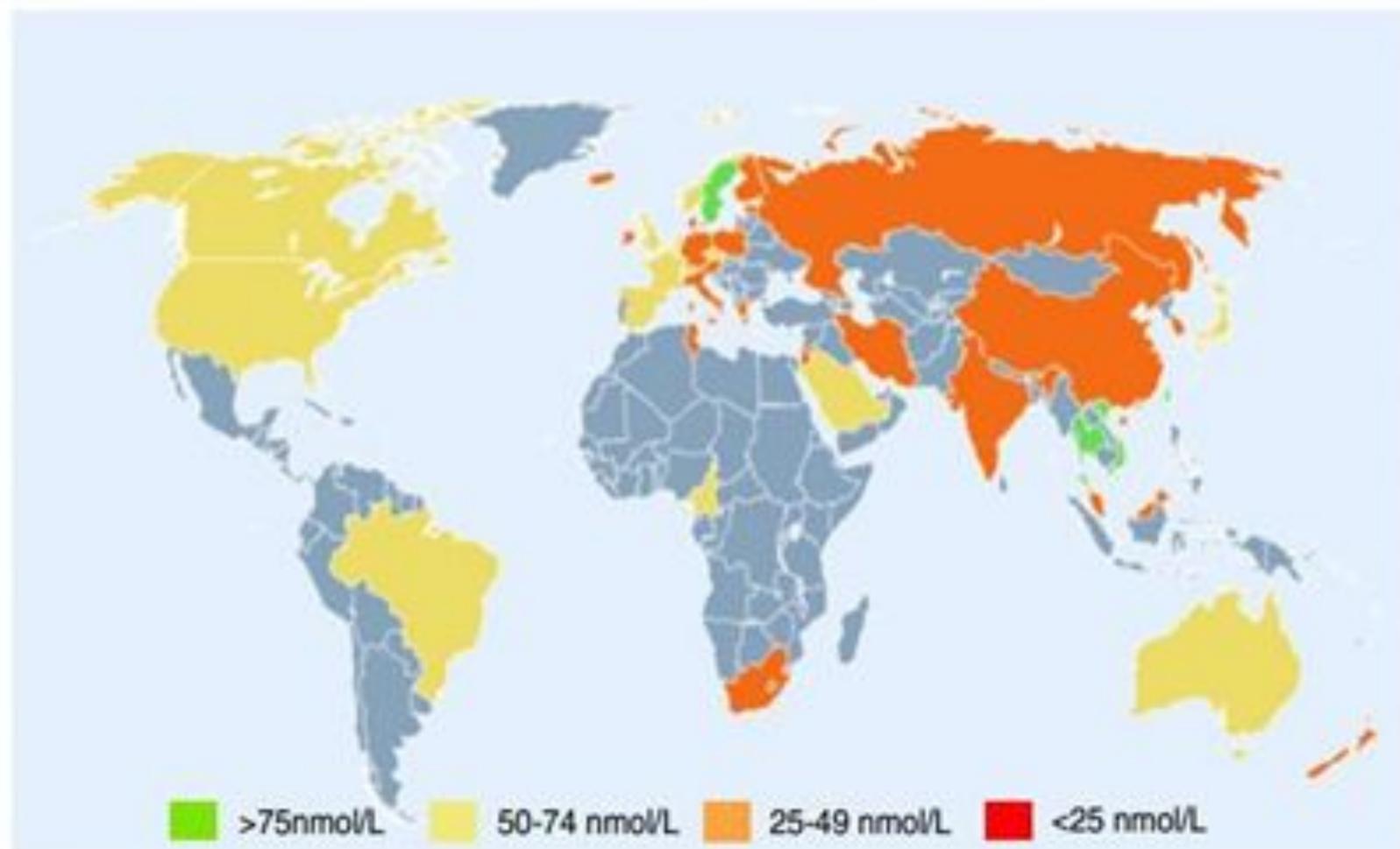


Fig. 2 Vitamin D status in adults (>18 years) around the world when available; winter values were used to calculate the mean 25(OH)D levels

Средняя полоса России

В 2009 г. проводилось исследование по определению концентрации 25(ОН)-D3 у 140 здоровых детей и подростков (68 мальчиков, 72 девочки) 4–18 лет **во время максимальной инсоляции.**

Результатом данного исследования стало выявление недостаточности витамина D у трети (38,6%) обследованных детей и подростков. У 2,9% из них показатели соответствовали тяжелому дефициту вит. D.

Полученные результаты согласуются с данными о распространенности гиповитаминоза D в странах с аналогичной географической широтой

Таблица 3. Причины и последствия дефицита витамина D (по M.Holick, 2007, с добавлениями)

Причины	Последствия
Снижение синтеза витамина D в коже:	
– Использование солнцезащитных кремов, которые поглощают УФ спектра В излучение	Снижение синтеза в коже витамина D на 92,5–99% (в зависимости от типа крема)
– Пигментация кожи – поглощение УФВ кожным пигментом меланином	Снижение синтеза в коже витамина D более, чем на 99%
– Возраст – возрастное снижение содержания 7-дегидрохолестерина в дермальном слое кожи	Снижение синтеза витамина D на 75% у людей в возрасте 70 лет
– Время года, географическая широта, время дня – число солнечных УФВ-фотонов, достигающих земной поверхности, зависит от высоты и угла Солнца в зените (при остром угле меньшее число фотонов достигает Земли)	У лиц, проживающих на территориях, расположенных севернее 35° северной широты (напр., страны Центральной и Северной Европы), образование витамина D в период с ноября по февраль резко снижается или полностью прекращается
– Пациенты с участками пересаженой кожи после лечения ожогов – значительное снижение содержания 7-дегидрохолестерина в дермальном слое кожи	Снижение способности кожи к образованию витамина D
Снижение биодоступности витамина D:	
– Малабсорбция – снижение всасывания жира при муковисцидозе, целиакии, болезни Уиппла (редкое системное заболевание с проявлениями липодистрофии и преимущественным вовлечением тонкого кишечника), болезни Крона, обходные операции на кишечнике, частичная резекция желудка, первичный билиарный цирроз печени, применение лекарственных препаратов, снижающих всасывание холестерина и др.	Нарушение способности организма абсорбировать витамин D из пищевых продуктов
– Ожирение – уменьшение содержания/депонирования витамина D в жировой ткани	Снижение доступности витамина D для дальнейшего метаболизма
Повышение катаболизма витамина D:	
– Противосудорожные препараты (антиконвульсанты), глюкокортикостероидные препараты, средства для проведения высокоактивной антитретровирусной терапии у пациентов со СПИДом – могут связываться со стероидными или X-ретиноидными рецепторами	Активация ферментной метаболизации прегормональной (25-гидроксивитамина D) и гормональной (1α,25-дигидроксивитамина D) форм витамина D до кальцитриевой кислоты
Грудное вскармливание:	
– Низкое содержание витамина D в грудном молоке	Повышение риска развития у ребенка дефицита витамина D в отсутствие прикорма
Снижение биосинтеза 25-гидроксивитамина D при заболеваниях печени:	
– Слабое либо умеренное снижение функций печени	Вызывает малабсорбцию витамина D, однако образование 25-гидроксивитамина D возможно
– Дисфункция печени на 90 % и более	Ведет к невозможности достаточного образования 25-гидроксивитамина D
Повышение выведения 25-гидроксивитамина D с мочой:	
– Нефротический синдром с уменьшением концентрации/утратой 25-гидроксивитамина D – вызывающего белка в моче	Существенное уменьшение уровня 25-гидроксивитамина D в моче
Снижение биосинтеза 1α,25-дигидроксивитамина D при хронических заболеваниях почек:	
– Стадии 2 и 3 ХПН (скорость клубочковой фильтрации от 31 до 89 мл/мин./1,73 кв.м)	Вызывает снижение фракциональной экскреции фосфора (фосфата – PO_4^{2-}) и снижение уровня 1α,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови
– Гиперфосфатемия повышает продукцию фактора роста из фибробластов 23 (FGF-23), который снижает активность 25-гидроксивитамина D-1α-гидроксилазы	–
– Стадии ХПН 4 и 5 (скорость клубочковой фильтрации от <30 мл/мин./1,73 кв.м)	Вызывает гиперкальциемию, вторичный гиперпаратиреозидизм и почечные заболевания костей
– Неспособность к образованию достаточных количеств 1α,25-дигидроксивитамина D	–
Наследуемые заболевания – рахиты:	
– Псевдовитамин D-дефицитный рахит (витамин D-зависимый рахит 1 типа) – мутации гена почечной 25-гидроксивитамина D-1α-гидроксилазы (CYP27B1)	Вызывает снижение либо прекращение биосинтеза 1α,25-дигидроксивитамина D в почках
– Витамин D-резистентный рахит (витамин D-зависимый рахит 2 типа) – связанный с мутацией гена рецептора витамина D (PBD)	Вызывает частичную или полную резистентность (устойчивость) к действию 1α,25-дигидроксивитамина D, что сопровождается повышением его уровня в крови
– Витамин D-зависимый рахит 3 типа – сопровождающийся чрезмерным образованием белков, связывающих гормонреагирующие элементы PBD	Предупреждение влияния 1α,25-дигидроксивитамина D на процесс транскрипции, резистентность клеток к его действию, повышением его уровня в сыворотке крови

Таблица 3. (продолжение)

Причины	Последствия
<p>– Аутосомно–доминантный гипофосфатемический рахит – мутации гена, кодирующего образование фактора роста из фибробластов–23 (FGF–23), предупреждающего или снижающего его разрушение</p>	<p>Развитие фосфатурии, снижение абсорбции фосфора в кишечнике, гипофосфатемии, снижение активности почечного фермента 25–гидроксивитамин D–1α–гидроксилазы, что ведет к снижению уровня 1α,25–дигидроксивитамина D до нижней границы нормы либо ниже нее в сыворотке крови</p>
<p>– Гипофосфатемический рахит, связанный с X–хромосомой – мутации гена PHEX, ведущие к повышению уровней FGF–23 и других фосфатонинов</p>	<p>Развитие фосфатурии, гипофосфатемии, снижение активности почечного фермента 25–гидроксивитамин D–1α–гидроксилазы, что ведет к снижению уровня 1α,25–дигидроксивитамина D до нижней границы нормы либо ниже нее в сыворотке крови</p>
<p>Приобретенные заболевания:</p>	
<p>– Вызываемая опухолями остеомаляция – секреция опухолями FGF–23 и других фосфатонинов</p>	<p>Развитие фосфатурии, гипофосфатемии, снижение активности почечного фермента 25–гидроксивитамин D–1α–гидроксилазы, что ведет к снижению уровня 1α,25–дигидроксивитамина D до нижней границы нормы либо ниже нее в сыворотке крови</p>
<p>– Первичный гиперпаратиреозидизм – повышение образования ПТГ, вызывающего увеличение метаболизма 25–гидроксивитамина D в 1α,25–дигидроксивитамин D</p>	<p>Снижение уровня 25–гидроксивитамина D и повышение уровня 1α,25–дигидроксивитамина D до верхней границы нормы либо выше нее в сыворотке крови</p>
<p>– Грануломатозные заболевания, саркоидоз, туберкулез и др., включая некоторые лимфомы – в макрофагах происходит активное превращение 25–гидроксивитамина D в 1α,25–дигидроксивитамин D</p>	<p>Снижение уровня 25–гидроксивитамина D и повышение уровня 1α,25–дигидроксивитамина D в сыворотке крови</p>
<p>– Гипертиреозидизм – усиление метаболизации 25–гидроксивитамина D</p>	<p>Снижение уровня 25–гидроксивитамина D в сыворотке крови</p>

Этиология дефицита вит.Д

■ Экзогенного происхождения:

- Недостаточное поступление с пищей
- Рождение от матери с дефицитом вит.Д
- Недостаточная инсоляция и образования в коже
- Экзогенный дефицит минералов, белка и аминокислот, вит.С, группы В и др.
- Длительное исключительно грудное кормление
- Ограниченный двигательный режим, недостаточное пребывание на открытом воздухе
- Сезон года, географическое расположение местности
- Интеркурентные заболевания
- Прием некоторых медикаментов.

■ Эндогенного происхождения:

- Синдром нарушенного кишечного всасывания
- Заболевания печени, почек, желчевыводящих путей, поджелудочной железы
- Высокая скорость ремоделирования и роста скелета
- Эндогенный дефицит минералов, белка и аминокислот, вит.С и группы В и др.
- Незрелость ряда ферментных систем (недоношенность)
- Темный цвет кожи
- Страдающие ожирением.

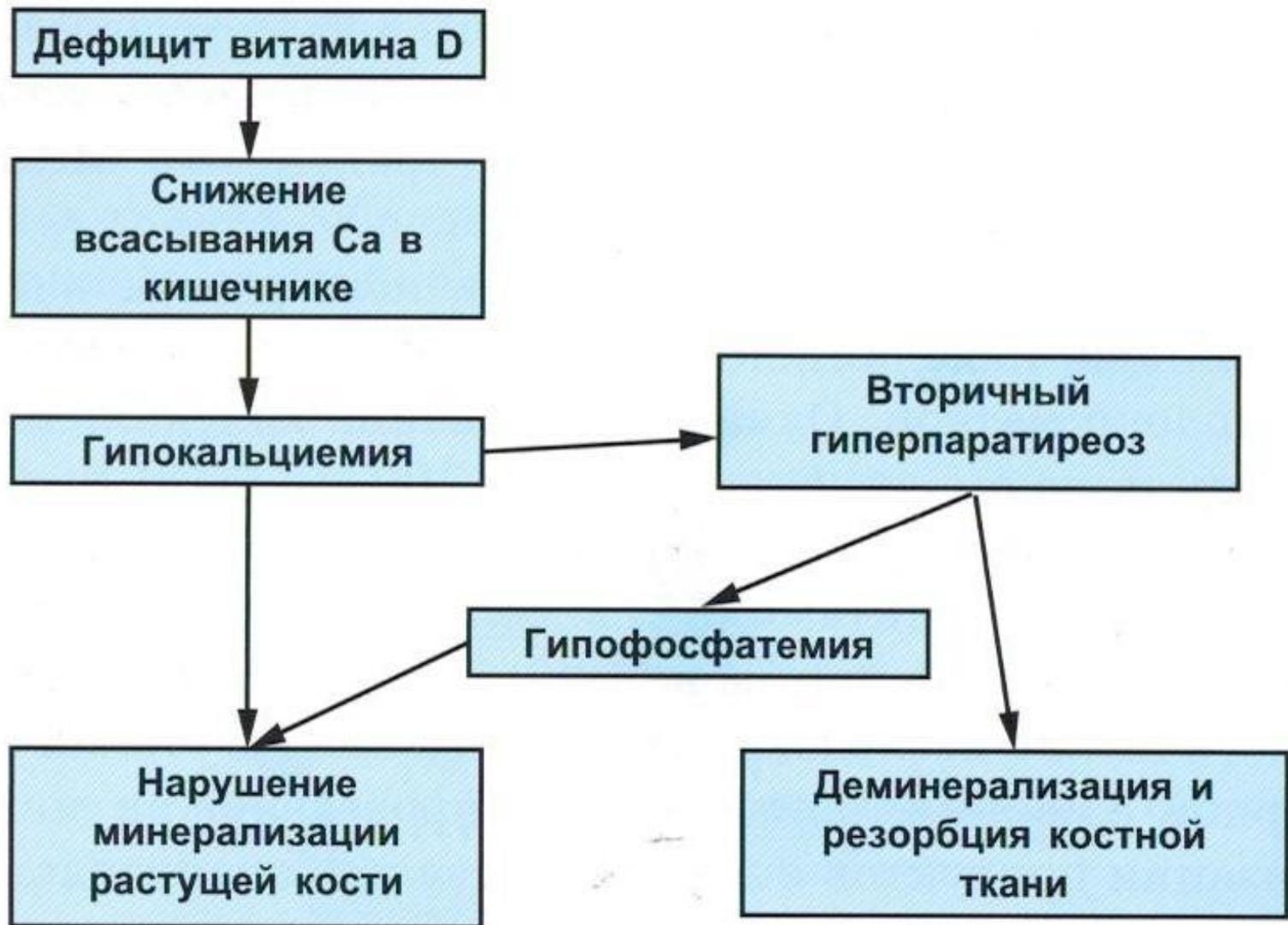


Рисунок 7. Патогенез витамин D дефицитного рахита.

Клиническая картина рахита

■ Со стороны костей черепа:

- краниотабес
- Несвоевременное закрытие швов и родничков
- Податливость краев большого родничка давлению
- Разрастание остеоидной ткани (бугры)
- Недоразвитие нижней челюсти с нарушением прикуса
- Позднее прорезывание молочных зубов

■ Со стороны костей грудной клетки и конечностей:

- Рахитические «четки»
- Деформации грудной клетки
- Рахитические «браслеты»
- Х- и О-образные ноги

■ Мышечно-суставная система: гипотония мускулатуры

■ Вегетативная нервная система: раздражительность, плаксивость, вздрагивание, потливость, красный дермографизм.

По тяжести:

- 1 степень (легкий): нарушения со стороны вегетативной нервной и мышечной систем + изменения со стороны костей черепа
- 2 степень (средней тяжести): изменения со стороны костей черепа и грудной клетки и мышечной системы
- 3 степень (тяжелый): размягчение костей основания черепа, грубая деформация костей грудной клетки, конечностей; выраженная мышечная гипотония, задержка развития статических и моторных функций, нарушения со стороны внутренних органов и систем.

По периоду болезни:

- I период (начальный) – с 2-3 до 5 мес. жизни
- II период (разгар) – 6-12 мес. жизни
- III период (реконвалесценции) – 1-2 года
- IV период (остаточных явлений) – старше 2 лет:
 - Со стороны костей и костного мозга
 - Со стороны желудочно-кишечного тракта
 - Со стороны мышечной системы
 - Со стороны лимфоидной системы
 - Висцеральная дисфункция.

По течению:

■ Острое:

- Быстрое нарастание симптомов
- Преобладание процессов остеомалации над симптомами остеоидной гиперплазии над процессами
- Обычно у детей первого полугодия жизни, родившихся с большой массой тела и «бурной» прибавкой в первые месяцы жизни.

■ Подострое:

- Более медленное развитие заболевания
- Преобладание процессов остеоидной гиперплазии над процессами остеомалации.
- Преобладает у недоношенных, детей с гипотрофией, часто болеющих.

■ Рецидивирующее.

Диагностика рахита

- Рентгенологическая (лучезапястные и коленные суставы)
- Биохимическая:
 - Снижение кальция (общего и ионизированного) в сыворотке крови
 - Повышение активности щелочной фосфатазы
 - Определение в крови активного метаболита вит.Д (25-гидрооксивит.Д)
 - Определение уровня паратгормона
 - Наличие кальция и фосфора в моче
 - Аминоацилурия

Лечение рахита

- Неспецифическое: режим дня, адаптированное питание, ЛФК, массаж, прием препаратов кальция, магния, антиоксидантов, стимуляция метаболических и энергетических процессов, бальнеолечение.
- Специфическое: монотерапия препаратами вит. Д2 и Д3 (масляные и водные).
- Лечебные дозы:

При 1 степени = профилактическая доза x 1,5-2

При 2-3 степени – 3000-4000 МЕ/сутки.

Продолжительность лечения 30-45 дней.

Профилактика рахита

■ Аntenатальная:

- Неспецифическая: питание и режим беременной, прогулки на свежем воздухе, поливитаминовые препараты, специализированные молочные напитки.
- Специфическая: беременные группы риска (неудовлетворительные социальные условия, северные широты, экстрагенитальная патология) – препараты вит.Д

■ Постнатальная:

- Неспецифическая: естественное вскармливание, введение прикорма, свежий воздух, свободное пеленание, ЛФК, массаж, двигательная активность.
- Специфическая: препараты вит.Д в дозе 400-500 (500-1000) МЕ/сут., начиная с 4-5 недельного возраста в осенне-зимне-весенний период на 1-2 годах жизни.

Гипервитаминоз Д

- Причины: передозировка, использование спиртовых растворов, совместное применение препаратов вит.Д и УФО, больших доз препаратов кальция, у детей на искусственном вскармливании, идиосинкразия к кальцию или препаратам вит.Д.
- Патогенез:
 - Прямое токсическое действие вит.Д на клеточные и субклеточные мембраны
 - Гиперкальциемия.

Клиника гипервитаминоза Д

- Острый токсикоз (отравление):

- Желудочно-кишечная
- Неврологическая
- Почечная
- Сердечнососудистая
- Кожная

- Хроническая интоксикация:

- Хронический пиелонефрит
- Гипотрофия
- Синдром субинтоксикации

Гипервитаминоз Д

■ Диагностика:

- Кальций и 25(ОН)вит.Д в сыворотке
- Реакция Сулковича (моча)
- Рентгенологические данные

■ Лечение

- Отказ от препаратов вит.Д и кальция, молочных продуктов
- ГКС, фитины
- Дезинтоксикационная терапия
- Вит.А, Е, ксидифон
- Кальцитонин (миокальцик)
- Гипотензивные средства – по показаниям

Спазмофилия

- Причины: дефицит вит.Д, гипокальциемия, гипопаратиреоз, избыточная секреция кальцитонина, синдром мальабсорбции, эндокринопатии, избыточное поступление фосфатов, некоторые медикаменты, ХПН.
- Клинические формы:
 - Скрытая (сокращения мышц при раздражении точек их сухожильного прикрепления)
 - Явная (тонические судороги, эклампсия, ларингоспазм, карпопедальный спазм).
- Лечение – 10% глюконат кальция внутривенно из расчета 1 мл/год жизни, цитратная смесь, противосудорожные и седативные средства.