

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**

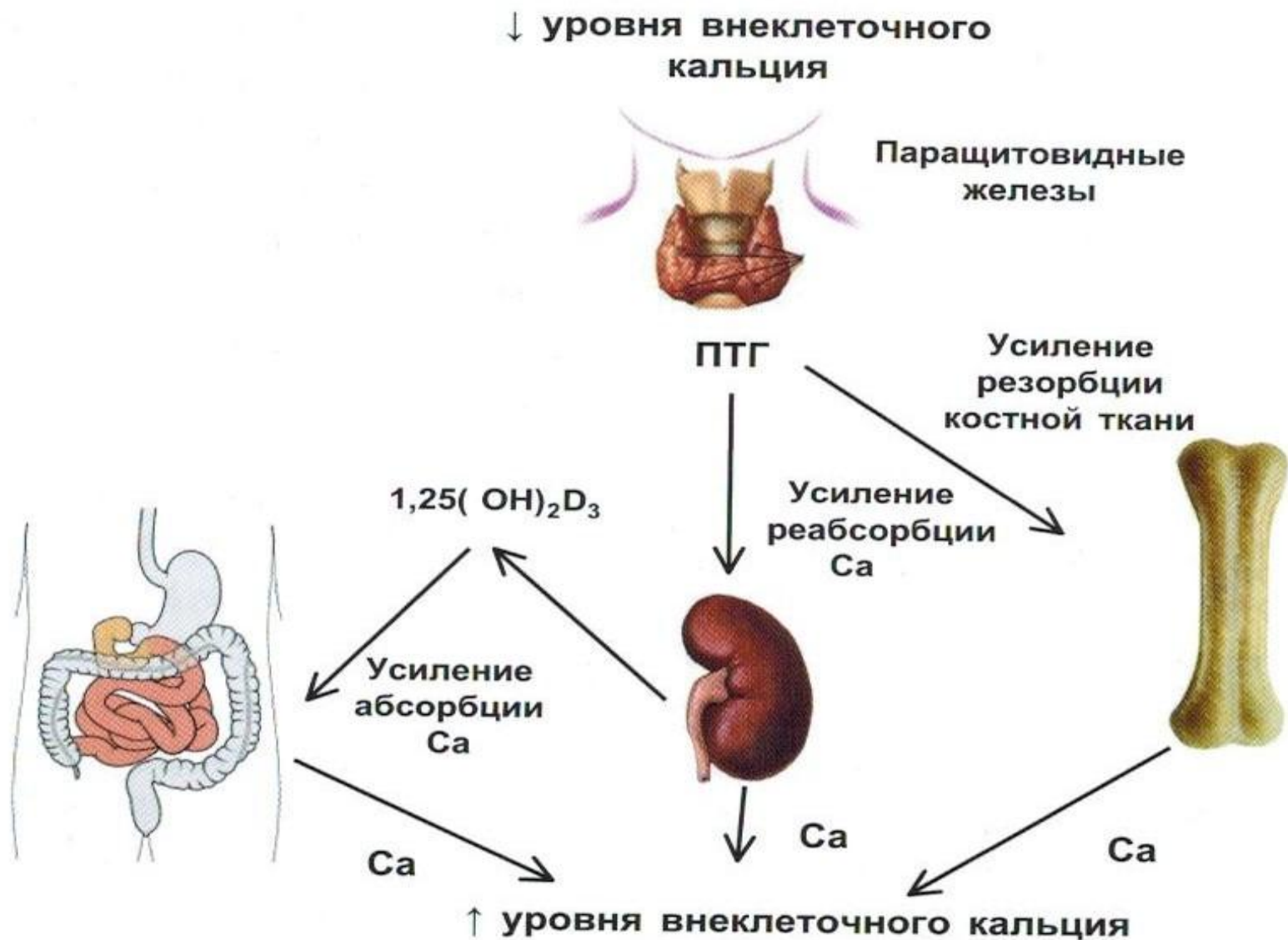


Рисунок 2. Механизм действия паратиреоидного гормона

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
- Плавленный 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

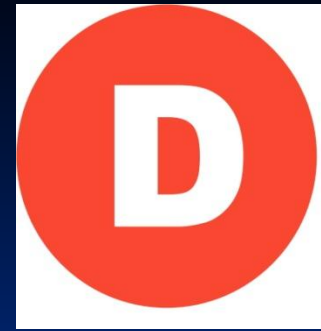
Всасыванию кальция препятствуют

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

Количество элементарного кальция в его солях

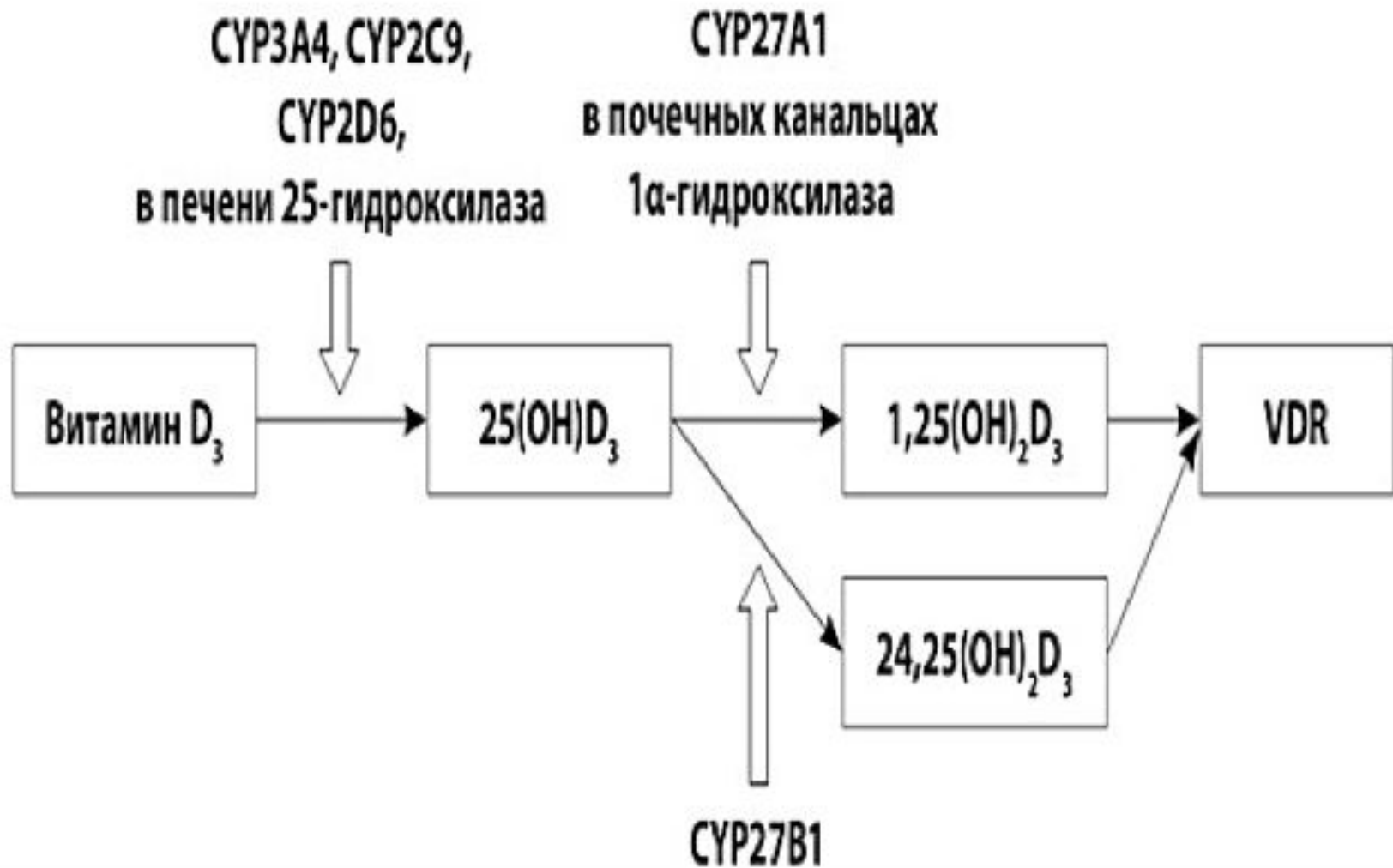
| Соль кальция (1 г) | Элементарный кальций (мг) |
|--------------------|---------------------------|
| Карбонат кальция | 400 |
| Трифосфат кальция | 399 |
| Цитрат кальция | 211 |
| Глюконат кальция | 89 |

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

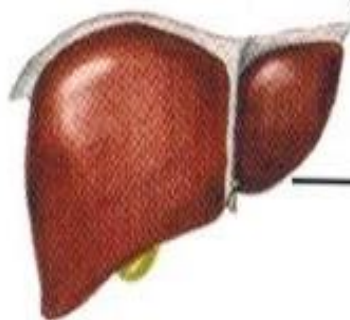


Кожа



Холекальциферол
(витамин D₃)

7- дегидрохолестерол



25 (OH) D₃



Нормальный
уровень Ca

Дефицит Ca

1,25(OH)₂D₃

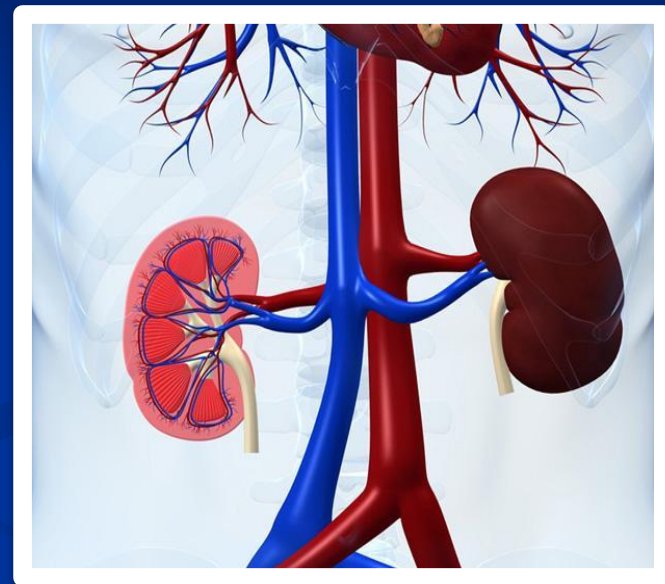
24,25(OH)₂D₃

- ↑ 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)

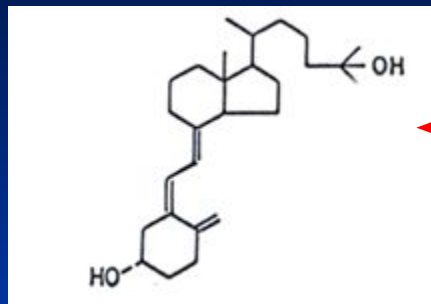
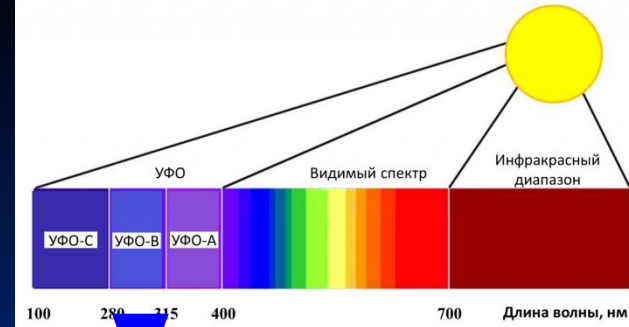
- Открыта американскими учеными Н.Ф. Де Лука, А.В.Норман
- Первые рецепторы были обнаружены в кишечнике, костях и почках
- В настоящее время обнаружены в 38 органах и тканях организма, что обеспечивает влияние гормонально активных форм витамина D на жизнедеятельность организма

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

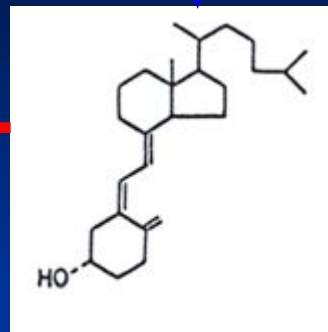
| Компонент | Функция | Биологическая активность |
|--|--|--|
| 7–дигидроксихолестерин | провитаминная форма | отсутствует |
| витамин D | «витамин» | отсутствует |
| 25–гидроксилаза (25–ОНаза, CYP27B1, 25–гидроксивитамин D–гидроксилаза) | превращение витамина D в 25(ОН)D в печени | гидроксилирование 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

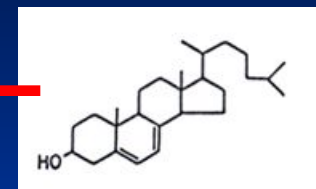
Препараты
витамина D3
(2000...4000
МЕ/сут)



25-гидроксилаза
(печень)

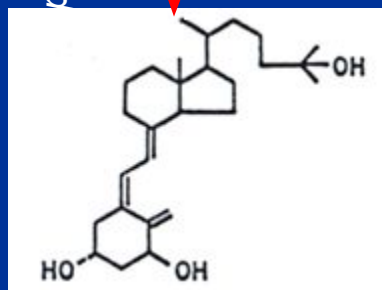


УФО-В
(кожа)



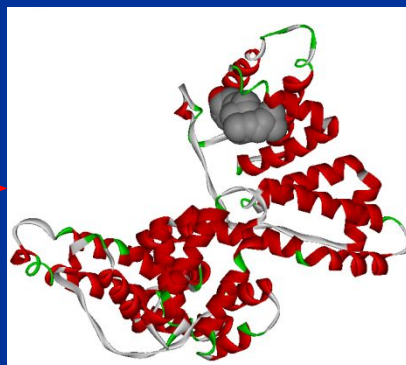
7-
дегидрохолестерол

25-ОН D₃
(печень)



VDBP

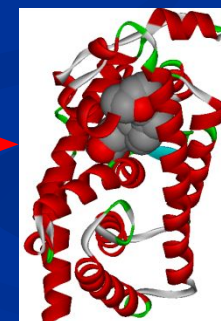
транспорт в
плазме
крови



VDBP белок

VDR

связывание
с
рецептором

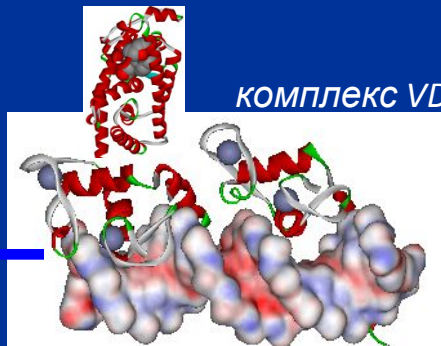


VDR рецептор

1,25-(OH)₂-D₃
(кальцитриол)

комплекс VDR-ДНК

регулировка
транскрипции генов
через взаимодействия
VDR



Нормализация
жирового и
углеводного обмена

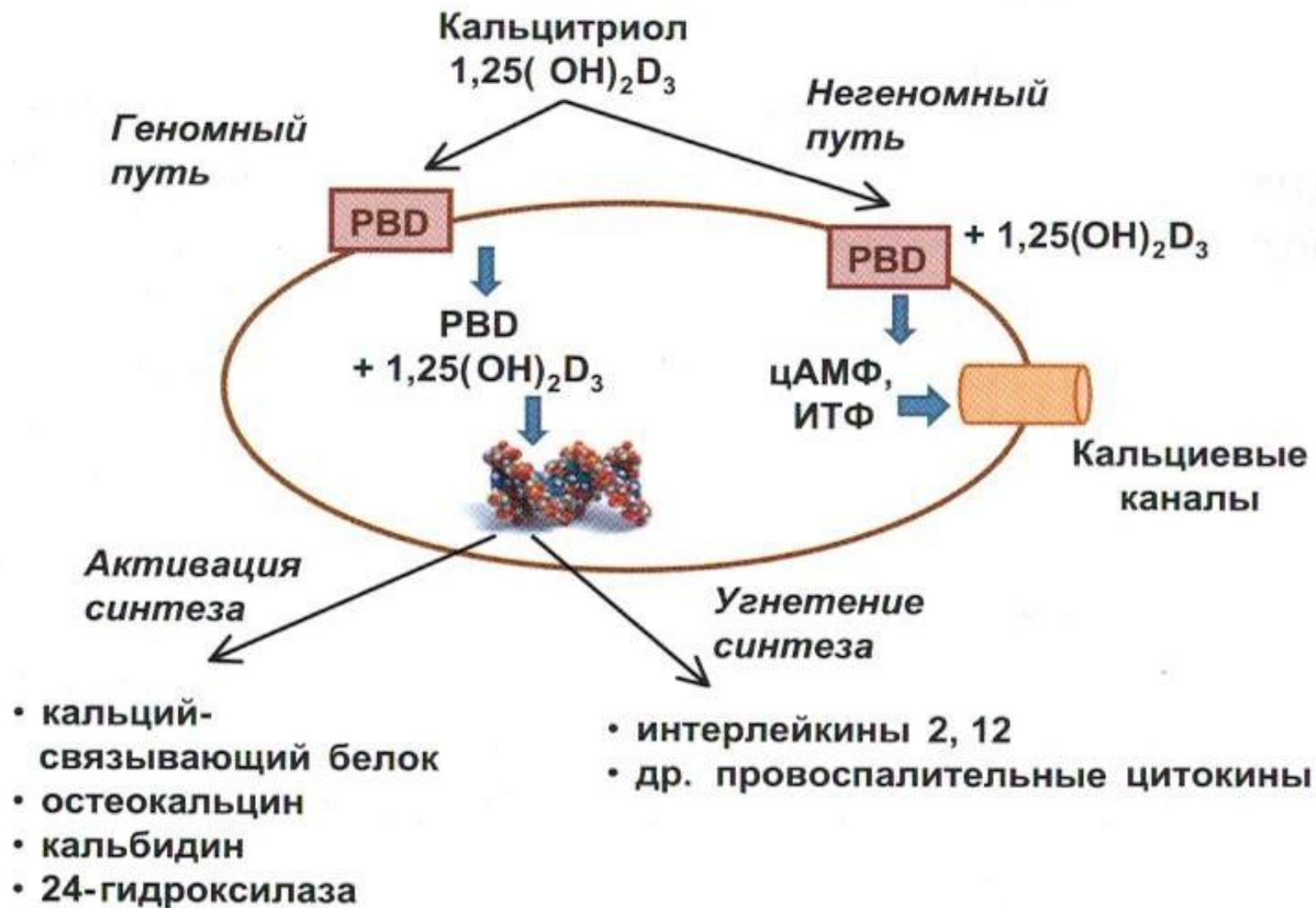


Рисунок 5. Геномные и негеномные эффекты кальцитриола (PBD – специфический рецептор витамина D) [PBD – рецептор витамина D].

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

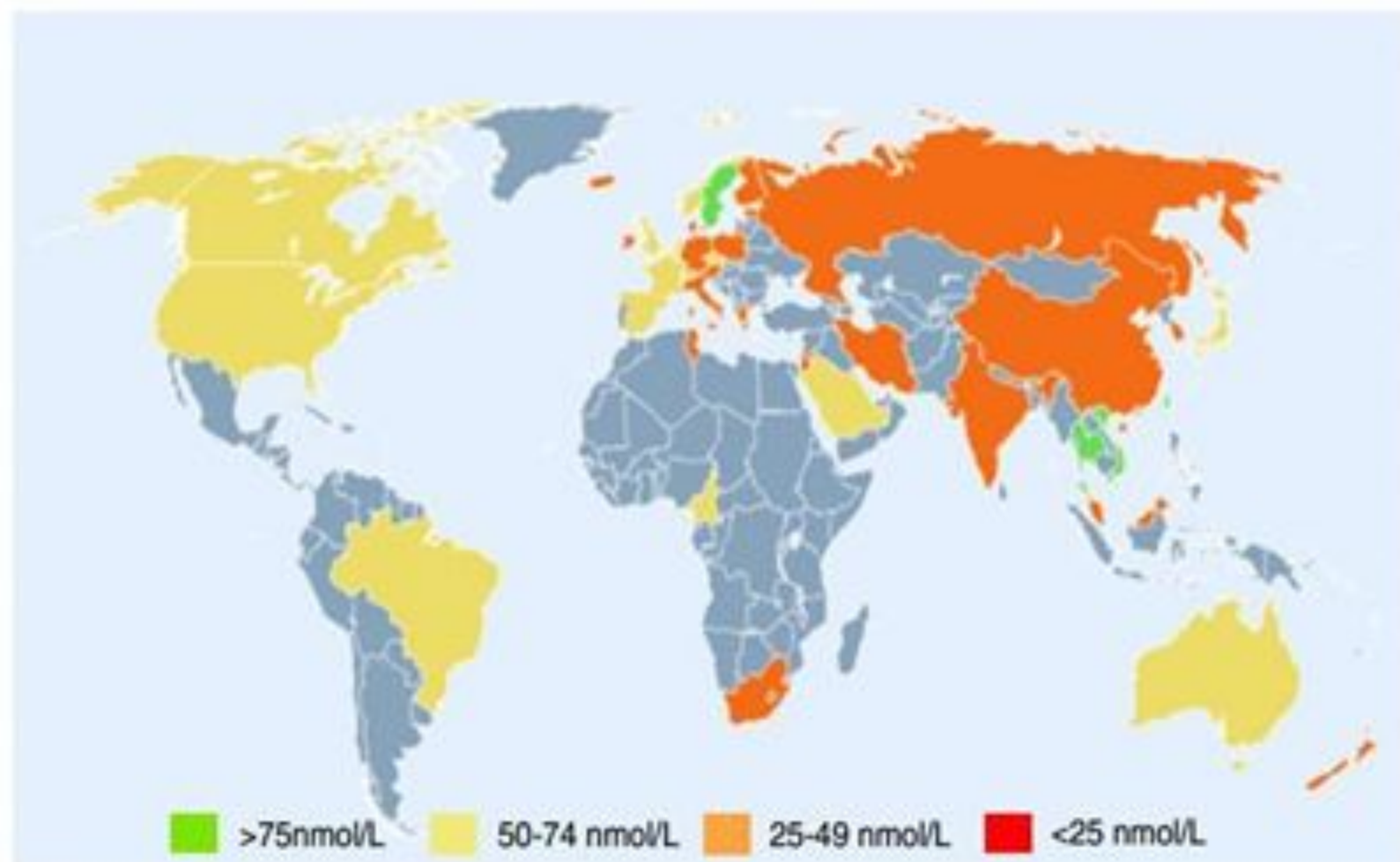


Fig. 2 Vitamin D status in adults (>18 years) around the world when available; winter values were used to calculate the mean 25(OH)D levels

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.

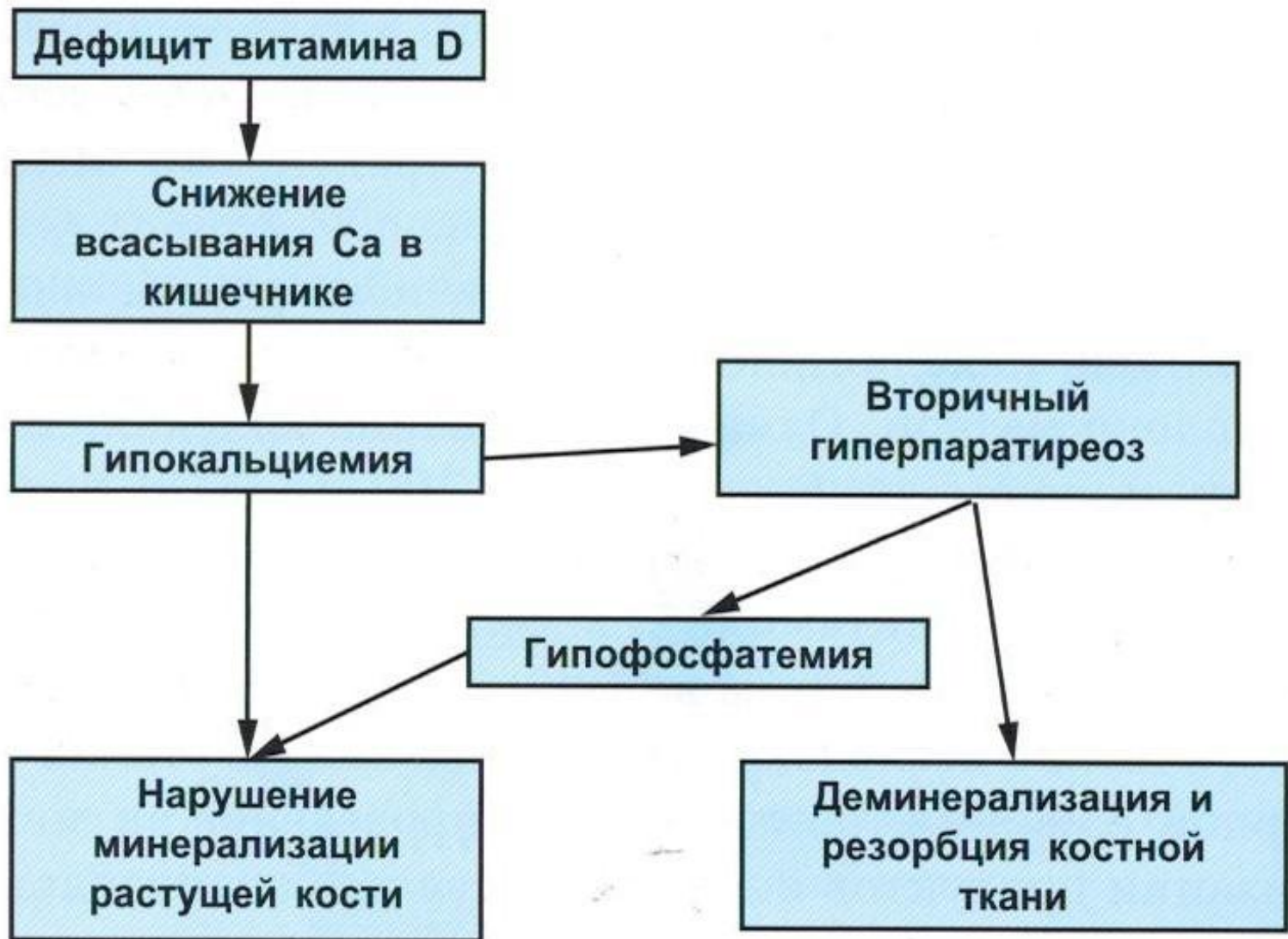


Рисунок 7. Патогенез витамин D дефицитного рахита.

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, поливитаминные 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.