

В.Г. Майданник

РАХИТ У ДЕТЕЙ:
Современные аспекты

Киев – 2006

ББК 57.3

УДК

М 14

Майданник В.Г. Рахит у детей: Современные аспекты – К., 2006.– 114 с.

В книге с современных позиций освещены вопросы эпидемиологии, классификации, этиологии и патогенеза различных клинико-патогенетических форм рахита у детей. Описаны клинические проявления, лабораторные и рентгенологические особенности, а также приведены рекомендации по лечению и профилактике.

Рецензенты:

Омельченко Л.И. – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины.

Дука Е.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии Днепропетровской государственной медицинской академии.

*Посвящается 165-летию
Национального
медицинского университета
им. А.А. Богомольца
и 60-летию кафедры педиатрии №4*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рахит является одним из самых распространенных заболеваний у детей раннего возраста во многих странах мира. За последние 20 лет заболевание детей рахитом описаны в 59 странах мира (Tracher et al., 2006). Он встречается у большинства детей первого года жизни. Однако благодаря профилактике, удалось значительно уменьшить количество детей с тяжелыми клиническими проявлениями рахита.

Рахит не принадлежит к социально опасным заболеваниям, но он способствует частому возникновению бронхолегочных заболеваний, особенно пневмонии. Показано, что риск возникновения пневмонии у ребенка с рахитом в 13 раз выше, чем при его отсутствии (Muhe et al., 1997). При этом рахит может быть фактором риска развития тяжелой пневмонии (Banajeh et al., 1997). Кроме того, у больных рахитом нарушается функциональная деятельность сердечно-сосудистой системы и пищеварительного канала. У девочек часто формируется плоский рахитический таз, что впоследствии способствует различным родовым травмам у детей при рождении.

Современное развитие медицины характеризуется необходимостью создания единых протоколов и формуляров для учета и лечения больных. Но их эффективная разработка невозможна без унификации терминологии, классификационного деления, стандартизации методов и критериев диагностики, а также методов лечения. Поэтому понятна та озабоченность исследователей ряда работ, посвященных, казалось бы, хорошо изученным вопросам, к которым относится и проблема рахита.

Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных проблеме рахита, у педиатров до настоящего времени

нет единой точки зрения на ее понимание. В связи с углублением изучения метаболических аспектов рахита расхождение во взглядах на эту проблему не уменьшилось, а наоборот, увеличилось. Обращает на себя внимание методологически неправильный, с нашей точки зрения, подход к дефиниции понятия «рахит». Причем это встречается и в крупных методических изданиях (учебниках, монографиях, методических рекомендациях). В большинстве работ рахит называется болезнью, однако при этом в приводимых определениях отражается лишь патогенетическая сторона рахита, а болезнь, как известно, это, в первую очередь, этиологически детерминированное состояние.

Кроме того, опыт работы с интернами, молодыми врачами-педиатрами показал значительные пробелы их знаний в отношении современных представлений о клинико-патогенетических формах рахита у детей, их лечении и профилактике. Поэтому надеемся, что данное издание позволит восполнить этот пробел.

Киев, апрель 2006 г.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАХИТЕ

Определение

До настоящего времени, несмотря на кажущуюся простоту вопроса, отсутствует достаточно четкое определение такой патологии, как рахит. Так, Н.П. Шабалов (2000) определяет рахит как «заболевание детей грудного и раннего возраста с расстройством костеобразования и недостаточностью минерализации костей, ведущим патогенетическим звеном которого является дефицит витамина D и его активных метаболитов в период наиболее интенсивного роста организма». В этом определении, как считают Е.В. Неудахин и А.В. Агейкин (2004), содержится лишь патогенетическая сторона рахита, этиологический фактор (дефицит витамина D) назван патогенетическим.

По мнению Т.А. Богомаз (1984), «рахит – болезнь растущего организма, сущностью которой являются нарушения обмена электролитов, в первую очередь фосфорно-кальциевого, расстройства формирования скелета и функций ряда внутренних органов и систем». Такое же определение рахита приводят Л.К. Баженова и соавт. (1997), Н.А. Коровина и соавт. (1998), П.В. Новиков (1998), В.Ф. Демин (2000). С методологической точки зрения, подобные определения позволяют считать рахит не болезнью, а синдромом, т.е. в дефиниции понятия «рахит» у перечисленных выше авторов имеется противоречие.

Многие авторы связывают развитие рахита с недостатком в организме витамина D. В качестве наиболее типичного определения понятия «рахит» для данной группы авторов можно рассматривать определение Е.М. Лукьяновой и соавт. (1984), которое было представлено в 3-м издании Большой медицинской энциклопедии. По определению авторов, «рахит (син. гиповитаминоз D) – заболевание детского воз-

раста, обусловленное недостатком в организме витамина D, характеризующееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена, костеобразования и расстройством функции нервной системы и внутренних органов». В этом определении отражена связь рахита с этиологическим фактором (дефицитом витамина D), отмечены его патогенетические механизмы. Такое определение действительно позволяет считать рахит болезнью.

Аналогичной точки зрения придерживается Г.А. Самсыгина (2004), которая предлагает под рахитом «понимать заболевание раннего детского возраста, обусловленное недостаточным поступлением и/или образованием в организме витамина D и характеризующееся нарушением костеобразования и функций других органов и систем вследствие нарушения фосфорно-кальциевого обмена».

Некоторые отечественные и зарубежные авторы считают, что развитие рахита не связано с дефицитом витамина D. По мнению С.В. Мальцева и соавт. (1997), рахит и гиповитаминоз D – неоднозначные понятия, «рахит у детей раннего возраста (классический рахит) – это нарушение процессов минерализации костной ткани в наиболее активной ее части – в области метафизов». И далее он пишет: «Рахит – это, скорее, симптомокомплекс биохимических, морфологических, рентгенологических и клинических признаков, которые могут быть обусловлены целым рядом экзогенных и эндогенных факторов». Следовательно, по С.В. Мальцеву, рахит – не болезнь (не нозологическая единица) и не синдром. Правда, в других работах автор называет рахит полиэтиологическим обменным заболеванием, обусловленным несоответствием между высокой потребностью растущего организма в кальции и фосфоре и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку и включение в метаболизм. Такое определение характеризует рахит не как болезнь, а как синдром. Тем не менее, предполагается этиотропное лечение рахита витамином D, что противоречит пониманию рахита как синдрома.

По мнению Е.И. Капрановой (2003), рахит – это неспецифический синдром, который вызывается разными этиологическими факторами и не может, вероятно, в настоящее время рассматриваться в качестве самостоятельной нозологической формы, поскольку представляет собой группу

различных по этиологии заболеваний как экзогенного, так и эндогенного характера.

Редакционная коллегия журнала «Педиатрия» (1991) в статье «К итогам дискуссии по поводу классификации рахита» отмечает, что в последние годы многие отечественные и зарубежные авторы не рекомендуют рассматривать рахит только как нозологическую форму. И это, безусловно, правильно. Следует различать рахит как болезнь, возникающую в раннем возрасте в период интенсивного роста ребенка, и рахит как синдром, наблюдающийся при многих заболеваниях. Обычно в период интенсивного роста ребенка возникает витамин D-дефицитный рахит, тогда как другие его клинико-патогенетические формы могут развиваться у детей других возрастных групп. Поэтому наиболее обоснованным, по нашему мнению, будет определение рахита, представленное ниже.

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

Такое определение позволяет считать рахит нозологической единицей, а также отражает его этиологическую и патогенетическую стороны.

По мнению С.Ф. Хотовицкого (1847), «название болезни «рахит» (англ. rickets) заимствованное, по видимому, от греческого прилагательного имени «ράχιτος» (спинной), причем, для краткости опущено существительное имя «ὄστος» (болезнь)». Далее С.Ф. Хотовицкий (1847) абсолютно правильно обращает внимание на то, «что страдание (собственно искривление) спины, подавшее повод к названию тому, не ограничивается одним только позвоночным столбом и принадлежит не к первоначальным, а к позднейшим явлениям английской болезни».

Историческая справка

Рахит – болезнь известная очень давно. Согласно описанию греческого историка Геродота (484-425 гг. до н.э.), в убитых египетских солдат, которые по обычаю с детства не закрывали голову от солнца, череп был твердым, тогда как у

персидских солдат, всегда носивших на голове тюрбаны, череп оказался мягким. Такие наблюдения расценивались как указание на то, что солнечное освещение может обеспечить толщину и твердость костей.

Упоминания о рахите имеются в трудах Сорана Эффеского (98-138) и Галена (131-201). В них представлено описание изменений со стороны костной системы, включая деформации грудной клетки, нижних конечностей и позвоночника у детей, страдающих рахитом.

В 1856 г. возле деревни Неандерталь близ Дюссельдорфа (Германия) были впервые найдены останки нашего ближайшего родственника – *Homo neandertalensis*. Неандертальцы, как известно, ископаемые древние люди, создатели археологической культуры раннего палеолита, которые жили 400-50 тыс. лет назад. Неандертальцы – потомки питекантропов и предки кроманьонцев, скелетные останки которых открыты в Европе, Азии и Африке.

В 1872 г. всемирно известный патолог Rudolf Virchow исследовал останки этого древнего человека и пришел к выводу, что он в детстве страдал рахитом.

Следует отметить, что длительное время считалось, что первое описание рахита принадлежит Francis Glisson, когда в 1650 г. был издан его трактат на латыни «*De Rachitide*». Издание этой работы на английском языке, отредактированное Николасом Калпепером (1616-1654), под названием «*A treatise of the rickets, being a disease common to children*», появилось в 1651 г. (рис.1).

Однако недавно стало известно, что фактически заболевание впервые описано английским врачом Daniel Whistler (1619-1684), который в 1645 г. в Лейдене защитил диссертацию на звание доктора медицины (M.D.), в которой было представлено превосходное клиническое описание рахита (Dunn, 1998). Диссертация была издана под названием «*De morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant The Rickets*» и стала первым систематическим описанием этого заболевания. Daniel Whistler описал рахит как «синдром из созданных признаков, соединенных в одно патогномичное целое» («*syndrome of signs making in conjunction one pathognomic whole*»).

Daniel Whistler родился в 1619 г. в Уолтемстоу и учился в Колледже Мертона (Оксфорд). В 1648 г. после получения в Лейденском университете звания доктора медицины был на-



Рис. 1. Титульная страница книги Francis Glisson «A treatise of the rickets, being a disease common to children» (1651 г.)

значен профессором в Gresham Колледж в Лондоне. Он был успешным врачом. В 1649 г. его избрали членом Лондонского колледжа врачей, а в 1663 г. – членом Королевского общества врачей. Много лет он был цензором, казначеем и даже президентом общества. Умер в 1684 г. от пневмонии и был захоронен в северном проходе церкви Христа в Лондоне.

Английский врач и анатом Francis Glisson (1597-1677), который, как считалось длительное время, представил первое описание рахита, родился в 1597 г. и был вторым сыном Уильяма Глиссона из Дорсета. В 1617 г. он окончил известный колледж в Кембридже, затем продолжил обучение в Оксфорде (до 1627 г.). В 1634 г. стал дипломированным врачом в Кембридже и в 1636 г. был назначен профессором физики в

Кембридже. Был одним из фундаторов Королевского общества врачей, последовательно занимая должности цензора, члена совета и президента (1667-1669). Он был также прекрасным анатомом и в 1654 г. издал книгу *Anatomia Hepatis*, в которой описал ножны печени, известной с тех пор как глиссонова капсула. Умер 15 октября 1677 г. в возрасте 81 года и был захоронен в церкви Св. Брайда на Fleet Street в Лондоне.

В 1650 г. F. Glisson издал на латыни трактат «*De Rachitide*», признавая помощь семи других врачей. F. Glisson пишет, что он изучал рахит в течение 5 лет и это была «... абсолютно новая болезнь, и никогда не описана любыми древними или современными авторами в их практических книгах, которые являются суще-



Daniel Whistler (1619-1684)

ствующими на этот день о болезнях детей. Но эта болезнь стала впервые известной около 30 лет тому в округах Дорсета и Сомерсета ... и с тех пор наблюдалась и в других местах, например в Лондоне...».

В 1847 г. профессор С.Ф. Хотовицкий в изданном руководстве «Педиятрика» представил определение рахита как болезни. По его мнению, рахит это «особенное страдание уподобительной деятельности, обнаруживающееся преимущественно распуханием и размягчением костей, и наконец, искривлением их».

Рахит нередко называли вне Англии английской болезнью, а «поводом к такому названию этой болезни было то, что она, в начале семнадцатого века, появилась в Англии..., хотя впрочем и в прежние времена она не была вовсе не известною». Он обратил внимание, что «к располагающим же причинам относится особенная склонность к английской болезни, соврожденная, или даже наследственная...». Тем самым С.Ф. Хотовицкий намного предвосхитил свою время, предвидя ведущую роль факторов наследственности в развитии некоторых, как теперь известно, форм рахита.



Профессор Степан Фомич
Хотовицкий
(1796-1885)



Francis Glisson (1597-1677)

В 1861-1862 гг. профессор Armand Trousseau (1801–1867) издал двухтомник руководства «Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu», третье издание которого (1868) было переведено на английский язык сэром Джоном Кормакком и издано New Sydenham Society в 1872 г. (Dunn, 1999). В этой работе отмечалось, что «рахит – это болезнь раннего детства», которая наиболее часто встречается до 1,5-летнего возраста ребенка, но «неизлечимые повреждения, связанные с размягчением костей, сохраняются на всю последующую жизнь». Профессор А.Тrousseau обратил внимание на чрезвычайную важность вопроса об этиологии рахита. Он



Профессор Armand Trousseau (1801–1867)

писал: «Климат имеет бесспорное влияние на развитие из рахита. Болезнь бесспорно намного чаще встречается во влажных холодных странах, чем в других местах... Но самая мощная причина этой болезни заключается в недостаточности питания...». С целью профилактики рахита профессор А. Trousseau рекомендовал использовать рыбий жир, а также продлевать кормление ребенка женским молоком. Он писал, что «делая так, и без использования любых других средств, я видел восстановление рахитичных детей...».

Большое значение для понимания патогенеза рахита имели исследования русского врача И.А. Шабада, работавшего в начале прошлого века в детской клинике Женского медицинского института в Петербурге. В 1909 г. И.А. Шабад в течение 2 мес вылечил больного рахитом ребенка с помощью рыбьего жира. В 1917 г. в Нью-Йорке была организована специальная клиника, которую городской департамент здравоохранения снабжал рыбьим жиром.

В 1919 г. Edward Mellanby впервые в эксперименте доказал, что тресковый жир действует как антирахитическое средство благодаря содержанию в нем особого витамина. Некоторое время полагали, что антирахитическая активность трескового жира зависит от витамина А, уже известного в то время (Rajakumar, 2003).

В 1922 г. E.V. McCollum предположил наличие в рыбьем жире противорахитического витамина, поскольку пропуская струю кислорода через тресковый жир и инактивируя витамин А, обнаружил, что антирахитическое действие жира и после этого сохраняется. При дальнейших поисках был найден в неомыляемой части трескового жира другой витамин, обладающий сильным антирахитическим действием, – витамин D, который в 1924 г. впервые получен А. Несс и соавт. из растительных масел после ультрафиолетового облучения (УФО) длиной волны 280–310 нм (Rajakumar, 2003).

Несколько ранее, в 1919 г. К. Huldschinsky установил, что рахит можно излечить ультрафиолетовым облучением.

В 1931 г. F.A. Askew et al. установили структуру витамина D₃, который был получен синтетическим путем в 1936 г. A.Windaus et al. из 7-дегидрохолестерина под влиянием УФО.

В 60-80-х годах прошлого столетия группой исследователей под руководством Н.Ф. DeLuca был детально изучен метаболизм витамина D, а также описаны его обменно-активные формы.

Эпидемиология

Одним из дискуссионных вопросов в проблеме рахита является его распространенность. Согласно большинству данных литературы, частота выявления витамин D-дефицитного рахита составляет 20-65% у детей первого года жизни в зависимости от климатогеографических условий (табл.1). В развитых странах (США, Япония и др.), в которых широко осуществляется витаминизация продуктов питания, витамин D-дефицитный рахит встречается значительно реже, чем в развивающихся странах. К сожалению, истинная распространенность витамин D-дефицитного рахита неизвестна, но среди детей, которые были госпитализированы в разные клиники США, витамин D-дефицитный рахит диагностируется в 5-9 случаев на 1 млн госпитализированных детей (Weisberg et al., 2004).

В последние годы высказывается точка зрения, что широкая витаминизация продуктов питания в развитых странах мира (США, Япония и др.) способствовала решению проблемы витамин D-дефицитного рахита. Однако, по мнению В.Ф. Демина (2001), эта точка зрения ошибочна. Улучшение условий жизни, выполнение врачебных рекомендаций по воспитанию ребенка, а также обогащение продуктов питания витамином D привели к значительному уменьшению частоты тяжелых и среднетяжелых форм витамин D-дефицитного рахита. Частота же легких его форм остается очень высокой. Опытный врач-педиатр практически у каждого 3-4-месячного младенца выявит 2-3 не резко выраженных симптома рахита. В связи с этим, по мнению Е.В. Неудахина и А.В. Агейкина (2004), следует признать, что либо рахит встречается практически у 100% детей, либо его легкую степень следует рассматривать не как заболевание, а как парафизиологическое состояние (по типу конъюгационной желтухи новорожденных), самостоятельно исчезающее по мере со-

зревания организма. Такая точка зрения позволит признать распространенность рахита на уровне 25-55%. Частота рахита в последние годы в России колеблется от 54 до 66% (Н.А. Коровина и соавт., 1998). Мнение о том, что первая степень рахита соответствует начальному периоду болезни не противоречит выше приведенной точке зрения.

Таблица 1

Распространенность рахита в различных регионах

Территория	Количество обследованных	Возраст, лет	Количество больных рахитом	Источник
Москва	2424	До 3	70-80%	А.А. Кисель, 1896
Тула	800		75-80%	И.К. Стрельбицкий, 1896
Киев	1067	До 4	51,7%	В.Я. Дукельский, 1902
New Haven, США	216	8-18 мес	81%	Eliot, 1925
Европа			39% среди недоношенных	Dabezies, Warren, 1997
Россия			54-66%	Н.А. Коровина и соавт., 2000
Саудовская Аравия	30880	10-15	0,068% (68 на 100 000)	Narchi et al., 2001

Необходимо отметить, что в высокоразвитых странах, в которых проводятся необходимые профилактические мероприятия, витамин D-дефицитный рахит встречается довольно редко. В США в течение 10 лет (1975-1985 гг.) в 11 публикациях было описано 65 клинических случаев витамин D-дефицитного рахита у детей в возрасте от 2 до 45 мес, которые находились либо на естественном вскармливании, либо получали вегетарианскую пищу (Cosgrove, Dietrich, 1985). Кроме того, обращает внимание, что 61,5% этих детей были темнокожими из семей иммигрантов азиатского и африканского происхождения. Частое возникновение витамин D-дефицитного рахита у этих детей объясняют не только дефицитом витамина D, поступающего с пищей, но ношением специфической одежды, покрывающей все тело и даже лицо, а также темным пигментом кожи, препятствующим образованию витамина D.

Однако в последнее время даже в высокоразвитых странах наблюдается увеличение частоты встречаемости витамин

D-дефицитного рахита. В частности, в США в течение 1986-2003 гг. в 22 публикациях представлены сведения о 166 случаях витамин D-дефицитного рахита у детей в возрасте от 4 до 54 мес (Weisberg et al., 2004).

Одним важных факторов риска возникновения витамин D-дефицитного рахита является недоношенность. Обычно частота встречаемости витамин D-дефицитного рахита у детей, родившихся недоношенными, выше. Так, по данным Dabezies и Warren (1997), у 39% детей, родившихся в США с низкой массой тела (менее 1500 г), был выявлен витамин D-дефицитный рахит в течение первых двух месяцев жизни. При этом у 10,5% наблюдались переломы плечевых костей, ключицы, ребер и др.

Частота выявления рахита у недоношенных детей зависит от степени недоношенности. По данным Н.А. Коровиной и И.Н. Захаровой (2003), рахит диагностируется у 10% детей, родившихся недоношенными на сроке гестации 32-34 недели со средней массой тела 2323 г.

Следует отметить, что если в США клинически витамин D-дефицитный рахит встречается довольно редко, то лабораторно выявляемый дефицит витамина D отмечается часто (Hanley, Davison, 2005). Так, по данным Lebrun et al. (1993), у 43% детей в возрасте 3-24 мес уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови был ниже нормы. Gessner et al. (2003) при обследовании 133 здоровых детей в возрасте 6-23 мес, проживающих на Аляске, у 11% обнаружили уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови ниже 15 мкг/л и у 20% – в пределах 15-25 мкг/л. При этом дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$ наблюдается и у детей более старшего возраста. Так, Rajakumar et al. (2005) обнаружили недостаточность $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови (менее 20 нг/мл) у 48,8% препубертатного возраста (6-10 лет). Следовательно, лабораторно выявляемый дефицит витамина D встречается значительно чаще, чем наблюдаются клинически значимые признаки рахита.

Классификация

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

Однако, благодаря успехам в области изучения метаболизма витамина D и особенностей клинического течения рахита, Е.М. Лукьянова и соавт. (1988; 1991) смогли дополнить и систематизировать классификацию рахита (табл.2). В основу этой классификации при выделении клинической формы рахита положена терапевтическая эффективность препаратов витамина D.

Согласно этой классификации, выделяют витамин D-дефицитный (или классический) рахит, развитие которого связано с недостатком в организме активных метаболитов витамина D, имеющее как экзо-, так и эндогенное происхождение. Характеризуя витамин D-дефицитный рахит с позиций терапевтического воздействия препаратов витамина D, следует отметить, что болезнь, как правило, эффективно поддается лечению, после чего наступает полное выздоровление.

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

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

При характеристике течения рахита выделяют следующие периоды заболевания: начальный, разгара, репарации, остаточных явлений.

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

Витамин D-зависимый, или псевдодефицитный, рахит – заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, протекающее с выраженной кальципенией и остеомаляцией. Различают два типа заболевания. Причины заболевания I типа связывают с врожденным дефектом превращения 25-гидроксиэстрогена в 1,25-дигидроксиэстроген вследствие недостаточности 1 α -гидроксилазы в почках. При II типе болезни синтез 1,25-дигидроксиэстрогена в организме не на-

рушен, но наблюдается резистентность рецепторов к 1,25-дигидроксикальциферолу органов-мишеней; концентрация этого метаболита в крови больных детей превышает норму.

В отличие от витамин D-дефицитного рахита, начальные признаки заболевания при витамин D-зависимом рахите появляются позже, в возрасте 5-6 мес, при этом деформируются преимущественно кости нижних конечностей, возможны гипокальциемические судороги. При витамин D-зависимом рахите используют высокие дозы витамина D, но терапевтический эффект препарата в излечении заболевания отсутствует.

По мнению Л.А. Бернеса (1991), витамин D-зависимый рахит предпочтительнее называть «гипокальциемический рахит». Однако, на наш взгляд, это вряд ли будет способствовать лучшему пониманию сути проблемы рахита, поскольку течение витамин D-дефицитного рахита также сопровождается гипокальциемией.

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

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

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

В рабочей классификации Е.М. Лукьяновой и соавт.(1988) выделен вторичный рахит, который развивается у детей вследствие различных соматических заболеваний, а также побочного действия некоторых лекарственных средств. Вторичный рахит может возникать при хронических заболеваниях почек, при которых развивается хроническая почечная недостаточность. Рахитические изменения могут наблюдаться при хронических заболеваниях печени (гепатит, цирроз печени) и обструкции желчевыводящих путей (атрезия желчных ходов), когда нарушается образование или поступление желчи в кишечник

Таблица 3

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

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

и усвоение жирорастворимых витаминов, в частности витамина D. Вторичный рахит отмечается при синдроме мальабсорбции, кистозном фиброзе поджелудочной железы, а также при болезнях обмена веществ (цистинурия, тирозинемия и др.).

В отличие от витамина D-дефицитного рахита, остеопатия, возникающая на фоне хронических заболеваний печени и почек, может развиваться в любом периоде детства, не имеет циклического течения и связи с временем года.

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

Деминерализация скелета и симптомы вторичного рахита могут развиваться также при длительной терапии глюкокортикоидами.

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) рахит рассматривается не в разделе гиповитаминозов, а в разделе «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (шифр E00-E90)». По мнению В.Ф. Демина (2004), этим сделан существенный, но не решающий шаг.

В соответствии с МКБ-10 различают:

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

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

ВИТАМИН D-ДЕФИЦИТНЫЙ РАХИТ

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

Для лучшего понимания сущности патогенеза витамин D-дефицитного рахита необходимо, прежде всего, знать особенности строения костной ткани, метаболизм кальция и фосфора, а также физиологическую роль витамина D в организме и его метаболизм.

Костная ткань. Согласно современным данным, костная ткань представляет собой динамичную живую ткань с высокой чувствительностью к различным регуляторным, контролирующим механизмам, а также к эндо- и экзогенным влияниям. Кость – не только орган опоры, но и важнейший участник минерального обмена. Интегральным показателем метаболической активности костной ткани служат продолжающиеся в течение всей жизни процессы активной перестройки и обновления костных структур. Эти процессы, с одной стороны, являются важным механизмом поддержания минерального гомеостаза, с другой – обеспечивают структурную адаптацию кости к меняющимся условиям функционирования.

Как известно, костная ткань состоит из трех основных компонентов: клеток, органического матрикса и минеральных веществ. На долю клеток приходится всего около 3% объема костной ткани. Они представлены остеобластами, остеоцитами и остеокластами.

Остеобласты были впервые описаны Г. Поммером в 1885 году. Они происходят из мезенхимных клеток-предшественников. Остеобласты образуют сплошной клеточный пласт на поверхности формирующейся кости. Основная функция остеобластов – синтез белков органического матрикса, в част-

ности коллагена, остеокальцина и остеопонтинина. Впоследствии в органическом матриксе откладываются минеральные вещества. Остеобласты содержат щелочную фосфатазу, несут рецепторы к паратиреоидному гормону (ПТГ) и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и способны к пролиферации. Остеобласты, окруженные минерализованным органическим матриксом, превращаются в остециты.

В зрелой пластинчатой кости они встречаются в двух формах: активные остеобласты и покрывающие кость клетки. Активные остеобласты – кубические или цилиндрические клетки с тонкими отростками. Они располагаются на поверхности кости в зонах костеобразования и покрывают 2-8% общей костной поверхности. Типичный фермент – щелочная фосфатаза. Покрывающие кость клетки – вариант терминальной трансформации остеобластов, плоские клетки, покрывающие 70-80% костной поверхности в скелете взрослого человека. Эти клетки образуют гематоцеллюлярный барьер кости.

Активные остеобласты формируют остеоидные пластинки вновь образующегося костного вещества путем отложения коллагеновых волокон и основного вещества (протеогликанов), которые они синтезируют. В зоне формирования новой кости находится 300-400 остеобластов, за период 8-9 дней они синтезируют слой остеоида (неминерализованного матрикса) толщиной 12 мкм. После 10-дневного периода созревания остеоида наступает его минерализация. Каждый десятый остеобласт после завершения формирования костного вещества оказывается замурованным в минерализованный матрикс и превращается в остецит. Остальные остеобласты остаются на поверхности кости и переходят в неактивное состояние, образуют барьер плоских клеток. Срок активной жизни остеобластов составляет 10-20 суток.

Остециты – зрелые, непролиферирующие клетки. Они располагаются в полостях между слоями новообразованной кости.

Остеокласты – крупные многоядерные клетки, образующиеся путем слияния гемопоэтических стволовых клеток моноцитарно-макрофагального ростка. Они характеризуются высокой активностью тартрат-резистентной кислой фосфатазы. Главная функция остеокластов – резорбция костной ткани.

В зрелой кости 0,1-1% поверхности занимают лакуны, содержащие остеокласты (активная резорбция), 5-10% по-

верхности – пустые лакуны (неактивная резорбция). В месте контакта остеокласта с костью различают светлый край и гофрированную кайму, которая является зоной активной резорбции костного вещества. Под действием высвобождаемых остеокластами ферментов и водородных ионов происходит растворение и деградация матрикса кости.

Органический матрикс включает коллагеновые волокна и другие белки, синтезируемые остеобластами, а также белки, поступающие из крови. Главный компонент органического матрикса – коллаген I типа (90-95% массы всех органических веществ костной ткани). Минеральные вещества кости представлены главным образом кристаллами гидроксиапатита $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2]$ и аморфным фосфатом кальция $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$. Минеральные вещества нековалентно связаны с белками органического матрикса. Ориентация кристаллов гидроксиапатита определяется в первую очередь ориентацией коллагеновых волокон матрикса.

Система RANK-RANKL-OPG. Образование кости превышает резорбцию в период роста скелета, и наоборот, резорбция превалирует в последующем периоде жизни человека. Оба процесса костеобразования являются результатом тесного клеточного взаимодействия остеобластов и остеокластов. Значительный прогресс в понимании остеокластогенеза был достигнут с открытием недавно новых членов семейства факторов некроза опухоли (TNF), их лигандов и рецепторов (RANKL-RANK-OPG), играющих ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности остеокластов. Они могут быть молекулярными посредниками многих регуляторов (Bezerra et al., 2005).

RANK (receptor activator of NF- κ B) – рецептор-активатор нуклеарного (ядерного) фактора κ B (NF- κ B), экспрессируется на поверхности гемопоэтических клеток-предшественников остеокластов и является рецептором для RANKL. Активация RANK после связывания с лигандом остеопротегерина (OPG) стимулирует резорбирующую активность этих клеток (Bezerra et al., 2005).

RANKL (receptor activation of NF- κ B ligand) – трансмембранный лиганд рецептора-активатора ядерного (нуклеарного) фактора κ B, экспрессируется на поверхности остеобластов и стромальных клеток, а также Т-лимфоцитах, связывается с RANK-рецептором, экспрессированным на

предшественниках остеокластов кроветворных клетках, индуцирует процесс дифференцировки и созревания остеокластов, ингибирует их апоптоз. При потере экспрессии RANKL возникает дефект в ранней дифференцировке Т- и В-клеток, что дает предпосылки для понимания возможного взаимодействия процессов, протекающих в костной ткани и иммунной системе. RANKL абсолютно необходим для развития остеокластов (Bezerra et al., 2005).

OPG – остеопротегерин, гликопротеин, широко экспрессирован в различных тканях, обладает сильной ингибиторной активностью остеокластогенеза, т.е. является мощным ингибитором костной резорбции. OPG действует для RANKL как растворимый «мнимый» («ложный») рецептор, который конкурентно блокирует взаимодействие RANKL с RANK и таким образом ингибирует формирование зрелых остеокластов, нарушает процесс остеокластогенеза и резорбцию костной ткани (Bezerra et al., 2005).

Система RANKL/RANK/OPG, а точнее баланс между продукцией RANK и OPG, занимает центральное место в регуляции резорбтивной активности остеокластов. Баланс между RANKL и OPG фактически определяет количество резорбированной кости. По-видимому, OPG может предотвращать кальцификацию крупных артерий (Bezerra et al., 2005).

Метаболизм кальция. Главная роль в метаболизме кальция в организме человека принадлежит костной ткани. В костях кальций представлен фосфатами – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (85%), карбонатами – CaCO_3 (10%), солями органических кислот – лимонной и молочной (около 5%). Вне скелета кальций содержится во внеклеточной жидкости и практически отсутствует в клетках. В состав плотного матрикса кости, наряду с коллагеном, входит фосфат кальция – кристаллическое минеральное соединение, близкое к гидроксилapatиту $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Часть ионов Ca^{2+} замещена ионами Mg^{2+} , незначительная часть ионов OH^- – ионами фтора, которые повышают прочность кости. Минеральные компоненты костной ткани находятся в состоянии химического равновесия с ионами кальция и фосфата сыворотки крови. Клетки костной ткани могут ускорять отложение или, наоборот, растворение минеральных компонентов при локальных изменениях pH, концентрации ионов Ca^{2+} , HPO_4^{2-} , хелатообразующих соединений.

В организме ребенка содержится 1кг кальция, 99% кото-

рого находится в составе костного скелета, а 1% – в крови и других жидкостях организма (рис.2). Он составляет около 2% массы тела. В плазме крови содержатся фракции связанного с белком (недиффундирующего) кальция (0,9 ммоль/л) и диффундирующего: ионизированного (1,1-1,4 ммоль/л) и неионизированного (0,35 ммоль/л). Во внеклеточной жидкости кальция содержится около 20 мг/100 мл.

Ежедневно в кишечнике всасывается около 1 г кальция, из которого 0,2 г поступает во внеклеточную жидкость, а остальное количество выделяется с калом. Около 10 г кальция в течение суток фильтруется в почках, но 9,8 г из этого количества реабсорбируется в канальцах почек и только 0,2 г выделяется с мочой (рис.2).

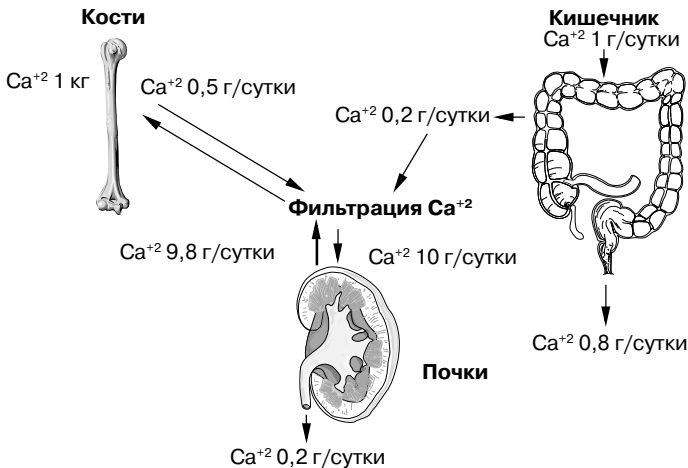


Рис.2. Обмен кальция в организме

Биологически активным является ионизированный кальций, он проникает в клетки через мембраны, неионизированная форма связана с белками (альбумином), углеводами и другими соединениями. Внутри клеток концентрация свободного кальция низкая. Так, общая концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме эритроцитов составляет около 3 мкМ, из них на свободные ионы приходится менее 1 мкМ. Градиент концентрации ионов кальция по разные стороны от мембраны (от 10^2 до 10^5) поддерживается при помощи кальциевого насоса. Очень медленная обратная диффузия ионов внутрь клетки противостоит работе насоса.

Ca^{2+} относится к вторичным мессенджерам – внутриклеточным веществам, концентрация которых контролируется гормонами, нейромедиаторами, внеклеточными сигналами. Низкий уровень кальция в клетках поддерживается кальциевыми насосами (кальциевыми АТФ-азами) и натрийкальциевыми обменниками. Высокая активация Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-азы связана с конформационными изменениями кальциевого насоса, приводящими к переносу Ca^{2+} . Резкое увеличение содержания кальция в клетке происходит при открытии кальциевых каналов или внутриклеточных кальциевых депо (концентрация повышается до 500-1000 нМ при 10-100 нМ в нестимулированной клетке). Открытие каналов может быть вызвано деполяризацией мембран, действием сигнальных веществ, нейромедиаторов (глутамат, АТФ), вторичных мессенджеров (инозит-1,4,5-трифосфат, цАМФ) (Я. Кольман, К. Г. Рем, 2000).

Регуляция обмена кальция между вне- и внутриклеточной жидкостью осуществляется паратироидным гормоном (ПТГ), кальцитонином, 1,25-диоксихолекальциферолом.

При уменьшении концентрации ионов кальция увеличивается секреция ПТГ, и остеокласты повышают растворение содержащихся в костях минеральных соединений. ПТГ увеличивает одновременно реабсорбцию ионов Ca^{2+} в почечных канальцах. В итоге повышается уровень кальция в сыворотке крови.

При увеличении содержания ионов кальция секретировается кальцитонин, который снижает концентрацию ионов Ca^{2+} за счет отложения кальция в результате деятельности остеообластов.

В процессе регуляции участвует витамин D, он требуется для синтеза кальцийсвязывающих белков, необходимых для всасывания ионов Ca^{2+} в кишечнике, реабсорбции его в почках. Постоянное поступление витамина D необходимо для нормального течения процессов кальцификации. Изменение уровня кальция в крови могут вызывать тироксин, андрогены, повышающие содержание ионов Ca^{2+} , и глюкокортикоиды, снижающие его.

Метаболизм фосфора. В организме ребенка 90% фосфора, подобно кальцию, находится в скелете – костях и зубах. Вместе с кальцием они составляют основу твердого вещества кости. В костях фосфор представлен трудно растворимым фосфатом кальция (2/3) и растворимыми соединениями (1/3). Боль-

шая часть остального количества фосфора находится внутри клеток, 1% – во внеклеточной жидкости. Поэтому уровень фосфора в сыворотке крови не позволяет судить об общем его содержании в организме.

Фосфаты являются структурными элементами костной ткани, участвуют в переносе энергии в виде макроэргических связей (АТФ, АДФ, креатинфосфат, гуанинфосфат и других). Фосфор и сера – два элемента в организме человека, которые входят в состав различных макроэргических соединений. С участием фосфорной кислоты осуществляется гликолиз, гликогенез, обмен жиров. Фосфор входит в структуру ДНК, РНК, обеспечивающих синтез белка. Он участвует в окислительном фосфорилировании, в результате которого образуется АТФ, фосфорилировании некоторых витаминов (тиамина, пиридоксина и других). Фосфор важен также для функционирования мышечной ткани (скелетной мускулатуры и сердечной мышцы). Неорганические фосфаты входят в состав буферных систем плазмы крови и тканевой жидкости. Фосфор активизирует всасывание ионов кальция в кишечнике.

В организм ребенка фосфор поступает с растительной и животной пищей в виде фосфолипидов, фосфопротеинов и фосфатов. В растительных продуктах (в частности, в бобовых) содержится много фосфора, однако усвояемость его низкая. Важным источником его являются мясо и рыба.

В желудке и кишечнике фосфорная кислота отщепляется от органических соединений. Всасывание 70-90% фосфора происходит в тонкой кишке. Оно зависит от концентрации фосфора в просвете кишки, активности щелочной фосфатазы (угнетение ее снижает всасывание фосфора). Активность щелочной фосфатазы повышает содержание витамина D, а всасывание фосфатов – ПТГ. Всосавшийся фосфор поступает в печень, участвует в процессах фосфорилирования, частично откладывается в виде минеральных солей, которые затем переходят в кровь и используются костной и мышечной тканью (синтезируется креатинфосфат). От обмена фосфатов между кровью и костной тканью зависит нормальное течение процессов окостенения, поддержания нормальной костной структуры.

В крови фосфор находится в виде четырех соединений: неорганического фосфата, органических фосфорных эфиров, фосфолипидов и свободных нуклеотидов. В плазме крови

неорганический фосфор присутствует в виде ортофосфатов, но его концентрацию в сыворотке оценивают непосредственно (1 мг% фосфора=0,32 ммоль/л фосфата). Он проникает через полунепроницаемые мембраны, фильтруется в почечных клубочках. Концентрация неорганического пирофосфата в плазме крови составляет 1-10 мкмоль/л. Содержание неорганического фосфора в плазме крови взрослых людей – 3,5-4 мг фосфора/100 мл, несколько выше оно у детей (4-5 мг/100мл) и у женщин после менопаузы. В плазме крови также содержатся гексозофосфаты, триозофосфаты и др.

Костный скелет является резервуаром неорганического фосфора: при снижении его содержания в плазме крови он поступает из скелета и, наоборот, откладывается в скелете при повышении его концентрации в плазме. Концентрацию фосфора в сыворотке крови рекомендуется определять натощак: богатая фосфором пища повышает его, а углеводы, инфузия глюкозы – снижают.

Фосфор выводится из организма через кишечник и почки в виде фосфата кальция. С мочой выделяется 2/3 растворимых одно- и двузамещенных фосфатов натрия и калия и 1/3 фосфатов кальция и магния. В почках за сутки фильтруется около 208 ммоль фосфата, экскретируется 16-26 ммоль. Соотношение одно- и двузамещенных солей фосфора зависит от кислотно-основного состояния. При ацидозе однозамещенных фосфатов выводится в 50 раз больше, чем двузамещенных. При алкалозе усиленно образуются и выделяются двузамещенные соли фосфатов.

ПТГ снижает уровень фосфора в сыворотке крови, угнетая реабсорбцию его в проксимальных и дистальных канальцах, усиливая выведение с мочой. Кальцитонин оказывает гипофосфатемическое действие, уменьшая реабсорбцию и усиливая экскрецию. 1,25-(ОН)₂D₃, усиливая всасывание фосфата в кишечнике, повышает его уровень в крови, способствует фиксации фосфорно-кальциевых солей костной тканью.

Метаболизм витамина D. Рассмотрим пути метаболизма витамина D в организме (схема 1) и его физиологическое значение.

Под влиянием ультрафиолетовых лучей в основном с длинной волны 290-310 нм из 7-дегидрохолестерина в мальпигиевом и базальных слоях кожи образуется провитамин D₃, который подвергается в коже ферментативному превращению в

витамин D_3 (холекальциферол). Частично он подвергается распаду с образованием неактивных метаболитов (например люмистерол, тахистерол), а основная часть витамина D_3 связывается с сывороточным α_2 -глобулином, так называемым витамин D-связывающим глобулином (ДСГ), образуя транспортную форму витамина D_3 . После этого циркулирующий в крови витамин D_3 захватывается купферовскими клетками печени, в которой он подвергается дальнейшему метаболизму, а другая его часть фиксируется в жировых тканях и мышцах, представляя собой резервную форму.

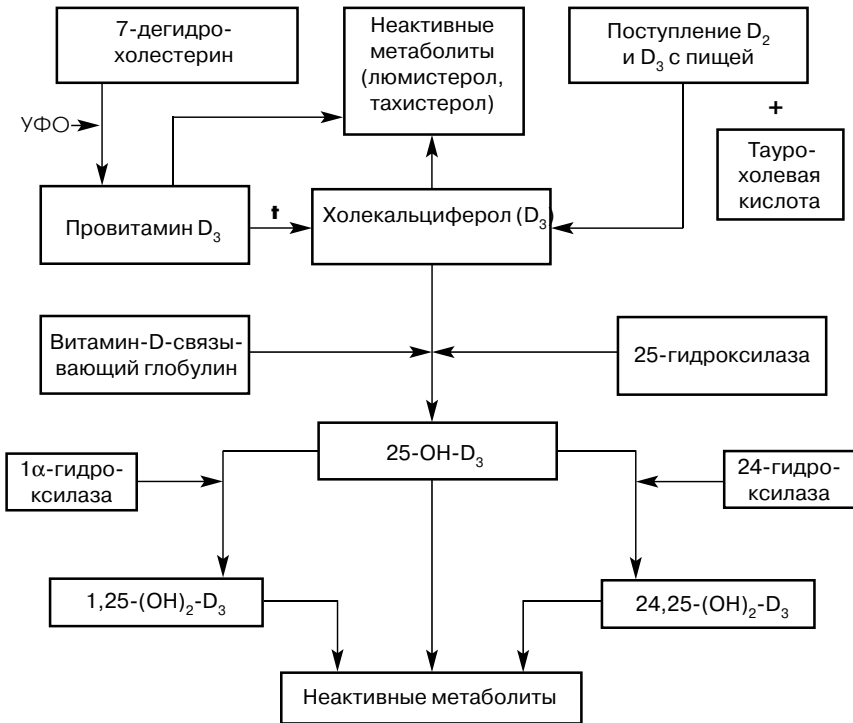


Схема 1. Метаболизм витамина D

Синтез витамина D_3 в коже достаточно активный и составляет $18 \text{ ME}/\text{см}^2/\text{ч}$. Это количество D_3 способно полностью обеспечить потребность организма в витамине.

С растительной пищей витамин D поступает в виде эргокальциферола (D_2), с пищей животного происхождения – в виде

холекальциферола (D_3). Витамин D, поступающий с пищей, всасывается преимущественно в двенадцатиперстной и тонкой кишке в присутствии солей желчных кислот. Он всасывается в лимфу в виде хиломикронов омолоата холекальциферола, который образуется при взаимодействии витамина D_3 с таурохолевой кислотой. Всосавшийся витамин D_3 связывается с ДСГ и циркулирует в крови в виде комплекса с белком с молекулярной массой 53 000 Da, который относится к α_2 -глобулинам. Этот комплекс витамин D_3 – белок также захватывается купферовскими клетками печени и резервируется в жировой ткани и мышцах.

В печени витамин D_3 (холекальциферол) подвергается гидроксилрованию, которое осуществляется печеночным ферментом микросомальной монооксигеназой 25-гидроксилазой и требует присутствия молекулярного кислорода, флавопротеина и цитохрома P-450. При этом образуются 25-гидроксиохолекальциферол или кальцидиол (25-OH-D_3), которые в 1,5 раза активнее витамина D_3 .

С током крови кальцидиол (25-гидроксиохолекальциферол) поступает в почки, в которых подвергается дальнейшему гидроксилрованию. Прежде всего это происходит в митохондриях проксимальных канальцев почек под воздействием фермента 1α -гидроксилазы. В результате этого образуются 1,25-дигидроксиохолекальциферол или кальцитриол ($1,25\text{-(OH)}_2D_3$), которые в 3 раза активнее витамина D_3 .

Кроме того, в проксимальных извитых и прямых канальцах почек под воздействием митохондриальной 24-гидроксилазы образуется 24,25-дигидроксиохолекальциферол ($24,25\text{-(OH)}_2D_3$).

В дальнейшем образуется более 60 метаболитов витамина D_3 , большинство из которых являются неактивными, например такие как кальцитроевая и холекальциевая кислоты и др.

Сравнительная характеристика витамина D и его метаболитов представлена в табл.3.

Таким образом, метаболиты витамина D_3 – 1,25-дигидроксиохолекальциферол и 24,25-дигидроксиохолекальциферол – являются наиболее активными метаболитами, участвующими в многочисленных биохимических реакциях и физиологических процессах. Реализация биологического действия $1,25\text{-(OH)}_2D_3$ осуществляется посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, обладающими высоким сродством к $1,25\text{-(OH)}_2D_3$. Эти рецепторы обнаружены в тонкой кишке, костях, почках и других органах.

Таблица 3

Сравнительная характеристика витамина D₃ и его метаболитов

Вещество	Концентрация в плазме крови, нг/мл	Период полужизни в плазме	Общее содержание в организме, нмоль (мкг)	Суточный кругооборот, нмоль (мкг)	Относительная активность
Витамин D ₃	1-2	<1 дня	170 (65)	100 (40)	1
25-ОН-D ₃	10-60	20-25 дней	1000(400)	50 (20)	1,5
24,25(ОН) ₂ -D ₃	1-4	7 ч	-	48 (20)	
1,25(ОН) ₂ -D ₃		<6 ч	1 (0,4)	1,4 (0,6)	3
до 3 лет	0,07-0,1				
7-10 лет	0,03-0,05				
12-14 лет	0,04-0,08				
Взрослые	0,02-0,035				

1,25(ОН)₂D₃ оказывает свое биологическое действие, связываясь со специфическими ядерными рецепторами. Ядерные рецепторы витамина D₃ представляют собой лиганд-активируемые транскрипционные факторы и принадлежат общему семейству ядерных рецепторов вместе с рецепторами стероидов, глюкокортикоидов и ретиноидной кислоты. Ядерные рецепторы витамина D₃ имеют молекулярный вес порядка 51 кДа и состоят из 4 доменов (А/В, С, D и Е), характерных для ядерных рецепторов всех стероидных гормонов. Е-домен ядерных рецепторов витамина D₃ отвечает за связывание лигандов. Он образован 12 α-спиральными участками, организованными в три β-слоя, которые формируют лиганд-связывающий «карман». Основным лигандом ядерных рецепторов витамина D₃ является кальцитриол. Афинность кальцитриола к ядерным рецепторам примерно в 700 раз меньше, однако его концентрация в плазме в 700-1000 раз выше, чем кальцитриола.

Помимо геномного действия, кальцитриол обладает негеномным действием на мембранные рецепторы витамина D₃. Данные рецепторы имеют молекулярный вес порядка 60 кДа и K_d для кальцитриола 0.5 нМ, однако еще не были клонированы и их доменная структура не известна. Негеномные эффекты кальцитриола активируются в течение секунд или минут, и опосредованы синтезом вторичных мессенджеров – циклических нуклеотидов, диацилглицерола, инозитолтрифосфата и арахидоновой кислоты.

Основные биологические эффекты активных метаболитов витамина D₃. В настоящее время многочисленными исследованиями установлено, что активные метаболиты D₃ оказывают чрезвычайно разнообразное влияние на метаболические и физиологические процессы в детском организме (Л.И.Апуховская и соавт., 1996; 1997).

1,25(OH)₂D₃ усиливает синтез специфического кальций-связывающего белка (CaCB), который переносит кальций от апикального к базальному полюсу клетки и тем самым обеспечивает активное его всасывание из кишечника, поддерживая его уровень в крови. Он усиливает также всасывание неорганического фосфата в тонкой кишке (зависимое от концентрации Na) и повышает реабсорбцию фосфатов в канальцах почек с последующим образованием фосфорно-кальциевой соли (CaHPO₄), необходимой для минерализации костной ткани. Активирует фермент цитратсинтетазу, который участвует в усилении синтеза лимонной кислоты (цитрата) из пировиноградной кислоты. Лимонная кислота в виде соли – цитрата кальция – принимает участие в минерализации костной ткани, облегчая транспорт кальция в кость.

1,25(OH)₂D₃ активирует остеокласты и запускает в костных клетках биохимический механизм, приводящий к резорбции кальция из костной ткани. В частности, это происходит следующим образом. 1,25(OH)₂D₃ стимулирует остеобласты, что приводит к активации лиганда рецептора активации нуклеарного фактора-κB (RANKL). Затем RANKL связывается с RANK-рецептором, экспрессированным на предшественниках остеокластов, индуцирует процесс дифференцировки и созревания остеокластов, стимулируя остеокластогенез и резорбцию кости (Udagawa et al., 2002; Suda et al., 2003; DeLuca, 2004).

Активные метаболиты витамина D₃ тормозят секрецию ПТГ, который образуется парацитовидными железами и стимулирует синтез кальцитонина в щитовидной железе.

Витамин D₃ усиливает пролиферацию остеобластов, стимулирует пролиферацию быстрорастущих хондроцитов, синтез ДНК и гликозаминогликанов в клетках растущего костного хряща. Стимулирует активность завершивших рост хондроцитов. Индуцирует синтез коллагена в эпифизах трубчатых костей.

Активные метаболиты витамина D₃ изменяют липидный состав мембран щеточной каемки путем увеличения содер-

жания фосфатидилхолина и количества ненасыщенных жирных кислот, увеличивает текучесть фосфолипидов мембраны и ее проницаемость.

Витамин D₃ оказывает нейропротекторное действие, что связывают с подавлением кальцитриолом уровня Ca²⁺ в мозге. Вызываемое витамином D₃ снижение уровня Ca²⁺ в мозге достигается двумя путями: кальцитриол стимулирует в мозге экспрессию Ca⁺⁺-связывающих белков парвалбумина и калбиндинов D9k и D28k, а также ингибирует экспрессию Ca²⁺-каналов L-типа в гиппокампе. Оба данных процесса эффективно защищают нейроны от токсического повреждения на фоне снижения уровня кальция в клетках.

Второй механизм нейропротекторного действия витамина D₃ связан с ингибированием в мозге g-глутамилтранспептидазы – ключевого фермента метаболизма глутатиона. Усиливая антиоксидантную защиту мозга за счет повышения уровня глутатиона, кальцитриол вызывает снижение содержания пероксида водорода и оказывает выраженное нейропротекторное действие при повреждении мозга ионами железа и цинка, в модели ишемии мозга, а также при введении глутамата, 6-гидроксидофамина и других нейротоксических агентов.

С другой стороны, нейропротекторная роль витамина D₃ в значительной мере обусловлена индукцией им синтеза ряда нейротрофинов. В нейронах мозга, глиальных и шванновских клетках кальцитриол стимулирует экспрессию фактора роста нервов, нейротрофина NT-3, глиального нейротрофного фактора, а также нейротрофинового рецептора p75^{NTR}. Кальцитриол стимулирует нейритогенез, а его недостаток приводит к снижению в мозге экспрессии p75^{NTR} и указанных нейротрофинов.

Наконец, за последнее время получены убедительные данные об участии витамина D₃ в чрезвычайно важных реакциях иммунной системы детского организма (Cantorna et al., 2004).

Этиология и патогенез. За более чем трехвековую историю изучения представления о рахите претерпели весьма существенные изменения. Так, Daniel Whistler (1619-1684) полагал, что рахит имеет дородовое происхождение и возникает из-за матери, употребляющей много спиртных напитков. По мнению С.Ф. Хотовицкого (1847), «сущность английской болезни состоит, по-видимому, в задержанном процессе окостенения, – в недостаточном питании и образовании

костей; но самый образ этого процесса болезненного не объяснен. Впрочем, некоторые писатели недостаток такой вывели из остановленного отложения фосфорокислой извести в кости, или из болезненно усиливавшегося всасывания и отложения фосфорокислой извести в мочу...».

Д-р Коссович видел главную причину в воспалительной гиперемии пораженных костей, вследствие которой происходит как бы вымывание костей, а профессор Н.С. Корсаков объяснял развитие рахита повышенным обменом в элементах хрящевой и костной ткани, неблагоприятным для отложения извести.

Д-р Кантани считал производящей причиной рахита известковое голодание: недостаточное поступление извести из кишечника или избыток кислот (CO_2) в крови, удерживающий известь в растворе. Недостаточное поступление извести может быть следствием расстройств кишечника и недостатка ее в пище.

Согласно более поздней теории Ваксмута, сущность рахитического процесса заключается в хроническом отравлении детского организма углекислотой, вызывающем асфиксию растущих элементов костной ткани.

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

При этом следует отметить, что М.С. Маслов еще в 1960 г. обращал внимание, что «при рахите недостаточность витамина D играет ведущую роль, но лишь в сочетании с другими факторами, которых никак нельзя сбросить со счетов. Только при таком понимании этиологии рахита, можно правильно построить его профилактику и лечение».

В качестве экзогенных причин гиповитаминоза D могут быть следующие:

1) недостаточное поступление витамина D с пищей, в частности отсутствие в рационе ребенка продуктов, богатых витамином D (яичный желток, тресковый жир, печень рыб и птиц, икра, молоко, сливочное масло и др.);

2) недостаточное пребывание ребенка на свежем воздухе и недостаточная инсоляция, что приводит к нарушению образования витамина D_3 из 7-дегидрохолестерина в эпидермисе

под влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 280-310 нм.

При этом важное значение для возникновения витамин D-дефицитного рахита у детей имеет недостаточное поступление извне фосфатов и кальция в организм ребенка (Pettifor, 2004).

К эндогенным причинам гиповитаминоза D относят:

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

2) нарушение процессов гидроксилирования неактивных форм витамина D в его активные формы (витамин D₃) в печени и почках, что может быть связано с хроническими заболеваниями этих органов, а также с генетическими нарушениями процессов синтеза витамина D₃;

3) нарушение всасывания соединений фосфора и кальция в кишечнике, их повышенное выведение с мочой и нарушение утилизации костной тканью;

4) отсутствие или нарушение функциональной активности рецепторов к витамину D₃.

Следует отметить, что группу риска витамин D-дефицитного рахита составляют дети:

- Недоношенные, с низкой массой тела;
- Родившиеся с признаками морфо-функциональной незрелости;
- С синдромом мальабсорбции (целиакия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, экссудативная энтеропатия и др.);
- С судорожным синдромом, получающие противосудорожные средства;
- Со сниженной двигательной активностью (парез и паралич, длительная иммобилизация);
- С хронической патологией печени, желчевыводящих путей;
- Часто болеющие острыми респираторными заболеваниями;
- Получающие неадаптированные молочные смеси;
- С отягощенной наследственностью по нарушению фосфорно-кальциевого обмена;
- Из двоен или от повторных родов с малыми промежутками между ними.

Клиническая картина витамин D-дефицитного рахита развивается при сочетании множества факторов, в первую очередь при определенном состоянии минерального обмена, дефиците многих микронутриентов. Последнее, в свою очередь,

предопределяется прежде всего состоянием здоровья беременной женщины, ее питанием, течением беременности. Так, по данным Н.А. Коровиной и соавт. (2005), чаще всего витамин D-дефицитный рахит развивается у детей, родившихся либо от юных (моложе 17 лет) матерей, либо от женщин старше 35 лет. Огромное значение имеет несбалансированное питание беременной по основным пищевым веществам (дефицит белка, кальция, фосфора, витаминов D и группы B – B₁, B₂, B₆). Рахит чаще развивается у детей, матери которых во время беременности недостаточно пребывали на солнце, вели малоподвижный образ жизни, а также у детей из малообеспеченных семей.

Факторами риска развития витамин D-дефицитного рахита у детей являются экстрагенитальные заболевания у матерей, особенно мальабсорбции, почечной недостаточности и преэклампсии (Pawley, Bishop, 2004).

Таким образом, нерациональное питание беременных, недостаточная инсоляция и их двигательная активность, а также неблагоприятное течение беременности приводят к уменьшению запасов витамина D, кальция, фосфора и раннему появлению витамин D-дефицитного рахита даже у доношенных детей.

Одним из важных факторов риска возникновения витамин D-дефицитного рахита у детей является естественное вскармливание. Так, витамин D-дефицитный рахит выявлялся у 96% детей, находившихся на естественном вскармливании, причем только 5% из них получали дополнительно витамин D (Weisberg et al., 2004). Аналогичные данные представили недавно Natun и соавт. (2005), которые выявляли витамин D-дефицитный рахит у 83% детей, находившихся на исключительно естественном вскармливании и не получавшие дополнительно витамина D. При этом их матери во время беременности также не получали витамин D.

Подтверждением важного значения естественного вскармливания для развития витамин D-дефицитного рахита могут служить также данные Mughal et al. (1999), описавших 6 случаев заболевания у детей раннего возраста (средний возраст – 18,3 мес), которые продолжительное время находились на естественном вскармливании. У этих больных наблюдалось снижение уровня кальция и фосфора в крови, а также повышение активности щелочной фосфатазы. В час-

тности, средний уровень кальция в крови составлял 1,97 ммоль/л (в норме 2,15-2,65 ммоль/л), фосфора – 0,77 ммоль/л (в норме 1,3-2,5 ммоль/л) и щелочной фосфатазы – 2764 МЕ/л (в норме 230-700 МЕ/л). При этом средняя продолжительность естественного вскармливания у них составляла 16,3 мес, т.е. практически в все время дети находились на естественном вскармливании. Однако такая продолжительность естественного вскармливания не приводила к профилактике витамин D-дефицитного рахита у наблюдаемых детей.

По данным Park et al. (1998), уровень витамина D в сыворотке крови был значительно ниже у детей, находящихся на естественном вскармливании (I группа), по сравнению с детьми, получающими искусственную смесь, обогащенную витамином D (II группа). В частности, у 44% детей I группы против 6% II группы имели уровень витамина D в сыворотке крови ниже 28 нмоль/л (<10 нг/мл), что является нижним пределом нормальных значений.

Недавно Thomson et al. (2004) представили результаты исследования уровня витамина D и частоту развития рахита у 45 детей в возрасте 7-8,8 мес, которые находились на разных видах вскармливания (табл.4). Из полученных данных следует, что ни у одного ребенка из находящихся на искусственном вскармливании и получающих питательные смеси, обогащенные витамином D, не наблюдалось в сыворотке крови дефицита витамина D и нарушения образования костей. Наоборот, при смешанном и особенно при естественном вскармливании отмечался дефицит витамина D и нарушение образования костей. В частности, у 75% детей, находившихся на естественном вскармливании, отмечен дефицит витамина D и его уровень в сыворотке крови был <30 нмоль/л. При этом у 50% детей наблюдалось нарушение процессов образования костей (табл.4).

Dawodu et al. (2003) считают, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови у младенцев (4,6 нг/мл), находящихся на естественном вскармливании, связан с низкой концентрацией витамина D в сыворотке крови их матерей (8,6 нг/мл). Гиповитаминоз D (уровень в сыворотке <10 нг/мл) был выявлен у 61% матерей и у 82% из 78 обследованных младенцев. При этом у младенцев наблюдалось повышение активности щелочной фосфатазы и тенденция к более высокому уровню гормона парацитовидных желез.

Таблица 4

**Уровень витамина D и нарушение образования костей у детей
в зависимости от вида вскармливания**

Характер вскармливания	Возраст, мес	Уровень витамина D в сыворотке крови, нмоль/л	Количество (%) детей с дефицитом витамина D (< 30 нмоль/л)	Количество (%) детей с нарушением образования костей*
Искусственное (n=15)	7,7 (7 – 8,6)	78,2 (74,6 – 88,9)	0	0
Смешанное (n=14)	8,1 (7,2 – 8,8)	64,9 (50,6 – 74,8)	2 (14%)	3 (21%)
Естественное (n=16)	7,3 (7,3 – 8,6)	18,6 (14,7 – 30,7)	12 (75%)	8 (50%)
P (п о тесту Фишера)		<0,001	<0,001	<0,001

* Уровень сывороточной щелочной фосфатазы >120 ЕД/л и/или паратиреоидного гормона >6 нмоль/л, которые являются маркерами нарушения костеобразования.

Представленные данные, на наш взгляд, весьма убедительны и свидетельствуют о том, что дети, находящиеся на естественном вскармливании составляют группу риска развития витамин D-дефицитного рахита. И в этом нет ничего удивительного, поскольку концентрация витамина D в женском молоке незначительна и составляет 12-60 МЕ/л (Weisman et al., 1982; Ala-Houhala et al., 1988; Kunz et al., 1994). Поэтому, если ребенок получает 700 мл женского молока в сутки, то он получит только 15-45 МЕ витамина D при рекомендуемом 400 МЕ в сутки (Pettifor, 2003).

Детальный анализ содержания витамина D в женском молоке представлен недавно Greer (2004).

Следовательно, детям, находящимся на естественном вскармливании, требуется дополнительное введение препаратов витамина D. Поэтому в большинстве стран мира кормящим матерям и младенцам, находящимся на естественном вскармливании, дополнительно вводят витамин D (Dawodu et al., 2003; Pettifor, 2003; Ward, 2005).

Развитие витамин D-дефицитного рахита можно представить следующим образом (схема 2).

Дефицит витамина D в организме возникает в результате недостаточного его поступления с пищей или при недостаточном его образовании в коже. Кроме того, D-гиповитаминоз

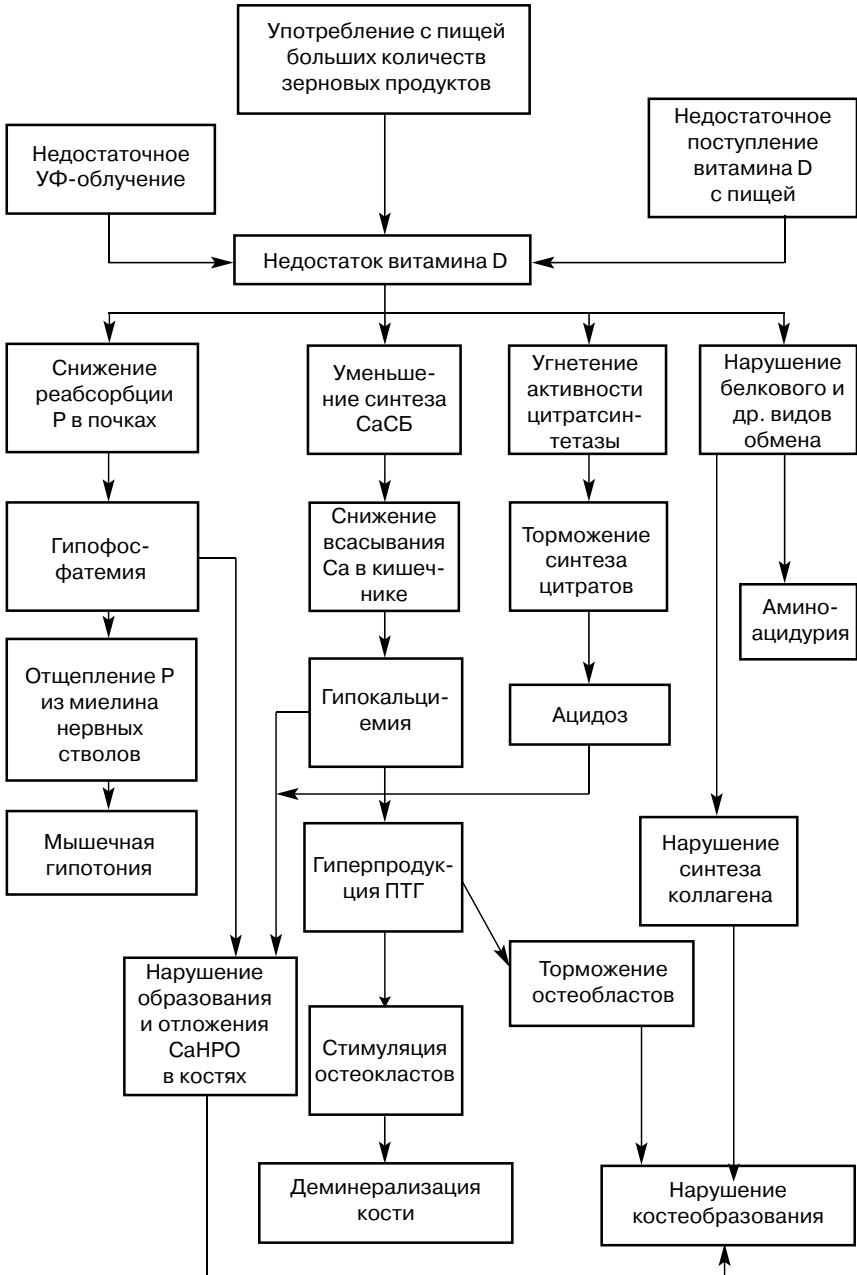


Схема 2. Патогенез витамин D-дефицитного рахит

может возникать при потреблении с пищей большого количества зерновых продуктов, содержащих фитат, что может увеличивать потерю витамина D с калом и затруднять всасывание кальция в кишечнике. При этом в организме ребенка происходят следующие изменения:

1. Наблюдается уменьшение реабсорбции фосфатов в канальцах почек и увеличивается их выделение из организма с возникновением гипофосфатемии, что приводит к нарушению образования и отложения СаНРО в костях.

Гипофосфатемия (в качестве компенсаторной реакции) приводит к усиленному отщеплению фосфора от органических соединений. Прежде всего это касается фосфатидов миелиновых оболочек нервных стволов и клеток, а также аденозинфосфорных кислот мышечной ткани. Демиелинизация обуславливает преобладание процессов возбуждения, в последующем сменяющихся выраженными реакциями торможения. В мышечной ткани нарушается энергетический обмен и снижается тонус.

2. Уменьшается синтез кальцийсвязывающего белка и снижается всасывание кальция из кишечника с последующей гипокальциемией и вымыванием кальция из костей для поддержания его нормального уровня.

Возникшая в результате этого гипокальциемия является первым звеном в механизме развития сложных патофизиологических процессов, формирующих клиническую картину рахита. Гипокальциемия активизирует деятельность паращитовидных желез и вызывает гиперпродукцию ПТГ. Воздействие последнего направлено на поддержание одной из основных констант организма – гомеостаза кальция. При этом ПТГ мобилизует выведение неорганического кальция из костей. Местом его приложения являются также пищеварительный канал и почки. В частности, в тонкой кишке нарушается всасывание солей фосфора и кальция, снижается реабсорбция фосфатов и аминокислот в почечных канальцах. В результате этого усугубляется гипофосфатемия и сравнительно быстро возникает гипопротеинемия, обуславливающие снижение щелочного резерва крови и развитие ацидоза.

3. Ацидоз нарастает также за счет угнетения активности фермента цитратсинтетазы и уменьшения образования цитратов.

Ацидоз вызывает универсальное расстройство микроциркуляции, вследствие чего возникают патологические реакции

центральной нервной системы и внутренних органов, особенно тех, которые из-за своего строения могут служить дополнительными органами выделения. Повышается порозность сосудистой стенки, секреция слизиобразующих желез пищеварительного канала и легких, которые выделяют недоокисленные продукты обмена. При ацидозе развивается также дистония вегетативной нервной системы, обычно с преобладанием ваготонии. Выраженные нарушения обмена приводят вначале к функциональным, а затем и к морфологическим изменениям внутренних органов, в первую очередь систем дыхания и пищеварения. Снижается иммунная защита, и создается своеобразный преморбидный фон, способствующий более частому развитию заболеваний и более затяжному их течению.

Остеогенез нарушается вследствие извращения обмена кальция, фосфора, цитратов и дефицита активного метаболита витамина D, регулирующего отложение извести в костях. Вымывание солей кальция из костей приводит к остеопорозу. Кости постепенно размягчаются и легко искривляются под действием неравномерной мышечной тяги и тяжести тела (рахитическая остеомаляция). Замедляются процессы обызвествления костей, соли кальция и фосфора не откладываются в остеоидной ткани, не происходит нормальной резорбции хряща. В зонах роста беспорядочно размножаются хрящевые и остеоидные клетки. Эпифизы трубчатых костей и костная ткань в точках роста утолщаются (гиперплазия остеоидной ткани). Одновременно замедляется рост костей в длину и развивается гипоплазия костной ткани.

Патоморфология. Нарушение оссификации при витамин D-дефицитном рахите происходит в эпифизах. При этом отмечается рассасывание эпифизарных хрящей, нарушение эпифизарного роста костей, метафизарное разрастание неминерализованного, нарушение свойств остеоида (так называемый рахитический метафиз), а также процессов обызвествления. Недостаточная минерализация костей приводит к их размягчению, вследствие чего возникает деформация различных частей скелета. При дефиците витамина D в организме снижается содержание кальция и фосфора в костной ткани. Матрикс кости растет, а отложение солей кальция в кости задерживается.

С аномальным накоплением в разных участках костной ткани остеокластов связано повышение в сыворотке крови активности продуцируемого остеокластами фермента щелоч-

ной фосфатазы. Кроме того, у детей с рахитом отмечается нарушение окислительно-восстановительных процессов в тканях как следствие нарушения обмена ряда микроэлементов. Маркером этих процессов является повышение активности металлоферментов в сыворотке крови – церулоплазмина, сукцинатдегидрогеназы и др.

Клинические проявления. Витамин D-дефицитный рахит является заболеванием детей в возрасте от 3 до 18 мес (В.Г. Майданник, 2002; Н.А. Коровина и соавт., 2005). Классические признаки витамин D-дефицитного рахита наиболее выражены у детей старше 6-месячного возраста. Однако первые клинические признаки заболевания возникают чаще всего на 2-3-м месяцах жизни, а у недоношенных – в конце 1-го месяца.

Обычно изменяется поведение ребенка: появляется беспокойство, легкая возбудимость, вздрагивание при громком звуке или внезапной вспышке света. Сон становится поверхностным, тревожным. Утрачиваются ранее приобретенные навыки, частично и статические функции, двигательные умения, с трудом образуются новые условно-рефлекторные связи. Отмечается повышенное потоотделение, особенно при крике, кормлении и переходе от бодрствования ко сну. Пот имеет неприятный кисловатый запах, раздражает кожу, вызывая зуд. Ребенок трется головой о подушку, волосы на затылке вытираются, несколько позже появляется «облысение» и уплощение затылка (рис.3). Появляется потница, стойкий красный дермографизм. Наблюдается мышечная гипотония.

В периоде разгара болезни нарастает общая слабость, наблюдается отставание в психомоторном развитии, задержка развития статических функций (дети поздно начинают сидеть, стоять, ходить). Разрастание остеоидной ткани приводит к увеличению лобных и теменных бугров, образованию характерной квадратной формы черепа (*caput quadratum*) и «олимпийского лба» (слияние увеличенных лобных бугров).



Рис.3. Облысение и уплощение затылка у ребенка с витамин D-дефицитным рахитом

У больных рахитом в периоде разгара развивается деформация грудной клетки (грудь «сапожника», «куриная») и кифоз (рис.4). Постепенно у ребенка формируется сколиотическая осанка.

Наблюдается развернутость нижней апертуры грудной клетки и появляется гаррисонова борозда (в месте прикрепления диафрагмы к грудной клетке). На VII-X ребрах возникают утолщения в области костно-хрящевых соединений (рахитические «четки») (рис. 5).

Наблюдается значительное искривление нижних конечностей в области бедер и голеней (О-образные ноги – genu varum). Во втором полугодии жизни при нарастании нагрузки на длинные трубчатые кости происходит искривление нижних конечностей (X-образные ноги – genu valgum). Гиперплазия костной ткани в области эпифизов трубчатых костей способствует появлению рахитических «браслетов» (рис.6) и «нитей жемчуга» на верхних и конечностях. Отмечается остеопороз и деформация костей таза, уменьшается его передне-задний размер и формируется плоский рахитический таз.

Таким образом, как отмечал еще Н.Ф. Филатов (1891), «изменения в костях составляют главные и самые характерные симптомы рахита, но, помимо того, расстройство питания отражается и на других тканях и органах, со стороны которых появляются симптомы, важные не столько для диагностики рахи-



Рис.4. Рахитический кифоз при витамин D-дефицитном рахите



Рис.5. Рахитические «четки» у больного с витамин D-дефицитным рахитом

та, сколько для терапии и для суждения о том, продолжает ли процесс прогрессировать, или он идет к улучшению».

У больных витамин D-дефицитным рахитом со стороны органов пищеварения наблюдается склонность к метеоризму, запорам или диарее. По мнению Н.Ф. Филатова (1891), «большой, так называемый лягушечий живот рахитиков обуславливается разными причинами, каковы: избыточное образование газов вследствие неправильного пищеварения, слабость мускулатуры кишек и брюшной стенки, увеличение селезенки и печени, сдавление грудной клетки».

У больных витамин D-дефицитным рахитом описаны случаи дилатационной кардиомиопатии (Roy et al., 2006) и аллергического поражения кожи (George et al., 2006).

Начальные проявления изменений костей при рентгенологическом исследовании определяются в виде уменьшения обызвествления (остеопороза). Наблюдается нарушение трабекулярной структуры кости, особенно эпифизов трубчатых костей. В местах большой нагрузки костное вещество может рассасываться, образуя зону просветления (зона Лоозера). На рентгенограммах длинных трубчатых костей выявляются значительный остеопороз, бокаловидное расширение метафизов, размытость и нечеткость зон предварительного обызвествления (рис.7). Ядра окостенения в эпифизах теряют костную структуру и рентгенологически не определяются.

При витамин D-дефицитном рахите отмечаются довольно характерные изменения фосфорно-кальциевого обмена (табл.5). В частности, в начале заболевания в сыворотке крови наблюдается нормальное или даже несколько повышенное содержание кальция (2,62-2,87 ммоль/л при норме 2,37-2,62 ммоль/л), но по мере развития заболевания возникает умеренная гипокальциемия (2-2,5 ммоль/л). Уровень фосфора снижен уже в на-

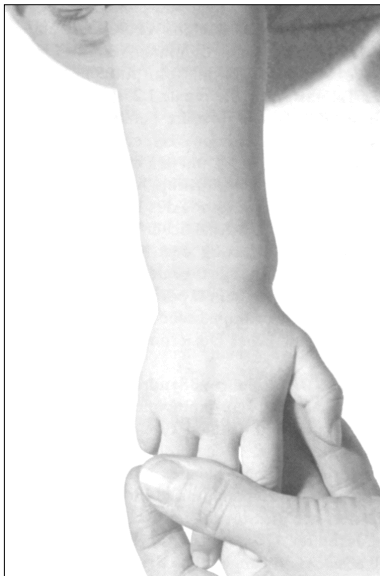


Рис.6. Рахитические «браслеты» у ребенка с витамин D-дефицитным рахитом



Рис.7. Рентгенограмма костей предплечья при витамин D-дефицитном рахите: бокаловидное расширение, нечеткость и размытость метафизов лучевой и локтевой кости

чальном периоде заболевания (менее 1,45 ммоль/л при норме 1,45-1,77 ммоль/л), в периоде разгара болезни отчетливо выражена гипофосфатемия (до 0,48 ммоль/л). При этом активность щелочной фосфатазы повышена, выражен ацидоз, гиперфосфатурия, возможна гипераминоацидурия.

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

сыворотке крови наилучшим образом отражает метаболизм витамина D₃ и его дефицит, поскольку это довольно стабильный метаболит, период полураспада которого составляет около 3 нед (Pettifor, 2004; Hollis, 2005). Критерии оценки уровня витамина D₃ в сыворотке крови представлены в табл.6.

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

Следует отметить, что в литературе имеются сообщения о развитии и течении витамин D-дефицитного рахита у детей до 3-месячного возраста (Natun et al., 2005). Так, например, среди турецких детей до 3-месячного возраста витамин D-дефицитный рахит наблюдается у 6% (Ozkan et al., 1999).

Его течение характеризуется наличием судорог (у 78,7% детей), расстройствами дыхания (16,7%), отставанием в массе тела (16,7%), быстрым формированием рахитических «четок» и «браслетов» (Natun et al., 2005).

По данным Natun и соавт. (2005), у всех больных витамин D-дефицитным рахитом в раннем возрасте имеется низкий уровень кальция в сыворотке крови (менее 2,2 ммоль/л),

Таблица 5

**Наиболее типичные лабораторные изменения
при различных клинко-патогенетических вариантах рахита**

Клинко-патогенетическая форма рахита	Кальций сыворотки крови	Фосфор сыворотки крови	Активность сывороточной ЩФ	$25(\text{OH})_2\text{D}_3$ сыворотке крови	$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови	ПГТ сыворотки крови	Аминацидурия
Витамин D-дефицитный рахит	Снижен	Снижен	Повышена	Снижен	Норма	Повышен	Повышена
Витамин D-зависимый рахит I типа	Снижен	Снижен	Повышена	Норма	Снижен	Повышен	Повышена
Витамин D-зависимый рахит II типа	Снижен	Снижен	Повышена	Норма	Повышен	Повышен или норма	Повышена или норма

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза; ПГТ – паратиреоидный гормон.

Таблица 6

**Критерии оценки уровня витамина D
в сыворотке крови**

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

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

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

Классификация. Для диагностики и описания клинической картины витамин D-дефицитного рахита следует использовать классификацию С.О. Дулицкого (1947), хорошо известную педиатрам и неоднократно апробированную ими (табл.7).

Критерии тяжести витамин D-дефицитного рахита:

- Рахит I степени (легкой) характеризуется преимущественно нервно-мышечными проявлениями и минимальным расстройством костеобразования (краниотабес, уплощение затылка, незначительное разрастание остеоидной ткани в зонах роста).

- Рахит II степени (среднетяжелой), помимо нервно-мышечных изменений, сопровождается умеренной, но отчетливой деформацией черепа, грудной клетки и конечностей, небольшими функциональными изменениями внутренних органов.

- Рахит III степени (тяжелой) – резко выраженные костные и мышечные изменения, разболтанность суставно-связочного аппарата, задержка развития статических и локомоторных функций, а также нарушения внутренних органов,

вызванные ацидозом и сопутствующими изменениями микроциркуляции.

Критерии оценки характера течения витамин D-дефицитного рахита:

- Острое течение – бурное развитие всех симптомов, яркие неврологические и вегетативные расстройства, значительная гипофосфатемия, высокий уровень щелочной фосфатазы, преобладание процессов остеомаляции.

- Подострое течение – свойственны умеренно выраженные или малозаметные неврологические и вегетативные нарушения, нерезкие биохимические сдвиги, превалирование процессов остеоидной гиперплазии.

- Рецидивирующее течение – типичны смены периодов обострения и стихания процесса с сохраняющимися остаточными явлениями. При рентгенографии зон роста обнаруживается несколько полос обызвествления в метафизах.

По мнению В.Ф. Демина (2001), рецидивирующее течение витамин D-дефицитного рахита в настоящее время встречается крайне редко. Он не допускает, чтобы ребенок с диагностированным рахитом средней тяжести, получающий адекватную неспецифическую и специфическую терапию, вновь попал в неблагоприятные условия жизни. В.Ф. Демин (2001) считает, что у ребенка в возрасте после 8-9 мес рационально вскармливаемого, активно двигающегося, много гуляющего на свежем воздухе, никогда не возникнет рецидив рахита. При этом достаточно профилактической (400 МЕ в сутки) дозы витамина D, синтезирующегося кожей или поступающего с пищей.

Таблица 7

Классификация рахита
(С.О. Дулицкий, 1947)

Период	Тяжесть	Течение
Начальный	I степень — легкая	Острое
Разгара	II степень — средней тяжести	Подострое
Реконвалесценции остаточных явлений	III степень — тяжелая	Рецидивирующее

Критерии определения периода заболевания:

- **Начальный период** – первые признаки заболевания возникают чаще всего на 2-3-м месяце жизни (у недоношенных

в конце 1-го месяца), изменяется поведение ребенка (беспокойство, легкая возбудимость, вздрагивание и др.), появляются нейровегетативные расстройства. В сыворотке крови отмечается нормальное или даже несколько повышенное содержание кальция (2,62-2,87 ммоль/л при норме 2,37-2,62 ммоль/л) и сниженный уровень фосфора (менее 1,45 ммоль/л при норме 1,45-1,77 ммоль/л), активность щелочной фосфатазы несколько повышена, выражен ацидоз, гиперфосфатурия, возможна гипераминоацидурия. Длительность начального периода при остром течении рахита колеблется от 2-3 до 4-6 нед, при подостром течении – иногда до 2-3 мес.

• **Период разгара** (конец I полугодия жизни) – характеризуется более значительными нервно-мышечными и вегетативными расстройствами, отчетливым отставанием в психомоторном и физическом развитии, присоединяются выраженные изменения скелета, особенно в зонах роста костей. Отчетливо выражена гипофосфатемия (уровень фосфора может снизиться до 0,48 ммоль/л), умеренная гипокальциемия (2-2,5 ммоль/л), повышена активность щелочной фосфатазы.

• **Период реконвалесценции** – улучшение самочувствия и общего состояния ребенка, ликвидация неврологических и вегетативных расстройств, улучшаются или нормализуются статические функции, формируются новые условные рефлексы, однако мышечная гипотония и деформации скелета сохраняются длительное время. Уровень фосфора в крови достигает нормы или несколько превышает ее, небольшая гипокальциемия может сохраняться, а иногда даже увеличивается. Активность щелочной фосфатазы обычно в норме.

• **Период остаточных явлений** – ликвидация обратимых изменений опорно-двигательного аппарата (мышечная гипотония, разболтанность суставов и связок и др.), нормализация биохимических показателей, сохранение необратимых изменений костного скелета.

Дифференциальная диагностика. В плане дифференциальной диагностики рахит следует также отличать от хондродистрофии и врожденной ломкости костей.

Ахондроплазия (хондродистрофия) – врожденное, генетически обусловленное нарушение энхондрального окостенения при сохранности периостального. Поражаются кости хрящевого происхождения, в том числе конечностей и основания черепа; позвоночник не затрагивается.

Ахондроплазия характеризуется укорочением конечностей преимущественно за счет проксимальных отделов (ризомелия), карликовостью и непропорциональным телосложением.

В 1994 г. Дж. Вистмут и его коллеги обнаружили, что мутация гена рецептора 3 фактора роста фибробласта (FGFКЗ) на четвертой паре человеческой хромосомы вызывает ахондроплазию. Установлено также, что данный ген – рецептор фактора роста фибробластов, контролирует синтез протеина, который расположен на поверхности клеток различных типов тканей, включая хрящевую и костную. Данный белок призван отвечать на воздействие факторов роста и созревания клетки. Однако в настоящее время неизвестно как дефектный белок в действительности вызывает симптомы ахондроплазии. Клинически у ребенка отмечается большая голова с выдающимися лобными и теменными буграми, короткие конечности, варусные искривления ног, гиперлордоз или (иногда) кифоз, деформации таза напоминают признаки рахита. Обращают на себя внимание относительно длинное туловище, собирающиеся в складки на конечностях кожа и подкожная жировая клетчатка. Кисти укорочены, широкие, укороченные пальцы расположены в виде трезубца. Движения в суставах свободны, за исключением ограничения разгибания в локтевых суставах. Отмечаются также макроцефалия, седловидная форма носа, нависающий высокий лоб, выступающая вперед нижняя челюсть, часто в сочетании с изменениями длины конечностей, что создает своеобразный фенотип. Могут возникать неврологические нарушения, которые обусловлены нестабильностью атлантоокципитального сочленения и стенозом позвоночного канала.

Для уточнения диагноза производят рентгенологическое исследование. При ахондроплазии отмечаются рентгенологические изменения в черепе, кистях, тазобедренных суставах и позвоночнике. Рентгенологически выявляется укорочение и искривление трубчатых костей, утолщение кортикального слоя. Эпифизы длинных трубчатых костей деформированы, зоны роста сужены, часто они вогнуты из-за так называемого погружения эпифизов в метафиз (Cheema et al., 2003). Кроме того, отмечается бокаловидное вздутие метафизов, грибовидная деформация эпифизов, фрагментация зон роста, варусные или вальгусные колени, высокое стояние головки малоберцовой кости (рис.8). Отмечается так-



Рис.8. Рентгенограмма костей нижних конечностей 6-летнего мальчика с ахондроплазией

Энхондральное окостенение обычно не нарушено. Трубчатые кости имеют почти нормальную длину, но содержат мало извести, тонкие, ломкие. Череп мягкий, как каучуковый мешок, с отдельными костными пластинками. Открыты даже боковые роднички, швы широкие. Нетипично для рахита то, что дети уже рождаются с многочисленными переломами трубчатых костей и ребер и с костными мозолями в местах внутриутробно наступивших переломов. В дальнейшем переломы возникают без видимой причины или при минимальных манипуляциях, приводя к укорочению конечностей, а нередко к дугообразному их

же брахидактилия и изодактилия, укорочение основания черепа, признаки гидроцефалии, выраженный поясничный лордоз, умеренная платиспондилия, суженный, уплощенный, почкообразный таз.

Врожденная ломкость костей (osteogenesis imperfecta) связана с нарушением метаболизма соединительной ткани, функциональной неполноценностью остеобластов, значительным замедлением периостального и в меньшей степени эндостального окостенения.



Рис.9. Рентгенограмма костей голени в передней (а) и боковой (б) проекции 7-летней девочки с врожденной ломкостью костей

искривлению. Частыми, но необязательными признаками могут быть голубые склеры, тонкая кожа, гипоплазия зубов с желтой или фиолетовой их окраской, атрофия мышц. На рентгенограммах выявляются выраженный остеопороз, истончение кортикального слоя, свежие и старые переломы, искривления костей (Cheema et al., 2003) (рис.9). Содержание фосфора и щелочной фосфатазы не изменено.

Дифференциально-диагностические признаки витамин D-дефицитного рахита и сходных заболеваний представлены в табл.8.

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

Неспецифическому лечению необходимо уделять больше внимания, так как витамин D-дефицитный рахит не всегда бывает обусловлен только гиповитаминозом D. В этих случаях назначение витамина D без восполнения дефицита кальция, микроэлементов (магния, цинка), полноценного белка, витаминов А, С, В и устранения других неблагоприятных факторов может быть не только бесполезным, но и вредным для больного. Этот вид лечения включает организацию охранительного режима, соответствующего возрасту больного, с устранением громкого шума, яркого света, дополнительных раздражителей. Необходимо длительное пребывание ребенка на свежем воздухе в дневное время со стимуляцией активных движений. Большое значение имеют гигиенические процедуры (ванна, обтирание), а также лечебная гимнастика и массаж.

Диету рекомендуют в соответствии с возрастом, потребностями ребенка и корректируют с учетом существующих дефицитов. С этой целью ребенку 3-4 мес, находящемуся на естественном вскармливании, вместо питья дают овощные и фруктовые отвары и соки, раньше назначают желток, творог. При смешанном и искусственном вскармливании уже в раннем возрасте следует назначать овощной прикорм, ограничить количество молока, кефира и каши. В более ранние сроки в диету вводят остальные блюда прикорма, рекомендуют больше овощей. Сырые и вареные овощи и фрукты обладают ощелачивающим действием, восполняют дефицит витаминов и микроэлементов. Для улучшения пищеварения при тяже-

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

Признаки	Витамин-D-дефицитный рахит	Фосфат-диабет	Почечный тубулярный ацидоз	Болезнь де Тони—Добре—Фанкони
1	2	3	4	5
Тип наследования	Отсутствует	Доминантный, сцеплен с X-хромосомой	Спорадические случаи, возможен аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный, возможен доминантный
Сроки манифестации	1,5–3 мес	1 г. 3 мес – 1 г. 6 мес	5–6 мес – 2–3 г.	2 г. 6 мес – 3 г.
Первые клинические проявления	Изменения со стороны нервной системы, раздражительность, плаксивость, нарушение сна, потливость. Снижение аппетита, мышечная гипотония	Выраженная деформация нижних конечностей, рахитические «браслетки» на кистях рук, мышечная гипотония нижних конечностей	Полиурия, полидипсия, раздражительность, плаксивость, резкая мышечная гипотония, мышечные боли	Беспричинные повышения температуры. Полиурия, полидипсия. Мышечные боли
Специфические признаки	Костные изменения: краниотабес, лобные бугры, рахитические четки, «браслетки», О- и Х-образные деформации голеней	Прогрессирующая варусная деформация голеней	Полиурия, полидипсия, мышечная гипотония до атонии, адинамии. Увеличение печени. Запоры. Вальгусная деформация голеней. Снижение АД	Периодические повышения температуры, прогрессирующие множественные костные деформации. Увеличение печени. А/Д снижено. Склонность к запорам
Физическое развитие	Без особенностей	Дефицит роста при неизменной массе	Сочетание низкого роста и резко пониженного питания	Сочетание низкого роста и резко пониженного питания

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5
Биохимические показатели крови				
Кальций	Снижен	Норма	Норма	Чаще норма
Фосфор	Снижен	Значительно снижен	Снижен	Значительно снижен
Калий	Норма	Норма	Снижен	Снижен
Натрий	Норма	Норма	Снижен	Снижен
КОС	Норма или компенсированный метаболический ацидоз	Метаболический ацидоз	Выраженный компенсированный метаболический ацидоз	Выраженный метаболический ацидоз
Изменения в моче				
Аминоацидурия	Имеется	Норма	Норма	Выраженная
Фосфатурия	Имеется	Значительная	Умеренная	Значительная
Кальциурия	Снижена	Норма	Значительная	Снижена
Рентгенограмма костей	Отсутствие линии препараторного обызвествления, симптом «факела», бокаловидное расширение метафизов. Остеопороз	Грубые бокаловидные деформации метафизов. Утолщение коркового слоя периоста	Общий системный остеопороз, смазанность, нечеткость контуров метафизов. Нередко концентрическая атрофия кости	Выраженный остеопороз. Трабекулярная истерпанность в дистальных и проксимальных отделах диафизов
Эффект от лечения витамином D	Высокий, дозы умеренные, длительность 4–6 недель	Удовлетворительный, дозы высокие, принимают постоянно	Незначительный	Удовлетворительный, дозы высокие, принимают постоянно

лых формах витамин D-дефицитного рахита используют соляную кислоту и ферменты (пепсин, панкреатин).

В период лечения витамин D-дефицитного рахита витамином D необходимо вводить адекватное количество кальция, поскольку под действием холекальциферола возможно усиление его дефицита, который должен быть ликвидирован назначением пищевого рациона, обогащенного кальцием или его медикаментозными добавками. При этом суточная потребность в кальции зависит от возраста (табл.9).

Таблица 9

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

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

При назначении препаратов кальция *per os* предпочтение следует отдавать прежде всего биоусвояемым формам, такими как цитрат кальция, карбонат кальция. Широко используется карбонат, содержащий 40% чистого кальция. Наилучшее всасывание (биодоступность) кальция в цитратных и фосфатных солях. Возможно использование глицерофосфата кальция или глюконата кальция. Дозирование препаратов зависит от содержания кальция в лекарственных препаратах (табл.10).

Таблица 10

Содержание кальция в некоторых лекарственных препаратах

Препарат кальция (мг/на 1 г соли)	Содержание кальция
Карбонат кальция	400
Фосфат кальция 3-основной	400
Фосфат кальция 2-основной ангидрид	290
Хлорид кальция	270
Фосфат кальция 2-основной дигидрид	230
Цитрат кальция	211
Глицерофосфат кальция	191
Лактат кальция	130
Глюконат кальция	90

Проведенные недавно Oginni и соавт. (2003) исследования показали, что дополнительное введение лактата кальция (2,7 г/сут) в течение 6 мес способствует нормализации биохимических показателей и рентгенологических нарушений у больных витамином D-дефицитном рахитом.

Назначение витаминов С и группы В (В₁, В₂, В₆) способствует уменьшению ацидоза и его последствий, активизирует процессы костеобразования и повышает эффективность специфического лечения. Этому же способствует цитратная смесь (Acidum citricum 2,1; Natrii citrici 3,5; Aquae destillate ad 100,0), которую назначают по 1 чайной ложке 3 раза в день в течение месяца. Цитратная смесь способствует всасыванию кальция, уменьшает явления ацидоза, улучшает процессы оссификации.

Неотъемлемой частью лечения являются лечебная гимнастика и массаж. Они уменьшают влияние гиподинамии, стимулируют положительные реакции центральной нервной системы и обменные процессы в костях и мышцах, улучшают самочувствие ребенка. Процедуры проводят ежедневно в течение 30-40 мин. Для стимуляции мышечного тонуса в активной фазе рахита назначают прозерин внутримышечно по 0,1 г 0,05%-го раствора на 1 год жизни или внутрь в порошках по 0,001-0,003 г 3 раза в день, курс – 10 дней. Соленые и хвойные ванны уравнивают процессы возбуждения и торможения в центральной и вегетативной нервной системе, стимулируют обменные процессы.

Специфическое лечение витамин D-дефицитного рахита назначают с учетом периода болезни и характера течения процесса. В начальном периоде рахита и при подостром его течении предпочтение следует отдавать общему ультрафиолетовому облучению как более физиологичному способу терапии. Процедуры проводят ежедневно или через день после определения биодозы (индивидуальной переносимости) с постепенным увеличением времени облучения (от 1 до 20 мин). Фокусное расстояние – 100 см, длительность курса – 15-25 дней. Ультрафиолетовое облучение не показано при остром течении процесса, особенно в периоде разгара болезни, при наличии признаков спазмофилии, а также таких сопутствующих заболеваний как диспепсия, туберкулезная инфицированность, выраженная гипотрофия и анемия.

В разгар заболевания при остром течении рахита назначают витамин D в одной из лекарственных форм.

В настоящее время в клинической педиатрии для лечения и профилактики витамин D-дефицитного рахита практически не используются спиртовые растворы витамина D, поскольку достаточно хорошо известны недостатки спиртового раствора витамина D₂. В частности, этот спиртовой раствор практически не выпускается ввиду высокой дозы (в 1 капле – около 4000 МЕ). Кроме того, существует возможность передозировки витамина D₂ из-за испарения спирта, а также сложность дозирования из-за увеличения его концентрации в растворе.

Длительное время считалось, что наиболее оптимальным для лечения и профилактики витамин D-дефицитного рахита является масляный раствор витамина D₃.

Среди масляных растворов препарата витамина D используются видехол (0,125% масляный раствор холекальциферола (D₃); 1 мл содержит 25 000 МЕ, 1 капля – 500 МЕ) и витамин D2 (0,125% масляный раствор эргокальциферола; 1 мл содержит 50 000 МЕ, 1 капля – 1000 МЕ).

Однако в настоящее время известны причины нарушения всасывания масляного раствора витамина D₃. В частности, нарушение всасывания масляного раствора витамина D₃ может быть обусловлено синдромом нарушенного всасывания в тонкой кишке (целиакия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, экссудативная энтеропатия и др.), а также при панкреатите, кистозной фиброзе поджелудочной железы (муковисцидоз), дизэмбриогенезе энтероцитов, хроническом энтероколите, болезни Крона (Н.А. Коровина и соавт., 2000).

В связи с различными ограничениями по применению спиртовых и масляных растворов витамина D₃ ведутся поиски как новых лекарственных форм витамина D₃, так и новых способов его применения. Недавно фирмой «Terpol» (Польша) была разработана водорастворимая форма витамина D₃ (Аквадетрим), которая является наиболее приемлемой в педиатрической практике для лечения рахита и его профилактики.

Преимуществами водного раствора витамина D₃ (Аквадетрим, фирма «Terpol», Польша) являются (Н.А. Коровина и соавт., 2001):

- Лучшее всасывание из пищеварительного канала (водный раствор витамина D₃ всасывается в 5 раз быстрее, а концентрация в печени в 7 раз выше);
- При всасывании требуется меньшее напряжение фер-

ментных систем кишечника, особенно у недоношенных с учетом их незрелости;

- Более продолжительный эффект при применении водного раствора (сохраняется до 3 мес, а масляного – до 4–6 нед);
- Более высокая активность;
- Быстрое наступление клинического эффекта (через 5–7 дней после назначения D_3 и через 10–14 дней при приеме D_2);
- Удобство и безопасность лекарственной формы.

Аквадетрим (водный раствор витамина D_3) выпускается во флаконах по 10 мл со специальной пипеткой и содержит в 1 капле 500 МЕ.

С учетом выраженности патологического процесса, степени его тяжести и характера течения витамин D-дефицитного рахита витамин D_3 назначают по 2500-5000 МЕ в сутки в течение 30-45 дней. После достижения терапевтического эффекта переходят на профилактическую дозу (400-500 МЕ в сутки), которую ребенок получает в течение 3 лет.

Детям группы риска иногда проводят противорецидивное лечение. Назначают препараты витамина D_3 по 2000-5000 МЕ в сутки на протяжении 3-4 нед. Противорецидивные курсы назначают спустя 3 мес после основного курса лечения.

Л.А. Бернес (1991) и Heird (2004) рекомендуют назначать для лечения витамин D-дефицитного рахита витамин D_3 в дозе 50-150 мкг (2000-6000 МЕ) или 0,5-2 мкг 1,25-дигидрохолекальциферола ежедневно. Они считают, что ежедневное введение витамина D в указанных дозах способствует реконвалесценции, определяемой при рентгенологическом исследовании в течение 2-4 нед, за исключением случаев витамин D-резистентного рахита. Однако каких-либо сведений о преимуществах указанной терапии авторы не приводят.

В Великобритании для лечения витамин D-дефицитного рахита витамин D_3 рекомендуют назначать в дозе 3000 МЕ ежедневно младенцам до 6-месячного возраста и по 6000 МЕ ежедневно детям старше 6 мес в течение от 6 нед до 4 мес (Shaw, Pal, 2002). Проведенные исследования показали, что указанные дозы адекватны и обычно к концу лечения восполняется дефицит витамина D, а также излечивается рахит и нормализуются биохимические показатели.

Heird (2004) рекомендует для лечения витамин D-дефицитного рахита назначать витамин D_3 однократно в дозе 15000 мкг (600000 МЕ) без проведения дальнейшей терапии в тече-

ние нескольких месяцев. По его мнению, это может быть выгодным, поскольку восстановление происходит быстрее и возможно в более ранние сроки провести дифференциальный диагноз с витамин D-резистентным рахитом. Heird (2004) считает, что если вводить достаточное количество витамина D, то процесс реконвалесценции начинается в течение нескольких дней и прогрессирование замедляется, пока нормальная структура костей не восстановится. При этом Л.А. Бернес (1991) полагает, что такой способ лечения уменьшает возможность неправильной дозировки витамина D родителями, что возможно при ежедневном длительном введении его.

По данным Н.П. Новикова и соавт. (1997), высокая терапевтическая эффективность водорастворимой формы витамина D₃ установлена при лечении всех детей, больных рахитом, в суточной дозе около 5000 МЕ на основании клинических, биохимических и рентгенологических критериев оценки эффективности.

Дозу водорастворимой формы витамина D₃ 5000 МЕ в сутки можно рассматривать как оптимальную для лечения острой и подострой форм рахита со средней степенью активности рахитического процесса (Н.П. Новиков и соавт., 1997).

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

Профилактика витамин D-дефицитного рахита проводится в антенатальном периоде и продолжается в постнатальном. Поэтому она подразделяется на ante- и постнатальную, которые подразделяются на неспецифическую и специфическую.

Необходимость антенатальной профилактики рахита обусловлена тем, что у плода имеется высокая потребность в усвоении кальция. Между 27-й и 40-й неделями беременности плод ежедневно потребляет около 290 мг кальция в сутки. При этом во время беременности происходит адаптация фосфорно-кальциевого метаболизма беременной к потребностям плода – ее общая кальциемия уменьшается примерно на 8% по сравнению с исходным содержанием. Транспортировка

кальция от матери к плоду осуществляется через плаценту путем активного механизма. Концентрация общего и ионизированного кальция в плазме крови у плода равна концентрации кальция у матери.

Особенно быстро увеличивается потребность плода в кальции после 30-й недели беременности. Для ее обеспечения у матери в конце беременности повышается концентрация ПТГ, что позволяет мобилизовать резервы кальция в направлении плода. Кроме того, в течение третьего триместра у беременной наблюдается повышенный синтез кальцитриола, но его недостаточно, поскольку проведенные исследования выявляют дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$ (концентрация менее 20 нмоль/л) в пуповинной крови у 71% беременной (Pawley, Bishop, 2004). Поэтому необходимо дополнительное введение витамина D беременным.

При антенатальной профилактике большее значение, как и при лечении, придается неспецифическим методам. В антенатальном периоде неспецифическую профилактику следует проводить всем беременным. Она состоит в соблюдении режима дня с достаточным пребыванием на свежем воздухе в светлое время дня и двигательной активностью, сбалансированной диете, содержащей в оптимальных соотношениях соли кальция и фосфора (2:1) и достаточное количество других микроэлементов, витаминов, полноценного белка и т.д. Лучшее всего достаточное поступление кальция обеспечивается молоком и молочными продуктами или кальциевыми добавками для женщин, не переносящих молока.

Кроме того, неспецифическая профилактика заключается также в предупреждении и лечении заболеваний, особенно протекающих с ацидозом, гестозом и невынашивания беременности.

Специфическая профилактика в антенатальном периоде проводится только в два последних месяца беременности, если они совпадают с осенне-зимним временем года. Наиболее желательны физиологические методы. Рекомендуется общее ультрафиолетовое облучение – 10-15 сеансов, начиная с 1/4 биодозы и доводя до 2,5-3 биодоз, с расстояния 100 см, ежедневно или через день.

В антенатальном периоде специфическую профилактику витамин D-дефицитного рахита можно проводить назначением витамина D беременным, поскольку один из метаболитов витамина D 25-гидроксивитамин D_3 ($25(\text{OH})\text{D}_3$) проходит че-

рез плаценту и его концентрация у плода обычно составляет 2/3 уровня в крови матери (Pettifor, 2004). Кроме того, период полужизни $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови составляет около 3 нед, что обеспечивает его достаточную концентрацию в течение первых недель жизни новорожденного даже при отсутствии поступления экзогенного витамина D (Pettifor, 2004).

Достаточная концентрация витамина D в сыворотке крови у беременных может быть обеспечена ежедневным приемом его в дозе 400 МЕ во время всего периода беременности или назначением 1000 МЕ витамина D_3 в течение третьего триместра беременности (Shaw, Pal, 2002).

В утвержденном Министерством здравоохранения Украины протоколе по профилактике рахита указывается, что здоровым беременным следует назначать витамин D по 500 МЕ ежедневно в течение 6-8 нед, а беременным группы риска – по 1000 МЕ/сут, начиная с 28-й недели беременности, в течение 8 нед (иногда дозу увеличивают до 2000 МЕ/сут).

В последнее время для достижения лучшей эффективности и комплаенса антенатальную специфическую профилактику рекомендуют проводить ударной дозой витамина D – 100000-200000 МЕ, принятой однократно в начале 7-го месяца беременности (Shaw, Pal, 2002).

Некоторые исследователи рекомендуют использовать препараты витамина D только в группах риска – при наличии у беременной заболеваний почек, печени, дисфункции эндокринной системы, признаков нарушения маточно-плацентарного кровообращения, при наличии клинических признаков недостатка кальция (судороги, парестезии, боль в костях и др.), а также, если беременная не старше 30 лет. Специфическую профилактику рахита витамином D не рекомендуется проводить беременной старше 30 лет, так как существует опасность избыточного отложения кальция в плаценте и развития гипоксии плода.

В постнатальном периоде неспецифическая профилактика включает:

1) тщательный уход за ребенком, соблюдение режима, достаточное пребывание на свежем воздухе в светлое время дня и воздушные ванны летом в тени деревьев («кружевная полутьна»);

2) ежедневный массаж и гимнастику с длительностью каждой процедуры 30-40 мин;

3) использование цитратной смеси (лимонная кислота – 2,1 г; лимоннокислый натрий – 3,5 г в 100 мл воды), курс 10-12 дней, по 1 чайной ложке 3 раза в сутки с повторением через 1-2 мес.

Специфическая профилактика витамин D-дефицитного рахита проводится здоровым детям первого года жизни, начиная с 1-месячного возраста. При наличии дополнительных факторов риска профилактику начинают с 2-3-недельного возраста. Исключаются летние месяцы. Проводят два курса облучения УФ-лучами (осенью и зимой) по 10-15 сеансов. После каждого курса ультрафиолетового облучения препараты витамина D не назначают на протяжении 2-2,5 мес.

К сожалению, как отмечалось нами (В.Г. Майданник, 2005), в протоколе, утвержденном МЗ Украины, отсутствуют указания на использование солнечного излучения для профилактики витамин D-дефицитного рахита. В литературе имеются обоснованные рекомендации о продолжительности пребывания на свежем воздухе, обеспечивающей достаточный синтез витамина D в коже. Согласно этим рекомендациям, экспозиция в течение 10-15 мин в яркий солнечный день (при 15% открытой поверхности тела, обычно лицо и руки, и получении 1 минимальной эритемной дозы) обеспечивает синтез витамина D, эквивалентный приему 15 000 МЕ витамина D (Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, 2005). На этом основании считают, что ребенок в зависимости от времени года и географической широты проживания должен пребывать ежедневно на свежем воздухе от 15 до 30 мин (Pettifor, 2003; Ward, 2005).

Для специфической профилактики витамин D-дефицитного рахита у детей рекомендуют применять витамин D₃. М.С. Маслов (1960) рекомендовал назначать витамин D с профилактической целью с 2-месячного возраста в дозе 600-1000 МЕ/сут. Однако в 1963 г. эксперты Американской академии педиатрии пришли к выводу, что для профилактики витамин D-дефицитного рахита достаточно назначать препараты витамина D в дозе 400 МЕ/сут, начиная с 2-недельного возраста, поскольку дозы витамина D превышающие 400 МЕ/сут не увеличивают эффективность профилактики заболевания (AAP, 1963).

С тех пор специфическую профилактику витамин D-дефицитного рахита с помощью витамина D₃ проводят методом

«дробных доз», назначая его по 400 МЕ/сут (10 мкг/сут) ежедневно в течение 2 лет, а на третьем году жизни – в зимнее время. Эта доза полностью восполняет суточную потребность ребенка и применяется практически во всех странах мира в качестве профилактической дозы при витамин D-дефицитном рахите. Во Франции назначают по 1000-1200 МЕ/сутки витамина D, поскольку в этой стране он не добавляется в молочные продукты (К. Курпотен, 1996; Ж. Ласфарг, 1996).

В Украине, согласно утвержденного Министерством здравоохранения протокола (приказ №9 от 10.01.2005 г.), с целью постнатальной профилактики витамин D-дефицитного рахита здоровым доношенным детям рекомендуют назначать ежедневно препараты витамина D в дозе 500 МЕ/сут, начиная с 2-месячного возраста в течение 3 лет за исключением 3-х летних месяцев (В.Г. Майданник, 2005). Кроме того, допускается назначать препараты витамина D в дозе 2000 МЕ/сут ежедневно в течение 30 дней, в затем до 3-летнего возраста по 2-3 курса в год (на 2-м, 6-м, 10-м мес) с интервалами между ними в 3 мес (курсовая доза на год – 180 000 МЕ). Однако последняя рекомендация требует уточнения, так как не приводятся какие-либо данные, подтверждающие ее эффективность и безопасность.

Для специфической профилактики витамин D-дефицитного рахита следует применять водный раствор витамина D₃ (Аквдетрим) или 0,125% масляный раствор холекальциферола (D₃) (видехол) по 1 капле 1 раз в день (400-500 МЕ в сутки) или видеин по 1 драже (500 МЕ) 1 раз в день в течение первого года жизни ребенка. Недоношенным детям, а также детям с усиленной пигментацией кожи дозу препарата увеличивают до 800-1000 МЕ/сут.

В последнее время французские исследователи рекомендуют принимать витамин D₃ по 400 МЕ ежедневно до 3 мес жизни при грудном или искусственном вскармливании, а затем применяют «ударную дозу» 200000 МЕ. Эта доза является средней курсовой профилактической дозой и позволяет поддерживать концентрацию кальцидиола (25-OH-D₃), превосходящую необходимую 15 нг/мл, в течение 6 мес (К. Курпотен, 1996; Ж. Ласфарг, 1996). По мнению французских исследователей, действие ударной дозы обеспечивается депонированием витамина D в жировых и мышечных тканях (К. Курпотен, 1996; Ж. Ласфарг, 1996).

Спиртовой раствор витамина D₂ при профилактике рахита не применяется. Категорически противопоказано одновременное применение УФ-лучей и препаратов витамина D или сочетание двух его препаратов, поскольку существует риск возникновения гипервитаминоза D.

Гипервитаминоз D – состояние, обусловленное гиперкальциемией и токсическими изменениями в органах и тканях вследствие передозировки витамина D или индивидуальной повышенной чувствительности к нему.

D-витаминная интоксикация развивается чаще у детей первого полугодия жизни при массивном приеме витамина D в течение относительно короткого времени (2-10 нед) или появляется почти с самого начала введения препарата в дозах, близких к физиологическим. При этом отмечаются признаки кишечного токсикоза или нейротоксикоза. Снижается аппетит, вплоть до полной анорексии, часто наблюдается рвота, быстро падает масса тела, возникает обезвоживание, появляется жажда (Koutkia et al., 2001). Температура тела нередко поднимается до высоких цифр. Ребенок становится вялым, сонливым, может на короткое время терять сознание. Одновременно наблюдается повышенная раздражительность, иногда развиваются приступы клонико-тонических судорог. Нарушается функциональное состояние вегетативной нервной системы: появляется тахикардия, определяется красный дермографизм. Кожа бледная, часто с сероватым или желтоватым оттенком, лицо осунувшееся, под глазами тени. Тургор тканей, а иногда и мышечный тонус снижены. У ряда больных повышается артериальное давление, определяется тахикардия, ослабление сердечных тонов, систолический шум вдоль левого края грудины. Обнаруживаются гиперкальциемия (2,99 ммоль/л и более), четко коррелирующая со степенью тяжести гипервитаминоза D (Koutkia et al., 2001).

Периодически контролируют содержание кальция в моче при помощи пробы Сулковича, которая служит для качественного определения кальция в моче ребенка. Она проводится следующим образом: к 5 мл утренней мочи ребенка добавляют 2,5 мл реактива Сулковича (по 2,5 г щавелевой кислоты и оксалата аммония, 5 г ледяной уксусной кислоты, до 150 г дистиллированной воды). По выраженности помутнения судят о степени кальцийурии. Возникновение насыщенного белого помутнения (+++ или ++++) свидетельствует о гипер-

кальциурии, что возможно при передозировке витамина D. Слабоположительная (+) и положительная (++) реакции отмечаются при нормальном выделении кальция с мочой.

В большинстве случаев препараты витамина D применяют лишь до 2 лет, т.е. до момента, когда ребенок начинает получать нормальное воздействию ультрафиолетового и солнечного облучения. В некоторых случаях продлевают их прием зимой до 5 лет, американцы и скандинавы применяют их до конца подросткового возраста. Для ребенка до 5 лет желательно предписание однократной ударной дозы витамина D 200 000 МЕ в начале зимы, а если ребенок мало находится на солнце или его кожа сильно пигментирована, то эту дозу увеличивают до 400 000 МЕ.

Противопоказаниями к назначению витамина D с профилактической или лечебной целью являются: гипоксия и внутричерепная родовая травма, ядерная желтуха и малые размеры большого родничка. Учитывается также и характер вскармливания: при использовании адаптированных смесей, содержащих витамин D, препараты его назначают с осторожностью.

Профилактика витамин D-дефицитного рахита препаратами витамина D будет успешной только в случае обеспечения потребности ребенка в кальции, поскольку потребность анаболизма скелета в процессе роста ребенка требует потребления кальция от 100 до 200 мг/сут в течение первого года жизни. Недавно экспертами Американской академии педиатрии пересмотрены рекомендации по оптимальному назначению кальция детям разного возраста. Рекомендуемый ежедневный прием кальция составляет от 210 мг/сут с рождения до 6 мес до 1300 мг/сут с 9 до 18 лет (табл.11).

Таблица 11

Суточная потребность в кальции детей разного возраста
(Greer et al., 2006)

Возраст	Суточная потребность в кальции	
	мг	ммоль
От рождения до 6 месяцев	210	5,3
7 – 12 месяцев	270	6,8
1 – 3 года	500	12,5
4 – 8 лет	800	20,0
9 – 18 лет	1300	32,5

Главным источником кальция для детей и подростков являются молочные продукты. Для покрытия ежедневной потребности в кальции рекомендуется принимать один молочный продукт во время каждого приема пищи. В качестве примера можно привести такое сопоставление: 150 мг кальция – это 125 мл молока = 1 баночка йогурта = 100 г творога = 30 г сыра.

В последнее время появилось много публикаций, в которых высказываются разные мнения о профилактике витамин D-дефицитного рахита препаратами витамина D. В частности, как уже отмечалось, научно обоснованная экспертами Американской академии педиатров профилактическая доза витамина D для детей раннего возраста составляет 400 МЕ (или 10 мкг) в сутки, так как более высокая доза не усваивается (American Academy of Pediatrics, 1998). Вместе с тем Национальная академия наук (НАН) США предложила в качестве профилактической дозу витамина D для здоровых младенцев, детей и подростков 200 МЕ в сутки (Institute of Medicine, 1997). Это было связано с тем, что в 1977 г. в одной из лабораторий в Кембридже (Англия) в женском молоке была открыта новая водорастворимая форма витамина D (Lakdawala, Widdowson, 1977). Авторы проанализировали ранее проведенные исследования по определению концентрации витамина D в женском молоке и пришли к выводу, что для этого использовали только липидную фракцию женского молока, тогда как его водную часть отбрасывали. Поэтому, когда авторы подвергли анализу водную фракцию женского молока, то оказалось, что концентрация сульфата витамина D в водной фракции женского молока, собранного в различные сроки кормления грудью составляет 400-950 МЕ/л (Lakdawala, Widdowson, 1977).

Однако в последующих исследованиях, в которых применялась более совершенная технология, в женском молоке не обнаружили или нашли немного сульфата витамина D (Hollis et al., 1981; Reeve et al., 1982a), что таким образом рассеивало миф о значении водорастворимой формы витамина D в женском молоке (Greer et al., 1982). Более того, обнаруженная биологическая активность сульфата витамина D обеспечивала <5% активности витамина D₃, необходимой для мобилизации кальция в кости и <1% активности, поддерживающей кальцификацию кости или стимулирующей абсорбцию кальция в кишечнике (Reeve et al., 1982b; Nagubandi et al., 1981).

Недавно эксперты Американской академии педиатрии подтвердили обоснованность и адекватность рекомендаций НАН США в качестве профилактической дозы витамина D 200 МЕ в сутки для предупреждения рахита и его дефицита (Gartner et al., 2003). Однако эксперты Американской академии педиатров рекомендуют применять профилактическую дозу витамина D 200 МЕ в сутки в следующих случаях (Gartner et al., 2003):

- Младенцам, вскармливаемым женским молоком и получающим менее 500 мл молока или обогащенной витамином D смеси;
- Младенцам, вскармливаемым искусственно и получающим менее 500 мл обогащенной витамином D смеси;
- Детям и подросткам, которые не получают регулярное воздействие солнечного излучения, получающим менее 500 мл обогащенного витамином D молока или не получающим мультивитамины, содержащие менее 200 МЕ витамина D.

В Великобритании Министерство здравоохранения рекомендует назначать витамин D по 400 МЕ/сут беременным и женщинам в период лактации, по 340 МЕ/сут – младенцам до 6-месячного возраста и по 280 МЕ/сут – детям до 4 лет (Allgrove, 2004). При этом отсутствуют рекомендации по назначению витамина D детям старшего возраста.

Нам представляется целесообразным обратить внимание на то, что в некоторых странах (Канада, Австралия, Новая Зеландия) эксперты считают необходимым увеличивать профилактическую дозу витамина D до 800 МЕ в сутки в холодный период года (с октября по апрель) (Canadian Pediatric Society, 2002; Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, 2005). Эти данные заслуживают внимания и в Украине, учитывая определенную степень схожести климатических условий.

Как известно, в патогенезе развития рахита важное значение имеют и другие витамины, что усложняет его профилактику. Результаты популяционных исследований, проведенных Институтом питания РАМН, свидетельствуют о недостаточной обеспеченности и все больше нарастающем дефиците витаминов (А, группы В, С, Е), а также микроэлементов (железо, цинк, йод) у значительной части населения. Так, дефицит витаминов группы В определяется у 30-40%, β-каротина – более чем у 40%, а витамина С – у 70-90% обследованных (В.Б. Спиричев, 1990).

Приведенные данные, на наш взгляд, являются довольно убедительными и однозначно указывают, что у детей, больных рахитом, имеет место полигиповитаминоз. На этом основании можно считать, что для профилактики заболевания необходимо использовать не только витамин D и кальций, а и другие витамины.

С учетом вышесказанного, перспективным является использования с целью профилактики рахита препарата Джунгли Бэби, который содержит специальный комплекс витаминов для детей от рождения до 1 года жизни.

Джунгли Бэби – это водный раствор витаминов А, С, D₃. Доказано, что водные растворы в 5 раз быстрее всасываются из пищеварительного канала и эффект развивается более быстро по сравнению с масляными растворами и таблетками, и к тому же их легче дозировать.

Витамин С, который входит в состав препарата, принимает активное участие в регулировании окислительно-восстановительных процессов, создавая вместе с дегидроаскорбиновой кислотой систему переноса атомов водорода. Вследствие этого активируются ферменты, которые содержат сульфгидрильные и дисульфгидрильные группы, что оказывает общестимулирующее влияние на организм. Существенно то, что витамин С повышает адаптационные свойства организма, его сопротивляемость к инфекции, что обусловлено способностью аскорбиновой кислоты активировать синтез интерферона, усиливать фагоцитоз, процессы миграции и хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов. Кроме того, витамин С увеличивает детоксикационную функцию печени, ускоряет инактивацию разных токсинов, стимулирует синтез белков, в частности иммуноглобулинов (в особенности IgA, IgG), коллагена и потому укрепляет процессы регенерации, нормализует проницаемость капилляров. Данные результаты связывают со способностью аскорбата блокировать свободнорадикальное окисление.

Витамин А влияет на стойкость и проницаемость клеточных мембран. Он активирует ферменты тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, принимает участие в синтезе CoQ мембранных гликопротеинов и гликолипидов, а также кортикостероидов. Как известно, витамин А регулирует нормальный рост и дифференцирование клеток развивающегося организма (эмбриона, молодого организма), деления и дифференцирования быстропролиферирующих тканей –

хряща и костной ткани, сперматогенного эпителия и плаценты, эпителия кожи и слизистых оболочек, а также фотохимический акт зрения.

Применяются Джунгли Бэби у доношенных и недоношенных детей в возрасте до 1 года с целью профилактики и лечения рахита, а также других гипо- и авитаминозов.

Джунгли Бэби, производства Sagmel, Inc.(США), в 1 мл водного раствора содержится 900 МЕ витамина А, 30 мг витамина С, 400 МЕ витамина D₃. Препарат не содержит спирта (не угнетает дыхательный центр) и красителей, что существенно снижает риск развития аллергических реакций.

Особенностью Джунгли Бэби является то, что препарат дозируется в миллилитрах (доза 1 мл = 1 мерной пипетке, которая поставляется вместе с флаконом), а не каплях, как большинство других растворов витамина D. Это делает практически невозможным передозировку препарата и обеспечивает безопасность использования.

Удобство раствора состоит в его использовании всего 1 раз в сутки по 1 мл (по 1 мерной пипетке), во время или после еды. Препарат можно смешивать с пищей или давать из ложки.

Нами проведена оценка профилактической эффективности водорастворимой формы витаминов Джунгли Бэби относительно витамин D-дефицитного рахита у детей. Под наблюдением находилось 68 детей первого года жизни (36 из них составили группу наблюдения, 32 – группу сравнения). Обе группы были статистически однородны по возрастным и половым критериям и соматическим состоянием. Все дети находились на естественном вскармливании. Сравнительная характеристика детей обеих групп приведена в табл. 12.

Таблица 12

Сравнительная характеристика групп наблюдения

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	P
Количество детей	36 (100%)	32 (100%)	
Количество мальчиков	14 (38,9%)	12 (37,5%)	> 0,5
Количество девочек	22 (61,1%)	20 (62,5%)	> 0,5
Средний возраст (мес)	1,1±0,3	1,1±0,2	> 0,5
I группа здоровья	29 (80,5%)	26 (81,25%)	> 0,5
II группа здоровья (перинатальная энцефалопатия)	7 (19,5%)	6 (18,75%)	> 0,5

У детей обеих групп проводили неспецифичную профилактику рахита (адекватный уход, прогулки на свежем воздухе, массаж). Детям группы наблюдения дополнительно назначали специфическую профилактику рахита, начиная с 1-месячного возраста, у 1 ребенка – с 1,5-месячного возраста. С целью профилактики применяли препарат Джунгли Бэби в дозе 1 мл 1 раз в сутки на протяжении 4 месяцев.

Оценку эффективности использования препарата Джунгли Бэби проводили через 4 месяца его использования, при этом учитывали как качественные, так и количественные характеристики (выраженность симптомов оценивали в баллах от 0 («отсутствующий») к 3 («максимально выраженный»), подсчитывали общее количество баллов проявлений рахита у детей, оценивали физическое и психомоторное развитие, прорезывание зубов.

Отмечено, что во всех детей группы наблюдения препарат Джунгли Бэби переносился хорошо. Динамика появления и исчезновения проявлений рахита между группами отличалась (табл. 13).

Таблица 13

Сравнительная характеристика проявлений рахита у детей обеих групп через 4 месяца наблюдения

Проявления рахита	Группа наблюдения (n=36)	Группа контроля (n=32)	P
Потливость	6 (16,67%)	11 (34,37%)	<0,05
Беспокойство	4 (11,11%)	9 (28,12%)	<0,05
Облысение затылка	1 (2,78%)	5 (15,62%)	<0,05
Уплотнение затылка	0	3 (9,37%)	<0,05
Рахитические «четки»	0	0	
«Гарисонова» борозда	0	0	
Уплотнение грудной клетки	0	0	
Задержка прорезывания зубов	1 (2,78%)	6 (18,75%)	<0,05
Задержка психомоторного развития	0	4 (12,5%)	<0,05

В результате четырехмесячной профилактики рахита ни в одной из групп не отмечено изменений со стороны костей грудной клетки («гарисоновой» борозды, рахитических «четок» и, уплотнения грудной клетки). Только у 1 ребенка из группы наблюдения и у 5 – из группы сравнения выявлено

незначительное облысение затылка. Также незначительное уплощение затылка было у 3 детей группы сравнения и не наблюдалось в основной группе. Потливость была отмечена у 6 детей из группы наблюдения и у 11 – из группы сравнения. Беспокойство наблюдалось у 4 детей основной и у 9 детей группы сравнения. Статистически достоверное различие между частотой возникновения этих проявлений в обследованных группах может свидетельствовать о профилактической эффективности исследуемого препарата.

При сравнении балльной оценки проявлений рахита между группами обследования, оказалось, что после четырехмесячного курса профилактики препаратом Джунгли Бэби балльная оценка была ниже (в средние $X \pm SD$ $2,87 \pm 0,83$ баллов), сравнительно с оценкой детей группы сравнения ($3,83 \pm 1,47$ баллов). Данная тенденция дополнительно указывает на эффективность и перспективность специфической профилактики рахита у детей (рис.10).

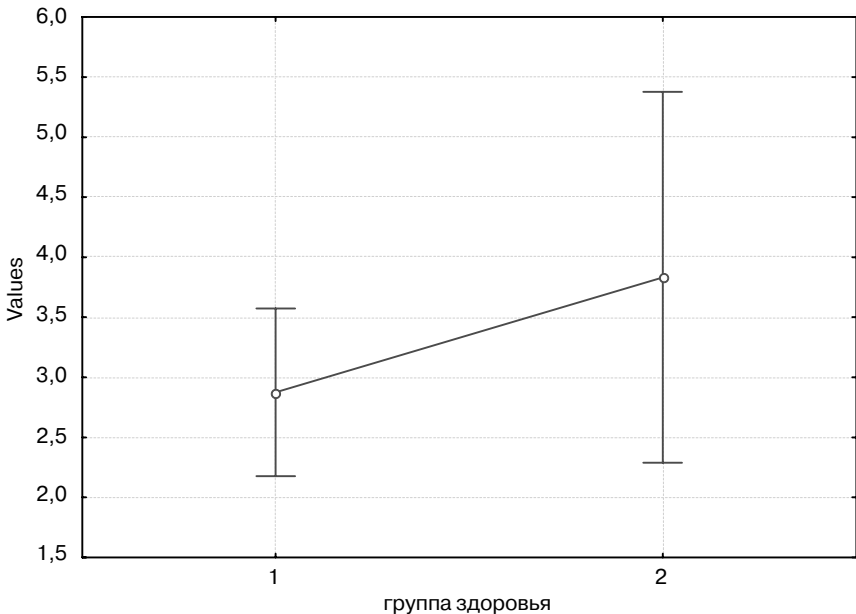


Рис. 10. Степень выраженности проявлений рахита у детей в группе наблюдения (1) и в группе сравнения (2)

При первичном (в возрасте 1-1,5 месяца) и при повторном обследовании (в возрасте 5-6 месяцев), физическое и психо-

моторное развитие у всех детей было удовлетворительным (табл.14).

Все дети в 1,5-2 месяца стали гулить, в 3-4 месяца держать голову, в 5-7 месяцев лепетать, в 4-5 месяцев переворачиваться со спины на живот, в 6-8 месяцев сидеть. Задержка прорезывания зубов была у 6 детей группы сравнения и у 1 ребенка группы наблюдения. Также в группе сравнения у 3 детей были отмечены симптомы нарушения физического и психомоторного развития в отличие от группы наблюдения.

Таблица 14

Основные показатели психомоторного развития детей

Проявления рахита	Группа наблюдения (n=36)	Группа сравнения (n=32)	P
Возраст держания головы, мес.	3,5±0,44	3,7±0,62	> 0,5
Возраст, в котором дети начали гулить, мес.	1,96±0,57	1,98±0,84	> 0,5
Возраст, в котором дети начали лепетать, мес.	5,87±0,67	6,04±0,82	> 0,5
Возраст, в котором дети начали переворачиваться со спины на живот, мес.	4,67±0,48	4,88±0,72	> 0,5
Возраст, в котором дети начали сидеть, мес.	6,54±0,96	6,78±0,88	> 0,5
Прорезывания первых зубов в 6-месячном возрасте, мес.	35 (97,2%)	26 (81,25%)	> 0,5

Таким образом, использование препарата Джунгли Беби для профилактики рахита у детей 1 группы здоровья, которые находятся на естественном вскармливании, уменьшает частоту и выраженность проявлений рахита, а также улучшает показатели физического и психомоторного развития.

Эффективность препарата Джунгли Беби в плане профилактики развития рахитического поражения костей у детей, возможно объясняется комплексным влиянием не только витамина D, а и витаминов А и С, что обеспечивает лучшее состояние окислительного гомеостаза и обмена веществ в организме грудного ребенка, улучшает метаболизм витамина D в паренхиматозных органах, биоусвоению кальция.

ВИТАМИН D-ЗАВИСИМЫЙ РАХИТ

Определение. Витамин D-зависимый рахит характеризуется генетически детерминированными нарушениями метаболизма витамина D и/или активности его рецепторов, что приводит к изменению фосфорно-кальциевого обмена и костной системы.

Витамин D-зависимый рахит относится к наследственным аутосомно-рецессивным заболеваниям.

Впервые это заболевание было описано Prader et al. в 1961 г., которые наблюдали двух маленьких детей со всеми типичными клиническими признаками витамин D-дефицитного рахита, несмотря на адекватное потребление витамина D, что позволило назвать его «псевдовитамин D-дефицитным рахитом».

Термин «витамин D-зависимый рахит» (vitamin D-dependent rickets) был предложен Fraser и Salter (1958). В качестве синонимов витамин D-зависимого рахита используют такие, как псевдовитамин D-дефицитный рахит, гипокальциемический витамин D-резистентный рахит и др.

В настоящее время различают два клинико-патогенетических типа витамин D-зависимого рахита, в основе которых лежат различные генетические дефекты и отмечаются довольно очерченные клинико-лабораторные признаки заболевания.

Витамин D-зависимый рахит I типа – редкий вариант витамин D-зависимого рахита с аутосомно-рецессивным наследованием, при котором нарушение фосфорно-кальциевого обмена и формирование костной системы происходят в результате генетического дефекта метаболизма витамина D, обусловленного отсутствием или недостаточной активностью 1 α -гидроксилазы в канальцах почек. Механизм развития данного заболевания впервые был описан Fraser et al. (1973).

Этиология и патогенез. Заболевание обусловлено точечной мутацией гена (CYP1 α) в длинном плече хромосомы 12 (12q13.3; рис.11), кодирующей активность 1 α -гидроксилазы в прокси-

мальных канальцах почек, что обуславливает низкую энзиматическую активность (Kitanaka et al., 1998; Kato, 1999).

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

Указанный фермент, как известно, способствует превращению $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (DeLuca, 2004). Поэтому у больных нарушено превращение $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, что закономерно приводит к низкому уровню $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови. Как известно, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ играет важную роль в поддержании гомеостаза кальция в сыворотке крови, усиливая абсорбцию кальция и фосфатов в тонкой кишке (Bland et al., 1999).

У больных нарушается всасывание кальция в кишечнике и возникает гипокальциемия. При этом вторично развивается гиперпаратиреоз (гиперпаратиреозидизм) и нарушается фосфорно-кальциевый обмен. Перечисленные нарушения приводят к рахитоподобной деформации скелета.

Таким образом, это заболевание представляет собой дефицитную по кальцию форму рахита, так как у больных развиваются вторичный гиперпаратиреозидизм, аминоацидурия и глюкозурия, потеря почками гидрокарбонатов и почечный канальцевый ацидоз.

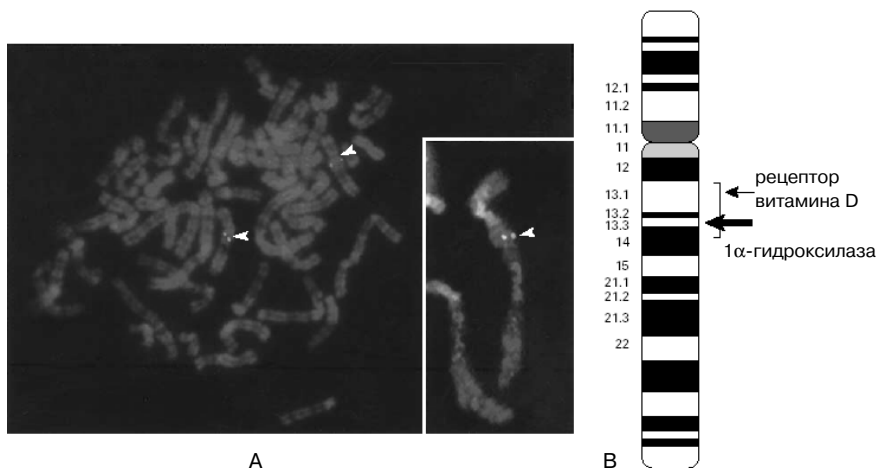


Рис. 11. Локализация гена 1α -гидроксилазы в хромосомах, выявляемая с помощью флюоресценции (А), и ее схематическое изображение (В) (S. Kitanaka et al., 1998)

Клинические проявления. Витамин D-зависимый рахит I типа проявляется у детей в возрасте 3-6 мес, несмотря на профилактический прием витамина D в обычных дозах (400-600 МЕ/сут) с целью предупреждения рахита. Вначале обычно появляются симптомы поражения нервной системы (беспокойство, повышенная возбудимость, раздражительность, нарушение сна и др.), а затем нарастает мышечная слабость и гипотония, эпизодически могут отмечаться клонико-тонические судороги (из-за гипокальциемии). По мере прогрессирования заболевания наблюдается задержка роста, гипостатура, отставание моторного развития, а также другие признаки рахита (деформация черепа и грудной клетки, рахитические «браслеты» и др.). Часто отмечается размягчение костей (остеомаляция) и переломы. Характерна варусная деформация в нижней трети голени и вальгусная (X-образная) коленных суставов (рис.12). Нередко заболевание сопровождается формированием дефектов зубной эмали и ее гипоплазией.

Клинические проявления болезни неуклонно нарастают и к концу первого года жизни симптомокомплекс, позволяющий установить диагноз витамин D-зависимого рахита I типа, становится очевидным.

Типичными лабораторными признаками витамин D-зависимого рахита I типа являются: гипокальциемия, гипофосфатемия, низкий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови на фоне нормального содержания $25(\text{OH})\text{D}_3$, повышения активности щелочной фосфатазы и высокого уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови (табл.5). При этом с мочой выводится чрезмерное количество аминокислот (гипераминоацидурия), а также выявляется высокий уровень цАМФ в моче.

Лечение. Признаки рахита и биохимические нарушения при витамин D-зависимом рахите I типа можно корректировать массивными дозами (200000-1000000 МЕ/сут) витамина D_2 . Однако более эффективным является применение $1,25$ -дигидроксивитамина D_3 (например, препараты Аквадетрим, оксидевит или кальцитриол). Chesney (2004) считает, что для лечения витамин D-зависимого рахита I типа достаточно применять относительно низкие дозы (1-2 мкг/сут) кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). В.М. Студеникин и А.С. Николаев (2006) рекомендуют назначать оксидевит ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$) в дозе 0,5-3 мкг/сут. Лечение эргокальциферолом или кальцифедиолом

менее эффективно. Длительность лечения указанными препаратами составляет 4-8 нед.

Витамин D-зависимый рахит II типа. Очень редкий вариант витамин D-зависимого рахита, связанного с нечувствительностью органов-мишеней (почек, кожи, костной системы и др.) к 1,25-дигидроксивитамину D_3 при отсутствии нарушений синтеза этого важнейшего метаболита витамина D.

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

Заболевание впервые описано Brooks et al. (1978), которые у 22-летней взрослой женщины наблюдали остеомаляцию, гипокальциемию и вторичный гиперпаратирозидизм в сочетании с нормальным уровнем 25-гидроксивитамина D_3 ($25(OH)D_3$) и повышенным содержанием 1,25-дигидроксивитамина D_3 ($1,25(OH)_2D_3$) в сыворотке крови. Лечение было эффективным при назначении витамина D_3 в дозе 4000 МЕ/сут.

Следует отметить, что в конце прошлого столетия в специальной литературе было описано только около 60 больных витамин D-зависимым рахитом II типа (Malloy et al., 1999).

Этиология и патогенез. В настоящее время установлено, что развитие витамин D-зависимого рахита II типа обусловлено изменениями в молекуле рецептора или отсутствием 1,25(OH) $_2D_3$ -связывающего рецептора на клетках, что не позволяет реализовать биологическое действие витамина D (Malloy et al., 1999).



Рис. 12. Девочка 4 лет, больная витамин D-зависимым рахитом (вид сбоку): варусно-саблевидная деформация нижних конечностей, деформация черепа и грудной клетки, рахитические «браслеты»

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

У человека VDR рецептор является белком, который состоит из 427 аминокислот, имеет молекулярную массу ~48 kDa и может быть разделен функционально на несколько областей (рис.13). В концевой аминокислотной области имеется АВ домен длиной около 20 аминокислот. ДНК-связывающий домен (DNA-binding domain) (DBD), называемый также С-областью, определяется между аминокислотами 21 и 92. D-регион, или гибкая область, определяется приблизительно между аминокислотами 93 и 123. Е-регион, или лигандсвязывающий домен (ligand-binding domain), находится между аминокислотами 124 и 427, который обладает способностью связывать $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. В отличие от некоторых других рецепторов, VDR не имеет в С-терминале F домена (Haussler et al., 1998).

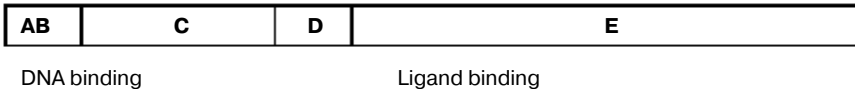


Рис. 13. Схематическое представление структуры VDR рецептора

Как и рецепторы других стероидных гормонов, рецепторы витамина D, локализованные в клетках-мишенях, после связывания с лигандом активизируются и, связываясь в ядре со специфической последовательностью ДНК, контролируют транскрипцию соответствующих генов (рис.14).

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

Таким образом, в настоящее время убедительно показано, что возникновение витамин D-зависимого рахита II типа

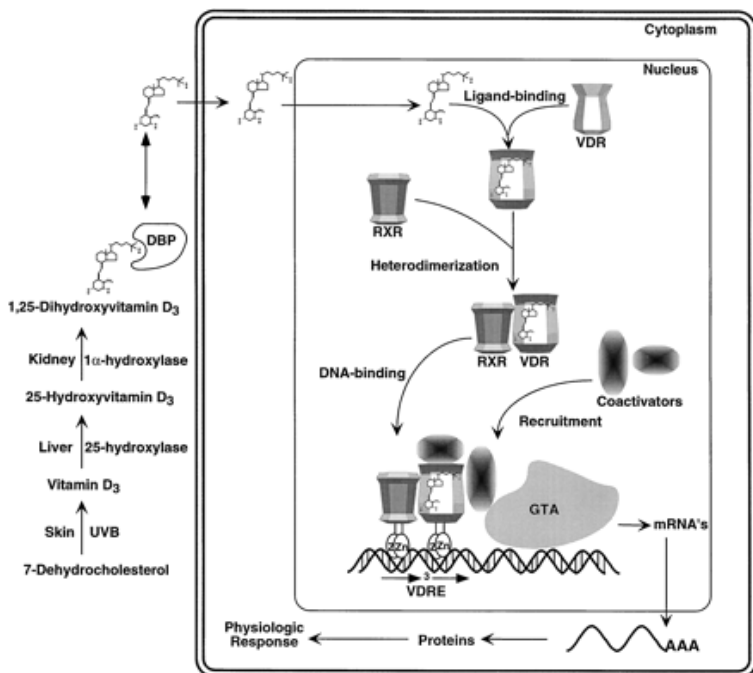


Рис. 14. Синтез 1,25-дигидровитамина D₃ и молекулярный механизм действия: VDR – рецепторы витамин D; DBP – витамин D-связывающий белок; RXR- ретиноидный X рецептор; GTA - общий аппарат транскрипции; VDRE – элементы рецептора витамина D (P.J. Malloy et al., 1999)

связано с мутациями гена VDR, ответственного за синтез рецепторов к витамину D (Baker et al., 1988). Указанный ген был идентифицирован в хромосоме 12 в локусе 12q13-14 (Labuda et al., 1992; рис.11). Полагают, что многочисленные мутации гена VDR (рис.15) обуславливают синтез дефектного витамин D-связывающего рецептора. Это приводит к нарушению связывания 1,25(OH)₂D₃ с цитоплазматическими или ядерными рецепторами клеток костей, почек, кожи и других органов и тканей, несмотря на высокий уровень 1,25(OH)₂D₃ в сыворотке крови (Iida et al., 1995; Tiosano et al., 2001).

Клинические проявления. Заболевание, как правило, манифестирует в раннем возрасте, но описаны спорадические случаи у подростков и взрослых. При развитии витамин D-зависимого рахита II типа определяются гипокальциемия и

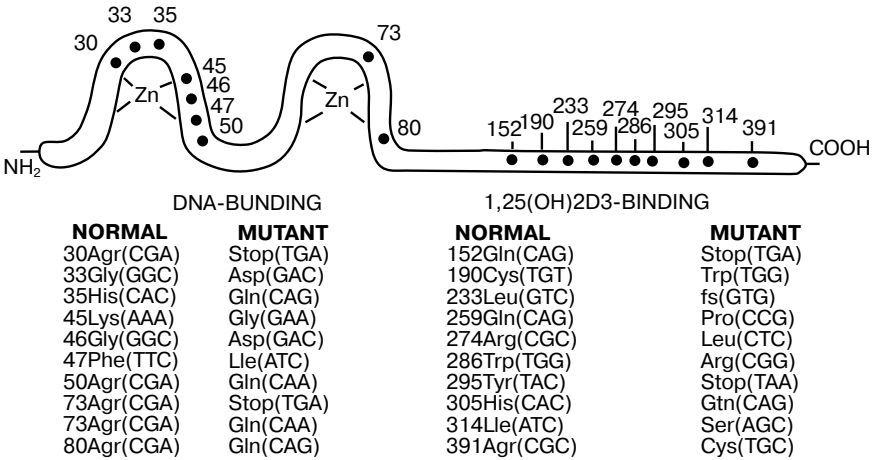


Рис. 15. Схематическое изображение мутаций в белке витамин D-связывающего рецептора (VDR)

признаки рахита или остеомаляции (рис.16) вследствие недостаточной абсорбции кальция в тонкой кишке и нарушения минерализации костной ткани и хрящей (Malloy et al., 1999). Больные жалуются на боли в костях, мышечную слабость и гипотонию. У некоторых из них отмечаются судороги вследствие гипокальциемии. У части больных наблюдается низкий рост, редкие волосы и гипоплазия зубов.

Для II типа витамин D-зависимого рахита, в отличие от I типа и других форм рахита, характерна эктодермальная аномалия. Более чем у половины больных в течение первого года жизни развивается тотальная алопеция, включая брови, а в некоторых случаях и ресницы, а также прогрессирующее уменьшение количества зубов (олигодентия) (рис.17). По мнению некоторых авторов, облысение является маркером более тяжелого течения болезни и лечение больных с алопецией высокими дозами витамина D или его активных метаболитов, как правило, недостаточно эффективно.

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

Из лабораторных показателей наиболее характерны гипофосфатемия, гипокальциемия и аминоацидурия, а также высокая активность щелочной фосфатазы (табл.5). В сыворотке крови больных выявляется нормальный уровень 25-гидроксивитамина D_3 ($25(OH)D_3$) и высокий уровень 1,25-дигидроксивитамина D_3 ($1,25(OH)_2D_3$), как правило, выше 180 пг/мл. Обращает внимание, что уровень 1,25-дигидроксивитамина D_3 может в 100 раз и более превышать норму (Malloy et al., 1999).

При рентгенологическом исследовании выявляется образование трабекул (выступов) на длинных костях, изменения позвоночника, увеличение плотности костей черепа, эрозии ключицы, лонного сочленения и крестцово-подвздошного сустава (как проявление вторичного гиперпаратирозидизма).

Лечение. Обычно при витамин D-зависимом рахите II типа назначают препараты витамина D_3 в более высокой дозе, чем при лечении больных с I типом. Однако при выборе дозы витамина D_3 больным витамин D-зависимым рахитом II типа учитывают наличие алопеции (Malloy et al., 1999). В частности, при отсутствии алопеции обычно назначают витамин D в дозе 5000-40000 МЕ/сут или 25-гидроксивитамин D_3 ($25(OH)D_3$) в дозе 20-200 мкг/сут или кальцитриол ($1,25(OH)_2D_3$) в дозе 17-20 мкг/сут (Malloy et al., 1999). По данным Chesney (2004), рахит иногда может регрессировать при введении 15-30 мкг/сут кальцитриола ($1,25(OH)_2D_3$), но облысение при этом необратимо.

Что касается больных витамин D-зависимым рахитом II типа с алопецией, то они более резистентны к терапии витамином D и его метаболитами, что требует приема более высоких доз препаратов (Malloy et al., 1999).



Рис. 16. Больные витамин D-зависимым рахитом II типа (J.F. Rosen et al., 1979)



Рис. 17. Тотальная алопеция и олигодентия у ребенка с витамин D-зависимым рахитом II типа

Детям с витамин D-зависимым рахитом II типа обязательно назначают препараты кальция. В.М. Студеникин и А.С. Николаев (2006) рекомендуют препараты кальция (глюконат, лактат, хлорид или карбонат) в дозе до 2 г в сутки. Однако приведенные Malloy et al. (1999) в обзоре литературы рекомендации указывают на необходимость применения более высоких доз препаратов кальция (3-4 г по элементарному кальцию per

os) в течение 4-9 мес. При этом у части больных хороший терапевтический эффект получен при внутривенном введении препаратов кальция (Malloy et al., 1999).

ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ (ВИТАМИН D-РЕЗИСТЕНТНЫЙ) РАХИТ

Отдельной клинико-патогенетической формой заболевания является гипофосфатемический рахит, течение которого сопровождается клиническими признаками рахита, трудно поддающимися лечению обычными дозами витамина D, и выраженной гипофосфатемией. Поэтому часто его называют витамин D-резистентным рахитом. Однако необходимо отметить, что эта форма неоднородна и гипофосфатемический рахит представляет группу патофизиологически различных заболеваний. За последние годы достигнуты значительные успехи в понимании генетических и биохимических основ этих в общем редких заболеваний.

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

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

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

В качестве синонимов этого состояния нередко используют такие термины, как гипофосфатемический рахит, витамин D-рефрактерный рахит, фосфат-диабет, гипофосфатемия, сцепленная с X-хромосомой и др.

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

этому в настоящее время нередко используется термин «гипофосфатемический рахит».

В группу гипофосфатемического рахита включают гипофосфатемический рахит, сцепленный с X-хромосомой, ауто-сомно-доминантный гипофосфатемический рахит, наследственный гипофосфатемический рахит, сочетающийся с гиперкальциурией, рецессивную гипофосфатемию, сцепленную с X-хромосомой, и гипофосфатемический рахит, связанный с опухолью (онкогенный рахит).

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

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

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

Ранее полагали, что всасывание фосфатов в клетках проксимальных канальцев почек осуществляется при участии механизма вторично-активного транспорта (Ю.В. Наточин,

1982). Переносчик связывается с натрием и фосфатом, пересекает вместе с ними мембрану щеточной каемки и освобождает оба иона в цитоплазму (рис.18). Затем натрий удаляется из клетки насосом, а фосфат – при участии переносчика.

Почечная абсорбция фосфата происходит с помощью натрий-фосфат-со-транспортера (Na/Pi-сопереносчика) в мембранах щеточной каемки проксимальных канальцев. В настоящее время идентифицировано два подтипа (I и IIa типы) этого транспортера и клонированы кодирующие их гены (Npt1 – Na-фосфатный-сопереносчик I типа и Npt2 – Na-фосфатный-сопереносчик IIa типа) (Murer et al., 2000).

Установлено, что поступление фосфата в клетку проксимального канальца осуществляется посредством Na/Pi-сопереносчиков I и IIa типов (рис.18), в значительной степени совпадающих по строению, основная функция по реабсорбции фосфата принадлежит Na/Pi IIa типа (Murer et al., 2000). Последний состоит из 640 аминокислот, разделенных на восемь трансмембранных доменов, содержащих приблизительно по 100 аминокислотных остатков и NH₂- и С-терминальные цитоплазматические фрагменты.

Na/Pi-со-транспортер IIa типа способен переносить через апикальную мембрану канальцевых клеток как моно-, так и дивалентные фосфаты и при взаимодействии с H⁺ утрачивает в значительной степени аффинитет к натрию.

В физиологических условиях экспрессия мРНК Na/Pi-сопереносчика наблюдается в щеточной каемке по всей длине проксимального канальца, но в большей степени в сегменте S₁.

ПТГ и потребление фосфата – основные регуляторы активности Na/Pi-сопереносчика IIa типа. Быстрое нарушение активности Na/Pi-сопереносчика в ответ на изменение потребления фосфата предполагает существование внутриклеточных структур, быстро транслоцирующихся на мембрану при дефиците фосфата. ПТГ ингибирует активность сопереносчика, уменьшая число его молекул на апикальной мембране за счет их перехода в суб-апикальное пространство, в котором они подвергаются фосфорилированию с участием протеинкиназы А или С.

Следует отметить, что, хотя кишечная абсорбция фосфата регулируется 1,25-(ОН)-витамином D₃, этой регуляции принадлежит второстепенная роль, так как независимо от потребностей кишечная абсорбция фосфата увеличивается пропорционально введенному в организм количе-

ству фосфата. Поэтому регуляции почечной элиминации фосфата принадлежит главная роль.

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

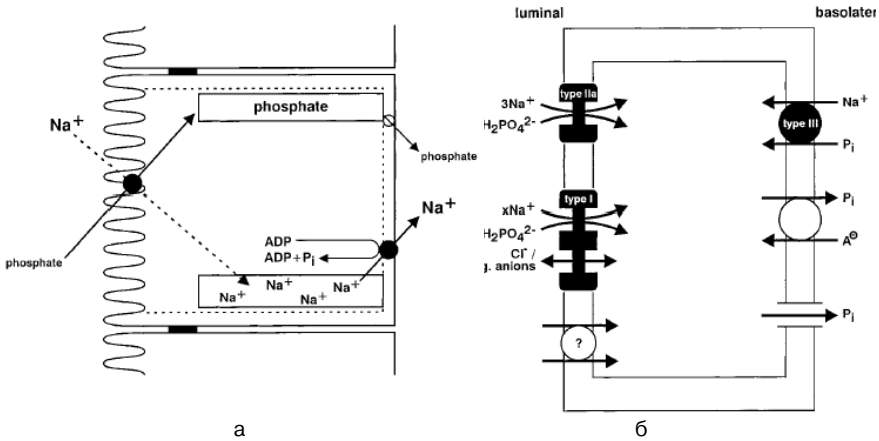


Рис. 18. Схема реабсорбции фосфатов P_i в проксимальных канальцах почек: а – концепция вторично-активного транспорта фосфатов; б – Na/P_i -сопереносчики I, IIa и III типов в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек (H. Murer et al., 2000)

Реабсорбция фосфата имеет насыщаемый характер, пока не исчерпывается мощность транспортной системы, но уменьшается при повышении его уровня в сыворотке крови. Первое соответствует максимальной реабсорбции фосфата (TmP). Излишек профильтрованного фосфата, превышающий эту величину, экскретируется с мочой, а при значении ниже порогового выведение фосфата снижается. Отношение $TmP/KФ$ используется в качестве показателя активности тубулярной реабсорбции фосфата.

В настоящее время установлено, что развитие гипофосфатемического рахита, сцепленного с X-хромосомой, обусловлено нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек и превращения 25-гидрохолекальциферола ($25(OH)D$) в 1,25-дигидрохолекальциферол – $1,25(OH)_2D_3$. Это связывают с генетическим дефектом Na/P_i -сопереносчика и/или появлением в циркуляции футора, угнетающего

его активность (Jan de Beur, Levine, 2002; Tenenhouse, Murer, 2003).

При этом удалось обнаружить дефектный ген PHEX, локализованный в X-хромосоме Xp22.1, состоящий из 22 экзонов и кодирующий 6.6 kb мРНК, который обуславливает развитие гипофосфатемического рахита, сцепленного с X-хромосомой (Econs et al., 1998). В настоящее время идентифицировано 166 мутаций гена PHEX, составляющих основу заболевания (Tenenhouse, Murer, 2003).

Аббревиатура PHEX образована от первых букв **P**hosphate regulating gene with homology to **E**ndopeptidases activity on the **X** chromosome. Экспрессия PHEX выражена на остеобластах, одонтоблестах, в яичниках, легких, паращитовидных железах, мозге и мышцах, тогда как отсутствует в почках (Jan de Beur, Levine, 2002).

Ген PHEX кодирует синтез белка, состоящего из 749 аминокислот, который является членом M13 семейства мембраносвязанных металлопротеаз. По аналогии с другими членами этого семейства типа нейтральной эндопептидазы 24.11, способной инактивировать гормоны и эндотелинпревращающий фермент, способствующий превращению гормонов к зрелой форме, PHEX, вероятно, обладая протеолитической активностью, разрушает пептидные гормоны и таким образом активирует или инактивирует его субстрат (Jan de Beur, Levine, 2002).

К сожалению, каким образом нарушение функции гена PHEX приводит к избыточной потере почками фосфатов, нарушению минерализации костей и снижению синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в настоящее время точно неизвестно. Однако в нескольких наблюдениях рассматриваются результаты исследований, позволяющих понять функцию гена PHEX. В частности, было показано, что уровни белка Npt2 и мРНК снижены до 57% нормального значения у *hyp* мышей, которые, как известно, дефектны по реабсорбции фосфатов почками и имеют гипофосфатемию и фосфатурию (Tenenhouse et al., 1995). По мнению авторов, это позволяет предположить связь между потерей Phex и транскрипционной регуляцией активности Npt2, что объясняет регулируемую роль Phex в транспорте фосфатов в почках.

По мнению Tenenhouse и Murer (2003), ген PHEX и продукт его синтеза вовлечены в инактивацию фосфатурического гормона или активацию реабсорбции фосфатов (Pi) в каналь-

цах почек, а поэтому потеря функции гена PHEX связана или с избытком фосфатурического гормона или с нарушением реабсорбции P_i с помощью Na/P_i -со-транспортера Па типа.

Таким образом, проведенные исследования дают возможность утверждать наличие у больных гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой, дефекта гена PHEX, что приводит к изменению активности цинк металлотеппидазы и дефекту мембранного гликопротеина в клетках проксимальных извитых канальцев почек. Это обуславливает снижение Na -зависимого транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек и приводит к интенсивной экскреции фосфатов с мочой (рис.19).

Следует также отметить, что у больных гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой, в проксимальных канальцах почек нарушено превращение $25(OH)D_3$ в $1,25(OH)_2D_3$. О последнем свидетельствует низкий или нормальный уровень $1,25(OH)_2D_3$ в сыворотке крови, несмотря на

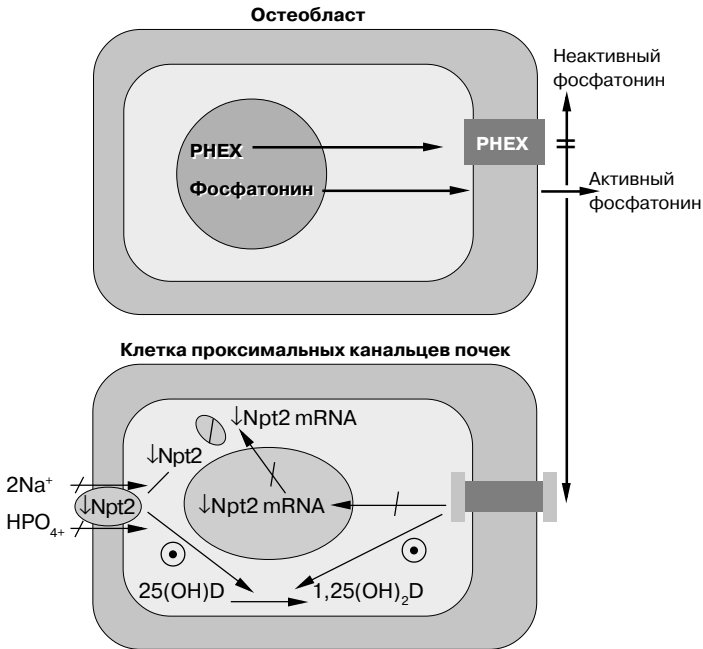


Рис. 19. Гипотетическая патогенетическая основа развития гипофосфатемического рахита, сцепленного с X-хромосомой (М.К. Drezner, 2000)

гипофосфатемию, и что дальнейшее снижение уровня фосфора в ней не приводит к усилению синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у лиц с наследственной гипофосфатемией в отличие от здоровых.

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

Обращает внимание, что клинические признаки кальций-дефицитного рахита (рахитические «четки», гarrisонова борозда и др.) у больных гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой, выявляются редко, очень редко – мышечная слабость и боль.

При рентгенологическом исследовании наблюдается расширение и разрушение метафизов костей, грубая структура трабекулярной кости (Cheema et al., 2003).

Бокаловидное изменение метафизов происходит в проксимальной и дистальной части большеберцовой кости, дистальной части малоберцовой (рис.20), лучевой и локтевой костях.

При лабораторном исследовании у больных гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой, отмечается нормальный уровень кальция в сыворотке крови (2,24-2,34 ммоль/л), сниженный уровень фосфора в сыворотке крови (0,48-0,96 ммоль/л), повышение активности щелочной фосфатазы и нор-



Рис.20. Рентгенограмма костей таза и нижних конечностей ребенка с гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой

Таблица 15

Показатели метаболизма кальция, фосфора и витамина D при гипофосфатемическом рахите

	Метаболизм кальция			Метаболизм фосфора				Метаболизм витамина D	
	Са сыворотки крови	Са мочи	ПТГ сыворотки крови	Абсорбция кальция в ПК	Р сыворотки крови	ТмР / GFR	Абсорбция фосфора в ПК	25(ОН)D сыворотки крови	1,25(ОН) ₂ D ₃ сыворотки крови
XLH	N	↓	N	↓	↓	↓	↓	N	(↓)
HHRH	N	↑	N, ↓	↑	↓	↓	↑	N	(↑)
ADHR	N	↓	N	↓	↓	↓	↓	N	(↓)
XLRH	N	↑	N, ↓	↑	↓	↓	↑	N	↑
TIO	N	↓	N	↓	↓	↓	↓	N	↓

Примечание. XLH – гипофосфатемия, сцепленная с X-хромосомой; HHRH – наследственный гипофосфатемический рахит, сочетающийся с гиперкальциурией; ADHR – аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит; XLRH – рецессивная гипофосфатемия, сцепленная с X-хромосомой; TIO – гипофосфатемический рахит, связанный с опухолью. N – норма; ↓ – снижение; ↑ – повышение; (↓) – снижение, взаимосвязанное с концентрацией фосфора в сыворотке крови. ПК – проксимальные каналцы

мальный уровень ПТГ. При этом наблюдается повышенная экскреция фосфата с мочой, нормальный уровень $25(\text{OH})\text{D}$ и сниженный уровень сывороточного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (табл.15). Считают, что гипофосфатемия при нормальном уровне кальцитриола в сыворотке крови указывает на нарушение 1α -гидроксилазной активности.

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

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

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

Введение аналога витамина D необходимо для полного восстановления структуры кости и предупреждения вторичного гиперпаратиреозидизма. При этой форме заболевания классически витамин D_2 назначали в дозе 2000 МЕ/(кг/сут), т.е. 50000-200000 МЕ/сут (1,25-10 мг), но возникал гипервитаминоз D с нефрокальцинозом, гиперкальциемией и повреждением почек (Chesney, 2004). Поэтому в последнее время стали вводить дигидротахистерол в дозе 0,02 мг/(кг/сут) или $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол, рокальтрол) в дозе 50-65 нг/(кг/сут) (Chesney, 2004).

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

Результаты лечения гипофосфатемического рахита, сцепленного с X-хромосомой, с помощью кальцитриола (в дозе 9-54 нг/кг/сут) и фосфатов (в дозе 30-180 мг/кг/сут) свидетель-

ствуют, что эффективность зависит от времени начала терапии (Makitie et al., 2003). Лечение, начатое в раннем возрасте (0,2-0,6 лет), более эффективно, чем лечение, начатое в возрасте 1,3-8 лет. Однако даже рано начатое лечение не нормализует развитие костного скелета (Makitie et al., 2003).

При данном варианте гипофосфатемического рахита показано введение тиазидовых диуретиков, которые усиливают реабсорбцию кальция и способствует его накоплению в костях. Для этого используют гидрохлортиазид (гипотиазид) per os в следующих дозировках: <6 мес – по 3 мг/кг/сут; 6 мес – 2 года – 1-2 мг/кг/сут, но не более 38 мг/сут; >2 лет – 1-2 мг/кг/сут, но не более 100 мг/сут. С этой же целью применяют амилорид (по 0,2 мг/кг, но не более 5 мг/сут).

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

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

Недавно Haffner и соавт. (2004) сообщили о результатах лечения 3 детей препубертатного возраста (9,4-12,9 лет) с гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой, с помощью кальцитриола, фосфата и rhGH. При этом per os назначали кальцитриол в дозе 1-1,5 мкг/сут и фосфаты – в дозе 0,8-2,1 г/сут, а rhGH – подкожно в дозе 0,33 мг/кг в неделю. Анализ полученных результатов показал, что применение rhGH приводит к увеличению роста всех наблюдавшихся детей в среднем на 6,2 см (в пределах 5,3-9,8 см). При этом продольный рост туловища детей стимулировался больше, чем увеличение длины ног. Применение rhGH в течение 6 мес повышает максимальную реабсорбцию фосфатов в канальцах почек относительно величины гломерулярной фильтрации с 0,53 ммоль/л до 0,67 ммоль/л, а также увеличива-

ет концентрацию фосфатов в сыворотке крови с 0,7 ммоль/л до 0,9 ммоль/л (Haffner et al., 2004). Полученные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований.

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

Этиология и патогенез. До настоящего времени генетический дефект, лежащий в основе наследственного гипофосфатемического рахита, сочетающегося с гиперкальциурией, остается неизвестным. Однако учитывая, что реабсорбция фосфатов в почках происходит преимущественно с помощью Na-фосфатного сопереносчика Па типа (Npt2), локализованного в мембранах щеточной каемки проксимальных канальцев, то полагают, что именно мутации гена NPT2 ответственны за развитие патологии. У больных были идентифицированы мутации в экзоне 7 и замена нуклеотида в интроне 4 в гене NPT2 (Jones et al., 2001), что, как считают, может приводить к биохимическому фенотипу, характерному для гипофосфатемического рахита, сочетающегося с гиперкальциурией (гипофосфатемия, увеличение уровня кальцитриола, гиперкальциурия).

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

В отличие от других болезней, при которых наблюдается снижение реабсорбции фосфатов в канальцах почек, у больных с наследственным гипофосфатемическим рахитом, сочетающимся с гиперкальциурией значительно повышен уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови. В результате повышения в сыворотке крови уровня кальцитриола увеличивается поглощение кальция из пищеварительного канала, что, в свою очередь, увеличивает нагрузку на почки и угнетает актив-

ность ПТГ. Все это приводит к гиперкальциурии, которая наблюдается у больных (табл.15).

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

Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит. Довольно редкий генетически детерминированный вариант витамин D-резистентного рахита, течение которого характеризуется гипофосфатемией и аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. Аутосомно-доминантный тип наследования гипофосфатемического рахита был впервые описан Prader et al. в 1961 г.

Этиология и патогенез. Согласно современным представлениям, в основе заболевания лежит мутация гена, местоположение которого идентифицировано на хромосоме 12p13 на 18 сМ интервале между маркерами D12S100 и D12S397 (Econs et al., 1997). Указанный ген ответственный за синтез фактора роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor-23; FGF23).

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

Что касается FGF23, то это белок, имеющий молекулярную

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

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

Кроме того, недавно Yamashita et al. (2002) показали, что FGF23 довольно быстро (в течение 1 ч) ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах почек путем митогенной активации киназного каскада (MAPK – mitogen-activated protein kinase pathway), в частности активируя сигнальный ERK (extracellular signal-regulated protein kinase pathway) и p38, которые играют чрезвычайно важную роль в процессе стресса, воспаления, апоптоза и дифференцировки клеток.

Полагают, что FGF23 связывается и активирует поверхностные рецепторы – рецепторные тирозин-специфические протеинкиназы, которые относятся к каталитическим белкам-рецепторам, однократно пронизывающим мембрану. Каталитический домен находится с внутренней стороны плазматической мембраны (Yamashita et al., 2002). При связывании лиганда они активируются и переносят фосфатную группу от АТФ на гидроксильную группу тирозинового остатка в определенных белках.

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

Следовательно, развитие аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита обусловлено точечной мутацией в FGF23 (ADHR Consortium, 2000), в частности в аргинине

176 или в аргинине 179. Эти аргинины составляют RXXR участок расщепления и мутации в любом из этих аргининов защищают белок от дегградации (протеолиза), потенциально увеличивая концентрацию FGF23 в циркуляции до критического уровня, что приводит к повышенной потере фосфатов почками (Jan de Beur, Levine, 2002; Imel, Econs, 2005).

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

Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит характеризуется гипофосфатемией, фосфатурией, нормальным содержанием кальция в сыворотке крови и моче, нормальным уровнем 25(OH)D и низкой концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови, а также нормальным содержанием ПТГ (табл.15).

Лечение. Принципы и подходы к лечению больных аутосомно-доминантным гипофосфатемическим рахитом сходны с таковыми при гипофосфатемическом рахите, сцепленным с X-хромосомой. Обычно лечение включает назначение per os комбинации фосфатов и витамина D. Учитывая понимание механизма действия FGF23, в дальнейшем будут разрабатываться новые терапевтические подходы.

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

Этиология и патогенез. В основе развития заболевания лежит мутация гена, ответственного за синтез белка хлорпроводящего ионного канала-5 (CLCN5). Указанный ген располагается в X хромосоме (Xp11.22), имеет размер около 25 kb и состоит из 12 экзонов (Bolino et al., 1993). Ген экспрессирован на клетках проксимальных канальцев почек. Наиболее выражена его экспрессия ниже границы щеточной каемки.

Частота CLCN5 мутаций в общей популяции населения неизвестна. Мутации в этом гене выявляют во всем мире. В

Японии 70% детей с протеинурией низкомолекулярными белками несут мутацию этого гена (Lloyd et al., 1997).

Хлорпроводящий ионный канал-5 (CLCN5) представляет собой белок, состоящий из 746 аминокислотных остатков и имеющий 12 трансмембранных доменов, которые пронизывают мембрану и формируют поры (рис.21). Через эти поры, следуя концентрационному градиенту, избирательно проходят анионы (Jentsch, 2002). CLCN5 играет важную роль в возбудимости мембран клеток, трансэпителиальном транспорте и возможно в регуляции объема клеток (Lloyd et al., 1997).

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

У больных с рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой, выявляются различные типы мутаций гена CLCN5, в частности, миссенс мутации (замена нуклеотида в кодирующей части гена, ведущая к замене аминокислоты в соответствующем белковом продукте), нонсенс мутации (замена нуклеотида в кодирующей части гена, сопровождающаяся образованием стоп-кодона) и инсерции (вставка сегмента ДНК). В настоящее время у больных с рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой, выявлены (рис.21) 3 нонсенс мутации (W279X, R648X, R704X), 5 миссенс мутации (G57V, L200R, S244L, S520P, G506E) и 1 инсерция (.30H) (Lloyd et al., 1997).

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

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

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

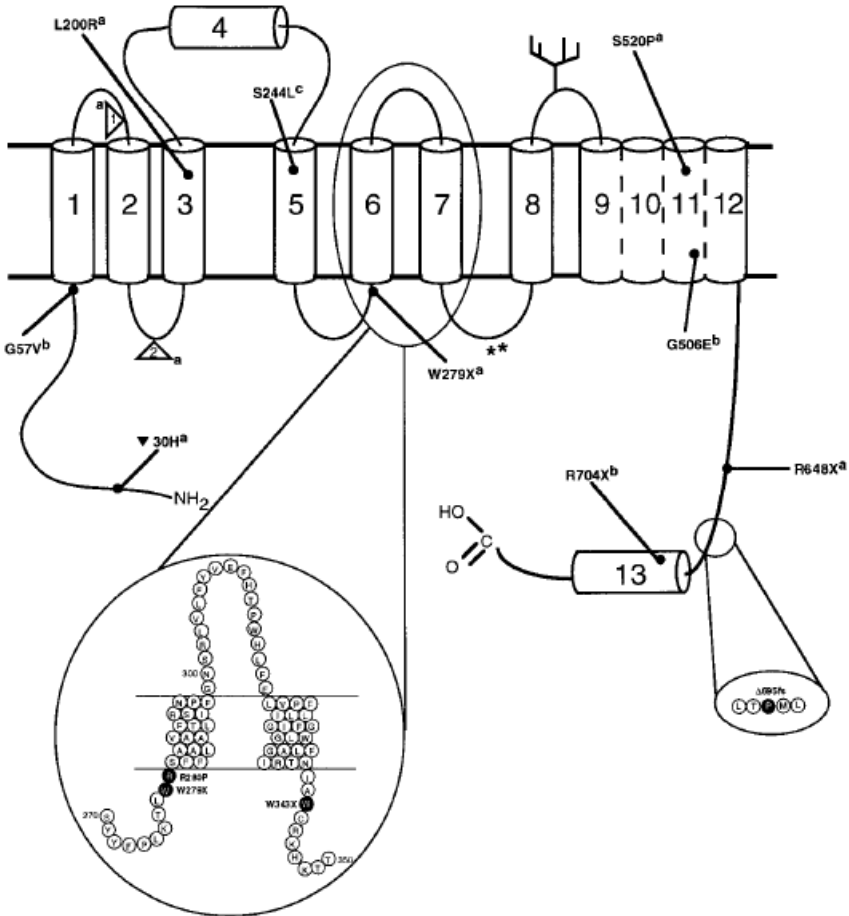


Рис.21. Схема хлорпроводящего ионного канала-5 (CLCN5)
(S.E. Lloyd et al., 1997)

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

Кроме того, потеря функции CLCN5 в проксимальных канальцах почек и снижение реабсорбции Cl^- могут, в свою оче-

редь, приводить к снижению реабсорбции Ca^{2+} и гиперкальциурии.

Однако указанный механизм не может объяснить происхождение протеинурии и нарушение выделения низкомолекулярных протеинов с мочой, которые наблюдаются у больных с рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой.

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

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

Клинические проявления. Заболевание характеризуется различным нарушением функции канальцев почек, которые приводят к формированию камней (нефролитиаз), гипофосфатемическому рахиту или остеомаляции, протеинурии до 3 г/сут, гиперкальциурии и нефрокальцинозу. Иногда может наблюдаться гематурия, глюкозурия, амиацидурия, нарушение концентрационной способности почек и умеренное снижение клиренса креатинина. По мере прогрессирования заболевания может формироваться хроническая почечная недостаточность, как правило, у взрослых.

Для больных с рецессивной гипофосфатемией, сцепленной с X-хромосомой, типично снижение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, но, в отличие от больных с гипофосфатемическим рахитом, сцепленным с X-хромосомой, выявляется гиперкальциурия и повышение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови (табл.15).

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

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

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

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

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

Еще одним фактором, претендующим на роль фосфатонина при онкогенном рахите, является секретируемый frizzled-свя-

занный протеин-4 (secreted frizzled-related protein 4 – sFRP-4), экспрессия которого обнаружена на опухолях и в сыворотке крови (Berndt et al., 2003). Проведенные недавно Berndt et al. (2003) исследования позволили установить, что в культуре эпителиальных клеток почек sFRP-4 специфически ингибирует натрий-зависимый транспорт фосфатов, а его введение здоровым крысам спустя 2 часа в 2,5 раза увеличивает фракционное выделение неорганического фосфата почками. При этом уровень цАМФ в моче и выделение кальция были неизменны. При этом оказалось, что sFRP-4 ингибирует реабсорбцию неорганического фосфата почками с помощью механизмов, которые не зависят от влияния на активность ПТГ (Berndt et al., 2003).

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

Введение sFRP-4, как было установлено в эксперименте, противодействует активации сигнального пути Wnt, что проявляется уменьшением β -катенина в почках и увеличением концентрации фосфорилированного β -катенина. Вероятно, связывание сигнальных молекул Wnt с frizzled-рецепторами стабилизирует внутриклеточный β -катенин, предупреждая деградацию и снижая фосфорилирование β -катенина (рис.22). Повышение фосфорилирования β -катенина подтверждает, что sFRP-4 является антагонистом данного пути метаболизма (Berndt et al., 2003).

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

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

В нормальных условиях MEPE экспрессирован в костном мозге, головном мозге и костях (Jain et al., 2004). Кроме

того, МЕРЕ в большом количестве экспрессирован на остеобластах и остеоцитах. Причем его экспрессия во времени скоординирована с PHEX (Bresler et al., 2004). Как было установлено, МЕРЕ оказывает фосфатурический эффект и ингибирует минерализацию (Bresler et al., 2004; Rowe, 2004). Однако экспрессия МЕРЕ угнетается $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, но при введении рекомбинатного МЕРЕ уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови возрастает (Bresler et al., 2004).

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

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

Таким образом, при онкогенном рахите опухоль усиленно экспрессирует и секретирует целый ряд факторов (FGF23, sFRP-4, МЕРЕ), которые обладают фосфатурической активностью и обуславливают гипофосфатемию, а также ингибируют минерализацию костного скелета (рис.22).

Прежде всего, следует отметить, что при онкогенном рахите нарушение минерализации костей может быть связано с аутокринными эффектами FGF23, который участвует в регуляции минерализации скелета, действуя через экспрессию гена PheX и/или через метаболизм белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), вовлеченных в процессы минерализации (рис.22). В настоящее время косвенное подтверждение участия обоих механизмов, поскольку FGF рецепторы присутствуют на остеобластах и хондроцитах, которые могут быть целью для действия FGF23 (Quarles, 2003b).

Что касается sFRP-4, то он является внеклеточным антагонистом для передачи сигналов Wnt. Wnt может взаимодействовать с комплексом рецепторов, состоящих из рецепторов frizzled-семейства и LDL рецепторов, связанных с протеинами (LRPs), которые включают LRP-5 и LRP-6. Связывание и секвестрация сигнальных молекул Wnt с sFRPs предотвращает Wnt-зависимую активацию комплекса рецеп-

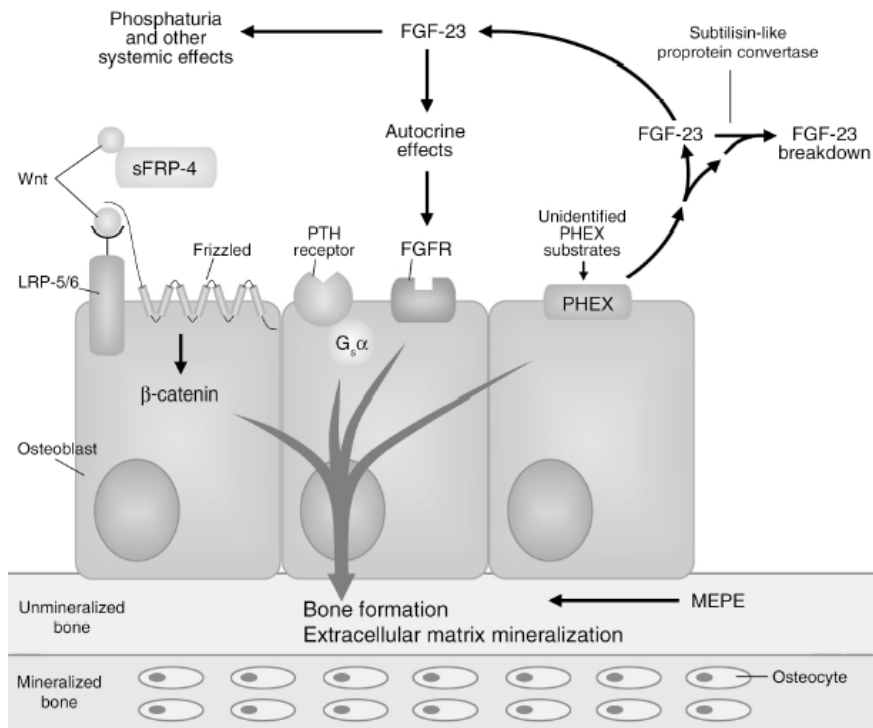


Рис.22. Основные механизмы нарушения минерализации кости при онкогенном рахите (Quarles, 2003b)

Примечание. LRP – receptor-related proteins; Wnt – семейство сигнальных молекул; Frizzled – рецепторы семейства сигнальных молекул Wnt; PTH receptor – рецептор ПТГ; FGF-23 – фактор роста фибробластов-23; FGFR – рецептор фактора роста фибробластов; sFRP-4 – секретируемый frizzled-связанный протеин-4 (secreted frizzled-related protein 4); MEPE - фосфогликопротеин экстрацеллюлярного матрикса; G_sα – α субъединица G белка

торов frizzled/LRP. Данный механизм является чрезвычайно важным для запуска Wnt сигнального каскада, который участвует в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза (Quarles, 2003b).

Кроме того, известно, что Wnt сигнальная система вовлечена во множество процессов, регулирующих процессы костеобразования, а frizzled-белки являются рецепторами для Wnt-лигандов. Поэтому полагают, что сигнальный путь Wnt/β-катенин имеет важное значение для минерализации костей (Quarles, 2003b).

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

Особо следует подчеркнуть, что одним из важных элементов минерализации экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) кости имеет кадхерин-катениновая система (E-кадхерин, α -катенин, β -катенин), которая обеспечивает связывание остеоцитов между собой. Белок E-кадхерин состоит из трех частей. Одна часть находится вне клетки, следующая расположена в мембране, и третья – внутри клетки. Наружные внеклеточные части молекул E-кадхерина, принадлежащим соседним клеткам, взаимодействуют между собой при участии ионов кальция и образуют скрепки между клетками. Внутренняя часть E-кадхерина связывается с одним из концов внутриклеточного β -катенина, а другой конец последнего – с молекулой α -катенина. Наконец, α -катенин взаимодействует с цитоскелктом клетки. Образуется жесткая структура, фактически связывающая между собой скелетные образования всех клеток эпителия в единую систему.

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

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

Следует отметить, что G белок остается в активном состоянии только в течение короткого периода времени (секунды или меньше), после чего он дефосфорилируется его собственной GTP-азой. Этот гидролиз представляет механизм отрицательной обратной связи, который обеспечивает кратковременность нахождения G белка в активном состоянии.

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

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

Течение онкогенного рахита сопровождается гипофосфатемией, гиперфосфатурией, глицинемией и глицинурией. При этом уровень 25(OH)D в сыворотке крови не изменяется, а $1,25(OH)_2D_3$ снижается, но быстро нормализуется после удаления опухоли (табл.15). Концентрация кальция и ПТГ в сыворотке крови обычно в норме (Berndt et al., 2003). Считают, что новым клиническим и лабораторным маркером онкогенного рахита является обнаружение FGF23 (Nelson et al., 2003).

После операции исчезают боль и миопатия, которые при отсутствии лечения могут приковать ребенка к постели. Кроме того, после оперативного лечения восстанавливается уровень фосфора и $1,25(OH)_2D_3$ в сыворотке крови, а также повышается реабсорбция фосфатов в канальцах почек (Carpenter et al., 2005). Детям с приобретенным или поздно развившимся гипофосфатемическим рахитом обязательно проведение рен-

тенографического исследования и/или сканирования костей с целью выявления опухоли.

Лечение. Необходимо оперативное лечение опухоли. При невозможности ее удаления или метастазировании показано консервативное лечение, которое включает назначение рего ос кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) в дозе 1,5-3 мкг/сут и введение фосфатов в дозе 2-4 г/сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени проблема рахита в детском возрасте остается одной из наиболее актуальных, поскольку наблюдается его широкая распространенность и значительно выраженные клинические последствия. Рахит может быть как самостоятельной нозологией, так и синдромом, наблюдаемым при многих заболеваниях. Наиболее обоснованным определением рахита как отдельной нозологии, по нашему мнению, является следующее.

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

В настоящее время различают три основные клинико-патогенетические формы рахита (табл.16): витамин D-дефицитный рахит, витамин D-зависимый (псевдодефицитный) рахит и гипофосфатемический рахит (витамин D-резистентный рахит).

Из указанных форм рахита наиболее часто встречается витамин D-дефицитный рахит, который является результатом несоответствия между потребностями интенсивно растущего организма ребенка и поступлением витамина D и других нутриентов (кальций и др.) с пищей или недостаточным его образованием в организме ребенка. Следовательно, витамин D-дефицитный рахит – заболевание интенсивно растущего детского организма, обусловленное нарушением регуляции фосфорно-кальциевого обмена и минерализации костной ткани в результате дефицита витамина D.

Другие клинико-патогенетические варианты рахита встречаются реже, поскольку являются следствием генетически детерминированного нарушения метаболизма витамина D. В частности, витамин D-зависимый рахит характеризуется генетически детерминированным нарушением метаболизма вита-

мина D и/или активности его рецепторов, что приводит к изменению фосфорно-кальциевого обмена и костной системы.

Таблица 16

Клинико-патогенетические формы рахита в детском возрасте

Витамин D-дефицитный рахит	Витамин D-зависимый рахит	Гипофосфатемический рахит
Период болезни: начальный, разгара, репарации, остаточных явлений	Витамин D-зависимый рахит I типа	Гипофосфатемический рахит, сцепленный с X-хромосомой
Степень тяжести: I - легкая, II – средне-тяжелая, III-тяжелая	Витамин D-зависимый рахит II типа	Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит
Характер течения: острое, подострое, рецидивирующее		Наследственный гипофосфатемический рахит, сочетающийся с гиперкальциурией
		Рецессивная гипофосфатемия, сцепленная с X-хромосомой
		Гипофосфатемический рахит, связанный с опухолью (онкогенный рахит)

Отдельной клинико-патогенетической формой заболевания является гипофосфатемический рахит, течение которого сопровождается клиническими признаками рахита и выраженной гипофосфатемией. Обратное развитие этой формы рахита трудно поддается лечению обычными дозами витамина D, поэтому очень часто его называют витамин D-резистентным рахитом. Однако необходимо отметить, что эта форма неоднородна и гипофосфатемический рахит представляют группу патофизиологически различных заболеваний (табл.16). В настоящее время в группу гипофосфатемического рахита включают гипофосфатемический рахит, сцепленный с X-хромосомой, аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит, наследственный гипофосфатемический рахит, сочетающийся с гиперкальциурией, рецессивную гипофосфатемию, сцепленную с X-хромосомой, и гипофосфатемический рахит, связанный с опухолью (онкогенный рахит)

Таким образом, рахит представлен довольно гетерогенной группой заболеваний, развитие которых обусловлено разными этиологическими факторами и патогенетическими механизмами, что необходимо учитывать при назначении лечения и проведении профилактических мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Апуховская Л.И., Омельченко Л.И., Калашников А.В. Витамин D₃: физиологическая роль и медицинское применение. Журнал практического врача. 1997; 3: 35-37.
2. Апуховская Л.И., Стефанов М.В., Омельченко Л.И., Антипкин Ю.Г. Современные представления о механизме биологического действия D₃ в организме. Журн. АМН Украины. 1996; 1: 15-32.
3. Баженова Л. К., Капранова Е. И., Баянзина Г. Н., Эрдес С.И. Детские болезни (справочник)/ Под ред. Н.А. Геппе. – М., 1997. – С. 49-55.
4. Богомаз Т. А. // Учебник «Детские болезни» / Под ред. П. Н. Гудзенко. – Киев, 1984. – 93-109.
5. Бэрнес Л.А. Рахит, обусловленный дефицитом витамина D//В кн.: Педиатрия/Под ред. Р.Е. Бермана и В.К. Вогана: Пер. с англ. – Кн.1. – М., 1991. –С. 426-438.
6. Демин В.Ф. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста// Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста. – М., 2001. – Т.1. –С. 39-53.
7. Демин В.Ф. К вопросу о рахите (по поводу статьи Е.В. Неудахина и А.В. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе»). Педиатрия 2004; 4: 104-107.
8. Капранова Е.И. К вопросу о рахите. Рос. педиатрич. журн. 2003; 6: 39-42.
9. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Профилактика и лечение рахита у детей (лекция для врачей). – М., 1998. – 28 с.
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н. К дискуссии на тему: «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе». Педиатрия 2004; 4: 108-110.
11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебуркин А.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей: Проблемы и решения (Руководство для врачей). – М., 2005. – 70 с.
12. Курпотен К. Необходима профилактика – витамин D. Педиатрия. 1996; 6: 104-107.
13. Ласфарг Ж. Витамин D необходим. Педиатрия. 1996; 6: 102-104.
14. Лот К. Основы физиологии почек. - М.: Научный мир, 2005. -292 с.
15. Лукьянова Е.М., Спиричев В.В., Иванов С.М. и др. БМЭ. – 1984. – Изд. 3-е. – Т. 22. – С. 19-24.
16. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Омельченко Л.И. Клинико-патогенетические аспекты классификации рахита. Педиатрия. 1988; 1: 87-91.
17. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Омельченко Л.И. О современной классификации рахита у детей (в ответ на дискуссию). Педиатрия. 1991; 7: 103-105.
18. Лукьянова Е. М., Антипкин Ю. Г., Омельченко Л. И. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей. Doctop. 2002; 3: 9-15.
19. Майданник В.Г. Рахит. В кн.: Педиатрия: Учебник. 2-е изд. Харьков: Фолио; 2002: 6–25.
20. Майданник В.Г. Коментар до протоколу лікування та профілактики вітамін D-дефіцитного рахіту у дітей. Педіатр., акуш. та гінекол. 2005; 4:61-63.
21. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Архипова Н.Н. Диагностика, профилактика и лечение рахита у детей (Методические рекомендации для врачей-педиатров). –Казань, 1997. – 13 с.
22. Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии. Л: Медгиз, 1960: 202 с.
23. Наточин Ю.В. Основы физиологии почек. -Л.: Медицина, 1982. -208 с.

24. Неудахин Е.В., Агейкин А.В. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе. *Педиатрия* 2004; 4: 95-102.
25. Новиков П.В., Кази-Ахметов Е.А., Сафонов А.В. Новая (водорастворимая) форма витамина D для лечения детей с витамин D-дефицитным и наследственным витамин D-резистентным рахитом. *Рос.вестник перинатологии и педиатрии* 1997; 6: 56-59.
26. Новиков П.В. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей: профилактика, превентивная терапия (лекции для врачей). – М., 1998. – 60 с.
27. Самсыгина Г.А. По поводу статьи Е.В. Неудахина и А.В. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе». *Педиатрия* 2004; 4: 107-108.
28. Спиричев В.Б. О витаминной обеспеченности населения СССР и о мерах по ее улучшению. *Здоровье и болезнь*. 1990: 198–199.
29. Студеникин В.М., Николаев А.С. Витамин D-зависимый рахит и витамин D-резистентный рахит у детей. *Вопр. практической педиатрии*. 2006; 1(1): 66-68.
30. Филатов Н.Ф. Семіотика і діагностика дитячих болезней. М: Типографія Э. Лиснера і Ю. Романа, 1891: 349-353.
31. Хотовицкий С.Ф. Педіятрика.-СПб: Типографія Едуарда Праца, 1847.С.590.
32. Шабалов Н.П. Детские болезни (учебник). –Санкт-Петербург, 2000. – С. 149-167.
33. ADHR Consortium: Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in *FGF23*. *Nature Genet.* 2000; 26: 345-348.
34. Ala-Houhala M., Koskinen T., Parvainen M.T. et al. 25-hydroxyvitamin D and vitamin D in human milk: effects of supplementation and season//*Am. J. Clin. Nutr.* - 1988.-Vol.48.-P.1057-1060.
35. Allgrove J. Is nutritional rickets returning? *Arch. Dis. Child.* 2004;89:699-701.
36. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. The prophylactic requirement and the toxicity of vitamin D. *Pediatrics*. 1963; 31:512–525.
37. American Academy of Pediatrics. *Pediatric Nutrition Handbook*. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 1998.
38. Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M. et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85:3294–3298.
39. Banajeh S.M., al-Sunbali N.N., al-Sanahani S.H. Clinical characteristics and outcome of children aged under 5 years hospitalized with severe pneumonia in Yemen. *Ann Trop Paediatr*. 1997; 17(4):321-326.
40. Berndt T., Craig T.A., Bowe A.E. et al. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J. Clin. Invest.* 2003; 112(5):785–794.
41. Bezerra M.C., Carvalho J.F., Prokopowitsch A.S., Pereira R.M.R. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2005; 38(2):161-170.
42. Bland R., Walker E.A., Hughes S.V. et al. Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell line: Evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. *Endocrinology*. 1999; 140: 2027–2034.
43. Bolino A., Devoto M., Enia G. et al. Genetic mapping in the Xp11.2 region of a new form of X-linked hypophosphatemic rickets. *European Journal of Human Genetics*. 1993; 1(4): 269-279.
44. Bresler D., Bruder J., Mohnike K. et al. Serum MEPE-ASARM-peptides are elevated in X-linked rickets (HYP): implications for phosphaturia and rickets. *J Endocrinol.* 2004; 183: R1–R9.
45. Brooks M.H., Bell N.H., Love L. et al. Vitamin D dependent rickets type II resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D. *N.Engl. J. Med.* 1978; 293: 996-999.
46. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation in northern native communities/ *Paediatr. Child Health.* -2002. - Vol.7, N7. -P.459-463.
47. Cantorna M.T., Yan Zhu, Froicu M., Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(suppl):1717S–1720S.
48. Carpenter T.O. Oncogenic osteomalacia – A complex dance of factors. *N Engl J Med.* 2003; 348(17):1705-1708.
49. Carpenter T.O., Ellis B.K., Insogna K.L. et al. Fibroblast growth factor 7: An inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1012–1020.

50. Cheema J.I., Grissom L.E., Harcke H.T. Radiographic characteristics of lower-extremity bowing in children. *RadioGraphics* 2003; 23(4): 871–880.
51. Chesney R.W. Metabolic bone disease// *Nelson Textbook of Pediatrics/Ed.: R.E.Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson.* - Saunders, 2004. - 17th ed. - Vol.2. -P.2341-2348.
52. Cho H.Y., Lee B.H., Kang J.H. et al. Clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res.* 2005; 58: 329–333.
53. Cosgrove L, Dietrich A. Nutritional rickets in breast-fed infants. *J. Fam. Pract.* 1985;21(3): 205–209.
54. Dabezies E.J., Warren P.D. Fractures in very low birth weight infants with rickets. *Clin.Orthop.Relat.Res.* 1997; 335:233-239.
55. Dawodu A., Agarwal M., Hossain M. et al. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants//*J. Pediatr.* - 2003. -Vol. 142, N2. -P.169-173.
56. DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(suppl):1689S–1696S.
57. Dunn P.M. Francis Glisson (1597–1677) and the “discovery” of rickets. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1998; 78(2):154-155.
58. Dunn P.M. Professor Armand Trousseau (1801–67) and the treatment of rickets. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1999; 80(2):155-157.
59. Econs M.J., McEnery P.T., Lennon F., Speer M.C. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J Clin Inv* 1997; 100:2653-2657.
60. Fraser D., Salter R.B. The diagnosis and management of the various types of rickets. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1958; 5: 417-441.
61. Fraser D., Kooh S.W., Kind P. et al. Pathogenesis of hereditary vitamin D-dependent rickets: An inborn error of metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D. *N. Engl. J. Med.* 1973; 289: 817-822.
62. Gartner L.M., Greer F.R., and Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake// *Pediatrics.* - 2003. -Vol. 111, N4. -P.908-910.
63. George D., Wasko C., Metry D. Atopic dermatitis and nutritional rickets: an exercise in parental counseling. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23(1):102-103.
64. Gessner B.D., Plotnik J., Muth P.T. 25-Hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J. Pediatr.* 2003; 143: 434–437.
65. Greer F.R., Reeve L.E., Chesney R.W., DeLuca H.F. Water-soluble vitamin D in human milk: a myth. *Pediatrics* 1982; 69:2380.
66. Greer F.R. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 (suppl):1759S– 1762S.
67. Greer F.R., Krebs N.F. and Committee on Nutrition Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006;117(2):578-585.
68. Haffner D., Nissel R., Wьhl E., Mehls O. Effects of growth hormone treatment on body proportions and final height among small children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 2004;113(6):593-596.
69. Hanley D.A., Davison K.S. Vitamin D insufficiency in North America. *J.Nutr.*2005;135: 332-337.
70. Hatun S., Ozkan B., Orbak Z. et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J. Nutr.* 2005; 135: 279–282.
71. Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A. et al. The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Mineral Res.* 1998; 13(3): 325-351.
72. Heird W.C. Vitamin deficiencies and excesses// *Nelson Textbook of Pediatrics/Ed.: R.E.Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson.* - Saunders, 2004. - 17th ed. - Vol. 1. -P.177-190.
73. Hewison M., Zehnder D., Bland R., Stewart P.M. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol.* 2000; 25: 141–148.
74. Hollis B.W., Roos D.A., Draper H.H., Lambert P.W. Occurrence of vitamin D sulfate in human milk whey. *J Nutr.* 1981; 111:384–390.

75. Hollis B.W. Circulating 25-Hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J. Nutr.* 2005; 135: 317–322.
76. Iida K., Shinki T., Yamaguchi A. et al. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 6112–6116.
77. Imel E.A., Econs M.J. Fibroblast growth factor 23: Roles in health and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2565–2575.
78. Inoue Y., Segawa H., Kaneko I. et al. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochem. J.* 2005; 390: 325–331.
79. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Vitamin D. In: *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.* Washington, DC: National Academy Press; 1997:250–287.
80. Jain A., Fedarko N.S., Collins M.T. et al. Serum levels of matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) in normal humans correlate with serum phosphorus, parathyroid hormone and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(8):4158–4161.
81. Jan de Beur S.M., Levine M.A. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(6):2467–2473.
82. Jentsch T.J. Chloride channels are different. *Nature* 2002; 415:276–277.
83. Jones A.O., Tzenova J., Frappier D. et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is not caused by mutations in the Na/Pi cotransporter *NPT2* gene. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 507–514.
84. Jonsson K.B., Zahradnik R., Larsson T. et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2003;348 (17):1656–1663.
85. Jonsson K.B. The role of fibroblast growth factor 23 in renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 479–482.
86. Kato S. Genetic mutation in the human 25-hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase gene causes vitamin D-dependent rickets type I. *Mol Cell Endocrinol.* 1999; 156(1-2):7–12.
87. Kitanaka S., Takeyama K., Murayama A. et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med.* 1998; 338: 653–661.
88. Kitanaka S., Takeyama K., Murayama A., Kato S. The molecular basis of vitamin D-dependent rickets type I. *Endocr J.* 2001; 48(4): 427–432.
89. Koutkia P., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med.* 2001; 345: 66–67.
90. Kunz C., Niesen M., Lileenfeld-Toal H.V. et al. Vitamin D, 25-hydroxy-vitamin D and 1,25 dihydroxy-vitamin D in cows' milk, infant formulas and breast milk during different stages of lactation//*Int. J. Vitam. Nutr. Res.* -1994.-Vol.54.-P.141–148.
91. Labuda M., Fujiwara T.M., Ross M.V., et al. Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13–14. *J Bone Miner Res.* 1992;7:1447–1453.
92. Lakdawala D.R., Widdowson E.M. Vitamin D in human milk. *Lancet.* 1977;1(8004): 167–168.
93. Lebrun J.B., Moffatt M.E., Mundy R.J. et al. Vitamin D deficiency in a Manitoba community. *Can. J. Pub. Health* 1993; 84: 394–396.
94. Liu S., Thomas A. Brown T.A., Zhou J. et al. Role of matrix extracellular phosphoglycoprotein in the pathogenesis of X-linked hypophosphatemia. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1645–1653.
95. Liu S., Wen Tang, Jianping Zhou J. et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1305–1315.
96. Lloyd S.E., Pearce S.H.S., Gb̄nther W. et al. Idiopathic low molecular weight proteinuria associated with hypercalciuric nephrocalcinosis in Japanese children is due to mutations of the renal chloride channel (CLCN5). *J. Clin. Invest.* 1997; 99:967–974.
97. Makitie O., Doria A., Kooh S.W. et al. Early treatment improves growth and biochemical

- and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3591-3597.
98. Malloy P.J., Pike J.W., Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocrine Reviews.* 1999; 20(2): 156–188.
 99. Morris H.A. Vitamin D: A Hormone for All Seasons - How much is enough? Understanding the New Pressures. *Clin Biochem Rev.* 2004; 25: 21-32.
 100. Mughal M.Z., Salama H., Greenaway T. et al. Florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation//*Brit.Med.J.*-1999.-Vol.318, N1.-P.39-40.
 101. Muhe L., Lulseged S., Mason K.E., Simoes E.A. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet.* 1997;349(9068):1801-1804.
 102. Murer H., Hernando N., Forster I., Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: Molecular Mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80: 1373–1409.
 103. Nagubandi S., Londowski J.M., Bollman S. et al. Synthesis and biological activity of vitamin D₃ ν -sulfate: role of vitamin D₃ sulfates in calcium homeostasis. *J Biol Chem.* 1981; 256: 5536–5539.
 104. Nelson A.E., Mason R.S., Robinson B.G. et al. Diagnosis of a patient with oncogenic osteomalacia using a phosphate uptake bioassay of serum and magnetic resonance imaging. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 145:469-476.
 105. Nelson A.E., Bligh R.C., Mirams M. et al. Fibroblast growth factor 23: A new clinical marker for oncogenic osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4088–4094.
 106. Oginni L.M., Sharp C.A., Badru O.S. et al. Radiological and biochemical resolution of nutritional rickets with calcium. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 812-817.
 107. Osborn et al.-*Pediatrics.*-Mosbi Inc., 2005.-P.908.
 108. Ozkan B., Buyukavci M., Aksoy H. et al. Incidence of rickets among 0 to 3 year old children in Erzurum. *Cocuk Sagligi Hastaliklari Derg.* 1999; 42: 389–396.
 109. Park M.J., Namgung R., Kim D.H., Tsang R.C. Bone mineral content is not reduced despite low vitamin D status in breast milk-fed infants versus cow's milk based formula-fed infants// *J. Pediatr.*- 1998.-Vol. 132, N4.-P.641-645.
 110. Patzer L. X-chromosomal vererbte hypophosphatämische Rachitis (Posphatdiabetes) / *Monatsschr Kinderheilkd* 148:564-571.
 111. Pawley N., Bishop N.J. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(suppl):1748S–1751S.
 112. Pettifor J.M. Rickets due to maternal and infant micronutrient deficiencies.-In: *Micronutrient deficiencies in the first months of life. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program/Eds.:F.M. Delange, K.P. West.*-2003.-Vol.52.-P.265-277.
 113. Pettifor J.M. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr.* 2004;80(suppl):1725S–1729S.
 114. Prader A., Illig R., Heierli E. Eine besondere Form der primären vitamin-D-resistenten Rachitis mit Hypocalcämie und autosomal-dominantem Erbgang: Die hereditäre Pseudo-mangelrachitis. *Helv. Paediat. Acta* 1961; 16: 452-468.
 115. Quarles L. D. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003a; 285: E1–E9.
 116. Quarles L.D. Evidence for a bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis. *J. Clin. Invest.* 2003b; 112(5): 642–646.
 117. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: A historical perspective. *Pediatrics.* 2003;112: 132–135.
 118. Rajakumar K., Fernstrom J.D., Janosky J.E., Greenspan S.L. Vitamin D insufficiency in preadolescent African-American children. *Clin. Pediatr.* 2005; 44: 683–692.
 119. Reeve L.E., Chesney R.W., DeLuca H.F. Vitamin D of human milk: identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr.* 1982a; 36:122–126.
 120. Reeve L.E., DeLuca H.F., Schnoes H.K. Synthesis and biological activity of vitamin D₃ -sulfate. *J Biol Chem.* 1982b; 256: 823–836.

121. Rowe P.S.N. The wrickkened pathways of FGF23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15(5): 264-281.
122. Roy R., El-Matary W., Gladmen G., Isherwood D. Dilated cardiomyopathy and adipic aciduria in nutritional rickets. *Pediatr Emerg Care.* 2006; 22(3):175-176.
123. Shaw N.J., Pal B.R. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch. Dis. Child.* 2002; 86:147-149.
124. Schutt S.M., Schumacher M., Holterhus P.M. et al. Effect of GH replacement therapy in two male siblings with combined X-linked hypophosphatemia and partial GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 317–321.
125. Suda T., Ueno Y., Fujii K., Shinki T. Vitamin D and bone. *J. Cell Biochem.* 2003; 88: 259–266.
126. Tenenhouse H.S., Martel J., Biber J., Murer H. The effect of Pi restriction on renal Na-Pi cotransporter mRNA and immunoreactive protein in X linked hyp mice. *Am J Physiol.* 1995; 268:F1062–F1069.
127. Tenenhouse H.S., Murer H. Disorders of renal tubular phosphate transport. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 240–247.
128. Thomson K., Morley R., Grover S.R., Zacharin M.R. Postnatal evaluation of vitamin D and bone health in women who were vitamin D-deficient in pregnancy, and in their infants//*Med.J.Aust.*- 2004.-Vol.181, N9.-P.486–488.
129. Tieder M., Modai D., Samuel R. Et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *New Eng J Med.* 1985; 312: 611-617.
130. Tiosano D., Weisman Y., Hochberg Z. The role of the vitamin D receptor in regulating vitamin D metabolism: A study of vitamin D-dependent rickets, type II. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1908–1912.
131. Tracher T.D., Fisher P.R., Strand M.A., Pettifor J.M. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann.Trop.Paediatr.* 2006; 26(1):1-16.
132. Udagawa N., Kotake S., Kamatani N. et al. The molecular mechanism of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002; 4(5):281-289.
133. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement/ Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia//*Med. J. Aust.*- 2005.-Vol.182, N6.-P.281-285.
134. Ward L.M. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers//*CMAJ.*-2005.-Vol.172, N6.-P.-769-770.
135. Weisberg P., Scanlon K.S., Li R., Cogswell M.E. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(suppl):1697S–1705S.
136. Weisman Y., Bawnik J.C., Eisenberg Z., Spiner Z. Vitamin D metabolites in human milk// *J.Pediatr.*-1982.-Vol.100, N5.-P.745-748.
137. Winters R.W., Graham J.B., Williams T.F. et al. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 1958; 37: 97-142.
138. Yamashita T., Konishi M., Miyake A. et al. Fibroblast growth factor (FGF)-23 inhibits renal phosphate reabsorption by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem.* 2002; 277(31): 28265-28270.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Глава 1. Общие представления о рахите	5
Определение	5
Историческая справка	7
Эпидемиология	12
Классификация	14
Глава 2. Витамин D-дефицитный рахит	19
Определение	19
Этиология и патогенез	19
Патоморфология	39
Клинические проявления	40
Классификация	45
Дифференциальная диагностика	47
Лечение	50
Профилактика	57
Глава 3. Витамин D-зависимый рахит	71
Определение	71
Витамин D-зависимый рахит I типа	71
Этиология и патогенез	71
Клинические проявления	73
Лечение	73
Витамин D-зависимый рахит II типа	74
Этиология и патогенез	74
Клинические проявления	76
Лечение	78
Глава 4. Гипофосфатемический (витамин D-резистентный) рахит	80
Определение	80
Гипофосфатемический рахит, сцепленный с X-хромосомой	81
Этиология и патогенез	81
Клинические проявления	86
Лечение	88
Наследственный гипофосфатемический рахит, сочетающийся с гиперкальциурией	90
Этиология и патогенез	90
Клинические проявления	90

Лечение	91
<i>Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит</i>	91
Этиология и патогенез	91
Клинические проявления	93
Лечение	93
<i>Рецессивная гипофосфатемия, сцепленная с X-хромосомой</i>	93
Этиология и патогенез	93
Клинические проявления	96
Лечение	96
<i>Гипофосфатемический рахит, связанный с опухолью (онкогенный рахит)</i>	97
Этиология и патогенез	97
Клинические проявления	102
Лечение	103
Заключение	104
Список литературы	106