Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России)

Кафедра факультетской педиатрии

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА

для педиатрического факультета
Специальность 31.05.02 «Педиатрия»
Дисциплина «Факультетская педиатрия, детская эндокринология»
Раздел 2. Патология детей младшего возраста
Тема 23. Рахит и гиповитаминоз D у детей.

Ставрополь, 2020

Цель занятия: на основе интеграции предшествующих знаний о метаболизме витамина D в организме, его связи с кальциево-фосфорным обменом, создать теоретическую основу о рахите и гиповитаминозе D у детей младшего возраста.

Формируемые компетенции:

- способность и готовность анализировать результаты собственной деятельности для предотвращения профессиональных ошибок (ОПК-5)
- готовность к ведению медицинской документации (ОПК-6)
- готовность к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патологоанатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта отсутствия или наличия заболевания (ПК-5)
- способность к определению у пациентов основных патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем - X пересмотр, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения, г. Женева, 1989 г. (ПК-6)
- способностью к определению тактики ведения пациентов с различными нозологическими формами (ПК-8)
- способность к участию в проведении научных исследований (ПК-21)

Учебные вопросы:

1.Фосфорно-кальциевый метаболизм и его регуляция.
2.Витамин Д. Биологические функции. Активные формы.
3.Этиопатогенез рахита. Классификация.
4.Клиника, диагностика и лечение рахита у детей. Профилактика.

Материально-техническое обеспечение занятия:

Клиническая база: пульмонологическое отделение ДККБ; контингент тематических больных; наглядные пособия (таблицы, плакаты).

Теоретическая часть

АННОТАЦИЯ

Регуляция фосфорно-кальциевого гомеостаза

Фосфорно-кальциевый обмен в организме обусловлен:

1. всасыванием фосфора и кальция в кишечнике;
2. взаимообменом их между кровью и костной тканью;
3. выделением кальция и фосфора из организма – реабсорбция в почечных канальцах.

Кальций - наиболее распространенный элемент в организме. До 99% кальция, имеющегося в организме, сосредоточено в костях скелета, около 1 % - в составе всех органов, тканей и биологических жидкостей.

Основные функции кальция в организме:

- - структурная функция (формирование костной ткани, минерализация зубов);
- - регуляция внутриклеточных процессов;
- - регуляция проницаемости клеточных мембран;
- - регуляция процессов нервной проводимости и мышечных сокращений;
- - поддержание стабильной сердечной деятельности;
- - участие в процессах свертывания крови.

Суточная потребность организма в кальции – 400-1200 мг в зависимости от возраста, (до 1 года - 50 мг на 1 кг массы). Она обычно покрывается за счет поступления пищи. Биоусвояемость кальция из пищевых продуктов составляет 25-40%, именно это количество абсорбируется и поступает в обновляемый кальциевый пул. Абсорбция кальция зависит от его взаимодействия с другими компонентами пищи, уровня кальцийрегулирующих гормонов и физиологического состояния организма. Растворимость солей кальция увеличивается в кислой среде желудка, но растворенные ионы до некоторой степени повторно связываются и преципитируются в тощей и подвздошной кишке, где pH ближе к нейтральному. В желудочно-кишечном трактате компоненты пищи (глюкоза, жирные кислоты, фосфор и оксалаты) связываются с кальцием, образуя комплексы.

Существует два пути всасывания кальция в кишечнике:

- активный трансцеллюлярный процесс, который происходит главным образом в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки (он регулируется витамином D).
- пассивный – независим от витамина D и происходит на всем протяжении тонкой кишки. В этом случае количество абсорбируемого кальция зависит от его содержания в рационе. Большая часть абсорбции кальция происходит в подвздошной кишке, где пища остается наиболее длительно. Приблизительно 4% кальция всасывается в толстой кишке.

Половина содержащегося в крови кальция связана с белками плазмы (главным образом с альбумином). Связанный с белками плазмы кальций является резервом для сохранения необходимого уровня ионизированного кальция.

Кальций экскретируется приблизительно в равных количествах с мочой и кишечным секретом. Выделение кальция и фосфора почками идет параллельно содержанию их в крови. При нормальном содержании кальция его выделение с мочой незначительное, почки фильтруют приблизительно 8,6 г/сут, почти все количество его повторно абсорбируется и лишь от 100 до 200 мг экскретируется с мочой, при

гипокальциемии это количество резко уменьшается, гиперкальциемия увеличивает содержание кальция в моче.

Таблица 1 **Факторы, регулирующие метаболизм кальция**

(И.И. Дядов, В.А. Петеркова и др. 2006, с дополнениями)

Этапы метаболизма кальция	Стимуляторы	Ингибиторы
Всасывание в кишечнике	1,25 $(OH)_2D_3$ Лактоза Желчные кислоты Оптимальный уровень фосфатов (Ca:P - 2:1) Оптимальное соотношение с жирами (0,04-0,08 Ca на 1 г жира) Кислотность желудочного содержимого (в кислой среде всасывание лучше, т.к. преобладает растворимая двухосновная фосфатная соль)	Глюкокортикоиды Высокое содержание фосфатов в пище Сульфаты Оксалаты Фитаты Избыток в пище жиров Тиреоидные гормоны
Мобилизация кальция из кости в кровь	1,25 $(OH)_2D_3$ Тиреоидные гормоны Глюкокортикоиды Ацидоз Простагландины Витамин А	Кальцитонин
Почечная экскреция	Кальцитонин Глюкокортикоиды Витамин А Высокое содержание натрия в пище Сульфаты Ацидоз	ПТГ Высокое содержание фосфатов в пище Низкое содержание натрия в пище

Поскольку основная часть кальция организма находится в кости, скелет – главное депо кальция. В течение всей жизни костная ткань находится в постоянном процессе созидания и разрушения, обусловленном взаимодействием трех типов клеток: остеобластов, остеоцитов и остеокластов. При снижении уровня кальция и фосфора крови (произведение Ca*P является постоянной величиной и равно 4,5-5,0) развивается резорбция кости за счет активации действия остеокластов, что увеличивает поступление в кровь этих ионов; при повышении данного коэффициента происходит избыточное отложение солей в кости. Хронический отрицательный баланс кальция, приводит к истощению скелетного кальция и ведет к неблагоприятным эффектам – к развитию остеомаляции или остеопороза.

Фосфаты – играют важную роль во многих звеньях клеточного метаболизма. Помимо участия в формировании костной ткани, они определяют кислородтранспортную способность гемоглобина (синтез 2,3-дифосфоглицерата), кислотно-щелочной баланс (компонент буферных систем), процессы окислительного фосфорилирования (образование АТФ), гликолиза и гликогенолиза. Фосфаты являются также важным компонентом фосфолипидов клеточных мембран. В плазме и моче фосфор представлен неорганическим фосфатом (75% - свободными HPO_4^{2-} и $NaHPO_4^-$и 10% - свободным $H_2PO_4^-$.), что, позволяет пользоваться термином «фосфат» вместо – «фосфор».

Содержание фосфатов в сыворотке крови новорожденных высокое (7-7,5 мг\дл), в течение первого года жизни его уровень постепенно снижается (5,5-6,5 мг\дл) и к подростковому возрасту достигает уровня взрослых (3-4 мг\дл). В сыворотке крови фосфаты находятся в основном в виде свободных ионов и лишь небольшая часть, менее

15%, связана с белком. Приблизительно 85% фосфатов находится в скелете. Остальные входят в состав органических фосфатных соединений.

Основную квоту фосфата человек получает с мясом, рыбой, яйцами (25-40%), молочными продуктами (20-30%) и хлебными изделиями (12-20%). В физиологических условиях в тонкой кишке всасывается около 70% поступающего с пищей фосфата, обычно в виде свободных ортофосфатов. Метаболитом, ответственным за стимуляцию транспорта фосфатов, является $1,25(OH)_2D$, увеличивающий транспорт, как кальция, так и фосфатов. Недостаточность всасывания фосфора в кишечнике редко приводит к отрицательному фосфорному балансу, и поддержание нормального баланса фосфора зависит от эффективности экскреции или задержки его почками.

Главным образом, фосфат реабсорбируется в проксимальной части нефрона благодаря активности натрий-фосфатного котранспортера - NPT2a. NPT2a является мишенью двух основных гормонов, которые контролируют почечную реабсорбцию фосфата - ПТГ и FGF-23, уменьшая количество NPT2a в области щелочной каемки. При избытке паратиреоидных гормонов снижается реабсорбция и повышается экскреция фосфатов.

При тяжелой почечной недостаточности из-за нарушения почечного клиренса фосфора развивается гиперфосфатемия. Врожденные или приобретенные дефекты почечных канальцев могут обусловливать гипофосфатемию вследствие недостаточной задержки фосфора в организме.

Основными регуляторами фосфорно-кальциевого обмена являются ***паратиреоидный гормон***, ***кальцитонин*** и ***витамин D***.

Витамин D

Под названием «витамин D» понимают группу веществ (около 10), обладающих влиянием на фосфорно-кальциевый обмен. Источником витамина D могут служить также продукты питания: с растительной пищей витамин D поступает в организм в виде эргокальциферола (витамин D_2), с пищей животного происхождения – в виде холекальциферола (витамин D_3). Являясь жирорастворимым витамином, он всасывается преимущественно в тонком кишечнике при участии желчных кислот.

Таблица 2. **Пищевые источники витамина D**

Источник	Содержание вит. D	Источник	Содержание вит. D
Масло печени трески	~400-1000 МЕ / ч.л.	Говяжья печень	~250 МЕ / 100 г.
Печень трески	~4000 МЕ / 100 г	Яичный желток	~20-50 МЕ / шт.
Угорь (свежий)	~1200 МЕ / 100 г	Сыр	~7-28 МЕ / 100 г.
Лосось, сёмга (свежие, дикие)	~600-1000 МЕ / 100 г	Масло сливочное	~60 МЕ / 100 г
Лосось, сёмга (свежие, искусственно выращенные)	~100-250 МЕ / 100 г	Грудное молоко	~1,5-8 МЕ / 100 мл
Лосось, сёмга (консервированные)	~300-600 МЕ / 100 г	Коровье молоко	~0,4-1,2 МЕ / 100 мл
Сельдь (в масле)	~800 МЕ / 100 г	Адаптированные смеси для детей (от 0 до 6 месяцев)	~40-50 МЕ / 100 мл
Сельдь (солёная)	~480 МЕ / 100 г	Адаптированные смеси для детей (от 6 до 12 месяцев)	~40-60 МЕ / 100 мл
Сардины, скумбрия, тунец (консервированные)	~230-300 МЕ / 100 г	Смеси для детей (старше года)	~70-80 МЕ / 100 мл

Нормальное обеспечение организма витамином D связано не только с поступлением его с пищей, но и с образованием в коже при достаточном уровне инсоляции. Под

влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 290-310 нм, в мальпигиевом и базальном слоях кожи из 7-дегидрохолестерина образуется предшественник витамина D, который в коже преобразуется в витамин D_3. Синтез холекальциферола в коже составляет около 18 МЕ/см^2/ч. Облучение рук и частично обнажённых ног (около 18% поверхности тела), без использования солнцезащитных средств, в количестве до 0,25-0,5 минимальной эритемной дозы (определяемой как лёгкое покраснение кожи в течение 24 часов после облучения) является расчётным эквивалентом синтеза ~2000-4000 МЕ витамина D.

Витамины D2 и D3 обладают малой биологической активностью. Физиологическое действие на органы-мишени (кишечник, кости, почки) осуществляется их метаболитами. Образовавшийся в коже и поступивший из кишечника холекальциферол связывается со специфическим витамин D-связывающим белком, осуществляющим его транспортировку к местам дальнейшего метаболизма. Часть витамина D транспортируется в депо - жировую и мышечную ткани. Основное же его количество переносится в печень, где происходит первый этап трансформации – гидроксилирование с образованием 25-гидроксихолекальциферола (25(OH)D, кальцидиола), являющегося основной транспортной формой витамина D и маркером обеспеченности им организма. Образованный в печени 25-гидроксихолекальциферол переносится с помощью витамин D-связывающего белка в почки, где в проксимальных извитых канальцах осуществляется второй этап его трансформации, приводящий к образованию гормонально активной формы витамина D – кальцитриола ($1,25(OH)_2D$) или альтернативного метаболита $24,25(OH)_2D$. В условиях дефицита кальция и фосфора в организме метаболизм 25(OH)D идет по пути образования $1,25(OH)_2D$, основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации кальция путём усиления его абсорбции из кишечника и реабсорбции в почках, а также посредством резорбции кальция из костей. Процесс образования кальцитриола катализируется ферментом альфа-1-гидроксилазой, присутствующей в митохондриях клеток почечных канальцев. При нормальной или повышенной концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови нарастает активность фермента 24-гидроксилазы, под действием которой образуется альтернативный метаболит – $24,25(OH)_2D$, обеспечивающий фиксацию кальция и фосфора в костной ткани. Оба метаболита – $1,25\text{-}(OH)_2D$ и $24,25\text{-}(OH)_2D$ активируют процессы дифференцировки и пролиферации хондроцитов и остеобластов, а также выработку остеокальцина, главного неколлагенового белка кости. Установлена небольшая местная α-гидроксилазная активность не только в почках, но и в разнообразных органах и тканях организма.

Физиологическое действие витамина D реализуется путём его связывания со специфическими рецепторами (Vitamin-D-receptor, VDR) в тонком кишечнике, костях, почках, паращитовидных железах. *Важнейшие биологические эффекты кальцитриола:*

- усиление синтеза специфического кальцийсвязывающего белка, обеспечивающего активное всасывание кальция в кишечнике, что поддерживает нормальный уровень кальциемии;
- усиление всасывания неорганического фосфата и натрия в тонком кишечнике;
- увеличение реабсорбции кальция и фосфора в проксимальных отделах канальцев почек;
- усиление минерализации кости, активируя синтез лимонной кислоты (цитрата) на границе кровь-кость, облегчение транспорта кальция в кость;

- при дефиците кальция – активизация остеокластов и как следствие – резорбция и ремоделирование кости;
- при достаточном уровне кальция – усиление пролиферации остеобластов, синтез остеокальцина, коллагена, ДНК и гликозаминогликанов;
- торможение секреции паратгормона паращитовидными железами;
- связывание с рецепторами в мышцах, увеличивая поступление в них кальция и стимулируя тем самым мышечные сокращения;
- иммуномодулирующий эффект (активирует Т- и В-лимфоциты, фагоцитоз, синтез ИЛ-I и II, интерферона, антимикробных пептидов);
- антипролиферативная активность.

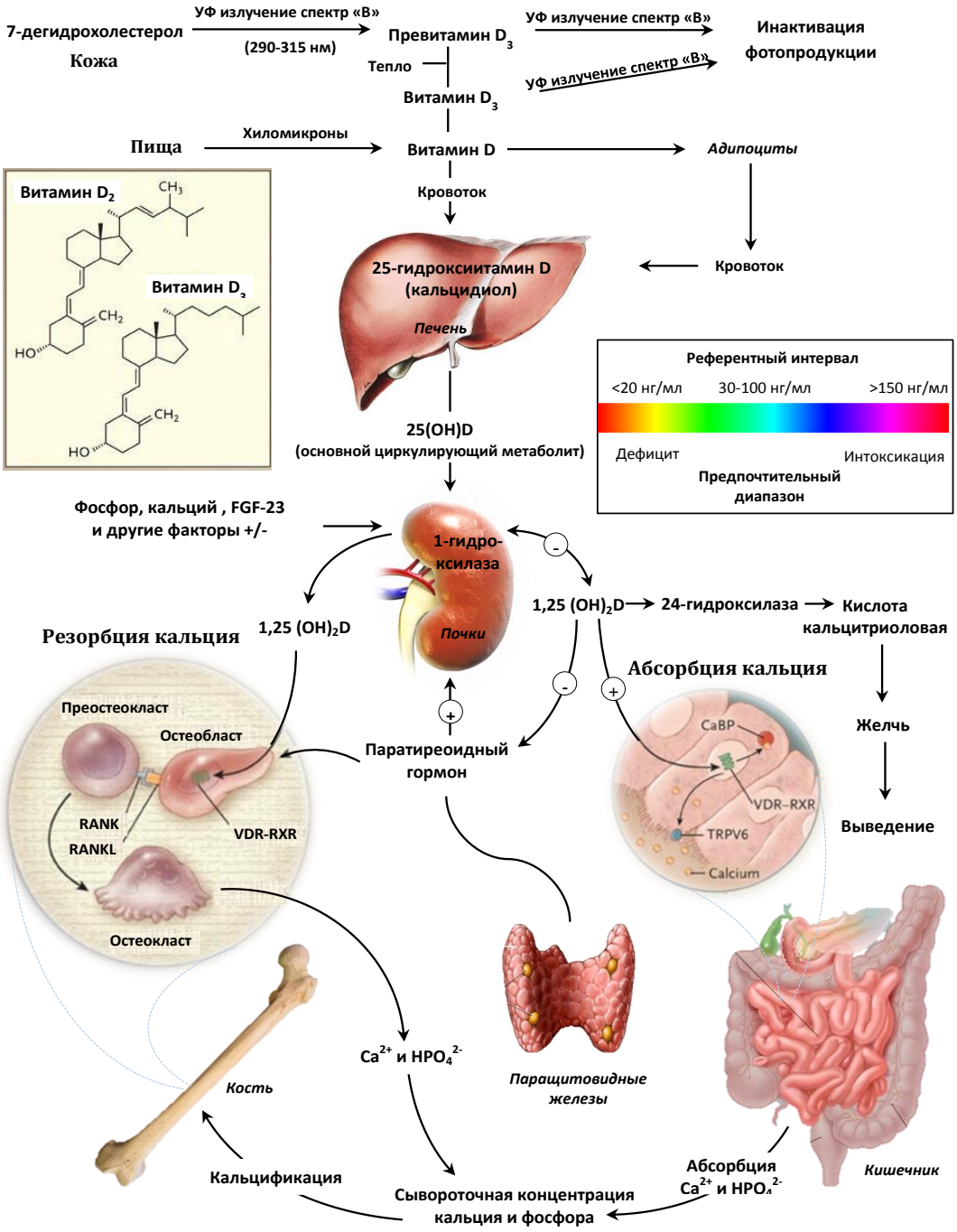


Рисунок 1. **Метаболизм витамина D в организме**

В последние годы показано, что клетки многих органов имеют рецепторы к кальцитриолу, который тем самым, участвует в универсальной регуляции ферментных внутриклеточных систем. Активация VDR-рецепторов через аденилатциклазу и ц-АМФ мобилизует кальций и его связь с белком-кальмодулином, что способствует передаче сигнала и усиливает функцию клетки, и соответственно, всего органа. Витамин D стимулирует реакцию пируват-цитрат в цикле Кребса, регулирует уровень секреции тиреотропного гормона гипофиза, прямо или опосредованно (через кальциемию) влияет на выработку инсулина поджелудочной железой, снижает образования ренина в почках

Паратиреоидный гормон – основной кальцийсберегающий гормон.

Продукция паратгормона усиливается при наличии гипокальциемии, и, особенно, при снижении в плазме и внеклеточной жидкости концентрации ионизированного кальция. Основными органами-мишенями для паратгормона являются почки, кости и в меньшей степени желудочно-кишечный тракт.

Функции паратгормона:

- способствует выходу кальция из кости в кровь в условиях гипокальциемии: переводит кальций костных апатитов в растворимую форму, стимулирует функцию остеокластов и резорбцию кости (вплоть до остеомаляции и остеопороза), тормозит синтез протеногликанов и коллагена в активных остеобластах;
- стимулирует превращение 25(OH)D в 1,25$(OH)_2$D за счет экспрессии гена фермента 1-α-гидроксилазы в почках, усиливая тем самым абсорбцию кальция в кишечнике;
- уменьшает выведение кальция и магния почками, за счёт увеличения реабсорбции в почечных канальцах;
- увеличивает выведение фосфатов, посредством снижения их реабсорбции в почках, что приводит к гиперфосфатурии и гипофосфатемии и метаболическому ацидозу.

Паратиреоидный гормон осуществляет быструю регуляцию гомеостаза кальция, постоянная регуляция обмена кальция – функция витамина D и его метаболитов. Образование ПГ стимулируется гипокальциемией, при высоком уровне кальция в крови его продукция уменьшается

Кальцитонин – относится к типичным гормонам APUD-системы и секретируется, С-клетками парафолликулярного аппарата щитовидной железы. По действию на гомеостаз кальция он является антагонистом паратгормона. Кальцитонин защищает организм от гиперкальциемических состояний. Его секреция усиливается при повышении уровня кальция в крови и уменьшается при понижении. Диета с большим количеством кальция в пище также стимулирует секрецию кальцитонина. Этот эффект опосредуется глюкагоном, который таким образом является биохимическим активатором выработки кальцитонина.

Функции кальцитонина:

- усиливает отложение кальция в кости (минерализация);
- снижает количество и активность остеокластов (подавление резорбции кости);
- активирует выведение кальция с мочой

На фосфорно-кальциевый гомеостаз, кроме трех выше описанных, оказывает влияние множество других факторов. Микроэлементы Mg, Al являются конкурентами кальция в процессе всасывания; Ba, Pb, Sr и Si могут замещать его в солях, находящихся в костной ткани; гормоны щитовидной железы, соматотропный гормон, андрогены

активируют отложение кальция в кости, снижают его содержание в крови, глюкокортикоиды способствуют развитию остеопороза и вымыванию кальция в кровь; витамин А является антагонистом витамина D в процессе всасывания в кишечнике. Однако негативное влияние этих и многих других факторов на фосфорно-кальциевый гомеостаз проявляется, как правило, при значительных отклонениях содержания этих веществ в организме.

РАХИТ

Рахит (младенческий, витамин D-дефицитный, классический, «нутритивный» рахит) − это заболевание детей раннего возраста с преимущественным нарушением фосфорно-кальциевого обмена и процессов оссификации, обусловленное временным несоответствием между высокими потребностями растущего организма в фосфоре и кальции и невозможностью их удовлетворения в связи с недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку и метаболизм.

В 2016 году принят «Глобальный консенсус по профилактике и лечению рахита алиментарной этиологии», который дает определение рахита, как нарушение дифференцировки хондроцитов, минерализации зон роста и остеоида у детей, вызванное дефицитом витамина D и/или недостаточным поступлением кальция и/или фосфатов.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рахит включен в раздел болезней эндокринной системы и обмена веществ (шифр Е55.0).

Эпидемиология. Частота рахита у детей остается не до конца изученной. По данным современных авторов рахит встречается у детей раннего возраста с частотой от 1,6 до 35%.

Этиология. В настоящее время рахит понимают, как полиэтиологическое обменное заболевание, к развитию которого приводит сочетанное влияние многих эндогенных и экзогенных причин, а также предрасполагающих факторов (см. таб. 3), действующих как пренатально, так и постнатально, как со стороны матери, так и со стороны ребёнка.

Таблица 3. **Факторы, предрасполагающие к развитию рахита**

Со стороны матери	• возраст матери до 17 лет и старше 35 лет; • дефекты питания во время беременности и лактации (вегетарианство, безмолочная диета и др.), при ограничении в питании мяса, рыбы, молока, яиц (дефицит белка), при избытке в пище клетчатки, фосфатов, жира, приеме энтеросорбентов; • преэклампсия и эклампсия во время беременности; • экстрагенитальная патология матери (обменные заболевания, патология ЖКТ, почек, ССС); • осложнённые роды; • недостаточная инсоляция беременной; • гиподинамия или повышенные физические нагрузки; • неблагополучные социально-экономические условия; • вредные привычки (курение, алкоголизм, наркомания)
Со стороны ребёнка	• время рождения (чаще болеют дети, рождённые с июня по декабрь, − критический возраст по развитию рахита совпадает с наступлением осени); • недоношенность и/или морфофункциональная незрелость (задержка созревания ферментативных систем, недостаточное депо витаминов, минералов); • большая масса тела при рождении (больше 4 кг) и/или бурная прибавка в массе в течение первых месяцев жизни (особенно весной); • дети из двоен или от повторных родов с малыми промежутками; • нерациональное искусственное вскармливание, несвоевременное введение прикорма, злоупотребление углеводным его компонентом, избыточное потребление жиров (некоторые жирные кислоты образуют с кальцием нерастворимые соли и выводят их с калом); • недостаточное пребывание на свежем воздухе и инсоляция; • гиподинамия (отсутствие гимнастики, массажа, тугое пеленание, нахождение в ортопедических шинах − снижают кровоснабжение и стимулирующее действие на костную ткань); • заболевания кожи, желудочно-кишечного тракта, почек, эндокринной системы, опорно-двигательного

	аппарата; • частые острые респираторные и кишечные заболевания (способствуют возникновению дефицита питательных веществ на фоне снижения аппетита и повышенных энерготрат, а также метаболического ацидоза, который препятствует нормальной минерализации костной ткани); • тёмный цвет кожи; • длительный и/или высокодозовый приём противосудорожных средств, фосфатсвязывающих антацидов, глюкокортикостероидов; • наследственная отягощённость по нарушениям фосфорно-кальциевого обмена.

Ведущей, но не единственной (!), причиной развития рахита является дефицит витамина D эндогенного или экзогенного происхождения. Подтверждение этого получено благодаря появившейся возможности определять концентрацию метаболитов холекальциферола в крови. Выяснилось, что не всегда у детей с клиническими и биохимическими признаками рахита имеет место низкий 25(OH)D, подтверждаемый лабораторно. Наряду с дефицитом витамина D, в развитии рахита важную роль играет недостаточное поступление в организм ребёнка кальция, фосфора, магния, белков, других витаминов (С, группы В) и минералов, незрелость эндокринных систем, осуществляющих регуляцию процессов остеогенеза, транспортных механизмов и других важных обменных реакций.

Основные причины рахита

1. <u>Экзо- и эндогенный дефицит витамина D</u>

1.1 Недостаточное поступление витамина D с пищей. Низкое содержание в рационе питания ребёнка продуктов, богатых витамином D (см. таб. 2), может способствовать раннему формированию его дефицита, особенно – в условиях быстрого исчерпания депо у новорождённого (недоношенного) ребёнка. Большинство пищевых источников витамина D не рекомендовано к потреблению в раннем детском возрасте вообще (либо не употребляется ребёнком в значимых количествах).

Грудное молоко − наилучший источник питания для младенца. Однако содержание в нём витамина D не способно удовлетворить потребности растущего малыша. При хорошей (!) обеспеченности матери витамином D его содержание в женском молоке находится в диапазоне ~15-80 МЕ/л, зная, что средний, потребляемый ребёнком, объём молока составляет ~750-800 мл/сут, становится очевидным недостаточное количество витамина D для покрытия физиологической потребности при грудном вскармливании (см. таб. 4), что подчёркивает важность адекватной инсоляции, своевременного введения прикормов и обоснованной дотации витамина D в грудном возрасте.

Все реализуемые в РФ смеси, предназначенные для искусственного вскармливания детей, адаптированы и обогащены витамином D ~400-600 МЕ/л. Однако, несмотря на фортификацию заменителей грудного молока, количества холекальциферола, поступающего малышу с ними, также недостаточно для удовлетворения его физиологической потребности. В силу ряда причин (ограниченный объём желудка, введение продуктов прикорма и др.) ребёнок грудного возраста почти никогда не употребляет в течение длительного времени более литра готовой смеси за сутки, следовательно, не способен полностью обеспечивать себя витамином D из этого источника.

1.2 Недостаточная естественная инсоляция.

1.3 Нарушение всасывания витамина D в кишечнике. Витамин D относится к жирорастворимым витаминам, его всасывание происходит в тонком кишечнике при участии желчных кислот. Дети, имеющие отклонения в желчеобразовании или желчеотделении, синдром мальабсорбции любого генеза находятся в группе риска по

дефициту витамина D. Например, у недоношенных детей желчь содержит меньше желчных кислот, чем у доношенных. Рахит, связанный с нарушенным всасыванием витамина D, можно обнаружить при целиакии, пищевой аллергии, после резекции желудка и кишечника (синдром короткой кишки), при панкреатической недостаточности (включая муковисцидоз), хронических заболеваниях кишечника и другой патологии, сопровождающейся мальдигестией и мальабсорбцией.

1.4 Нарушение гидроксилирования неактивных форм витамина D в активные формы в печени и почках, *нарушение транспорта метаболитов витамина D* – отмечается при хронических заболеваниях этих органов, приёме ряда лекарственных средств (например, антиконвульсантов), генетических метаболических дефектах и др. *Отсутствие или снижение чувствительности рецепторов к витамину D* – генетически детерминированное патологическое состояние, обусловленное полиморфизмом гена кодирующего специфические рецепторы к витамину D (VDR, Vitamin-D-receptor). Патология гидроксилирования и уменьшение чувствительности рецепторов к витамину D зачастую лежат в основе рахитоподобных заболеваний.

2. ***Недостаточность кальция и фосфора***

2.1 Недостаточное поступление в организм кальция и фосфора с пищей. По мере взросления ребёнка ежедневная потребность в кальции стремительно растёт, достигая максимума в подростковом возрасте (см. таб. 4).

Таблица 4

Нормативы физиологической потребности в кальции, фосфоре, витамине D у детей

Возраст, месяцев/лет	Кальций, мг/сут	Витамин D, мкг (МЕ)/сут	Фосфор, мг/сут
0-3 месяца	400	10 (400)	300
4-6 месяцев	500	10 (400)	400
7-12 месяцев	600	10 (400)	500
1-3 года	800	10 (400)	700
4-6 лет	900	2,5 (100)	800
7-10 лет	1100	2,5 (100)	1100
11-13 лет	1200	2,5 (100)	1200
14-17 лет	1200	2,5 (100)	1200

В женском молоке содержание кальция колеблется от 15 до 40 мг/дл, и дети первых месяцев жизни за сутки получают от 180 до 350 мг кальция. Содержание фосфора в грудном молоке колеблется от 5 до 15 мг/дл, и дети первых месяцев жизни за сутки получают от 50 до 180 мг фосфора. Фосфор в значимых количествах входит в состав широкого спектра продуктов прикорма, в связи с чем, дефицит его поступления с пищей после 6 месяцев отмечается редко. Дефицит кальция и фосфора в рационе и нарушение их соотношения возможны при несоблюдении принципов рационального питания у детей, находящихся на искусственном вскармливании, или при пролонгировании естественного вскармливания. Примером недостаточного поступления кальция в организм может служить элиминационная диета (например, безмолочная − у ребёнка с пищевой аллергией) при отсутствии компенсации минерала из других источников.

Фосфатдефицитный рахит может развиваться вследствие недостаточного поступления фосфатов как главной причины остеопении у недоношенных детей и при повышенной потребности в фосфатах в условиях быстрого роста и нарушении всасывания в кишечнике, а также у пациентов, находящихся на полном парентеральном питании.

Рахит, связанный с недостатком фосфатов, возможен при почечной тубулярной недостаточности вследствие незрелости почечных канальцев и повышенных потерях фосфатов с мочой или нарушения реабсорбции фосфатов при гиперпаратиреоидизме на фоне гипокальциемии, которая быстро компенсируется вымыванием кальция из кости.

Гипофосфатемия развивается при метаболическом ацидозе, острой почечной недостаточности, онкогенной остеомаляции, длительном применении глюкокортикостероидов и др. В настоящее время нарушения метаболизма фосфатов в значительной степени связываются с изменением фактора роста фибробластов 23 (FGF23), внеклеточным фосфогликопротеином матрикса и другими метаболитами, известными как фосфатонины (см. раздел дифференциальная диагностика).

2.1 Нарушение всасывания соединений фосфора и кальция в кишечнике и/или повышенное их выведение с мочой, и/или нарушение утилизации их костной тканью – причинами дефицита кальция могут служить: нарушение всасывания его в кишечнике, избыток фосфатов в пище, дефицит магния, длительный алкалоз, эндокринные дисфункции (снижение уровня паратгормона, повышение уровня кальцитонина); причинами дефицита фосфатов является нарушение их всасывания в кишечнике и реабсорбции в почечных канальцах, эндокринные дисфункции (гиперпаратиреоз, снижение уровня кальцитонина).

Тормозят всасывание кальция: дефицит витамина D, оксалаты, фитиновая кислота (при избытке углеводистой пищи), избыток в пище жиров (некоторые жирные кислоты способны образовывать с кальцием нерастворимые соли и выводить их с калом), избыток в пище калия и магния, цинк и аллюминий в лекарственных препаратах, мальабсорбция/ мальдигестия.

Патогенез.

При недостаточном поступлении витамина D с пищей и/или низком его синтезе в коже развивается целый каскад метаболических нарушений, обусловливающих характерную для рахита клиническую картину (рис. 2). В первую очередь, в условиях дефицита $1,25(OH)_2D$ снижается проницаемость клеточных мембран тонкого кишечника и уменьшается всасывание кальция. Гипокальциемия – мощный стимулятор секреции паратгормона паращитовидными железами, функция которого заключается в поддержании содержания кальция в крови, путём «вымывания» его из костной ткани в процессе костной резорбции.

Одновременно под влиянием паратгормона снижается реабсорбция фосфора в почечных канальцах, что приводит к снижению его концентрации в крови. Именно гипофосфатемия является первым признаком рахита, тогда как кальциемия ещё поддерживается в пределах нормы за счёт продолжающейся резорбции костной ткани. Гипофосфатемия обусловливает снижение щелочного резерва крови, ведёт к развитию ацидоза, а значит – и к нарушению метаболизма в органах и тканях. В качестве компенсаторной реакции, в ответ на снижение фосфора в крови, происходит его отщепление от органических соединений. В первую очередь, это затрагивает фосфатиды миелиновых оболочек нервных стволов, а также клеток мышечной ткани. В итоге демиелинизация нервных стволов приводит к преобладанию процессов возбуждения, сменяющихся с течением времени выраженными реакциями торможения. В мышечной ткани нарушается энергетический обмен, что приводит к снижению тонуса мышц − манифестирует свойственная рахиту мышечная гипотония.

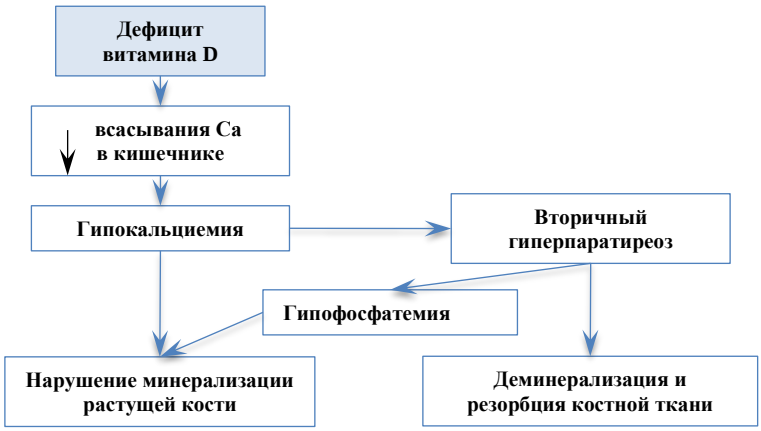


Рисунок 2. **Патогенез витамин D дефицитного рахита**

По мере персистирования дефицита витамина D происходит срыв компенсаторных реакций. Поступление кальция, мобилизованного из костной ткани путём резорбции, становится недостаточным – развивается гипокальциемия, нарушается синтез матрикса костной ткани, рост костей, их минерализация, развиваются явления остеопороза и остеомаляции (кости размягчаются и легко деформируются под действием тяжести тела и неравномерной мышечной тяги). Вследствие замедления процессов обызвествления костей, не происходит нормальной резорбции хряща, в зонах роста беспорядочно размножаются хрящевые и остеоидные клетки, что приводит к утолщению эпифизов трубчатых костей в области зон роста.

В конечном итоге, выраженные нарушения обмена веществ вызывают вначале функциональные, а затем морфологические изменения внутренних органов. Снижается иммунологическая защита и резистентность организма, развивается высокая восприимчивость к инфекциям и более затяжному их течению.

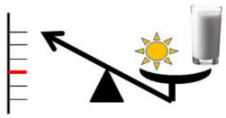
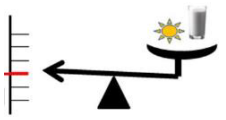
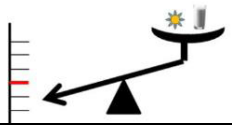
Минерализация остеоида и зон роста		Поступление	
		витамина D	кальция
Норма		Норма Норма Недостаточное	Норма Недостаточное Норма
Норма Ранние биохимические проявления		Норма Дефицит Недостаточное	Дефицит Норма Недостаточное
Рахит Остеомаляция		Недостаточное Дефицит Дефицит	Дефицит Недостаточное Дефицит

Рисунок 3. **Биохимические нарушения, имеющие место в патогенезе рахита, на основании трехстадийной классификации статуса витамина D** (символически изображены в виде фигурки солнца) и поступления кальция в организм (символически изображены в виде стакана молока). ***[Перепечатано с изменениями из Högler W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015; 29(3):385-398.(246), with permission. © 2015 Elsevier.]***

Симптоматика рахита у детей раннего возраста не всегда коррелирует с содержанием 25(OH)D в организме. В ряде случаев заболевание развивается при отсутствии дефицита витамина D. Существенную роль при этом играют механизмы, нарушающие метаболизм холекальциферола и дефицит кальция (рис. 3). При дефиците кальция в рационе потребность в витамине D существенно возрастает (рис 4).

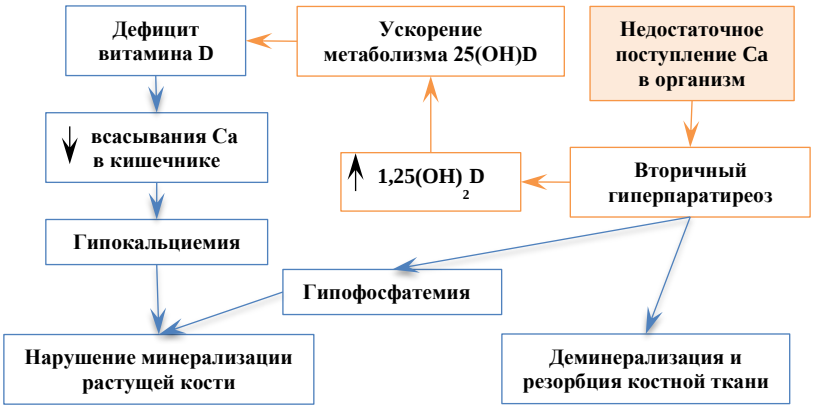


Рисунок 4. **Патогенез кальций-дефицитного рахита**

Накоплены факты, подтверждающие существенное значение в патогенезе рахита и других нутриентов. Показано, что качественная и количественная белковая недостаточность, дефицит незаменимых аминокислот приводят к сходным изменениям в метаболизме кальция и фосфора как и дефицит витамина D. Доказано отрицательное влияние дефицита в пищевом рационе витаминов А, С, группы В, фолиевой кислоты, таких микроэлементов, как цинк, медь, железо, магний, марганец и др.

Классификация рахита. В связи с отсутствием современной, унифицированной, признанной на международном уровне, классификации, до настоящего времени в отечественной педиатрической практике продолжает использоваться классификация рахита, предложенная в 1947 г. С.О. Дулицким (см. таб. 5).

Таблица 5 **Классификация рахита**

Период болезни	Степень тяжести	Характер течения
• начальный • разгара • реконвалесценции • остаточных явлений	• лёгкая (I) • средней степени (II) • тяжёлая (III)	• острое • подострое • рецидивирующее (практически не встречается)

Выделение начального периода рахита не всегда оправдано, так как клиническая картина при этом включает неспецифические докостные проявления, которые сегодня должны рассматриваться как синдром вегето-висцеральной дисфункции у детей раннего возраста.

Е.М. Лукьянова с коллегами в 1988 г. дополнили классификацию, выделив характер нарушений минерального обмена в виде 3-х биохимических вариантов: кальцийпенический рахит, фосфопенический рахит и рахит без выраженных изменений в содержании кальция и фосфора в крови. Такое дополнение поддерживается не всеми специалистами. Полагают, что под этими терминами следует выделять не варианты одного и того же заболевания, а целые группы заболеваний, рассматриваемых применительно к рахиту, по их клинико-патогенетическому принципу (В.И. Струков, Ю.Г. Антипкин). Другие специалисты полагают, что кальцийпения и фосфопения являются не отдельными вариантами рахита, а стадиями нарушения фосфорно-кальциевого обмена в процессе развития этого заболевания (Н.А. Коровина, И.Н Захарова). П.В. Новиков (2007 г.) предложил ввести в классификацию рахита активную и неактивную фазы, а также периоды неполной и стойкой клинико-лабораторной ремиссии, что также продолжает обсуждаться.

Пример формулировки диагноза:

Рахит лёгкой степени, период реконвалесценции, подострое течение.

Рахит средней степени тяжести, период разгара, острое течение.

Клинические проявления. Клинические проявления рахита многообразны и зависят от периода, степени тяжести и характера течения заболевания, но обязательным является поражение костной системы.

Основные синдромы, выявляемые при рахите:

- мышечная гипотония – «лягушачий живот», наблюдается расхождение прямых мышц живота и высокое стояние куполов диафрагмы, разболтанность суставно-связочного аппарата, «симптом перочинного ножа»;
- костные деформации, обусловленные остеомаляцией, остеоидной гиперплазией и мышечной гипотонией (табл. 5);
- симптомы гипоплазии костной ткани – задержка роста («коротконогость») из-за отставания роста трубчатых костей в длину, позднее прорезывание зубов (отсутствие резцов к 10 месяцам, отсутствие моляров к 18 месяцам), позднее закрытие родничков, плоский таз;
- нарушениями нервно-рефлекторной деятельности и вегетативной нервной системы;
- проявления вторичного иммунодефицита – частые ОРИ, кишечные инфекции;
- симптомы сопутствующих дефицитных состояний.

Таблица 6 **Поражения костей скелета при рахите**

Отдел скелета	Характеристика нарушений
Голова	• краниотабес (размягчение теменных и/или затылочной костей); • формирование лобных и теменных бугров, нависший («олимпийский») лоб; • позднее закрытие родничков; • запавшая переносица («седловидный» нос); • позднее прорезывание зубов, нарушение порядка прорезывания, дефекты эмали, истинный открытый рахитический прикус (уплощение нижней челюсти, её трапециевидная форма, контакт − только между задними зубами), склонность к кариесу; • высокое («готическое») нёбо.
Грудная клетка	• рахитические «чётки» на рёбрах, рахитический «розарий» (шаровидные утолщения в местах перехода хрящевых частей рёбер в костные); • расширение нижней апертуры грудной клетки; • ладьевидные углубления на боковых поверхностях грудной клетки, соответствующие линии прикрепления диафрагмы («Гаррисонова борозда»); • деформация ключиц; • деформации грудины: воронкообразная (грудь «сапожника») и килевидная деформации («куриная» грудь).
Верхние конечности	• деформации плечевой кости и костей предплечья; • деформации (утолщения) в области лучезапястных суставов («браслетки») и диафизов фаланг пальцев рук («нити жемчуга»).
Нижние конечности	• варусные, вальгусные, К-образные деформации оси нижних конечностей; • плоскостопие; • деформации бедренных костей кпереди и кнаружи.
Кости таза	• плоскорахитический таз; • сужение входа в малый таз.
Позвоночник	• формирование «рахитического» горба; • кифоз в нижнегрудном отделе; • сколиоз в грудном отделе; • кифоз или лордоз в поясничном отделе.

<u>Особенности клиники в зависимости от периода заболевания</u>

Период разгара рахита характеризуется выраженными нарушениями нервно-рефлекторной деятельности и вегетативной нервной системы, степень которых

коррелирует с тяжестью течения рахита. У ребёнка изменяется поведение, вначале наблюдается беспокойство, лёгкая возбудимость, пугливость, раздражительность, гиперестезия, вздрагивания при громком звуке, внезапной вспышке света, отмечается поверхностный («тревожный») сон. С течением заболевания нервная возбудимость сменяется синдромом угнетения. Малыш становится вялым, малоподвижным, отстаёт в психомоторном и физическом развитии, возможна утрата ранее приобретённых навыков, с трудом образуются новые условно-рефлекторные связи. Наблюдается стойкий красный дермографизм и повышенная потливость (характерен липкий пот с кислым запахом), которая особенно выражена при кормлении и во время сна. Наиболее интенсивно потеет волосистая часть головы. Из-за прогрессирующих электролитных расстройств нарастают характерные симптомы рахита − гипотония мышц и разболтанность суставно-связочного аппарата. В положении на спине малыш способен поднять ноги к голове, определённым образом расположить их (симптом «перочинного ножа»). Гипотония мышц передней брюшной стенки проявляется в виде большого живота («лягушачий живот»), наблюдается расхождение прямых мышц живота и высокое стояние куполов диафрагмы. По причине снижения мышечного тонуса так же задерживается становление двигательных и статических навыков ребёнка. Дети позже начинают держать голову, сидеть, вставать, ходить. Наблюдаются запоры. Могут выявляться боли в костях при пассивных, активных движениях и пальпации. Для периода разгара характерны выраженные изменения костей скелета (см. таб. 5), которые можно условно разделить на:

- *симптомы остеомаляции* (размягчения, обеднения кости кальцием) – краниотабес (размягчение костей черепа, чаще – затылочной, теменных), податливость краёв родничка, брахицефалия, деформация костей черепа (уплощение затылка), конечностей (вальгусная/варусная), ключиц;
- *симптомы остеоидной гиперплазии* − лобные и теменные бугры, рёберные «чётки», надмыщелковые утолщения голеней, «браслетки» на запястьях, «нити жемчуга» на пальцах рук;
- *симптомы гипоплазии костной ткани* – задержка роста («коротконогость») из-за отставания роста трубчатых костей в длину, позднее прорезывание молочных и постоянных зубов, позднее закрытие родничков, плоский таз.

Лабораторные изменения в самом начале заболевания определяется нормальное (или даже несколько повышенное) содержание кальция в крови, снижен уровень фосфора, гиперфосфатурия. Затем на фоне отчётливо выраженной гипофосфатемии (до 0,6-0,8 ммоль/л), наблюдается гипокальциемия, повышена активность щелочной фосфатазы (в 1,5-2 раза от нормы) и повышение уровня остеокальцина в крови (выше 40-45 нг/мл), выраженный ацидоз, возможны явления гипохромной анемии. На рентгенограммах длинных трубчатых костей определяется остеопороз, бокаловидные расширения метафизов, размытость и нечёткость зон предварительного обызвествления.

Период реконвалесценции. Характеризуется ликвидацией неврологических и вегетативных расстройств (восстановление сна, снижение потливости, улучшение или нормализация статических функций, формирование новых условных рефлексов), уменьшением мышечной гипотонии, улучшением самочувствия и общего состояния ребёнка. Выраженность костных деформаций постепенно уменьшается. На рентгенограммах – патогномоничные для этого периода изменения в виде неравномерного уплотнения зон роста, остеосклероза (наряду с сохраняющимся остеопорозом).

Лабораторно: уровень фосфора в крови достигает нормы или несколько превышает её, может сохраняться гипокальциемия (иногда даже увеличиваться), кислотно-основное состояние смещается в сторону алкалоза, активность щелочной фосфатазы нормализуется. Нормализация биохимических показателей знаменует переход болезни в период остаточных явлений.

Период остаточных явлений. Его диагностируют обычно в возрасте 2-3-х лет, когда у ребёнка уже нет клинических проявлений активного рахита, биохимические показатели соответствуют норме, однако присутствуют чётко выраженные признаки ранее перенесённого заболевания. Возможно длительное сохранение обратимых изменений – гипотонии мышц, разболтанности суставов и связок. Деформации трубчатых костей со временем исчезают (может оставаться изменение оси нижних конечностей, «рахитическое» плоскостопие). Деформации плоских костей уменьшаются, но часто сохраняются в течение последующей жизни (лобные и теменные бугры, уплощение затылка, нарушение прикуса, деформации грудной клетки, костей таза и др.).

Негативные долгосрочные последствия перенесённого рахита значимы как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. К примеру, деформации таза чреваты вынужденной необходимостью родоразрешения путём кесарева сечения в будущем, плоскостопие – длительным болевым синдромом и опосредованным повреждением позвоночника и суставов в течение жизни. Разнообразная ортодонтическая патология требует длительной дорогостоящей коррекции, выраженные деформации нижних конечностей, грудной клетки, костей черепа служат существенным косметическим дефектом, ведущим к психологическому дискомфорту пациента (особенно – подростка), могут нарушать работу внутренних органов (находящихся в грудной полости). Доказано, что перенесённый в раннем возрасте рахит предрасполагает в будущем к нарушению формирования пиковой костной массы, развитию остеопороза и других нарушений костной минерализации в старшем возрасте.

Особенности клиники в зависимости от степени тяжести

При лёгком течении рахита наблюдаются незначительные нарушения общего состояния, нервно-мышечные проявления (гипотония мышц, запоры, пугливость, раздражительность, вздрагивания), минимальные расстройства костеобразования в виде краниотабеса, умеренного уплощения костей затылка, болезненности и податливости при пальпации краёв большого родничка, незначительного разрастания остеоидной ткани в зонах роста. Возникшие при лёгком течении рахита изменения носят обратимый характер и исчезают по мере выздоровления. Наличия отклонений только со стороны вегетативной нервной системы недостаточно для верификации диагноза – обязательны нарушения костеобразования, сохраняющиеся в течение 2-3-х недель.

Среднетяжёлое течение рахита. Характеризуется заметным нарушением общего состояния ребёнка. Симптомы поражения нервной и мышечной систем прогрессируют: выражена гипотония мышц (опора руками о поверхность в положении сидя, «лягушачий» живот), задержка психомоторного развития. Возникают нарушения со стороны органов дыхания (из-за слабости дыхательной мускулатуры и деформаций грудной клетки), сердечно-сосудистой системы (расширение границ сердца, появление систолического шума, тахикардии, ослабления тонов, изменений на электрокардиограмме – удлинение PQ, уширение QRS), желудочно-кишечного тракта (метеоризм, нарушения моторики, запоры, умеренная гепатомегалия (слабость сокращения диафрагмы вызывает застой в печени и воротной вене), иммунной системы (угнетение, связанное с ослаблением

иммунотропного действия витамина D), а также почек и эндокринных желез. Дети склонны к инфекционным заболеваниям с длительным течением. Может отмечаться гипохромная анемия. Костные изменения – более отчётливые; поражаются все отделы скелета, кроме трубчатых костей (см. таб. 5).

При тяжёлом течении рахита происходит утрата ранее приобретённых навыков, выражена резкая заторможенность, слабость, разболтанность суставно-связочного аппарата («гуттаперчевый» ребёнок). Изменения со стороны внутренних органов прогрессируют за счёт электролитных нарушений, усугубления ацидоза, нарушений микроциркуляции, застойных явлений: выражена гепатоспленомегалия, дистрофические изменения в миокарде, значительные нарушения в работе дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, иммунной системы, тяжёлая анемия («псевдолейкемическая» анемия Якша-Гайема: гиперлейкоцитоз, анемия, гепатолиенальный синдром, эритробластоз). Костные проявления сопровождаются тяжёлыми деформациями во всех отделах скелета, включая трубчатые кости. Деформации трубчатых костей ног (чаще – варусные) и позвоночника особенно быстро формируются у ребёнка с началом опоры на ноги и ходьбы (см. таб. 5).

Особенности клиники в зависимости от течения рахита

Острое течение рахита. Сопровождается бурным развитием всех симптомов с яркими неврологическими и вегетативными расстройствами, преобладанием признаков остеомаляции над процессами остеоидной гиперплазии, выраженными биохимическими сдвигами (значительная гипофосфатемия, высокая активность щелочной фосфатазы). Чаще наблюдается у детей первого полугодия жизни, у недоношенных детей, детей с большой массой тела и быстро растущих, у родившихся от многоплодной беременности, находящихся на однообразном (преимущественно – углеводном) вскармливании, у не получавших витамин D с профилактической целью.

Подострое течение рахита. Характеризуется постепенным развитием симптомов, наблюдаются умеренно выраженные или малозаметные неврологические нарушения, нерезкие биохимические сдвиги, преобладание процессов остеоидной гиперплазии (рахитические «чётки», «браслетки», бугры и др.) над остеомаляцией. Характерно для детей второго полугодия жизни, детей, получавших недостаточную профилактическую дозу витамина D.

Рецидивирующее течение рахита. Признаётся не всеми специалистами, чаще свидетельствует о наличии рахитоподобных заболеваний (см. дифференциальную диагностику).

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: неспецифические изменения, возможна сопутствующая гипохромная анемия, редко – анемия Якша-Гайема.

Общий анализ мочи: как правило, не изменен.

Биохимическое исследование крови.

- *содержание общего белка* – редко возможна диспротеинемия, гипопротеинемия;
- *активность общей щелочной фосфатазы (её костного изофермента)* – характерно увеличение в 1,5-2 раза; активность фосфатазы в процессе лечения рахита снижается, но длительно остаётся несколько повышенной (даже после излечения);
- *содержание кальция* – отмечается нормальное содержание или снижение концентрации общего кальция (до 2 ммоль/л и ниже), ионизированного кальция (до 1

ммоль/л и менее); исследование ионизированного кальция более информативно, так как, в случае изменения концентрации белков и показателя pH крови, изменяется и уровень общего кальция (независимо от уровня ионизированного); поэтому при определении концентрации кальция следует учитывать уровень альбумина и pH (при необходимости корригировать показатель с помощью специальных формул);

- *содержание фосфора* – характерно снижение концентрации неорганических фосфатов (до 0,6-0,8 ммоль/л).

Биохимическое исследование мочи:

- *исследование выделения аминокислот с мочой* – повышение выделения (гипераминоацидурия) – один из ранних лабораторных признаков рахита; суммарная суточная экскреция аминоазота (тест с нингидрином на бумаге, хроматограмма аминокислот мочи) у грудных детей превышает при рахите предел нормальных значений (до 10 мг/кг массы тела) и может достигать 1000 мг и более за сутки; гипераминоацидурия при рахите имеет почечное происхождение и связана с воздействием паратгормона на транспортные системы аминокислот в почечных канальцах, отчасти − с катаболизмом белков; при этом содержание аминоазота в сыворотке крови может оказаться нормальным или пониженным;
- *исследование выделения кальция с мочой* – известно, что дефицит витамина D ведёт к подавлению экскреции кальция с мочой, а насыщение организма витамином D приводит к увеличению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте; избыток витамина D сопровождается гиперкальциурией; таким образом, косвенным признаком, позволяющим оценить адекватность содержания витамина D в организме, является оценка выраженности кальциурии; она может осуществляться несколькими методами:
    - *проба мочи по Сулковичу* – недостаточно точный, полуколичественный и субъективный метод оценки кальциурии; не пригоден для оценки в динамике;
    - *количественное определение кальция в разовой (первая или вторая утренняя порция) или суточной моче* – точный метод, результат выражается в цифрах, возможно сравнение результатов в динамике; однако сбор суточной мочи затруднителен у грудного ребёнка; результат исследования зависим от состояния почек, уровня поступления кальция с пищей, не разработаны унифицированные возрастные нормативы для детей;
    - *определение и расчёт кальций-креатининового коэффициента* – отношение кальция к креатинину в анализируемой порции мочи; включение в расчёт креатинина позволяет стандартизировать исследование мочи, снизить влияние на результат функционального состояния почек, диеты накануне исследования; концентрация креатинина в моче детей грудного возраста колеблется в широком диапазоне (в среднем, около 5 ммоль/л), что ниже значений для взрослого, связано с меньшим относительным содержанием мышечной ткани в организме ребёнка и функциональной незрелостью нефронов почки; нормативы кальций-креатининового коэффициента существенно различаются в зависимости от возраста (см. таб. 7 и 8).;
    - *исследование выделения фосфора с мочой* − возможно точное количественное определение экскреции фосфора с мочой (для рахита

характерна гиперфосфатурия и повышение клиренса фосфатов мочи), а также расчѐт фосфат/креатининового коэффициента (см. таб. 6 и 7).

Таблица 7. **Экскреция веществ с мочой по креатининовому коэффициенту (95-й перцентиль) в возрастном аспекте**

Вещество/креатинин, моль/ммоль	**Возраст, лет**							
	1 мес-1 год	**1-2 года**	**2-3 года**	**3-5 лет**	**5-7 лет**	**7-10 лет**	**10-14 лет**	**14-17 лет**
Кальций/креатинин	2,2	1,5	1,4	1,1	0,8	0,7	0,7	0,7
Фосфат/креатинин	19	14	12	18	5	3,6	3,2	2,7

Таблица 8. **Нормальные показатели экскреции кальция и фосфора с мочой у детей**

Показатель	**Суточная моча**	**Вторая утренняя порция мочи (в пересчёте на уровень креатинина)**	
Фосфаты	20-30 мг/кг/сут	менее 2 лет	менее 20
		старше 2 лет	менее 12
Кальций	4-5 мг/кг/сут	до 7 месяцев	менее 2,2
		7-18 месяцев	менее 1,5
		1,5-6 лет	менее 1,1
		старше 6 лет	менее 0,7

Исследование статуса витамина D

Интерпретация результатов исследования концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке проводится в соответствии с представленными ниже критериями (таб. 9), вне зависимости от возраста.

Таблица 9. **Критерии оценки статуса обеспеченности витамином D**

Концентрация 25(OH)D в сыворотке, 1 нг/мл=2,496 нмоль/л		**Интерпретация**
менее 20 нг/мл	менее 50 нмоль/л	дефицит витамина D
20-30 нг/мл	50-70 нмоль/л	недостаточная обеспеченность витамином D
30-100 нг/мл	75-250 нмоль/л	адекватный статус обеспеченности витамином D
более 100 нг/мл	более 250 нмоль/л	избыточное содержание витамина D, риск токсичности

При исследовании уровня кальцитриола у детей с клиникой рахита снижение уровня витамина D в крови выявляется не всегда.

Определение концентрации паратиреоидного гормона, кальцитонина *(по показаниям)* - изменения в зависимости от периода заболевания.

Кислотно-основное состояние крови *(по показаниям).* Для рахита характерен компенсированный метаболический гиперхлоремический ацидоз с дефицитом буферных оснований (до -5 - -10 ммоль/л); метаболический ацидоз нередко сочетается с повышением уровня лактата и пирувата в крови.

Исследование биохимических маркеров костного метаболизма *(по показаниям).* Разделение маркеров метаболизма на маркеры формирования и резорбции подчёркивает отражаемую ими активность взаимосвязанных процессов костного ремоделирования. Маркеры костного формирования: карбокси- и аминотерминальные пропептиды коллагена I типа (β-CTX, например), остеокальцин (один из наиболее информативных и чувствительных маркеров у детей). Маркеры костной резорбции включают: пиридинолиновые поперечные сшивки коллагена (пиридинолин, дезоксипиридинолин),

тартратрезистентную кислую фосфатазу, оксипролин (гидроксипролин), поперечносшитые карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена I типа, галактозилоксилизин, костный сиалопротеин.

Инструментальные исследования

Рентгенография костей *(по показаниям)*. Чаще для оценки используют рентгенограммы трубчатых костей предплечий и голеней. При рахите на рентгенограммах выявляются характерные признаки нарушения минерализации костной ткани:

- вследствие разрастания остеоидной ткани структура костей становится просветлённой;
- прогрессирующий остеопороз в местах наибольшего роста костей (эндохондральные и периостальные зоны), истончение и исчезновение костных трабекул, неровность и «размытость» зон препараторного роста, метафизы и эпифизы – разрыхлены, имеют неровные контуры;
- нарушение чёткости границ между эпифизом и метафизом, то есть в зонах предварительного обызвествления, граница становится неровной, «размытой», бахромчатой, увеличение расстояния между эпифизом и диафизом за счёт увеличивающихся в размерах метафизов;
- нарушение контуров и структуры эпифизов («блюдцеобразные эпифизы»);
- нечёткость ядер окостенения и нарушение их структуры;
- истончение коркового слоя диафизов, иногда – с поднадкостничными переломами;
- появление зон перестройки Лоозера – поперечно расположенные прозрачные полосы шириной в несколько миллиметров (ложные переломы при тяжёлом рахите);
- в период реконвалесценции в метафизах происходит отложение кальция в виде тонкой плотной полоски кальцификации.

Остеоденситометрия *(по показаниям)* – специальный метод исследования, позволяющий с высокой точностью оценить костную массу и минеральную плотность костной ткани в различных отделах осевого и периферического скелета. Метод двойной рентгеновской абсорбциометрии (DXA, Dual-energy X-ray Absorptiometry) признан ВОЗ «золотым стандартом» денситометрии у взрослых и детей. Чувствительность метода позволяет диагностировать снижение минеральной плотности костной ткани, начиная с 1-5% (стандартная рентгенография отражает её снижение, начиная с потери в 30% и более). DXA сопряжена с минимальной лучевой нагрузкой, безопасна, неинвазивна, безболезненна, быстровыполнима, однако, в связи с отсутствием референтной базы для детей, технически невыполнима у этой категории.

Электрокардиография – регистрирует признаки гипокальциемии в виде удлинения интервала QT, степень выраженности которого обратно пропорциональна уровню кальция в крови; гипокальциемия повышает возбудимость миокарда, что может приводить к нарушениям ритма.

Ультразвуковое исследование внутренних органов – выявляет описанные выше изменения внутренних органов при среднетяжёлом и тяжёлом течении рахита.

Дифференциальная диагностика. При отсутствии эффекта от стандартных лечебных доз витамина D, при рахите III степени, при рецидивирующем течении диагноз должен быть уточнен путем более углубленного обследования в стационаре, так как речь

может идти о наследственно-обусловленных формах рахита, называемых рахитоподобными заболеваниями, генетически детерминированными остеопатиями. В группу этих нозологий входят: наследственный гипофосфатемический витамин D–резистентный рахит (BDPP, фосфат-диабет), почечный тубулярный (канальцевый) ацидоз (ПКА), болезнь де-Тони-Дебре-Фанкони, витамин D-зависимый рахит (BDЗР) (таб. 9).

Дифференциальная диагностика так же должна проводиться с заболеваниями, клиника которых напоминает рахитический процесс.

Гипофосфатазия – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, типичным признаком которого является отсутствие или низкая активность щелочной фосфатазы в крови, что приводит к нарушению минерализации костной ткани. Выделяют раннюю форму заболевания, которую можно обнаружить у плода при УЗИ или сразу после рождения младенца в виде выраженных нарушений оссификации всех частей скелета, уменьшения длины трубчатых костей, «изъеденности» их концов на рентгенограмме. Гипофосфатазия имеет схожие с витамин D-дефицитным рахитом проявления в виде костных изменений, беспокойства, гиперестезии, гипотонии мышц, гипофосфатемии, ацидоза. Однако, возможная гиперкальциемия, немотивированная лихорадка, резкое возбуждение (вплоть до судорог), низкая активность щелочной фосфатазы, выделение с мочой фосфоэтаноламина, характерные для гипофосфатазии, позволяют дифференцировать эти заболевания.

Гиперфосфатазия – наследственное заболевание, характеризующееся высокой активностью щелочной фосфатазы и недостатком фермента, инактивирующего её; сопровождается болезненными деформациями конечностей, грудной клетки («килевидная» деформация), кифосколиозом, разрушением рёбер, утолщением костей свода черепа, нарушениями походки, переломами, атрофией зрительного нерва, постоянными цефалгиями. Рентгенологически структура кости неоднородна – плотные участки сочетаются с участками полностью деминерализованной кости. Концентрация кальция и фосфора в крови – нормальные.

Ахондроплазия (хондродистрофия) – генетически обусловленное нарушение энхондрального окостенения (ведёт к извращению или замедлению эпифизарного роста) при сохранности периостального окостенения (приводит к утолщению, изогнутости, бугристости костей). Уже при рождении отмечается макроцефалия (при этом ВЧГ нет) и микромелия (укорочение конечностей). У детей отмечается резко выраженный поясничный лордоз, большая голова, позднее закрытие большого родничка, выраженные лобные и теменные бугры, вдавленная переносица («выскобленное ложечкой лицо»), прогнатия, отставание в психомоторном развитии. Обращают на себя внимание карликовость и не характерные для рахита неправильные пропорции тела: относительно длинное туловище при коротких конечностях. Укорочение конечностей вначале носит проксимальный характер (плечо, бедро), прогрессируют их вальгусные и варусные деформации. Кожа на конечностях собирается в складки, пальцы рук (II-IV) − одинаковой длины (в виде трезубца). Мышечная гипотония не характерна. Биохимический анализ крови в норме.

Несовершенный остеогенез (врожденная ломкость костей, несовершенный остеогенез, osteogenesis imperfecta(тип Вролика) – протекает тяжелее, osteogenesis imperfecta tarda (тип Лобстейна)- манифистирует позже) – наследственная коллагенопатия, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, характеризующаяся повышенной ломкостью костей (переломы возникают при незначительной по силе травме или в её

отсутствие), а также их прогрессирующими деформациями. В результате переломов конечности нередко кажутся короткими (ложная микромелия), со значительными деформациями. Кости черепа мягкие, напоминают каучуковый мешок, на котором пальпируются отдельные костные пластинки; роднички и швы − широкие. Для классического рахита нетипично рождение детей с врождёнными переломами и внутриутробно образовавшимися костными мозолями на месте переломов, голубыми склерами, снижением слуха (вплоть до глухоты), аномалией зубов в виде несовершенного дентиногенеза («янтарные зубы»). Нередко – наследственная отягощённость по заболеванию, наличие его у других членов семьи. При R-исследовании обнаруживают четкие границы зон роста кости, места переломов, остеопороз. Основные биохимические показатели крови в норме. При наличии технической возможности – результаты анализа структуры и количества коллагена в культуре фибробластов (биопсия кожи), выявление мутаций в конкретных генах подтверждают диагноз.

Болезнь Блаунта – заболевание, для которого характерно изолированное нарушение или остановка роста большеберцовой кости в проксимальной ростковой зоне, по причине поражения эпифизарного хряща. Инфантильная форма начинается в возрасте 2-3 лет, когда поражаются обе голени, а подростковая форма − после 6 лет (как правило, односторонняя). В патогенезе болезни Блаунта пусковым моментом можно считать перегрузку статически не подготовленной опорно-двигательной системы ребёнка. Анатомические варианты строения нижней конечности обусловливают её варусную установку в течение 1-2 года жизни. В связи с этим ранняя и нередко повышенная нагрузка приводит к механической перегрузке внутреннего мыщелка большеберцовой кости, в результате чего развивается её варусная деформация. Других костных деформаций или лабораторных изменений при данном заболевании нет, что исключает рахит.

Гипотиреоз – состояние, обусловленное длительной, стойкой функциональной недостаточностью щитовидной железы. Сходство с рахитом проявляется в отставании психомоторного развития, гипотонии мышц и связанных с ней запорах, запаздывании прорезывания зубов. В отличие от рахита, при гипотиреозе имеет место большой язык, затяжная желтуха, пупочная грыжа, выраженная бледность и сухость кожных покровов, одутловатость лица, отсутствуют костные деформации. На рентгенограмме отмечается резкое отставание в появлении точек окостенения. Исследование тиреотропного гормона гипофиза, гормонов щитовидной железы позволяет верифицировать диагноз.

Таблица 10. **Сравнительная характеристика D-дефицитного рахита и рахитоподобных заболеваний**
(на основании материалов Т.Г. Авдеевой, Н.А. Коровиной, 2009 г.; С.В. Мальцева, 2012 г.; П.В. Шумилова, 2018 г. с дополнениями)

Признак	Витамин D-дефицитный рахит	Фосфат-диабет	Почечный канальцевый ацидоз (ПКА)	Болезнь де-Тони-Дебре-Фанкони	Витамин D-зависимый рахит (BD3P)
Синонимы	- младенческий рахит; - классический рахит	- витамин D-резистентный рахит; BDPP) - синдром Олбрайта-Баттлера-Блюмберга; - семейная гипофосфатемия	- ПКА I тип - дистальный ПКА, синдром Баттлера-Олбрайта; - ПКА II тип – проксимальный ПКА, синдром Лайтвуда	- глюко-фосфаминный диабет	- псевдовитамин D-дефицитный, - гипокальциемический витамин D-резистентный рахит
Основа развития заболевания	временное несоответствие между высокими потребностями растущего организма в фосфоре и кальции и недостаточность систем,	наследственно обусловленный дефект синтеза белка, обеспечивающего реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах почек.	наследственные заболевания почек, которые приводят к нарушению равновесия кислот и оснований. ПКА I тип - задержка ионов водорода в организме. ПКА II тип - повышенные потери бикарбонатов.	дисплазия нефронов и дефицит ферментов, ответственных за транспорт глюкозы, аминокислот, неорганических фосфатов и бикарбонатов.	I тип – блокирование гидроксилирования витамина Д в почках II тип - рефрактерность рецепторов органов-мишеней к активному витамину Д
Наследование	Нет	Доминантное сцепленное с Х-хромосомой Аутосомно-доминантное Аутосомно-рецессивное У родителей больных детей иногда отмечают небольшой рост, умеренно-выраженные деформации костей, иногда – лишь гипофосфатемию натощак.	аутосомно-доминантное; аутосомно-рецессивное; спорадические случаи	аутосомно-рецессивное (чаще), возможно аутосомно-доминантное или Х-сцепленное	I тип - аутосомно-рецессивное II тип - аутосомно-рецессивное
Сроки манифестации	1,5-3 месяца	от 15 до 18 месяцев	I тип 2-3 года II тип - 5-6 месяцев	от 2,5 до 3 лет	5-6 месяцев
Первые клинические проявления	Вегетативные нарушения, снижение аппетита, мышечная гипотония	Выраженная О-образная деформация нижних конечностей с началом ходьбы, рахитические «браслетки»	Полиурия, полидипсия, раздражительность, плаксивость, резкая мышечная гипотония, мышечные боли	Беспричинные повышения температуры, анорексия, полиурия, полидипсия, мышечные боли	Выраженная мышечная гипотония, тремор, судороги, мышечные боли, боли в костях, нарушение сна, раздражительность, плаксивость
Специфические признаки	Костные изменения: краниотабес, лобные бугры, рахитические «чётки», «браслетки», о- и Х-образные деформации конечностей	Прогрессирующая **варусная** деформация голеней, переваливающаяся походка, деформации зубов и интраглобулярный дентин. Гипокальциемии – НЕТ!!!	Полиурия, полидипсия, мышечная гипотония (до атонии), адинамия, увеличение печени, запоры, **вальгусная** деформация голеней, мочекаменная болезнь, инфекции мочевой системы	Прогрессирующие множественные **варусные и вальгусные** костные деформации нижних конечностей, увеличение печени, снижение АД, гипокалиемия на ЭКГ, запоры, часто переломы нижних конечностей	I и II тип: все резко выраженные «рахитические» деформации, варусные деформации ног, преимущественно в нижней трети голеней, частые пневмонии. Гипоплазия зубной эмали молочных и постоянных зубов, отставание НПР. 2 тип + алопеция

Признак	Витамин D-дефицитный рахит	Фосфат-диабет	Почечный канальцевый ацидоз (ПКА)	Болезнь де-Тони-Дебре-Фанкони	Витамин D-зависимый рахит (BD3P)
Физическое развитие	N	Дефицит роста при нормальной массе («коренастые» дети)	Сочетание низкого роста и выраженного дефицита массы	Сочетание низкого роста и резко пониженного питания	I тип – снижение массы тела относительно роста более 1 δ. II тип - нанизм
Рентгенограмма костей скелета	отсутствие линии препаратного обызвестления, симптом «факела», бокаловидные расширения метафизов. Остеопороз	Варусная деформация ног, грубые бокаловидные расширения метафизов, одностороннее (чаще медиальное) утолщение коркового слоя периоста	Вальгусная деформация ног, системный остеопороз, смазанность контуров метафизов,ширина рахитической зоны достигает 2 см, концентрическая атрофия кости	Выраженный остеопороз, трабекулярная исчерченность в дистальных и проксимальных отделах диафизов	значительный остеопороз, особенно в зоне метафизов, истончение кортикального слоя, множественные псевдопереломы Лозера-Милкмена
Кальций в сыворотке крови	↓	N	N	N	общий - ↓ ионизированный - ↑
Фосфаты в сыворотке крови	↓	↓↓↓↓	↓	↓↓↓	↓
Калий в плазме крови	N	N	↓↓	↓	↓ или N
Натрий в плазме крови	N	N	↓	↓	N
КОС	N или компенсированный метаболический ацидоз	N или метаболический ацидоз	выраженный метаболический гиперхлоремический ацидоз	резкий метаболический ацидоз	резкий гиперхлоремический ацидоз
25(OH)D	N или ↑	N	N	N	I и II тип – норма
1,25(OH)$_2$D	N или ↑	N или ↑	N	N	I тип – ↓↓↓↓ II тип – норма или ↑
Паратгормон	зависит от периода, чаще ↑↑	N или ↓	↑↑		↑↑↑
Аминоацидурия	+	N	N	++++	++++
Фосфатурия	+ или N	++++	+ или N	++++	++++
Глюкозурия	нет	нет	нет	++++	+
Кальциурия	снижена или N	N	++++ до 10-20 мг/кг/сут.	N или увеличена	N

Признак	Витамин D-дефицитный рахит	Фосфат-диабет	Почечный канальцевый ацидоз (ПКА)	Болезнь де-Тони-Дебре-Фанкони	Витамин D-зависимый рахит (BD3P)
Дозы вит Д	дозы стандартные, длительность 4-6 недель (см. лечение рахита)	2000 МЕ/кг/сутки (начальная доза 20 000 - 30 000 МЕ/сутки, оптимальная доза 100 000 – 150 000 МЕ/сутки). Могут применяться активные метаболиты витамина D: Оксидевит 0,5-2,0 мкг/сутки или кальцитриол 0,5-1,0	2000 МЕ/кг/сутки (начальная доза 20 000 - 30 000 МЕ/сутки, оптимальная доза 100 000 – 150 000 МЕ/сутки). Могут применяться активные метаболиты витамина D: Оксидевит 0,5-2,0 мкг/сутки или кальцитриол 0,5-1,0 мкг/сутки.	2000 МЕ/кг/сутки (до 10 000 - 15 000 МЕ/сутки, под контролем пальциурии). Могут применяться активные метаболиты витамина D: Оксидевит 0,5-2,0 мкг/сутки или кальцитриол 0,5-1,0 мкг/сутки.	1000 МЕ/кг (до 30 000-60 000 МЕ/сутки), либо Оксидевит 0,5-3,0 мкг/сутки при I типе, 2-10 мкг/сутки при II типе или кальцитриол 0,5-1,0 мкг/сутки.
Эффект от лечения витамином D	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект при сверхвысоких дозах, принимают постоянно	Незначительный	Удовлетворительный эффект при высоких дозах, принимают постоянно, рано развивается ХБП	Удовлетворительный эффект при высоких дозах и рано начатом лечении, принимают
Сопутствующая терапия	нет (редко при тяжелых формах и у недоношенных)	фосфаты (натрия или калия фосфат 10 мг/кг 4 раза в день (1-2 г/сут.) Показаны сочетания витамина D с дифосфонатом (Ксидифон) или со смесью Олбрайта (80 мл смеси-раствора в сутки в 5-6 приемов). При открытых зонах роста, нормальных или сниженных показателях костного возраста – рекомбинантный гормон роста человека 4 МЕ/м^2/сутки – в/м; соматотропин-нордитропин – 0,1 мг/м^2/сутки – в/м.	Ограничение животных белков. Рекомендована картофельная диета. Нельзя ограничивать введение жидкости, рекомендуются фруктовые соки в большом объеме. *Коррекция метаболического ацидоза* – натрий бикарбонат: HCO_3^- (ммоль/сутки) = BE (дефицит гидрокарбонатов крови)*1/3 массы тела (кг) 1,4% раствор натрия гидрокарбоната = 16 ммоль HCO_3^- 5% раствор натрия гидрокарбоната = 60 ммоль HCO_3^- цитратные смеси: 140 г лимонной кислоты + 98 г кристалического цитрата натрия на 1 л воды (1 мл= 1 ммоль HCO_3^- по 3-7 ммоль/кг/сутки (50-100 мл) в 3 приема; готовые буферные смеси содержащие лимонную кислоту и ее соли (Блемарен, Магурлит). При гипокалиемии менее 2 ммоль/л – препараты калия. Для коррекции гипокальциемии – 10% кальция глюконат по 10 мл в/в. При повышенной экскреции кальция с мочой – гипотиазид 1,5-2 мк/кг/сутки длительно. Фосфаты (натрия или калия фосфат 10 мг/кг 4 раза в день (1-2 г/сут.)	Картофельная, картофельно-капустная диета, морковный суп Моро, сухофрукты. Нельзя ограничивать введение жидкости. При ацидозе: 2-4% раствор натрия гидрокарбоната 5 мл/кг/сутки – в/в, per os. Микстура: 2 г лимонной кислоты, 3 г цитрата натрия, 3,3 г цитрата натрия на 100 мл воды (1 мл = 1 ммоль Na + 1 ммоль K) по 45-60 мл в сутки. При открытых зонах роста – курсами рекомбинантный гормон роста человека 4 МЕ/м^2/сутки – в/м; соматотропин-нордитропин – 0,1 мг/м^2/сутки – в/м. При гипокалиемии: Верошпирон 3-5 мг/кг в сутки. При гипонатриемии: Гипотиазид 1-2 мг/кг в сутки. Для коррекции митохондриальных дисфункций вит. A, E, B, C, коэнзим Q, димефосфон.	Параллельно назначаются препараты кальция, фосфора, цитратная смесь. Препараты кальция 2-5 г внутрь или внутривенно (0,3-1 г).

Лечение рахита. *Цели лечения:* устранение дефицита витамина D; нормализация фосфорно-кальциевого обмена; ликвидация ацидоза; усиление процессов образования костной ткани; коррекция обменных нарушений.

Показания для госпитализации: необходимость углубленного обследования (проведение дифференциального диагноза), отсутствие эффекта от назначения препаратов витамина D.

Режим, соответствующий возрасту ребенка, длительное пребывание на воздухе с достаточной инсоляцией (не менее 2-3 часов ежедневно).

Диета - естественное вскармливание, при искусственном вскармливании использование адаптированных смесей, соответствующих возрасту ребенка, своевременное введение прикормов.

Медикаментозная терапия

Препараты нативного витамина D. Терапия витамином D путем воздействия на органы-мишени способствует оптимизации фосфатно-кальциевого обмена. Дифференциальное назначение дозы холекальциферола проводится в соответствии с уровнем 25(OH)D, особенностями клинической картины рахита, степени его тяжести и динамики заболевания.

Рекомендации по средним терапевтическим дозам витамина D в зависимости от тяжести рахита: (С. В. Мальцев и соавт.)

- I степень — период разгара - 2000 МЕ/сутки— 30 дней;
- I–II степень — период разгара 2500 МЕ/сут — 45 дней;
- III степень - 3000 МЕ/сут — 45 дней;

Дозу в 4000-5000 МЕ/сут назначают только при выраженных костных изменениях.

При наличии у больных рахитом сопутствующих острых заболеваний (ОРВИ, пневмония) прием витамина D следует приостановить на время лихорадки (обычно на 2-3 дня). После нормализации температуры тела лечение должно быть продолжено.

Следует учитывать, что повышение уровня 25(OH)D до 100 нг/мл не является передозировкой, но требует уменьшения дозы холекальциферола. Контролировать проявления возможной передозировки холекальциферола можно по уровню самого витамина в крови, уровню кальция общего, скорректированного на альбумин, а также по уровню кальция в суточной моче (не более 2 мг/кг в сутки). Реакция Сулковича не имеет диагностической ценности, поэтому использовать ее в практике не рекомендуется.

После достижения клинического эффекта и нормализации лабораторных показателей переходят на профилактическую дозу витамина D (до 3 лет минимум).

Таблица 11. Лекарственные средства и БАД на основе нативных форм витамина D

Название, форма выпуска	Возраст	Состав	Содержание витамина D	Производитель
Аквадетрим, водный раствор	с 1 месяца	Colecalciferol	1 капля=500 МЕ	Акрихин, РФ
Аквадетрим, растворимые таблетки	с 1 месяца	Colecalciferol	1 таблетка = 500 МЕ	Акрихин, РФ
Вигантол, масляный раствор	с 2 недель	Colecalciferol	1 капля=500 МЕ	Мерк КГаА, Германия
Детримакс Витамин Д 3 Бэби*, масляный раствор, капли для приёма	с рождения	Colecalciferol + СЦТ	1 капля = 200 МЕ	Юнифарм, Россия
Д-Сан детский*, жидкость для приема внутрь	с 1,5 лет	Colecalciferol	1 капля = 200 МЕ	Sanofi-Aventis Farmaceutica, Бразилия

Детрилан Витамин Д3*, капли для приема внутрь	с 3 лет	Colecalciferol + Кокосовое масло	1 капля = 400 МЕ	EXCELLENCE S.A., Польша
Ми-ми-мишки Остео+*, жевательные пастилки пектиновые	от 3 лет	Colecalciferol 2 мкг + Кальций 80 мг	1 мишка = 2 мкг = 80 МЕ	Guangdong Yichao Biological CN, Китай
Детримакс Витамин Д 3 Актив+	с 18 лет	Colecalciferol + СЦТ	1 капля=500 МЕ	Юнифарм, Россия
Детримакс*	с 18 лет	Colecalciferol + Орто-фосфат кальция + вспомогательные вещества	1таблетка = 1000 МЕ	Юнифарм Инк, США
Минисан*, таблетки	с 18 лет	Colecalciferol	1 таблетка = 200 МЕ	Верман, Финляндия
Д-САН*, таблетки	с 18 лет	Colecalciferol	1таблетка = 400 МЕ	Brunel Healthcare Manufacturing Limited, Великобритания
Солгар Витамин D3*, капсулы	с 18 лет	Cholecalciferol+ вспомогательные вещества	1таблетка = 600 МЕ	Солгар, США
Витамин D3 D-солнце*, таблетки	с 18 лет	Colecalciferol + вспомогательные вещества	1 таблетка = 400 МЕ	Эвалар, Россия
Orihiro *, таблетки жевательные со вкусом кофе	с 18 лет	Кальций - 70 мг; витамин D - 1 мкг; магний — 8 мг	1 таблетка = 1 мкг = 40 МЕ	Орихиро, Япония
Витамин Д3 *, капсулы	с 18 лет	Colecalciferol	1 таблетка = 1 мкг = 40 МЕ	Летофарм, Россия

*****БАД –биологически активная добавка к пище

- *Препараты кальция* показаны недоношенным, детям, находящимся на естественном вскармливании, курсами по 2-3 недели. Кальций при рахите должен поступать с продуктами питания!!!
- Для уменьшения выраженности вегетативных расстройств и снижения выработки паратгормона показано применение *препаратов калия и магния* 10 мг/кг в сутки – 3-4 недели.
- Для стимуляции метаболических процессов, устранения мышечной гипотонии назначают оротат калия по 10-20 мг/кг в сутки, левокарнитин – 1-3 месяца.
- Для улучшения всасывания кальция и фосфора в кишечнике применяют цитратную смесь (лимонная кислота 2,1 г, натрия цитрат 3,5 г, вода дистилированная 100 мл) по 1 ч.л. 3 раза в день – 10-12 дней.
- В период реконвалесценции возможно применений *поливитаминных комплексов.*

Профилактика рахита и гиповитаминоза D.

Антенатальная профилактика. Рациональное питание будущей матери, обеспечивающее достаточное поступление кальция, фосфора, витамина D. Пищевым источником кальция являются молочные продукты (сыр, молоко, кефир, йогурт, творог). В рацион необходимо включать специальные молочные напитки, предназначенные для беременных и кормящих женщин, имеющих сбалансированный состав по основным макро- и микронутриентам и обогащенных витаминами. Рекомендован курсовой прием витаминно-минеральных комплексов. Необходимость достаточного обеспечения

беременной женщины витамином D определяется тем, что плод полностью зависит от количества холекальциферола и 25(OH)D, поступающего от матери. При этом только в условиях достаточного количества 25-гидроксихолекальциферола может происходить синтез кальцитриола плацентой и почками плода для удовлетворения его потребностей. Обоснованной является рекомендация беременным женщинам принимать препараты витамина D в дозе 2000 МЕ в течение всей беременности (рекомендации *Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции», 2018).*

Постнатальная профилактика. *Неспецифическая профилактика* включают в себя рациональное питание, своевременность введения прикорма, правильное формирование режима дня ребенка, достаточное пребывание его на свежем воздухе и инсоляцию, ежедневный массаж и гимнастику, широкое пеленание, обеспечения достаточной двигательной активности.

Специфическая профилактика рахита заключается в адекватном обеспечении ребенка витамином D, что необходимо как для обеспечения оптимального фосфорнокальциевого обмена, так и внекостных эффектов витамина D (табл. 12). Дотация препаратами холекальциферола всем доношенным новорожденным и недоношенным с массой тела более 1800 г, гестационным возрастом более 31 недель, получающим оптимальное энтеральное вскармливание, начинается в течение нескольких дней после рождения. Недоношенные с массой тела менее 1800 г или гестационным возрастом менее 31 недель, начинают получать препараты витамина после усвоения энтерального питания 100–150 мл/кг в сутки.

Таблица 12. **Рекомендации по дозам холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D**

Возраст	**Профилактическая доза**
новорожденные	500 МЕ/сутки
1–6 мес	1000 МЕ/сут*
От 6 до 12 мес	1000 МЕ/сут*
От 1 года до 3 лет	1500 МЕ/сут
От 3 до 18 лет	1500 МЕ/сут

Примечание* — вне зависимости от вида вскармливания (не требуется** пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании).

Дети с малым размером большого родничка не имеют противопоказаний к профилактическому назначению витамина D, если сохраняются возрастные темпы роста окружности головы. Профилактика недостаточности витамина D проводится круглогодично, непрерывно, включая летние месяцы.

Прогноз для жизни и здоровья благоприятный при нетяжелых формах рахита, при условии своевременной диагностики и начатого лечение. Прогноз относительно благоприятный при тяжелом рахите II – III степени. У таких детей может в последующие годы развиться плоскостопие, сужение тазового кольца, уплощение и деформация тазовых костей, зубной кариес, близорукость. Младенцы, страдающие рахитом, подвержены частым респираторным заболеваниям, пневмониям, а воспалительный процесс у них, как правило, имеет затяжное и более тяжелое течение.

Коррекция гиповитаминоза D.

Гиповитаминоз D – это патологическое состояние, включающее нарушения кальций-фосфорного метаболизма, однако не ограничивающееся только ими. При выявлении низкого статуса витамина D показан прием лечебных доз препаратов холекальциферола в течение 1 месяца с последующим переходом на профилактическую дозу.

Таблица 13. **Рекомендации по дозам холекальциферола для лечения гиповитаминоза D**

Уровень 25(OH)D сыворотки крови	**Лечебная доза**
20–30 нг/мл	2000 МЕ/сут — 1 месяц
10–20 нг/мл	3000 МЕ/сут — 1 месяц
менее 10 нг/мл	4000 МЕ/сут — 1 месяц

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

1. ОСНОВНЫМИ РЕГУЛЯТОРАМИ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА ЯВЛЯЮТСЯ:
Укажите все правильные ответы
а) витамин D
б) паратиреоидный гормон
в) кальцитонин
г) трийодтиронин

2. ВИТАМИН D СИНТЕЗИРУЕТСЯ:
Укажите один правильный ответ
а) в коже, под действием ультрафиолетовых лучей
б) в почках
в) в печени
г) в кишечнике

3. В ТЕЧЕНИИ РАХИТА ВЫДЕЛЯЮТ:
Укажите все правильные ответы
а) острое течение
б) подострое течение
в) волнообразное течение
г) молниеносное течение

4. К ОСТРОМУ ТЕЧЕНИЮ РАХИТА ОТНОСЯТ:
Укажите все правильные ответы
а) краниотабес
б) лобные бугры
в) размягчение краев большого родничка
г) четки
д) рахитический кифоз

5. К ПОДОСТРОМУ ТЕЧЕНИЮ РАХИТА ОТНОСЯТ:
Укажите все правильные ответы
а) краниотабес
б) лобные и затылочные бугры
в) рахитические четки
г) «нити жемчуга»
д) рахитический кифоз

6. ПРИ ЛАБОРАТОРНОМ ИССЛЕДОВАНИИ В КРОВИ ПРИ РАХИТЕ ВЫЯВЛЯЮТ:
Укажите все правильные ответы
а) снижение уровня щелочной фосфатазы
б) повышение уровня фосфора
в) снижение уровня кальция
г) расширение и размытость зоны метафизов костей
д) снижение уровня витамина D в крови

7. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ II СТЕПЕНИ РАХИТА ДОЗА ВИТАМИНА D СОСТАВЛЯЕТ:
Укажите один правильный ответ
а) 1000-2000 МЕ
б) 2000-3000 МЕ
в) 3000-4000 МЕ

г) 4000-6000 МЕ

8. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ДОЗА ВИТАМИНА D ДЛЯ ДЕТЕЙ 1 ГОДА ЖИЗНИ СОСТАВЛЯЕТ:
Укажите один правильный ответ
а) 500 МЕ
б) 1000 МЕ
в) 1500 МЕ
г) 2000 МЕ

9. ДЛЯ ПОРАЖЕНИЯ ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПРИ ПКА II-ТИПА ХАРАКТЕРНО:
Укажите все правильные ответы
а) глюкозурия
б) гипостенурия
в) аминоацидурия;
г) снижение экскреции аммиака;
д) массивная протеинурия;
е) калийурия.

10. ПРИ ВИТАМИН D-ЗАВИСИМОМ РАХИТЕ ИМЕЕТСЯ:
Укажите один правильный ответ
а) повышенная чувствительность эпителия почечных канальцев к паратгормону;
б) нарушение образования в почках $1,25(OH)_2D$;
в) недостаточное поступление витамина D в организм ребенка;
г) снижение реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов из проксимальных канальцев;

11. НАЛИЧИЕ, ГИПОФОСФАТЕМИИ, ГИПОНАТРИЕМИИ, ГИПОКАЛИЕМИИ, АЦИДОЗА, ГИПЕРАМИНОАЦИДУРИИ, ГЛЮКОЗУРИИ ПРЕДПОЛАГАЕТ ДИАГНОЗ:
Укажите один правильный ответ
а) младенческий рахит;
б) синдром Барттера;
в) витамин D-зависимый рахит;
г) синдром де Тони-Днбре-Фанкони..

12. НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАХИТА ВКЛЮЧАЕТ:
Укажите все правильные ответы
а) прием препаратов холекальциферола;
б) рациональное питание;
в) достаточное пребывание его на свежем воздухе и инсоляцию;
г) строгий постельный режим;
д) УФО беременной денщины.

13. УКАЖИТЕ СИНДРОМЫ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИ РАХИТЕ:
Укажите все правильные ответы
а) интоксикационный;
б) симптомы гипоплазии костной ткани;
в) проявления вторичного иммунодефицита;
г) синдром мальабсорбции;
д) синдром мышечной гипотонии.

14. перечислите основные функции витамина D:

Укажите один правильный ответ
а) повышение продукции паратгормона;
б) увеличение всасывания кальция из ЖКТ;
в) уменьшение канальцевой реабсорбции фосфора;
г) снижение реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов из проксимальных канальцев;

15. КРИТЕРИЯМИ ТЯЖЕСТИ РАХИТЯ ЯВЛЯЮТСЯ:
Укажите все правильные ответы
а) выраженность костных деформаций;
б) количество отделов скелета, вовлеченных в патологический процесс;
в) частота острых респираторных заболеваний;
г) нарушение функции внутренних органов и систем;
д) все вышеперечисленное.

16. О РАЗГАРЕ РАХИТА СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ СИМПТОМЫ:
Укажите все правильные ответы
а) анемия;
б) краниотабес;
в) остеоидная гиперплазия;
г) плоскорахитический таз;
д) мышечная гипотония;
е) отсутствие биохимической активности.

17. КАКИЕ ПРОДУКТЫ БОГАТЫ КАЛЬЦИЕМ:
Укажите все правильные ответы
а) фасоль;
б) кефир;
в) картофель;
г) сыр.

18. ФУНКЦИЯМИ КАЛЬЦИТОНИНА ЯВЛЯЮТСЯ:
Укажите один правильный ответ
а) усиление минерализации костей;
б) усиление резорбции костной ткани;
в) повышение всасывания кальция в кишечнике;
г) увеличение выведения фосфатов.

19. ПРИ УРОВНЕ 25(OH)D В ДИАПАЗОНЕ ОТ 10–20 НГ/МЛ, ПОКАЗАНО:
Укажите все правильные ответы
а) наблюдение;
б) прием препаратов холекальциферола в дозе 500 МЕ/сутки – 14 дней.
в) прием препаратов холекальциферола в дозе 3000 МЕ/сутки – 30 дней;
г) после завершение коррекционного курса необходимо продолжить использование препаратов витамина D в профилактической дозе.

20. ДЕТЯМ С МАЛЫМ РАЗМЕРОМ БОЛЬШОГО РОДНИЧКА НЕОБХОДИМО:
Укажите все правильные ответы
а) использовать профилактические дозы холекальциферола;
б) контролировать ежемесячный прирост головы в объеме;
в) отменить прием препаратов витамина D$
г) использовать только активные матаболиты холекальциферола.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

ЗАДАЧА 1

Ребенок 7,5 месяцев, родился от молодых, здоровых родителей. Беременность первая, протекала физиологически, роды в срок, в сентябре. Масса при рождении 3400 г, длина 50 см. На грудном вскармливании находился в течение первого месяца, затем переведен на искусственное вскармливание кисломолочной смесью «Агуша-1». С 5 месяцев получает кисломолочную смесь «Агуша-2» до 500 мл/сут, кашу на цельном молоке – 200 мл/сут, кефир – 200 мл/сут, овощные пюре – 100-150 г/сут. В течение последнего месяца отмечаются беспокойство, вздрагивание при резких звуках, вялость; стал плохо спать. Самостоятельно не сидит, зубов нет.

При осмотре: масса тела 9,7 кг, длина 69 см. Кожные покровы бледные, чистые. Отмечается облысение затылка, уплощение затылка. Большой родничок 3,0х3,0 см, края податливые. Тургор тканей снижен. Нижняя апертура грудной клетки развернута. Мышечный тонус снижен, живот «лягушачий», имеется расхождение прямых мышц живота. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет, ЧД=32/мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС=124 уд/мин. Печень на 3,5 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул, мочеиспускание не нарушены.

Общий анализ крови:HGB – 112 г/л, RBC – $3{,}5\times10^{12}$/л, HTC – 37%, MCV – 81 fl, MCH – 27 pg, MCHC – 29 g/l, RDW – 12,5% , PLT - 260×10^{9}/л, MPV – 8,4 fl, PDW – 11%, PCT – 0,4%, WBC – $6{,}0\times10^{9}$/л, п/я – 2%, с/я – 32%, эоз – 2%, лимф – 57%, мон – 7%, СОЭ – 7 мм/ч.

Общий анализ мочи:COLOR Yellow, CLA Clear ,p.H. – 6,5, У.В. = 1008,PRO – NEG, BNL - NEG, YRO - NORM, KET – NEG, GLU – NEG, WBC – 2-3 в п/зр, RBC – NEG.

Биохимический анализ крови: общий белок – 60 г/л, общий кальций – 2,5 ммоль/л, кальций иониз. – 0,8 ммоль/л, фосфор – 1,2 ммоль/л, ЩФ – 900 Ед/л (норма до 600).

Проба мочи по Сулковичу: отр.

ЗАДАНИЕ:

1. Поставьте диагноз на момент осмотра.
2. Укажите причину заболевания.
3. Какие факторы способствовали развитию заболевания?
4. Оцените данные лабораторных методов обследования.
5. Чем определяется тяжесть состояния ребенка?
6. Оцените массо-ростовые показатели при рождении и на момент осмотра.
7. Нуждается ли ребенок в коррекции питания? Дайте рекомендации по питанию.
8. Назовите возможные причины задержки моторного развития.
9. Какова тактика лечения этого заболевания?
10. Какова продолжительность лечения?
11. Что будет являться критериями эффективности лечения? Перечислите клинические и лабораторные критерии.
12. Для чего проводится проба мочи по Сулковичу?
13. Какие осложнения могут возникнуть при данном заболевании?
14. С какими группами заболеваний необходимо проводить дифференциальный диагноз?

ЗАДАЧА 2

Ребенок 3,5 месяцев. Родился от II беременности, протекавшей с угрозой выкидыша, роды преждевременные на 35-36 нед гестации. Масса при рождении 2300 г, длина 46 см. До 1 месяца грудное вскармливание, затем переведен на вскармливание адаптированными молочными смесями. За первый месяц прибавка в массе составила 450 г, за второй и третий месяцы – по 1000 г. С 1,5 месяцев отмечались потливость, беспокойный сон, повышенная возбудимость, вздрагивания, что расценивалось как признаки перинатального поражения ЦНС. В возрасте 1 месяца был рекомендован ежедневный прием профилактической дозы витамина Д, но препарат ребенку не давали. В 3 месяца перенес ОРВИ, катаральный отит, лечился амбулаторно.

При диспансерном осмотре в 3,5 месяца масса тела 5100 г, длина 56 см. Отмечается уплощение и облысение затылка, большой родничок 2,5х3,0 см, края мягкие, податливые. При пальпации костей черепа отмечается болезненность и размягчение участков в области затылочной кости (краниотабес). Грудная клетка податлива, отмечается расширение нижней апертуры, формируется «гаррисонова борозда». Выражена мышечная гипотония, снижение тургора тканей, живот распластан, «лягушачий». Ребенок эмоционально лабилен, беспокойный, отмечается повышенная потливость. Кожа чистая. В легких пуэрильное дыхание. Тоны сердца звучные. Живот мягкий. Печень выступает из-под реберной дуги на 2,5 см, селезенка – на 1 см. Стул со склонностью к запорам.

Общий анализ крови:HGB – 108 г/л, RBC – $3{,}8\times10^{12}$/л, HTC – 37%, MCV – 81 fl, MCH – 27 pg, MCHC – 29 g/l, RDW – 12,5% , PLT - 260×10^{9}/л, MPV – 8,4 fl, PDW – 11%, PCT – 0,4%, WBC – $8{,}2\times10^{9}$/л, п/я – 2%, с/я – 28%, эоз – 2%, лимф – 60%, мон – 8%, СОЭ – 8 мм/ч.

Общий анализ мочи:COLOR Yellow, CLA Clear ,p.H. – 6,5, У.В. = 1008,PRO – NEG, BNL - NEG, YRO - NORM, KET – NEG, GLU – NEG, WBC – 1-2 в п/зр, RBC – NEG, ураты +.

Биохимический анализ крови: общий белок – 52 г/л, общий кальций – 2,5 ммоль/л,кальций иониз. – 0,9 ммоль/л, фосфор – 1,4 ммоль/л, щелочная фосфатаза 1000 ЕД/л (N до 600).

КОС крови: pH = 7,35; BE= –7 ммоль/л.

ЗАДАНИЕ:

1. Какой диагноз можно поставить?
2. Определите период болезни, степень тяжести, характер течения.
3. Чем объясняются изменения со стороны костной, мышечной, нервной систем?
4. Какая рентгенологическая картина характерна для этого периода заболевания?
5. Выделите факторы риска развития заболевания по анамнезу ребенка.
6. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз?
7. Характерны ли изменения в биохимическом анализе крови для этого заболевания?
8. Могут ли предупредить развитие заболевания профилактические мероприятия? Когда их следует начинать?
9. Какое лечение следует назначить ребенку?
10. Какие показатели следует использовать в качестве контроля проводимой терапии?
11. Является ли заболевание ребенка противопоказанием для проведения профилактических прививок?
13. Дайте рекомендации по рациональному вскармливанию ребенка.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТА

1. Осветите основные процессы регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма.

2. Опишите этиопатогенез рахита.

3. Представьте клинику и диагностику рахита в различные периоды заболевания.

4. Представьте алгоритм дифференциальной диагностики рахита с наследственными рахитоподобными заболеваниями.

5. Заполните **Фармакологический формуляр** по схеме:

- Действующее вещество, группа препарата
- Торговое название
- Форма выпуска (с указанием концентрации)
- Режим дозирования
- Примечание

Выписать по одному препарату из каждой группы средств, применяемых для лечения рахита и гиповитаминоза D.

Ориентировочный перечень:

Холекальциферол
Кальция карбонат + Колекальциферол
Кальция глицерофосфат
Ретинола пальмитат + колекальциферол + аскорбиновая кислота
Калия и магния аспарагинат
Левокарнитин
Кальцитриол

Вопросы к экзамену.

Рахит. Этиология. Классификация. Лечение. Прогноз.

Рахит. Патогенез. Клиническая картина. Исходы.

Рахит. Диагностика. Дифференциальный диагноз. Профилактика.

Кальциемиеческие и некальциемические эффекты витамина D. Гиповитаминоз D у детей и подростков: определение, факторы риска, лабораторные критерии диагностики, методы лекарственной коррекции.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература:

1. Шабалов, Н.П. Детские болезни [Текст] : учеб. для вузов: в 2-х т. Т. 1 / Н.П. Шабалов.- 7-е изд.,перераб. и доп. - СПб. :Питер, 2012.- 928 с.
2. Шабалов, Н.П. Детские болезни [Текст] : учеб. для вузов: в 2-х т. Т. 2 / Н.П. Шабалов.- 7-е изд., перераб. и доп. - СПб. :Питер, 2012.- 880 с.
3. Педиатрия [Электронный ресурс] : нац. рук. / под ред. А.А. Баранова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 2048 с. - Режим доступа: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970410851.html
4. Педиатрия : нац. рук. : В 2 т. Т. 1. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1024 с.
5. Педиатрия : нац. рук. : В 2 т. Т. 2. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1023 с.

Дополнительная литература:

1. Детские болезни: учеб. с CD / под ред. А. А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1008 с.
2. Детские болезни [Электронный ресурс]: учеб. с CD / под ред. А.А. Баранова. 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 1008 с. – Режим доступа: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970411162.html
3. Руководство по практическим умениям педиатра [Текст] / Л. Ю. Барычева, В. О. Быков, Э. В. Водовозова [и др.] ; под ред. В. О. Быкова. - Ростов н/Д : Феникс, 2020. - 558 с.
4. Классификации основных заболеваний и синдромов у детей [Текст] : метод. пособие / сост.: Л. Ю. Барычева, В. О. Быков, Э. В. Водовозова [и др.]. - 5-е изд., перераб. и доп. - Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2016. - 172 с.
5. Патология детей младшего возраста. Ч.1 [Текст] : учеб. пособие / В.О. Быков, Э.В. Водовозова, С.А. Душко, Г.Н. Губарева, И.Г. Кузнецова, Е.В. Кулакова, Л.Н. Леденева, Э.В. Миронова, Т.А. Попова, И.В. Стременкова, Е.В. Щетинин. - Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2011. - 173 с.
6. Патология детей старшего возраста. Ч. 2 [Текст] : учеб. пособие / В.О. Быков, Э.В. Водовозова, С.А. Душко, Г.Н. Губарева, И.Г. Кузнецова, Е.В. Кулакова, Л.Н. Леденева, Э.В. Миронова, Т.А. Попова, И.В. Стременкова, Е.В. Щетинин. - Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2011. - 228 с.
7. Справочник педиатра [Текст] / под ред. В.О. Быкова, А.С. Калмыковой. - 4-е изд., перераб. и доп. - Ростов н/Д. : Феникс, 2015. - 605 с.

8. Справочник педиатра [Текст] / под ред. Н. П. Шабалова. - 2-е изд., перераб. и доп. - СПб.: Питер, 2012. - 720 с.
9. Педиатрия [Электронный ресурс] : нац. рук. Краткое изд. / под ред. А. А. Баранова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 768 с. - Режим доступа: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970434093.html
10. Запруднов А.М. Детские болезни [Электронный ре сурс]: учеб.: в 2 т. Т.1 / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 768 с.- Режим доступа: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970424216.html
11. Запруднов А.М. Детские болезни [Электронный ресурс] : учеб.: в 2 т. Т.2 / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 752 с. – Режим доступа: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970424223.html
12. [Электронный ресурс] http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970410905.html
13. Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. 2019 г. https://xn--b1aaisgq1jga.xn--p1ai/Files/RussiaGuid/Programma2019.pdf

- Национальная программа "Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции" / И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, И.В. Вахлова, А.В. Горелов, О.И. Гуменюк и др., Москва, 2018.
- Дмитриева Ю.А. Захарова И.Н. Рахит и гиповитаминоз Д. Новый взгляд на давно существующую проблему. Пособие для врачей педиатров. М., 2010 г.
- Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D. / Древаль А.В. – Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 160 с.
- Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей / П. В. Новиков. – Триада-Х, 2006.