

Рахит нашего времени: современная диагностика и лечение

Е.А. Пигарова, ORCID: 0000-0001-6539-466X, e-mail: kpigarova@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Рахит – заболевание, которое известно человечеству уже в течение нескольких столетий. Его преодоление как проблемы общественного здравоохранения стало триумфом науки и государственной политики в XX в., но в течение нескольких десятилетий рахит резко вернулся в результате культурных, экологических и политических факторов. Витамин D играет фундаментальную роль в регуляции гомеостаза кальция и фосфора и, следовательно, в развитии рахита. Помимо этих классических скелетных воздействий, недавние исследования показали, что витамин D оказывает и другие существенные внеклеточные эффекты, которые могут осложнять течение заболевания и иметь долгосрочные последствия для здоровья детей. У детей адекватный уровень витамина D определяется как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл, недостаточность – 21–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл. Верхняя граница референтного интервала составляет 100 нмоль/л, поскольку уровни выше могут быть ассоциированы с токсичностью витамина D у детей. Измерение уровня 1,25(OH)2D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется. Естественные источники витамина D очень ограничены, поэтому применение его в виде добавок к питанию представляет собой основное средство профилактики и лечения рахита. Рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D3). Всем детям в возрасте от 1 до 6 мес. вне зависимости от вида вскармливания или сезона года с целью профилактики дефицита витамина D рекомендуется колекальциферол в дозе 1000 МЕ/сут. В настоящей статье представлены современные пути профилактики, диагностики и лечения рахита.

Ключевые слова: рахит, витамин D, колекальциферол, кальций, костные деформации, дилатационная кардиомиопатия, гипотония, задержка прорезывания зубов, 25(OH)D, щелочная фосфатаза

Для цитирования: Пигарова Е.А. Рахит нашего времени: современная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2020;(18):14–20. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-14-20.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Rickets of our time: modern diagnosis and treatment

Ekaterina A. Pigarova, ORCID: 0000-0001-6539-466X, e-mail: kpigarova@gmail.com

National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Rickets is a disease that has been known to mankind for several decades. Overcoming this public health problem was a triumph of science and public policy in the 20th century, but over the course of several decades rickets sharply returned as a result of cultural, environmental and political factors. Vitamin D plays a fundamental role in the regulation of calcium and phosphorus homeostasis, and, consequently, in the development of rickets. In addition to these classic skeletal effects, recent studies have shown that vitamin D has other significant extracellular effects that can complicate the course of the disease and have long-term effects on children's health. Vitamin D sufficiency in children has been defined as serum 25(OH) D levels of over 30 ng/ml, insufficiency as 21-30 ng/ml, deficiency as less than 20 ng/ml. The upper limit of the reference range is 100 nmol/L, as levels above may be associated with vitamin D toxicity in children. Serum 1.25(OH)2D should not be used for the assessment of vitamin D status. Natural sources of vitamin D are very limited, therefore, its use in the form of nutritional supplements is the primary mean of preventing and treating rickets. Рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D3). The recommended drug for the prevention and treatment of vitamin D deficiency is cholecalciferol (D3). Colecalciferol is recommended to be given at a dose of 1000 IU/day to all children aged 1 to 6 months regardless of the type of feeding or the season of the year to prevent vitamin D deficiency. This article presents modern ways of preventing, diagnosing and treating rickets.

Keywords: rickets, vitamin D, cholecalciferol, calcium, bone deformities, dilated cardiomyopathy, hypotension, teething delay, 25 (OH) D, alkaline phosphatase

For citation: Pigarova E.A. Rickets of our time: modern diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):14–20. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-14-20.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рахит был описан в I в. н.э. врачом Сораном Эфесским. Изображение младенца, страдавшего рахитом, на картине 1509 г. художника Ганса Бургкмайера и обнаружение проявлений заболевания в скелете ребенка из влиятельной семьи Медичи в XVI в. в Италии позволяют предположить, что рахит существовал на протяжении многих веков, особенно у слабых детей, которые много времени проводили в закрытых помещениях [1]. Исходно рахит прозвали «английской болезнью», где он был широко распространен [2]. В XVII в. даны первые подробные описания заболевания, которые принадлежат английским врачам Дэниелу Уистлеру и Фрэнсису Глиссону [3]. Наибольшую распространенность рахит приобрел во время Первой мировой войны в Европе.

В 1919 г. Эдвард Меллан установил, что масло печени трески является средством против рахита. Немецкий педиатр Курт Гульдчинский продемонстрировал лечебные свойства ультрафиолетовых лучей на кожу. Профилактика рахита с помощью рыбьего жира, обогащение пищевых продуктов и применение пищевых добавок с витамином D позволило почти полностью устранить рахит к середине XX в. [3].

Преодоление этой проблемы общественного здравоохранения стало триумфом науки и государственной политики. Поэтому вызывает недоумение тот факт, что в течение нескольких десятилетий рахит резко вернулся в результате культурных, экологических и политических факторов [4].

КЛИНИКА

Большинство клинических проявлений у детей с рахитом обусловлено влиянием дефицита витамина D на процесс минерализации растущих костей или на гомеостаз кальция. D. Fraser et al. [5] описали три стадии прогрессирования дефицита витамина D. Стадия I характеризуется гипокальциемией с клиническими признаками, связанными с наличием гипокальциемии, на стадии II становится очевидным нарушение минерализации костей, а на стадии III присутствуют признаки как гипокальциемии, так и тяжелого рахита. Такое разделение прогрессирования рахита и дефицита витамина D является концептуально полезным, но между различными стадиями существует значительное клиническое совпадение.

Характерные клинические проявления рахита – костные осложнения заболевания, которые являются обязательными для постановки диагноза:

- выступание лобных бугров,
- краниотабес (размягчение костей черепа, обычно выявляется при пальпации лобных швов в первые 3 мес. жизни),
- отечность в области лучезапястных и голеностопных суставов,
- позднее закрытие большого родничка (в норме закрывается к 2 годам),

- отсроченное прорезывание зубов (отсутствие резцов к 10 мес., отсутствие моляров к 18 мес.),
- деформации нижних конечностей (О-образное/Х-образное/Z-образное искривление ног),
- рахитические четки (увеличение реберно-грудинных сочленений: ощущается при пальпации по передней поверхности грудной клетки, латеральнее сосковой линии),
- боль в костях,
- расширение, уплощение или вогнутость, блюдцеобразная деформация, шероховатость поверхности и трабекулярность метафизов,
- расширение зон роста,
- деформации таза, в том числе сужение выхода из малого таза (риск патологического течения родов и смерти),
- патологические переломы.

При тяжелой форме рахита могут наблюдаться гипокальциемические судороги и тетания, гипокальциемическая дилатационная кардиомиопатия (сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, остановка сердца, смерть). Также у пациентов могут выявляться отставание в прибавке массы тела и росте, замедленное формирование двигательных навыков и мышечная гипотония, повышение внутричерепного давления, беспокойство и раздражительность. Выявление исключительно симптомов нарушения деятельности вегетативной нервной системы (потливость, беспокойство, раздражительность) в настоящее время не является основанием для постановки диагноза, что было принято ранее [6].

ВНЕКОСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАХИТА

Гипотония, сниженная двигательная активность и выпуклый живот характерны для прогрессирующего рахита с дефицитом витамина D у младенцев и детей младшего возраста. Эти признаки, вероятно, аналогичны слабости проксимальных мышц, описанных у подростков с дефицитом витамина D и у взрослых [7]. В этой ситуации глубокие сухожильные рефлексы сохраняются и могут быть оживленными. Считается, что патогенез миопатии обусловлен главным образом дефицитом витамина D, а не гипофосфатемией [8].

Дилатационная кардиомиопатия и сердечная недостаточность также были описаны у маленьких детей с дефицитом витамина D как одно из наиболее серьезных осложнений рахита [9]. Дебют этого осложнения может выявляться у младенцев в возрасте от 3 нед. до 12 мес. При этом дилатационная кардиомиопатия может быть первым установленным диагнозом, особенно в раннем младенчестве, что обусловлено невыраженностью еще характерной костной патологии [10]. Если целостный подход к обследованию и ведению этих детей не принят, то любая из этих двух патологий может быть упущена при одновременной манифестации. Предполагается, что это осложнение обусловлено влиянием гипокальциемии на функцию сердечной мышцы, а не прямым влиянием гиповитаминоза D [11].

Задержка прорезывания зубов является особенно сильно рахита у маленького ребенка, и гипоплазия эмали

зубов может возникнуть, если рахит развивается до завершения закладки эмали. Последнее было отмечено при первичном прорезывании зубов у детей, родившихся у матерей с дефицитом витамина D, и при вторичном прорезывании зубов у детей, которые страдали от рахита в раннем детстве [2].

Вероятно, связанные с рахитом аномалии, – это анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, миелоцитоз, эритробластоз, миелофиброз [12]. Также описан синдром фон Якша-Люзета, включающий миелоидную метаплазию и гепатоспленомегалию [13], который был описан у детей раннего возраста с рахитом. Несмотря на то что точные патогенетические механизмы этого синдрома неясны, связь с дефицитом витамина D очевидна, поскольку терапия витамином D это состояние излечивает. Также с помощью экспериментальных данных было показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обладает антипролиферативной активностью в клеточной линии миелоидного лейкоза [14].

ИММУННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАХИТА

Младенцы и маленькие дети с рахитом склонны к увеличению числа и тяжести различных инфекций, особенно таких, как ОРВИ и грипп [15, 16]. Увеличение респираторных инфекций может быть объяснено аномалиями грудной клетки (размягчение ребер, увеличение костохондральных соединений и снижение дыхательных движений из-за мышечной слабости), но в различных исследованиях показана непосредственная роль витамина D в модулировании иммунной функции [16, 17]. Нарушения фагоцитоза и подвижность нейтрофилов были описаны у детей с рахитом с дефицитом витамина D [18]. Отсутствие выработки кателицидина после активации *toll-like*-рецепторов может играть роль в предрасположенности субъектов с дефицитом витамина D к инфекции *Mycobacterium tuberculosis* [19]. Появляется все больше свидетельств того, что витамин D может играть важную роль в изменении риска развития различных аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз и ревматоидный артрит и др. [20–22].

ФИЗИОЛОГИЯ ВИТАМИНА D

Термин «витамин D» используется для обозначения двух различных форм, встречающихся в природе: витамин D3 (колекальциферол) из животных источников и витамин D2 (эргокальциферол) из растений. Люди синтезируют витамин D3 в своей коже в ответ на воздействие солнечного света, а витамины D2 и D3 могут поступать из пищевых источников. Очень немногие продукты содержат значительное количество витамина D, поэтому диетический вклад в общее количество витамина в организме можно считать незначительным [23–25].

Превитамин D3, или 7-дегидрохолестерин, вырабатывается в коже после облучения ультрафиолетом В с

длиной волны от 290 до 315 нм, главным образом в эпидермисе. 7-дегидрохолестерин является нестабильной молекулой, поэтому он впоследствии быстро превращается в витамин D3. После того как превитамин D3 синтезируется в коже, он может также подвергаться фотопреобразованию в люмистерол и тахистерол, неактивные по отношению к метаболизму кальция, которые образуются во время длительного воздействия солнечного ультрафиолетового излучения, чтобы предотвратить вызванную солнцем интоксикацию витамином D [23].

Витамин D2 и D3 транспортируются белком, связывающим витамин D, в печень, где они гидроксилируются в 25-м положении 25-гидроксилазой (CYP2R1) с образованием 25-гидроксивитамина D [$25(\text{OH})\text{D}$], основного циркулирующего метаболита витамина D, который используется для оценки индивидуального статуса витамина D. В почках $25(\text{OH})\text{D}$ подвергается дальнейшему гидроксированию с помощью 1α -гидроксилазы (CYP27B1) в $1,25$ -дигидроксивитамин D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ или кальцитриол], биологически активную гормональную форму витамина D [23].

Кальцитриол способен регулировать баланс кальция и фосфора различными путями, в первую очередь стимулируя усвоение кальция и фосфора клетками кишечника. Кальцитриол действует синергически с паратгормоном (ПТГ), который в костной ткани стимулирует минерализацию остеоида (органической матрицы костной ткани) под контролем остеокластов, и в почках, где он способствует обратному захвату кальция в канальцах, выведению фосфора и превращению витамина D в его активную гормональную форму [24].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Отличительной чертой дефицита витамина D является низкий уровень циркулирующего $25(\text{OH})\text{D}$. У здоровых детей диапазон ~ 20 – 50 нг/мл был обнаружен в большинстве исследований, проведенных в общинах, в которых рахит с дефицитом витамина D встречается редко [26]. Тем не менее развитие рахита зависит как от содержания витамина D и кальция в рационе, времени пребывания на солнце, так и от продолжительности и тяжести низких концентраций $25(\text{OH})\text{D}$, способности почек производить адекватные концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в условиях снижения содержания субстрата, а желудочно-кишечного тракта – поддерживать усвоение кальция на уровне, соответствующем потребностям растущего ребенка.

У детей с концентрациями $25(\text{OH})\text{D}$ в пределах нормального референтного диапазона корреляции между сывороточными концентрациями $25(\text{OH})\text{D}$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ нет. Однако после того как уровни $25(\text{OH})\text{D}$ упадут ниже ~ 12 нг/мл, такая корреляция возникает, что отражает ограничение возможности поддержания уровней активного метаболита при крайне низких уровнях витамина D [26].

У детей адекватный уровень витамина D определяется как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл, недостаточность – 21–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл. Верхняя граница референтного интервала составляет 100 нмоль/л, поскольку уровни выше могут быть ассоциированы с токсичностью витамина D у детей. Измерение уровня 1,25(OH)₂D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется [6, 23].

Тяжелый дефицит витамина D определен несколькими авторами и обществами как уровни 25(OH)D < 10 нг/мл, потому что риск рахита при этом крайне высок, даже при достаточном потреблении кальция [23]. Распространенность рахита также значительна с уровнями 25(OH)D 10–20 нг/мл в случае низкого потребления кальция [23, 26].

Вторичный гиперпаратиреоз обычно развивается при уровнях 25(OH)D < 20 нг/мл, а уровни ПТГ достигают плато при концентрации 25(OH)D 30–40 нг/мл [27, 28]. Однако было показано, что на взаимосвязь между уровнями ПТГ и 25(OH)D могут влиять многие факторы, такие как возраст, пол, этническая принадлежность и вес, что делает оценку данной взаимосвязи в педиатрии еще более сложной. Исследование 1 370 канадских детей в возрасте 1–6 лет выявило плато ПТГ при уровнях 25(OH)D > 42,8 нг/мл, в то время как итальянское исследование детей и подростков сообщило о более низкой распространенности вторичного гиперпаратиреоза в диапазоне концентраций 25(OH)D 20–29 нг/мл, но случаев вторичного гиперпаратиреоза с уровнями витамина D выше 30 нг/мл обнаружено не было [26].

Недоношенные дети еще более подвержены риску нарушения метаболизма кальция и фосфора с возможным развитием остеопении недоношенных. Поскольку значимая часть накопления кальция, фосфатов и минерализация костей плода происходят в третьем триместре беременности, недоношенные дети лишаются физиологического минерального трансплацентарного питания с последующим нарушением минерализации костей и повышенным риском переломов. Дети с очень низкой массой тела при рождении (масса тела при рождении < 1500 г) подвергаются значительному риску остеопении из-за частого применения лекарств, которые отрицательно влияют на минерализацию костей (стероиды и др.), состояние желудочно-кишечного тракта с нарушением секреции пищеварительных соков, в том числе с недостаточным образованием желчи [26].

БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И РАХИТА

Рутинный скрининг уровней 25(OH)D у детей не рекомендуется, за исключением детей из групп риска или у детей с отставанием в росте. К группе риска относят детей с хронической патологией почек, заболеваниями печени и желчевыводящих путей, часто болеющих детей синдромом мальабсорбции (гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, целиакия, экссудативная энтеропатия, воспалительные заболевания кишечника и др.) и принимающих антиконвульсанты. А также детей с фоновыми

состояниями: недоношенность, внутриутробная гипотрофия, многоплодная беременность, отягощенная наследственность по нарушениям фосфорно-кальциевого обмена, недостаточная инсоляция, болезни эпидермиса, смуглая кожа.

Кроме этого рутинный скрининг уровня 25(OH)D рекомендован детям с большой задержкой моторного развития или необычной раздражительностью, а также с повышенными уровнями сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ) (> 500 МЕ/л у новорожденных или > 1000 МЕ/л у детей до 9 лет) [6, 27]. В биохимическом анализе крови при алиментарном рахите также могут выявляться снижение ПТГ, фосфора и кальция в сыворотке крови, снижение кальция и повышение фосфора в моче.

Маркеры костного обмена при рахите обычно повышаются в ответ на развитие вторичного гиперпаратиреоза. Повышение маркеров костной резорбции в крови/моче может быть в пределах нормы при рахите I стадии, но повышена у пациентов с радиологически подтвержденным рахитом [26]. Точно также значения щелочной фосфатазы в сыворотке крови, относящейся к маркерам костеобразования, могут быть нормальными на I стадии дефицита витамина D, но повышаться со степенью выраженности радиологических изменений. Маркеры костного обмена, особенно отражающие резорбцию кости, повышаются в первые 2–3 нед. лечения, а затем постепенно снижаются до нормальных значений в течение 4–6 нед. [29]. Из всех доступных биохимических показателей, которые могут быть изменены при рахите, щелочная фосфатаза наиболее часто использовалась в качестве скринингового теста. Но несмотря на то что этот показатель повышен у подавляющего большинства детей с радиологическими изменениями, ему не хватает специфичности [26, 29].

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА/ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

Профилактические меры по предупреждению недостаточности витамина D можно разделить на первичные и вторичные. К первичным можно отнести профилактику дефицита витамина у матери во время беременности, ведь уровни витамина D в крови новорожденного составляют ~80% от материнских [30]. К вторичной профилактике можно отнести назначение препаратов витамина D ребенку после рождения.

Несмотря на глобальное соглашение всех мировых сообществ, включая Всемирную организацию здравоохранения, о необходимости применения препаратов витамина D на первом году жизни, все еще существует ряд препятствий для соблюдения режима лечения, таких как нежелание матерей ежедневно давать своим детям препараты с витамином D, отсутствие знаний о действии витамина D и рисках при его недостатке в питании, отсутствие осведомленности медицинских работников, предположение, что как грудное молоко, так и молочные смеси обеспечивают достаточное потребление витамина D [26].

Согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» Союза педиатров России [6], рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D3). Всем детям в возрасте от 1 до 6 мес. вне зависимости от вида вскармливания или сезона года с целью профилактики дефицита витамина D рекомендуется колекальциферол в дозе 1000 МЕ/сут (табл. 1), детям в возрасте от 6 до 12 мес. – в дозе 1000 МЕ/сут. В возрасте 1–3 лет рекомендуется прием 1500 МЕ/сут, старше 3 лет – 1000 МЕ/сут. При этом может использоваться перерасчет дозы с учетом потребляемых продуктов с добавками витамина D. Профилактические дозы для европейского севера России выше на 500 МЕ/сут для детей старше 6 мес. Прием препаратов колекальциферола в профилактических дозировках рекомендован постоянно и непрерывно, включая летние месяцы [6]. Дозирование препаратов может проводиться в различных единицах, поэтому необходимо помнить методику конвертации дозы колекальциферола 1 мкг => 40 МЕ.

● **Таблица 1.** Рекомендуемые дозы колекальциферола для профилактики гиповитаминоза D и рахита

● **Table 1.** The doses of cholecalciferol recommended for preventing hypovitaminosis D and rickets

Возраст	Профилактическая доза	Профилактическая доза для европейского севера России
1–6 мес.	1000 МЕ/сут*	1000 МЕ/сут*
От 6 до 12 мес.	1000 МЕ/сут*	1500 МЕ/сут*
От 1 года до 3 лет	1500 МЕ/сут	1500 МЕ/сут
От 3 до 18 лет	1000 МЕ/сут	1500 МЕ/сут

* Не требуется пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании.

Для лечения дефицита/недостаточности витамина D и рахита рекомендуемым препаратом является колекальциферол (D3). При подозрении на рахит или наличие факторов риска дефицита витамина D рекомендуется определение исходной концентрации 25(OH)D и далее дифференцированное назначение дозы колекальциферола с использованием предложенной схемы, представленной в табл. 2. Без контроля уровня витамина D в крови или медицинского наблюдения не рекомендуется назначение доз витамина D более 4000 МЕ/сут на длительный период детям, не достигшим возраста 7 лет [6, 27].

Наряду с коррекцией витамина D, необходимо обеспечить поступление в организм кальция, что необходимо для осуществления действия витамина D (рис.), в дозе порядка 15 мг/кг массы тела в сутки. Повышение уровня 25(OH)D до 80–100 нг/мл не считается передозировкой, но все же требует уменьшения дозы колекальциферола. Контролировать проявления возможной передозировки колекальциферола можно по уровню самого витамина в

● **Таблица 2.** Рекомендуемые дозы колекальциферола для лечения гиповитаминоза D и рахита

● **Table 2.** The doses of cholecalciferol recommended for treating hypovitaminosis D and rickets

Концентрация 25(OH)D крови	Лечебная доза *	Лечебная доза для европейского севера России *
20–30 нг/мл	2000 МЕ/сут – 1 мес.	2000 МЕ/сут – 1 мес.
10–20 нг/мл	3000 МЕ/сут – 1 мес.	3000 МЕ/сут – 1 мес.
Менее 10 нг/мл	4000 МЕ/сут – 1 мес.	4000 МЕ/сут – 1 мес.

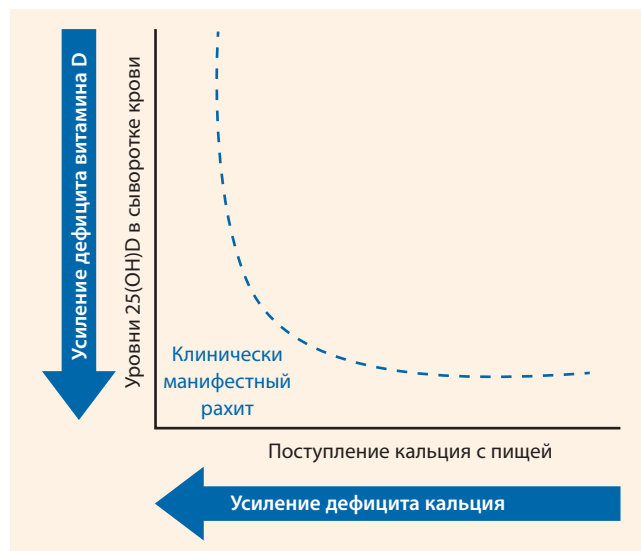
* После завершения курса лечения проводится анализ крови на 25(OH)D, при уровне менее 30 нг/мл продолжается лечебная дозировка в зависимости от уровня на 15 дней, при уровне 30 нг/мл и выше доза витамина D снижается до профилактической в соответствии с возрастом, которая назначается длительно, непрерывно.

крови, уровню кальция общего, скорректированного на альбумин, а также по уровню кальция в суточной моче (не более 2 мг/кг/сут). Реакция Сулковича не имеет диагностической ценности, в связи с чем использовать ее в практике не рекомендуется.

Препараты, содержащие колекальциферол (D3), выпускаются в различных фармацевтических формах (водный и масляный раствор, капсулы, таблетки) и дозировках. Представителем колекальциферола в виде водного раствора является препарат Компливит® Аква Д3 с капельницей-дозатором. Компливит® Аква Д3 разрешен детям с 4 нед. жизни и является одним из самых доступных препаратов витамина D на российском рынке. В 1-й капле Компливит® Аква Д3 содержится около 500 МЕ колекальциферола. Особая технология его производства позволяет жирорастворимый витамин D перевести в мицеллярную (водорастворимую) форму, где гидрофобные концы молекулы ориентированы внутрь, к витамину, а гидрофильные – наружу. Мицел-

● **Рисунок.** Графическое представление синергических эффектов низкого уровня кальция и витамина D в рационе питания на развитие рахита

● **Figure.** A graphical representation of the synergistic effects of low dietary calcium and vitamin D levels on ricket development



лярная форма является готовой для всасывания в тонком кишечнике вне зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта, которые могут наблюдаться при недостаточном образовании желчи (например, у недоношенных детей) [6, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D играет фундаментальную роль в регуляции гомеостаза кальция и фосфора и, в частности, путей, участвующих в минерализации костей и накоплении

костной массы. Помимо этих классических скелетных воздействий, недавние исследования показали, что витамин D оказывает и другие существенные внеклеточные эффекты, которые могут осложнять течение рахита. Естественные источники витамина D очень ограничены, поэтому применение его в виде добавок к питанию представляет собой основное средство профилактики и лечения рахита.



Поступила / Received 02.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.02.2020

Принята в печать / Accepted 03.09.2020

Список литературы

1. Bivins R. Ideology and disease identity: the politics of rickets, 1929–1982. *Med Humanit.* 2014;40(1):3–10. doi: 10.1136/medhum-2013-010400.
2. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D для профилактики и лечения рахита у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2019;3(4):40–45. doi: 10.26442/26586630.2019.3.190582.
3. Zhang M., Shen F., Petryk A., Tang J., Chen X., Sergi C. «English Disease»: Historical Notes on Rickets, the Bone-Lung Link and Child Neglect Issues. *Nutrients.* 2016;8(11):722. doi: 10.3390/nu8110722.
4. Pettifor J.M. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1725S–1729S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1725S.
5. Fraser D., Kooh S.W., Scriver C.R. Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res.* 1967;1:425–435. doi: 10.1203/00006450-196711000-00001.
6. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Вахлова И.В., Горелов А.В., Гуменюк О.И., Гусев Е.И. и др. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
7. Girgis C.M., Clifton-Bligh R.J., Turner N., Lau S.L., Gunton J.E. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol.* 2014;80(2):169–181. doi: 10.1111/cen.12368.
8. Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L., Hass E., Overbeck S., Andersen H. et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:419–424. doi: 10.1007/s002230010085.
9. Yilmaz O., Olgun H., Ciftel M., Kilic O., Kartal I., Iskenderoglu N.Y. et al. Dilated cardiomyopathy secondary to rickets-related hypocalcaemia: eight case reports and a review of the literature. *Cardiol Young.* 2015;25(2):261–266. doi: 10.1017/S1047951113002023.
10. Elidrissy A.T.H., Alharbi K.M., Mufid M., AlMezeni I. Rachitic hypocalcemic cardiomyopathy in an infants. *J Saudi Heart Assoc.* 2017;29(2):143–147. doi: 10.1016/j.jsha.2016.05.001.
11. Uysal S., Kalayci A.G., Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:283–286. doi: 10.1007/s002469900464.
12. Venkatnarayan K., Gupta A., Adhikari K.M. Reversible myelofibrosis due to severe Vitamin D deficiency rickets. *Med J Armed Forces India.* 2018;74(4):404–406. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.08.004.
13. Gruner B.A., DeNapoli T.S., Elshihabi S., Britton H.A., Langevin A.-M., Thomas P.J. et al. Anemia and hepatosplenomegaly as presenting features in a child with rickets and secondary myelofibrosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(10):813–835. doi: 10.1097/00043426-200310000-00015.
14. Suda T. The role of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ in the myeloid cell differentiation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1989;191(3):214–220. doi: 10.3181/00379727-191-42911.
15. Walker V.P., Modlin R.L. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.* 2009;65:106–113. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819dba91.
16. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015;36(1):62–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-vitamina-d-na-immunnuyu-sistemu/viewer>.
17. Vanherwegen A.-S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1061–1094. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
18. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502.
19. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933.
20. Bartosik-Psujek H., Psujek M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(2):113–122. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0015.
21. Lee Y.H., Bae S.-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):827–833. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049238>.
22. Rak K., Bronkowska M. Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus-A Narrative Review. *Molecules.* 2019;24(1):53. doi: 10.3390/molecules24010053.
23. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
24. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
25. Gröber U., Spitz J., Reichrath J., Kisters K., Holick M.F. Vitamin D. update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(3):331–347. doi: 10.4161/derm.26738.
26. Feldman D., Pike J.W., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D., Hewison M. (eds.) *Vitamin D. Volume 2: Health, Disease and Therapeutics.* 4th ed. Imprint: Academic Press; 2017. 1266 p.
27. Misra M., Pacaud D., Petryk A., Collett-Solberg P.F., Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398–417. doi: 10.1542/peds.2007-1894.
28. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. «Точка отсечения» витамина D: метод подавления избыточной секреции ПТГ. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(3):88–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41514150>.
29. Baroncelli G.I., Bertelloni S., Ceccarelli C., Amato V., Saggese G. Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. *Acta Paediatr.* 2000;89(5):513–518. doi: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb00329.x.
30. Cooper C., Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M., Harvey N.C. Chapter 40 – Consequences of perinatal vitamin D deficiency on later bone health. In: *Vitamin D.* 4th ed. Elsevier Inc.; 2018. Vol. 1, pp. 709–730. doi: 10.1016/B978-0-12-809965-0.00040-9.
31. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив.* 2018;90(10):115–127. doi: 10.26442/terarkh201890104-127.

References

- Bivins R. Ideology and disease identity: the politics of rickets, 1929–1982. *Med Humanit.* 2014;40(1):3–10. doi: 10.1136/medhum-2013-010400.
- Pigarova E.A., Povalyaeva A.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya. The role of vitamin D in the prevention and treatment of rickets in children. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019;(3):40–45. (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2019.3.190582.
- Zhang M., Shen F., Petryk A., Tang J., Chen X., Sergi C. «English Disease»: Historical Notes on Rickets, the Bone-Lung Link and Child Neglect Issues. *Nutrients.* 2016;8(11):722. doi: 10.3390/nu8110722.
- Pettifor J.M. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1725S–1729S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1725S.
- Fraser D., Kooh S.W., Scriver C.R. Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res.* 1967;1:425–435. doi: 10.1203/00006450-196711000-00001.
- Zakharova I.N., Borovik T.E., Vakhlova I.V., Gorelov A.V., Gumenyuk O.I., Gusev E.I. et al. National Program – Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to the management. Moscow: *Pediatr*; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
- Girgis C.M., Clifton-Bligh R.J., Turner N., Lau S.L., Gunton J.E. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol.* 2014;80(2):169–181. doi: 10.1111/cen.12368.
- Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L., Hass E., Overbeck S., Andersen H. et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:419–424. doi: 10.1007/s002230010085.
- Yilmaz O., Olgun H., Ciftel M., Kilic O., Kartal I., Iskenderoglu N.Y. et al. Dilated cardiomyopathy secondary to rickets-related hypocalcaemia: eight case reports and a review of the literature. *Cardiol Young.* 2015;25(2):261–266. doi: 10.1017/S1047951113002023.
- Elidrisy A.T.H., Alharbi K.M., Mufid M., AlMezeni I. Rachitic hypocalcemic cardiomyopathy in an infants. *J Saudi Heart Assoc.* 2017;29(2):143–147. doi: 10.1016/j.jsha.2016.05.001.
- Uysal S., Kalayci A.G., Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:283–286. doi: 10.1007/s002469900464.
- Venkatnarayan K., Gupta A., Adhikari K.M. Reversible myelofibrosis due to severe Vitamin D deficiency rickets. *Med J Armed Forces India.* 2018;74(4):404–406. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.08.004.
- Gruner B.A., DeNapoli T.S., Elshihabi S., Britton H.A., Langevin A.M., Thomas P.J. et al. Anemia and hepatosplenomegaly as presenting features in a child with rickets and secondary myelofibrosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(10):813–835. doi: 10.1097/00043426-200310000-00015.
- Suda T. The role of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ in the myeloid cell differentiation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1989;191(3):214–220. doi: 10.3181/00379727-191-42911.
- Walker V.P., Modlin R.L. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.* 2009;65:106–113. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819dba91.
- Pigarova E.A., Pleshcheev A.V., Dzeranova L.K. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunologiya = Immunology.* 2015;36(1):62–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vitamina-d-na-immunnyu-sistemu/viewer>.
- Vanherwegen A.-S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1061–1094. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
- Priehl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502.
- Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933.
- Bartosik-Psujek H., Psujek M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(2):113–122. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0015.
- Lee Y.H., Bae S.-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):827–833. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049238>.
- Rak K., Bronkowska M. Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus-A Narrative Review. *Molecules.* 2019;24(1):53. doi: 10.3390/molecules24010053.
- Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemi Endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662460-84.
- Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
- Gröber U., Spitz J., Reichrath J., Kisters K., Holick M.F. Vitamin D. update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(3):331–347. doi: 10.4161/derm.26738.
- Feldman D., Pike J.W., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D., Hewison M. (eds.) *Vitamin D. Volume 2: Health, Disease and Therapeutics.* 4th ed. Imprint: Academic Press; 2017. 1266 p.
- Misra M., Pacaud D., Petryk A., Collett-Solberg P.F., Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398–417. doi: 10.1542/peds.2007-1894.
- Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya. The “cut-off point” of vitamin D: a method of suppressing excessive secretion of PTH. *Ozhrenie i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2019;16(3):88–93. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41514150>.
- Baroncelli G.I., Bertelloni S., Ceccarelli C., Amato V., Saggese G. Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. *Acta Paediatr.* 2000;89(5):513–518. doi: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb00329.x.
- Cooper C., Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M., Harvey N.C. Chapter 40 – Consequences of perinatal vitamin D deficiency on later bone health. In: *Vitamin D.* 4th ed. Elsevier Inc.; 2018. Vol. 1, pp. 709–730. doi: 10.1016/B978-0-12-809965-0.00040-9.
- Eremkina A.K., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Mirnaya S.S. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcome. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(10):115–127. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890104-127.

Информация об авторе:

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н., и.о. директора Института высшего и дополнительного профессионального образования, доцент кафедры эндокринологии, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: kpigarova@gmail.com

Information about the author:

Ekaterina A. Pigarova, Dr. of Sci. (Med.), Acting Director of the Institute of Higher and Further Professional Education, Associate Professor of Department of Endocrinology, Lead Researcher of Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Endocrinology”; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: kpigarova@gmail.com