

Лекция

Роль витамина D для профилактики и лечения рахита у детей

Е.А. Пигарова[✉], А.А. Поваляева, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]kpigarova@gmail.com

Аннотация

Настоящий обзор литературы посвящен проблеме профилактики и лечения рахита – заболевания детей грудного и раннего возраста с расстройством костеобразования и недостаточностью минерализации костей, ведущим патогенетическим звеном которого является дефицит витамина D. Понимание гистопатологии рахита, успехи в биохимическом и радиологическом тестировании в XIX в., выявление антирахитических свойств рыбьего жира и ультрафиолетового света в XX в. – все это было причиной победы над рахитом как болезнью. При этом заболевание, возникшее с изменением особенностей питания в ходе сельскохозяйственной революции и переселения людей в города, после открытия витамина D стало редким состоянием благодаря массовой профилактике, но теперь в XXI в. вновь вызывает обеспокоенность. Наиболее выраженные костные изменения рахит оставляет в период развития костей у детей, как правило, они неизлечимы и сохраняются на всю жизнь, предрасполагают к множественным неблагоприятным последствиям для здоровья, таким как развитие артрозов, нарушение статики позвоночника с выраженным болевым синдромом, деформации костей малого таза, что у девочек в будущем может привести к невозможности естественного родоразрешения, деминерализация эмали зубов, снижение плотности костной ткани, а это во взрослом возрасте приведет к раннему развитию остеопороза. В обзоре приводятся рекомендации по первичной и вторичной профилактике недостаточности витамина D.

Ключевые слова: рахит, витамин D, 25(OH)D, профилактика, кость, минеральная плотность кости, пик костной массы, кариес, эмаль, таз, колекальциферол, дефицит, недостаточность.

Для цитирования: 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: 40–45. DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190582

Lecture

The role of vitamin D in the prevention and treatment of rickets in children

Ekaterina A. Pigarova[✉], Alexandra A. Povalyaeva, Larisa K. Dzeranova, Liudmila Ya. Rozhinskaya
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[✉]kpigarova@gmail.com

Abstract

The present review is devoted to the problem of prevention and treatment of rickets – a disease of infants and young children with disturbed bone formation and mineralization, due to vitamin D deficiency. Understanding the histopathology of rickets, advances in biochemical and radiological testing in the 19th century, identification antirachitic properties of fish oil and ultraviolet light in the 20th century – all thesis was the reason for the victory over rickets as a disease. At the same time, the disease that arose with a change in nutritional characteristics during the agricultural revolution and the resettlement of people in cities, after the discovery of vitamin D became a rare condition due to mass prevention, but now, in the 21st century, it again causes a big concern. Rickets leaves the most pronounced bone changes during the period of bone development in children, which are usually incurable and predispose to multiple adverse health effects, such as the development of arthrosis, disturbed statics of the spine with severe pain, pelvic bone deformities, which in girls can lead to the impossibility of natural delivery in the future, demineralization of tooth enamel, a decrease in bone density, which in adulthood will lead to early development of osteoporosis. The review provides recommendations for the primary and secondary prevention of vitamin D deficiency with cholecalciferol preparations.

Key words: rickets, vitamin D, 25 (OH) D, prophylaxis, bone, bone mineral density, peak bone mass, caries, enamel, pelvis, cholecalciferol, deficiency, insufficiency.

For citation: 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. Pediatrics. Consilium Medicum. 2019; 3: 40–45. DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190582

Введение

Нет единого мнения о происхождении термина «рахит». По одним данным, он связан с греческим *rachis* – позвоночник, но также, вероятно, название заболевания может происходить от древнеанглийского *wrickken*, означающего скручивание [1]. Ранние сообщения о деформациях костей, напоминающих рахит, приписываются врачам Сорану Эфесскому и Галену, труды которых датируют I и II вв. н.э. [2]. Первое подробное описание рахита опубликовано F. Glisson и соавт. [3] в английском медицинском трактате 1650 г., в котором описаны клинические признаки рахита, включающие расширение суставов в области запястья и лодыжек, и дана ссылка на лежащую в основе заболевания остеомаляцию – размягчение костей. В краткой монографии о рахите, опубликованной в 1645 г., описывается отсроченное прорезывание зубов, связанное с рахитическим заболеванием скелета, в 1883 г. подробно обсуждается неблагоприятное воздействие рахита на ткани зубов [4].

В начале XX в. проводился активный поиск причины рахита и его лечения, осуществлялось много экспериментов в области питания, которые показали, что этио-

логия рахита заключается в отсутствии антирахитического фактора, а обнаруженный витамин назван витамином D. Жители прибрежных районов давно оценили медицинскую пользу масла печени трески. Самое раннее зарегистрированное медицинское использование масла печени трески относится к 1789 г. и приписывается доктору Дарби из больницы Манчестера, который использовал его для лечения ревматизма [5]. Признание рыбьего жира в качестве специфического средства против рахита отмечено еще в 1824 г. в немецкой медицинской литературе. В 1861 г. французский врач Труссо выдвинул предположение, что рахит вызван недостатком солнечного света и неправильным питанием, и рыбий жир может эффективно его вылечить [6]. В 1890 г., выясняя этиологию рахита, Палм изучил взаимосвязь между распространенностью заболевания и его географическим распределением и пришел к выводу, что рахит вызван отсутствием солнечного света [5]. Ученый отметил, что, несмотря на хорошее питание и относительно лучшие санитарные условия, дети, проживающие в Великобритании, подвергались большему риску рахита, чем дети, живущие в тропиках. Воздействие

большого количества солнечного света, которое было нормой для младенцев, проживающих в тропиках, ответственно за их защиту от этого заболевания. Палм рекомендовал «систематическое использование солнечных ванн в качестве профилактической и терапевтической меры при рахите». В 1919 г. Гульдчинскому удалось вылечить рахит у детей путем гелиотерапии с помощью ртутной лампы накаливания [5].

Таким образом, дефицит витамина D, который возник с изменением особенностей питания в ходе сельскохозяйственной революции и переселения людей в города, после открытия витамина D стал редким состоянием в XX в. благодаря массовой профилактике, но он вновь вызывает беспокойство в XXI в. [5]. Понимание гистопатологии рахита, успехи в биохимическом и радиологическом тестировании, выявление антирахитических свойств рыбьего жира и ультрафиолетового света – все это стало причиной победы над рахитом как болезнью.

Физиология витамина D

Витамин D [общее обозначение D₂ (эргокальциферол растительного происхождения) и D₃ (колекальциферол/холекальциферол животного происхождения)] представляет собой секостероид, вырабатываемый эндогенно в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей или получаемый из продуктов, которые естественным образом содержат витамин D [2]. При воздействии ультрафиолета 7-дегидрохолестерин в коже превращается в превитамин D₃, а после этого путем индуцированной нагреванием мембранной изомеризации – в витамин D₃. При длительном воздействии солнечного излучения 7-дегидрохолестерин превращается в тахистерол и люмистерол, которые неактивны или малоактивны по отношению к метаболизму кальция, что предотвращает интоксикацию. На выработку витамина D₃ в коже влияют пигментация кожи, использование солнцезащитного крема, время суток, время года, широта, высота над уровнем моря и загрязнение воздуха. Увеличение зенитного угла солнца зимой, ранним утром и в вечернее время приводит к увеличению длины пути прохождения солнечных фотонов ультрафиолетовых лучей через озоновый слой, который эффективно поглощает их. Это объяснение того, почему выше и ниже 33° широты выработка витамина D₃ снижена [4].

Оба витамина D₃ и D₂ являются биологически неактивными. Они нуждаются в дальнейшем ферментативном превращении в его активные формы. Вначале он подвергается 25-гидроксилированию в печени до 25(OH)D (кальцидиола), основной циркулирующей формы витамина D, с периодом полураспада 2–3 нед, затем превращается в почках посредством 1α-гидроксилирования в его активную форму, 1,25(OH)₂D (кальцитриол), с периодом полураспада 4–6 ч. Этот процесс стимулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ) и другими медиаторами, включая гипофосфатемию и гормон роста. 1α-Гидроксилирование также происходит в непеченочных участках, таких как альвеолярные макрофаги, остеобласты, лимфатические узлы, плацента, толстая кишка, молочная железа и кератиноциты кожи, что указывает на наличие аутокринно-паракринной роли 1,25(OH)₂D. Он функционирует через рецептор витамина D (VDR), который универсально экспрессируется в ядросодержащих клетках. Его важнейшая биологическая роль заключается в стимулировании дифференцировки энтероцитов и всасывания кальция в кишечнике, способствуя гомеостазу кальция. Во время гипокальциемии уровень ионизированного кальция в плазме падает, и это обнаруживается рецепторами околотитовидной железы. ПТГ, секретиремый клетками паратитовидной железы, стимулирует 1α-гидроксилирование в почках. Повышение уровня 1,25(OH)₂D увеличивает абсорбцию кальция в кишечнике, реабсорбцию в почках и мобилизацию его из костей. Когда уровень кальция в плазме возвращается к

норме, дальнейшая секреция ПТГ уменьшается. При недостаточных уровнях витамина D образование активной формы витамина, 1,25(OH)₂D, может быть снижено с уменьшением абсорбции кальция и повышения секреции ПТГ [2, 4, 7].

Костные проявления рахита

Наибольшее костные повреждения рахит оставляет в период развития костей у детей. Кость, которая быстро моделирует и ремоделирует в течение этих ранних периодов роста, остается в виде гипоминерализованного остеоида в результате нарушения минерального обмена – отложения гидроксиапатита кальция. При сниженной минерализации механические свойства кости, а именно прочность, снижены, что предрасполагает к патологическим деформациям и переломам даже при физиологической нагрузке. Характерное рахитическое изгибание ног у детей, страдающих рахитом, является результатом избыточного формирования остеоида (гиперостеидоза) костей в сочетании с нормальной возрастающей нагрузкой на ноги, т.е. увеличением массы тела и началом ходьбы [7].

Помимо образования мягких костей рахит также проявляется разрушениями в областях быстрого роста скелета, включая эпифизарные зоны роста в длинных костях и костохондральные соединения. При рахите чаще всего страдают большеберцовая и бедренная кости (genu valgum – изгиб ноги в колене внутрь или genu varum – наружу), наблюдаются расширение запястья или колена из-за дисплазии метафизарного хряща, увеличение ребернохрящевых соединений (рахитические четки), нарушение роста и как следствие – его снижение, увеличение черепных швов и родничков с отсроченным закрытием родничков, пороками развития черепа, включая уплощение теменных и затылочных костей, протрузию лобной кости. Дополнительные деформации скелета выявляются в области позвоночника (деформации позвонков, искривление позвоночника), а также фиксируется изменение конфигурации костей малого таза [7].

Формирование зубов имеет множество путей, схожих с минерализацией скелета, поэтому они также страдают при рахите. Клинические признаки поражения зубов при этом заболевании включают недоразвитие эмали, дефекты минерализации дентина, большие камеры пульпы, короткие корни, неправильный прикус и постоянные заболевания пародонта [8].

Влияние дефицита витамина D на мышцы

Витамин D играет важную роль в регуляции гомеостаза кальция и дифференцировке мышечных волокон в скелетных мышцах. Дефицит витамина D и инактивирующие мутации в рецепторе витамина D (VDR) у людей и животных связаны с мышечной слабостью и гипотонией [9]. Дефицит витамина D связан с преимущественной атрофией мышечных волокон типа II, ответственных за быстрое сокращение. Помимо общей слабости обычно описываются более специфические симптомы, такие как слабость и саркопения проксимальных мышц конечностей, в том числе трудности с подъемом из положения сидя или по лестнице, а также поднятием предметов [10]. У пациентов с дефицитом витамина D часто отмечаются изменения в походке, описываемые как «утинная», или она становится похожей на передвижение пингвинов. Считается, что изменения в походке являются сочетанным результатом болей в костях и мышцах, а также проксимальной мышечной слабости [11]. Описаны также случаи острой дыхательной недостаточности и слабости глотательных мышц [12].

Последствия рахита для здоровья костно-мышечной системы в молодом и взрослом возрасте

Костные изменения вследствие перенесенного рахита, как правило, неизлечимы и сохраняются на всю

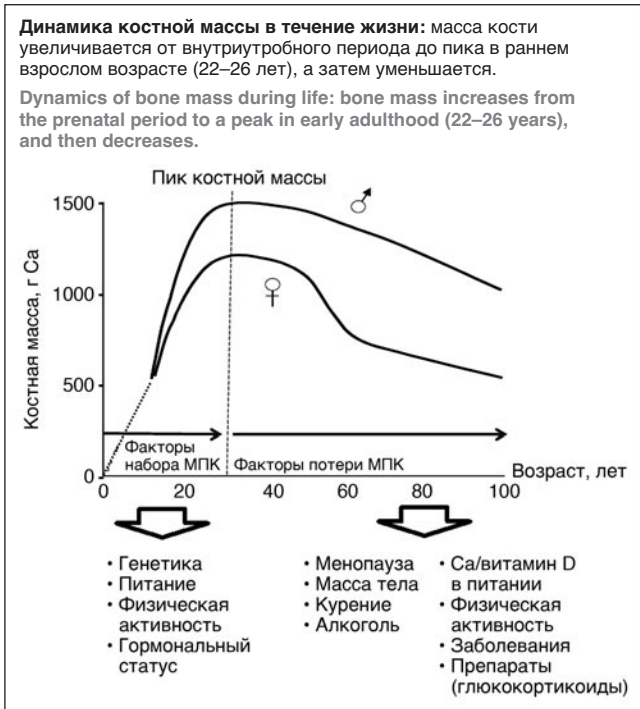


Таблица 1. Клинические проявления рахита
Table 1. Clinical manifestations of rickets

- 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-грудных сочленений: ощущается при пальпации по передней поверхности грудной клетки, латеральное сосковой линии)
- Выступление лобных бугров
- Краниотабес (размягчение костей черепа, обычно выявляется при пальпации лобных швов в первые 3 мес жизни)
- Боль в костях, беспокойство и раздражительность
- 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)
- Стойкие и клинически значимые деформации
- Патологические переломы
- Гипокальциемические судороги и тетания
- Гипокальциемическая дилатационная кардиомиопатия (сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, остановка сердца, смерть)
- Отставание в прибавке массы тела и росте
- Замедленное формирование двигательных навыков и мышечная гипотония
- Повышение внутричерепного давления

жизнь. При этом они могут повлечь множественные неблагоприятные последствия для здоровья. Например, искривление нижних конечностей приводит к снижению конгруэнтности суставов, развитию в них артрозов и в конечном итоге выраженного болевого синдрома. Искривление позвоночника может привести к нарушениям статики, межпозвоночным грыжам, что будет иметь тенденцию к прогрессированию в течение всей жизни. Костные деформации костей малого таза у девочек в будущем могут привести к затруднениям при естественном родоразрешении [5, 6]. Деминерализация эмали зубов будет способствовать развитию кариеса молочных зубов, их преждевременной потере и невозможности приема жесткой пищи, а при отсутствии коррекции дефицита витамина D в дошкольном возрасте также будут страдать

Таблица 2. Группы риска развития рахита вследствие дефицита витамина D
Table 2. Risk groups for rickets due to vitamin D deficiency

Заболевания
<ul style="list-style-type: none"> • Синдром мальабсорбции (гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, целиакия, экссудативная энтеропатия, воспалительные заболевания кишечника и др.) • Применение антиконвульсантов • Хроническая патология почек • Заболевания печени и желчевыводящих путей • Часто болеющие дети
Фоновые состояния
<ul style="list-style-type: none"> • Многоплодная беременность • Внутриутробная гипотрофия • Недоношенность • Отягощенная наследственность по нарушениям фосфорно-кальциевого обмена • Недостаточная инсоляция • Смуглая кожа • Болезни эпидермиса

закладка постоянных зубов и их качество при прорезывании [4, 7].

Важно отметить, что плод зависит от матери как источника витамина D, который в виде его транспортной формы 25(OH)D легко проникает через вены плаценты и пуповины, а неонатальный уровень 25(OH)D сильно коррелирует с материнским 25(OH)D и составляет около 80% от материнских уровней [13]. Грудное молоко содержит низкие уровни витамина D, и поэтому исключительно грудное вскармливание ребенка сопровождается высоким риском развития дефицита витамина D [14, 15]. Наличие его у матери во время беременности, как показывают исследования, связано с ранним рахитом и гипокальциемией новорожденных [16]. Также накапливаются доказательства того, что субклинический дефицит витамина D может также влиять на минерализацию костей у рожденных детей. В 2006 г. M. Javaid и соавт. опубликовали работу, в которой описана зависимость между статусом 25(OH)D матери на 34-й неделе беременности и снижением минерализации в костях всего тела и поясничного отдела позвоночника у детей в 9-летнем возрасте в когортном исследовании «мать–ребенок» в Саутгемптоне, Великобритания [17]. Эти результаты впоследствии воспроизведены в ряде других исследований на разных этапах развития кости [18]. У пациенток с дефицитом витамина D во время беременности при ультразвуковом обследовании плодов выявлялись меньший объем бедренной кости [19] и расширение дистального метафиза бедренной кости относительно длины бедренной кости [20], что может быть расценено как метафизарное увеличение, наблюдаемое у детей с постнатальным рахитом, и предполагает физиологическую роль витамина D в раннем развитии плода [21].

Данные о сохранении этой зависимости уровня витамина D у матери и у ребенка в неонатальном периоде и качестве кости вне периода новорожденности также накапливаются. K. Zhu и соавт. показали в проспективной части своего исследования, что у детей с дефицитом витамина D низкая МПК сохраняется до 20-летнего возраста [22] – в среднем на 1,7–2,7% ниже. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что воздействие витамина D внутриутробно на развитие кости сохраняется до пика костной массы (см. рисунок).

Импринтинг заболеваний вследствие недостаточных уровней витамина D

Геномный импринтинг – это процесс наследования, независимый от классического менделевского наследования. Это эпигенетический процесс, который включает метилирование ДНК и метилирование гистонов без изменения генетической последовательности ДНК. Эти эпигенетические метки устанавливаются в зародышевой линии (сперматозоиды или яйцеклетки) роди-

телей и поддерживаются при дальнейшем митотическом делении [23]. С одной стороны, эпигенетические процессы могут позволить организму точно регулировать экспрессию генов, обеспечивая соответствующую адаптацию к преобладающим факторам окружающей среды в течение одного или двух поколений [24]. С другой стороны, именно благодаря этому механизму события на ранних этапах жизни могут иметь долгосрочные неблагоприятные последствия для здоровья взрослых. Примечательно, что почти 9 тыс. локусов ДНК модулируются $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [25].

Наблюдательные исследования показывают связь низких уровней витамина D с высоким риском гипертонии или сердечно-сосудистых событий, более высокой заболеваемостью раком, выраженностью мышечно-скелетной боли или мигрени, а также психоневрологическими расстройствами, такими как шизофрения, деменция или депрессия [26]. Но интервенционные исследования по лечению или поздней профилактике этих заболеваний не всегда выявляют положительное влияние витамина D, одним из объяснений чего становится наличие геномного импринтинга внутриутробного периода, когда закладывается предрасположенность к этим заболеваниям. Поэтому увеличение концентрации витамина в крови в более поздних периодах жизни уже не может значимо повлиять на экстраскелетные проявления дефицита витамина D и подчеркивает необходимость его профилактики во внутриутробном и неонатальном периодах [27].

Диагностика рахита

Для диагностики рахита обязательным считается наличие костных изменений (табл. 1), тогда как выявление исключительно симптомов нарушения деятельности вегетативной нервной системы (потливость, беспокойство, раздражительность) в настоящее время не является основанием для постановки диагноза, что было принято ранее [28].

Рутинный скрининг уровней $25(\text{OH})\text{D}$ у детей не рекомендуется, за исключением детей из групп риска (табл. 2), или у детей с отставанием в росте, большой задержкой моторного развития, необычной раздражительностью, а также с повышенными уровнями сывороточной щелочной фосфатазы (выше 500 МЕ/л у новорожденных или более 1000 МЕ/л у детей до 9 лет) [28, 29]. В биохимическом анализе крови при алиментарном рахите также могут выявляться снижение ПТТ, фосфора и кальция в сыворотке крови, уменьшение уровня кальция и повышение фосфора в моче. Кроме того, определение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ рекомендуется новорожденным и недоношенным детям, имеющим факторы риска дефицита витамина D, а также получающим дозу витамина D выше профилактической [28].

У детей адекватный уровень витамина D определяется как концентрация $25(\text{OH})\text{D} > 30$ нг/мл, недостаточность – 21–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл. Верхняя граница референтного интервала составляет 100 нг/мл, поскольку уровни выше могут быть ассоциированы с токсичностью витамина D у детей. Измерение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется [28].

Профилактика и коррекция дефицита/недостаточности витамина D

Можно разделить профилактические меры по предупреждению недостаточности витамина D на первичные и вторичные. К первичным можно отнести профилактику дефицита витамина у матери во время беременности, к вторичной профилактике – назначение препаратов витамина D ребенку после рождения.

Согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» Союза педиатров России [28] рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита вита-

Таблица 3. Рекомендуемые дозировки колекальциферола для профилактики гиповитаминоза D и рахита

Table 3. Recommended dosages of cholecalciferol for the prevention of vitamin D deficiency and rickets

Возраст	Профилактическая доза, МЕ/сут	Профилактическая доза для Европейского Севера России, МЕ/сут
1–6 мес	1000*	1000*
От 6 до 12 мес	1000*	1500*
От 1 года до 3 лет	1500	1500
От 3 до 18 лет	1000	1500

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

Таблица 4. Рекомендуемые дозы колекальциферола для лечения гиповитаминоза D и рахита

Table 4. Recommended doses of cholecalciferol for the treatment of vitamin D deficiency and rickets

Концентрация 25(OH)D крови, нг/мл	Лечебная доза, МЕ/сут*	Лечебная доза для Европейского Севера России, МЕ/сут*
21–29	2000 – 1 мес	2000 – 1 мес
11–20	3000 – 1 мес	3000 – 1 мес
10 и менее	4000 – 1 мес	4000 – 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.

мина 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 дозировке 1000 МЕ/сут (табл. 3), детям в возрасте от 6 до 12 мес – 1000 МЕ/сут. В возрасте от 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.

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита/недостаточности витамина D и рахита также является колекальциферол. При подозрении на рахит или наличии 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. 4. Без медицинского наблюдения и контроля уровня витамина D в крови не рекомендуется назначение доз витамина D более 4000 МЕ/сут на длительный период детям, не достигшим возраста 7 лет [28, 30].

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

Дозирование препаратов может проводиться в различных единицах, поэтому необходимо помнить методику конвертации дозы колекальциферола 1 мкг=40 МЕ.

Препараты, содержащие колекальциферол, могут выпускаться в различных фармацевтических формах (водный и масляный раствор, капсулы, таблетки) и дозировках. Представителем колекальциферола в виде масляного раствора является новый препарат Детримакс® Бэби, который обладает уникальным помповым дозирующим устройством, позволяющим точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D как в диапазоне лечебных, так и профилактических доз. Детримакс® Бэби разрешен детям с рождения. В 1 капле Детримакс® Бэби содержится 200 МЕ колекальциферола. При дозировании нет необходимости переворачивать флакон с препаратом, что снижает возможность его проливания. Помпа-дозатор делает невозможным случайное увеличение дозы, что является существенной проблемой других препаратов, имеющих стандартную пластиковую капельницу.

Заключение

Таким образом, несмотря на длительную историю изучения рахита и его многочисленных неблагоприятных последствий для различных систем организма, проблема профилактики заболевания стоит очень остро. В настоящее время разработаны надежные методы раннего выявления дефицита и недостаточности витамина D, а также алгоритмы профилактики и лечения заболевания препаратами колекальциферола, внедрение которых в клиническую практику представляется крайне актуальным.

Поиск литературы осуществлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №19-15-00243).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Rowe PS. The wrickkened pathways of FGF23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15 (5): 264–81.
- Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics* 2003; 112 (2): e132–e135.
- Dunn PM. Francis Glisson (1597–1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78 (2): F154–F155.
- Foster BL, Nociti FH, Somerman MJ. The Rachitic Tooth. *Endocrine Rev* 2014; 35: 1–34. Issue 1. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1009>
- Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics* 2003; 112 (2): e132–5.
- Dunn PM. Professor Armand Trousseau (1801–67) and the treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F155–F157.
- Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362 (9393): 1389–400.
- Berdal A. Vitamin D action on tooth development and biomineralization. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW, eds. *Vitamin D*. 1st ed. New York, NY: Academic Press, 1997; p. 423–36.
- Christakos S, DeLuca HE. Vitamin D: is there a role in extraskelatal health? *Endocrinology* 2011; 152: 2930–6.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW et al. The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism. *Endocrine Rev* 2013; 34: 33–83. Issue 1. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1012>
- Russell JA. Osteomalacic myopathy. *Muscle Nerve* 1994; 17: 578–80.
- Ahmad N, Mohamed Sobaihi M, Al-Jabri M et al. Acute respiratory failure and generalized hypotonia secondary to vitamin D dependent rickets type 1A. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2018; 5 (2): 78–81. DOI: [10.1016/j.ijpam.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2018.05.001)
- Cooper C, Curtis EM, Moon RJ et al. Chapter 40. Consequences of perinatal vitamin D deficiency on later bone health. In *Vitamin D, Volume 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics*, Fourth Edition. 2018. Elsevier Inc; p. 709–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809965-0.00040-9>
- Dawodu A, Tsang RC. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr* 2012; 3: 353–61.
- Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D

- deficiency in adults. *Problems Endocrinol* 2016; 62 (4): 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84
16. Orbak Z, Karacan M, Doneray H, Karakelleoglu C. Congenital rickets presenting with hypocalcaemic seizures. *West Indian Med J* 2007; 56: 364–7.
 17. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36–43.
 18. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1–190.
 19. Ioannou C, Javaid MK, Mahon P et al. The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E2070–7.
 20. Mahon P, Harvey N, Crozier S et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 14–9.
 21. Brooke OG, Brown IR, Bone CD et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 280: 751–4. JID – 0372673.
 22. Zhu K, Whitehouse AJ, Hart P et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 Years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2014; 29 (5): 1088–95.
 23. Wood AJ, Oakey RJ. Genomic imprinting in mammals: emerging themes and established theories. *PLoS Genet* 2006; 2 (11): e147. DOI: 10.1371/journal.pgen.002014
 24. Grossniklaus U, Kelly WG, Ferguson-Smith AC et al. Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it? *Nat Rev Genet* 2013; 14: 228–35.
 25. Carlberg C, Molnár F. The epigenome. *Mechanisms of gene regulation*. 2nd ed. Springer 2016; p. 159–72.
 26. Weydert JA. Vitamin D in children's health. *Children* 2014; 1: 208–26. <https://doi.org/10.3390/children1020208>
 27. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2017; 3: 90–101. [Pigarova E.A., Petrushkina A.A. Neklassicheskie efekty vitamina D. Osteoporoz i osteopatii. 2017; 3: 90–101 (in Russian).]
 28. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России и др. М.: ПедиатрЪ, 2018. [National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". Soiuz pediatrov Rossii et al. Moscow: Peditr, 2018 (in Russian).]
 29. Misra M, Pacaud D, Petryk A et al. Drug and therapeutics committee of the Lawson Wilkins pediatric endocrine society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398–417.
 30. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2012; 9 (2): 33–42. [Pleshcheva A.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin D i metabolizm: fakty, mify i predubezhdeniia. Ozhirenie i metabolizm. 2012; 9 (2): 33–42 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Пигарова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, и.о. дир. Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

Поваляева Александра Александровна – ассистент центра аккредитации и симуляционного обучения Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: a.petrushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>

Дзеранова Лариса Константиновна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: dzeranovaalk@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>

Рожинская Людмила Яковлевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: lrozhinskaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>

Ekaterina A. Pigarova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

Alexandra A. Povalyaeva – Assistant, Endocrinology Research Centre. E-mail: a.petrushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>

Larisa K. Dzeranova – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: dzeranovaalk@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>

Liudmila Ya. Rozhinskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: lrozhinskaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.10.2019