

Ю.С. Лашкова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему

Контактная информация:

Лашкова Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр отделения неотложной педиатрии с группой анестезиологии-реанимации ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (499) 134-08-39, e-mail: jupatr@gmail.com

Статья поступила: 12.10.2014 г., принята к печати: 24.12.2014 г.

В статье приведены современные данные о метаболизме витамина D и его роли в формировании костной ткани у детей и ее состоянии в дальнейшем. Естественные источники витамина D, а также существующая рутинная практика профилактики дефицита этого органического вещества не могут полноценно удовлетворить потребности ребенка в этом витамине, поэтому рекомендации по его приему требуют пересмотра. В статье отражены основанные на результатах исследований последних лет схемы назначения витамина D для профилактики и лечения его дефицита в организме. Изучена роль 25(OH)D — основного маркера, позволяющего оценить содержание витамина D в организме, по поводу референсных значений которого единого мнения пока не сформировано. Даны рекомендации по профилактике и лечению рахита у детей. Приведены данные о возможных механизмах развития токсических эффектов на фоне приема витамина D.

Ключевые слова: витамин D, холекальциферол, эргокальциферол, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, рахит, остеомалация, инсоляция, гипокальциемия, гиперкальциемия, гипervитаминоз D, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 46–51)

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D — один из ключевых факторов развития и сохранения здоровой костной ткани в течение всей жизни человека. Он уникален тем, что может образовываться в коже под действием солнечного света. Крайнее проявление дефицита витамина D у детей, у которых еще открыты эпифизарные пластинки, — рахит (у старших детей и взрослых — остеомалация). Однако, такие признаки дефицита витамина D, как гипокальциемические судороги, задержка роста, раздражительность или вялость, могут возникнуть за несколько месяцев до

появления костных деформаций [1]. В настоящее время отмечается рост распространенности дефицита витамина D у детей и взрослых, несмотря на существующие возможности предупреждения его недостатка в организме, [1]. До 20–35% детей, находящихся на искусственном, и менее 15% детей — на грудном и смешанном вскармливании получают достаточное количество этого витамина [2, 3]. Многие матери и даже врачи не осведомлены о том, сколько витамина D ребенок может получить в результате пребывания на солнце, и сколько его содержится в грудном молоке и другой пище. Подростки

Y.S. Lashkova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency: Current Look at the Issue

The article presents the current data on the metabolism of vitamin D and its role in the development of bone tissue in children and the further condition thereof. Natural vitamin D sources, as well as the current routine practice of preventing deficiency of this organic substance are unable to fully satisfy a child's demand for this vitamin, which is why recommendations on vitamin D intake ought to be revised. The article details schedules for prescription of vitamin D for preventing and treating the body deficiency thereof based on results of the studies completed in the recent years. The role of the main marker enabling assessing vitamin D concentration in the body — 25(OH)D — the reference values whereof are yet to be commonly established has been analyzed. The article lists recommendations on rickets prevention and treatment in children. The article presents data on the possible mechanisms of development of toxic effects in the setting of vitamin D intake.

Key words: vitamin D, cholecalciferol, ergocalciferol, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, rickets, osteomalacia, insolation, hypocalcemia, hypercalcemia, hypervitaminosis D, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2015; 12 (1): 46–51)

в период интенсивного роста нуждаются в дополнительных количествах витамина D, но профилактика дефицита у них проводится крайне редко. Помимо влияния на скелет человека, не исключена роль дефицита витамина D в развитии аутоиммунных и онкологических болезней, сахарного диабета II типа, сердечно-сосудистой и инфекционной патологии [2, 4].

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Основной источник витамина D — солнечное облучение. В плазматической мембране клеток эпидермиса, а именно в базальном и шиповатом слоях, всегда присутствует провитамин D₃ — 7-дегидрохолестерин. Под воздействием ультрафиолетового излучения с длиной волны 290–315 нм 7-дегидрохолестерин превращается в превитамин D₃, который затем постепенно, в течение нескольких часов, изомеризуется в витамин D₃ — холекальциферол (этому процессу способствует тепло кожи) — и покидает мембрану клеток [4, 5]. Если человек находится на солнце долго, витамин D₃, образовавшийся в коже, начинает разрушаться до люмистерола, тахистерола и различных неактивных фосфопродуктов. Именно поэтому при избыточном солнечном облучении передозировки витамином D не происходит [3].

Витамин D₃ содержится в пище, но лишь в немногих продуктах, а также в лекарственных препаратах. Источником витамина D₂ (эргокальциферола) являются только пища и лекарственные препараты. Витамины D₃ и D₂ всасываются из кишечника и включаются в хиломикроны, которые переносятся по лимфатическим сосудам и попадают в венозный кровоток. Витамин D (имеется в виду витамин D₂ и D₃) из хиломикронов либо связывается с витамин D-связывающим белком, либо откладывается в жировой ткани, хранится там и может освобождаться по мере необходимости, либо попадает в печень и подвергается дальнейшим преобразованиям. Витамин D₃, образовавшийся в коже, попадает в капилляры кожи, а в кровотоке связывается (так же, как и другие его формы) с витамин D-связывающим белком [4].

Витамин D, который попал в организм с пищей, связывается с хиломикронами и либо распределяется в жировой ткани, либо метаболизируется в печени; при приеме витамина D в виде лекарственного препарата период полувыведения микронутриента в кровотоке составляет всего 4–6 ч, но в жировой ткани он может сохраняться около 2 мес [2]. В нормальных условиях пища является источником менее 10% циркулирующего в кровотоке витамина D, а 90% витамина образуется в коже под воздействием солнечного света [2].

Витамин D, находящийся в кровотоке (в комплексе с витамин D-связывающим белком или в составе хиломикронов), попадая в печень, под воздействием фермента витамин D-25 гидроксилазы, входящего в состав микросомального цитохрома P450 2R1 (CYP2R1) и митохондриального цитохрома P450 (CYP27A1), превращается в 25(OH)D (25-гидроксивитамин D, или кальцидиол). Кальцидиол — это основная циркулирующая в крови форма витамина D, и именно ею пользуются при оценке статуса организма по витамину D. В норме уровень 25(OH)D в крови составляет 20–60 нг/мл, или 50–150 нмоль/л

(чтобы значения нг/мл перевести в Международную систему единиц — нмоль/л, нужно умножить на 2,5) [5].

Кальцидиол биологически малоактивен. В кровотоке он находится в комплексе с витамин D-связывающим белком, и его период полувыведения составляет около 15 дней. В физиологических условиях для того, чтобы связаться с 25(OH)D, требуется не более 2–5% витамин D-связывающего белка [2].

Следующий этап метаболизма микронутриента происходит в почках. Комплекс 25(OH)D-витамин D-связывающий белок экскретируется почками и затем реабсорбируется в проксимальном канальце. Там с помощью митохондриального фермента 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилазы (CYP27B1) превращается в 1,25(OH)₂D (1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол). Содержание 1,25(OH)₂D в организме регулируется очень жестко, и оно приблизительно в тысячу раз меньше, чем содержание 25(OH)D. Время полувыведения 1,25(OH)₂D в крови составляет 4–15 ч. Кальцитриол имеет низкое сродство к витамин D-связывающему белку, но высокое — к ядерному рецептору витамина D, который имеется во многих тканях и органах, связан с рецептором ретиноевой кислоты, и в комплексе они представляют собой фактор транскрипции по регулированию работы почти 2000 генов-мишеней, влияющих на гомеостаз кальция и дифференцировку клеток [6].

Основной эффект 1,25(OH)₂D — повышение всасывания кальция в тонкой кишке путем активации кальциевых каналов, внутриклеточного переносчика кальция кальбиндина и кальциевого насоса: за счет этих механизмов кальций переносится против градиента концентрации из энтероцитов в плазмукрови. В тонкой кишке кальцитриол повышает всасывание кальция (с 10–15 до 30–40%) и фосфора (с 50–60 до 80%), а также усиливает реабсорбцию фосфатов в почках. Кальцитриол стимулирует созревание остеобластов в остеокласты. Зрелые остеокласты выводят кальций и фосфор из костей, повышая уровень кальция и фосфора в крови [2].

Фермент 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилаза (CYP27B1) экспрессируется не только в почках, но также в костях, плаценте, простате, кератиноцитах, макрофагах, Т лимфоцитах, дендритных и некоторых опухолевых клетках, паразитовидных железах, что позволяет этим клеткам и тканям продуцировать 1,25(OH)₂D, который в этом случае имеет ауто- и паракринные свойства [2].

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ВИТАМИНА D

Синтез кальцитриола стимулирует паратиреоидный гормон, кроме того его повышение происходит при гипокальциемии и гипофосфатемии. И, наоборот, образование 1,25(OH)₂D подавляется при высокой концентрации кальция и фосфора и опосредованно — при подавлении синтеза паратгормона [4].

Кальцитриол по механизму отрицательной обратной связи подавляет свой собственный синтез и стимулирует собственное разрушение за счет индукции почечного фермента 25-гидроксивитамин D-24-гидроксилазы (CYP24A1), который превращает кальцидиол и кальцитриол в биологические неактивные метаболиты, в том числе, в кальцитроевую кислоту [4].

ОЦЕНКА УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Наилучший маркер, который позволяет оценить уровень витамина D в организме, — это 25(OH)D в крови [3]. Оценка уровня 1,25(OH)₂D может ввести в заблуждение, так как при дефиците витамина D концентрация кальцитриола может быть в норме или даже повышена в результате вторичного гиперпаратиреозидизма [4].

Существует множество противоречий относительно референсных значений 25(OH)D в крови. При снижении его уровня высока вероятность появления признаков рахита, но известно немало обратных примеров, когда низкий уровень 25(OH)D не сопровождается признаками рахита [2].

Явным признаком дефицита витамина D принято считать содержание 25(OH)D менее 25 нмоль/л. Оптимальным считается уровень 50–150 нмоль/л [3].

При 25(OH)D менее 50 нмоль/л у детей повышается концентрация щелочной фосфатазы, а при уровне менее 40 нмоль/л могут появляться рентгенологические признаки рахита [4]. Если судить по уровню паратгормона, который у взрослых людей обратно коррелирует с содержанием 25(OH)D, можно видеть, что синтез паратгормона максимально подавляется при уровне 25(OH)D 20–110 нмоль/л. Однако, у детей эта связь не так очевидна [8]. Всасывание кальция у взрослых людей не уменьшается, пока 25(OH)D не снизится ниже 10 нмоль/л [1].

Исследования, проведенные в США, Канаде, Индии, африканских странах, Австралии, Бразилии, Средней Азии, Монголии, Новой Зеландии, указывают на то, что уровень 25(OH)D менее 50 нмоль/л отмечается у 30–50% (а в некоторых странах у 98%) детей и взрослых [2]. У 16–54% подростков, по результатам исследования в США, уровень 25(OH)D ниже 50 нмоль/л. В исследовании, проведенном в Финляндии, показано, что у девочек в пубертатном возрасте, имеющих 25(OH)D менее 25 нмоль/л, происходит снижение минеральной плотности костной ткани [1].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РАХИТА

Недостаточное образование витамина D в коже и недостаточное его поступление с пищей ведет к снижению уровня 25(OH)D, и в результате возникает гипокальциемия. При этом уровень фосфора остается нормальным, а уровень 1,25(OH)₂D может быть нормальным или даже повышенным [3].

По мере дальнейшего снижения уровня кальцитриола для поддержания нормальной концентрации кальция в крови вырабатывается паратиреоидный гормон, который повышает уровень кальция в крови за счет деминерализации костей. При этом уровень кальция в крови становится нормальным. Однако, паратиреоидный гормон уменьшает реабсорбцию фосфора в почках, поэтому уровень фосфора в крови снижается [1–4]. На этой стадии возможно повышение щелочной фосфатазы в крови, так как этот фермент продуцируют активные остеобласты [9].

При тяжелом дефиците 25(OH)D происходит декомпенсация механизмов поддержания нормального уровня

кальция в крови [4]. Отмечаются гипокальциемия, гипофосфатемия, значительное повышение уровня щелочной фосфатазы в крови и признаки деминерализации костей [10]. В результате не происходит нормальной минерализации формирующейся костной ткани, а именно не минерализуется остеоид (возникает остеомаляция), и снижается или даже останавливается энхондральная кальцификация эпифизарной пластинки, что ведет к ее деформации [1]. У детей это проявляется низкорослостью и деформацией костей, характерными для рахита, а у взрослых — остеомаляцией, результатом чего становятся нарушение опорной функции костей и повышение риска переломов [11]. Костные проявления рахита включают увеличенный в размерах большой родничок, выступающие лобные бугры, краниотабес (размягчение костей черепа), гаррисонову борозду, рахитические «четки», увеличение в объеме запястий и лодыжек. Может формироваться саблеобразная деформация длинных трубчатых костей, которые подвергаются нагрузке. Как правило, у детей, страдающих рахитом, отмечается задержка моторного развития, они начинают ходить с опозданием. Могут присутствовать гиперрефлексия, боли в мышцах и костях. Этим проявлениям сопутствуют задержка прорезывания зубов и патология зубной эмали [1–6].

ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА D

Выработка витамина D в коже зависит от интенсивности солнечного излучения и, соответственно, от географической широты, времени года, времени суток, а также от облачности и степени загрязнения воздуха [2]. Образование витамина D в коже максимально, когда солнце находится в зените. Если человек находился на солнце и получил одну минимальную эритемную дозу (то есть минимальную дозу солнечного облучения, которая приводит к покраснению кожи через 24 ч после воздействия), количество витамина D, образовавшегося в коже, будет соответствовать приему внутрь 10 000–25 000 МЕ витамина D₂ [12]. У людей со светлой кожей (которые в ходе эволюции жили в регионах, где интенсивность ультрафиолетового излучения ниже) способность к продукции витамина D выше, так как меланин служит барьером для солнечного света [2]. Чтобы получить одну минимальную эритемную дозу в южных областях северного полушария летом в полдень, нужно находиться на солнце в течение 4–10 мин людям со светлой кожей и 60–80 мин людям с темной кожей. Солнечное облучение в зимний период на географических широтах более 33° практически не ведет к выработке витамина D₃ в коже [2].

Интересное исследование, проведенное в г. Цинциннати на юго-западе штата Огайо (38° северной широты), показало, что воздействие солнечного света на открытое лицо и кисти в течение 20 мин в день приводит к образованию достаточного количества витамина D. В Пекине (40° северной широты) в сентябре-октябре для нормального синтеза витамина D нужно пребывать на солнце 2 ч [4, 13]. Ребенку, одетому только в подгузник, для синтеза того же количества витамина D нужно в 4 раза меньше находиться на солнце, чем ребенку, у которого открыто только лицо. Детям, находящимся на грудном вскармливании, для достижения концентрации кальцитриола

27,5 нмоль/л нужно 30 мин в неделю находиться на солнце, будучи только в подгузнике, или 2 ч в неделю — одетыми, но с открытым лицом. Солнцезащитный крем с SPF 8 и выше уменьшает синтез витамина D в коже на 95% [4]. При этом не стоит забывать, что Американская академия педиатрии для снижения риска рака кожи не рекомендует детям младше 6 мес находиться под прямыми солнечными лучами [4].

Витамин D₃ содержится в достаточном количестве в немногих продуктах, среди которых рыбий жир (400–1000 МЕ в чайной ложке), жирная рыба (скумбрия, лосось, сардина, тунец — содержание 250–300 МЕ/100 г), яичный желток (20 МЕ в одном курином желтке), говяжья печень. Витамин D₂ содержится в грибах (100 МЕ/100 г свежих грибов), дрожжах и растениях, которые подвергались ультрафиолетовому облучению. Также существуют искусственно обогащенные витамином D продукты — детские молочные смеси, молоко, йогурты, сливочное масло, сыр, хлеб, каши и даже пиво [2]. Интересно, что, хотя витамин D относится к жирорастворимым витаминам, содержание жира в продукте, в который добавляется микронутриент, практически не влияет на его биодоступность [14].

При поступлении в организм витамина D в количестве, превышающем физиологическую потребность, «лишний» витамин D депонируется в жировой ткани и может сохраняться там несколько месяцев. На этом основаны некоторые схемы профилактики и лечения дефицита этого микронутриента, когда витамин D вводится в большой дозе 1 раз в неделю, в месяц или даже в 6 месяцев. Сформировать запас витамина D можно и в результате пребывания на солнце. Например, у людей, работающих летом под прямыми солнечными лучами, образуется такое количество витамина D, которого хватает на несколько зимних месяцев [2].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Все дети в возрасте до 1 года должны с первых дней жизни получать 400 МЕ, или 10 мкг, витамина D в сут (чтобы МЕ перевести в мкг, разделите на 40) с пищей или в виде лекарственного препарата [1].

В России доступны капсулы для детей с рождения D₃ВИТ беби, в каждой из которых содержится 200 МЕ (5 мкг), а также масляный раствор Вигантол, который содержит 20 000 МЕ витамина D₃ в 1 мл; водно-спиртовой раствор Аквадетрим, который содержит 15 000 МЕ витамина D₃ в 1 мл; масляный раствор для приема внутрь и внутримышечного введения Витамин ДЗ БОН, который содержит 200 000 МЕ витамина в 1 мл. Таким образом, имеющийся на российском рынке Аквадетрим в 1 капле содержит 500 МЕ, а Вигантол — около 667 МЕ витамина D. Более удобен препарат D₃ВИТ беби в форме желатиновых капсул, который содержит 200 МЕ в капсуле (половина ежедневной нормы потребления витамина D для детей первого года жизни) и обеспечивает строгое дозирование. Специальная желатиновая оболочка позволяет не использовать в составе препарата консерванты и дает возможность не хранить препарат в холодильнике. Желатиновую капсулу можно открыть, что

позволяет применять этот препарат с рождения в виде капель. Кроме того, отсутствие в составе препарата консервантов и других добавок уменьшает вероятность развития аллергической реакции, благодаря чему препарат может быть назначен как альтернатива детям, у которых предположительно аллергическая реакция развилась не на сам витамин D, а на вспомогательные компоненты препарата.

Витамин D относится к жирорастворимым, и механизм его всасывания в тонкой кишке такой же, как и у других жиров. В тонкой кишке витамин D соединяется с солями желчных кислот и образует мицеллы, которые доставляют микронутриент к мембране энтероцитов, в которые он проникает путем пассивной диффузии. Теоретически для эффективного всасывания витамина D требуется присутствие других жиров, которые будут усиливать выделение желчи. В нескольких исследованиях, посвященных биодоступности витамина D, показано сходство разных фармацевтических форм витамина D (масляный/спиртовой раствор, порошок). Более того, у пациентов с мальабсорбцией жиров (например, при муковисцидозе), всасывание масляного раствора витамина D даже менее эффективно по сравнению с порошком и спиртовым раствором. Возможно, существует белок-транспортер, который обеспечивает всасывание витамина D наряду с его пассивной диффузией [15].

В грудном молоке содержится 22 МЕ/л (15–50 МЕ/л) витамина D, что не может удовлетворить потребности ребенка [16]. Именно поэтому всем детям первого года жизни, находящимся на грудном и смешанном вскармливании, необходимо с первых дней назначать по 400 МЕ. С другой стороны, Американская академия педиатрии указывает, что кормящим матерям можно давать высокие дозы витамина D (4000–6400 МЕ), так как при этом содержание витамина D в грудном молоке повышается до 873 МЕ/л, а токсических эффектов у матери не возникает.

В искусственных молочных смесях содержится 40–100 МЕ витамина D на 100 ккал смеси (то есть приблизительно 400 МЕ/л). Ребенку, который питается молочной смесью, нужно назначить 400 МЕ витамина D, если он получает меньше 1 л смеси в сут [1, 3].

Дети старше 1 года и взрослые должны получать 600 МЕ витамина D ежедневно, люди старше 70 лет — 800 МЕ/сут [3].

Следует отметить, что в предыдущих рекомендациях указывалась меньшая доза витамина D для детей первого года жизни — 200 МЕ/сут, которая, однако, в отличие от 400 МЕ/сут не позволяет поддерживать 25(ОН)D на уровне 50 нмоль/л [1].

Эндокринологическое общество США рекомендует использовать более высокие профилактические дозы витамина D, которые позволяют достичь 75 нмоль/л. Для этого детям первого года жизни нужно назначать по 400–1000 МЕ ежедневно (безопасно до 2000 МЕ), детям и подросткам от 1 года до 18 лет — ежедневно по 600–1000 МЕ (безопасно до 4000 МЕ), взрослым старше 18 лет — по 1500–2000 МЕ (безопасно до 10 000 МЕ) [12].

Недоношенным детям, как правило, требуется не менее 400 МЕ/день витамина D, поскольку они не успели получить достаточного количества микронутриента через плаценту, а также из-за нередко имеющих у них проблем со вскармливанием и сопутствующей патологии печени и почек [3].

Беременным женщинам может потребоваться не менее 1000 МЕ витамина D в сут [1, 3]. Если у беременной женщины имеет место дефицит витамина D, то же ожидает и ребенка. В исследовании, проведенном в Великобритании в 1990-х гг., показано, что нормальный уровень витамина D у женщины во время беременности ассоциировался с лучшим состоянием костной ткани у их детей в возрасте 9 лет [17].

Более высокие дозы могут потребоваться пациентам, страдающим мальабсорбцией, ожирением, получающим глюкокортикостероиды, противосудорожные средства, рифампицин, антиретровирусную терапию. В таких случаях нужно подбирать дозу витамина D под контролем уровня 25(OH)D, уровня паратиреоидного гормона и состояния минерализации костей. При назначении витамина D таким детям рекомендуется измерять уровень 25(OH)D 1 раз в 3 мес до тех пор, пока не будет достигнут нормальный показатель. Уровень паратгормона и минеральный статус костей нужно оцениваться каждые 6 мес, пока они не нормализуются [2].

В исследовании, проведенном в Турции (38° северной широты), было показано, что у 4-месячных детей, находившихся на грудном вскармливании и получавших 40 МЕ витамина D в сутки в зимние месяцы, недостаток микронутриента отмечался у 80,9% детей, а в летние месяцы — у 45,5% (за норму были приняты значения 25(OH)D 75 нмоль/л и выше) [18]. Учитывая северное расположение России (например, Москва находится на 55° северной широты), профилактический прием витамина D рекомендуется продолжать вне зависимости от времени года.

ЛЕЧЕНИЕ ВИТАМИН D-ДЕФИЦИТНОГО РАХИТА

Можно использовать препараты витамина D₃ или D₂, поскольку их эффект практически не различается [3].

Согласно Британскому детскому национальному формуляру (Великобритания) от 2013 г., детям младше 6 мес необходимо назначать витамин D по 3000 МЕ/сут, детям 6 мес–12 лет — по 6000 МЕ/сут, 12–18 лет — по 10000 МЕ/сут. Подросткам в возрасте 12–18 лет, учитывая возможность нерегулярного приема препарата, рекомендуется назначать 300000 МЕ внутрь однократно (или разделив на 2 приема с промежутком 12 ч). Через 8–12 нед лечения переходят на прием профилактической дозы витамина D, который должен продолжаться до окончания линейного роста ребенка. Всем детям, получающим лечебные дозы витамина D, рекомендуется контролировать уровень кальция в крови 1–2 раза в нед на начальных этапах лечения, а также в случае возникновения тошноты и рвоты у ребенка [19].

Эндокринологическое общество США рекомендует детям в возрасте от 0 до 18 лет лечебную дозу 2000 МЕ в сут, или 50000 МЕ 1 раз в нед в течение 6 нед с переходом на профилактическую дозу 400 МЕ в сут для детей до 1 года и 600 МЕ в сут для детей 1–18 лет [12].

Пациентам с ожирением, мальабсорбцией и получающим препараты, влияющие на метаболизм витамина D, нужно назначать дозы в 2–3 раза выше (минимум 6000–10000 МЕ/сут) для лечения дефицита витамина D, а затем поддерживающие дозы 3000–6000 МЕ/сут [2, 12].

Лечебная тактика, которая заключается в назначении 50000 МЕ витамина D 2 раза в мес, не показала токсических эффектов, о чем говорит опыт ее применения в течение 6 лет [20].

При сомнениях в комплаентности пациента существуют рекомендации назначать детям старше 1 мес по 100000–600000 МЕ витамина D в течение 1–5 дней с переходом на поддерживающие дозы. По данным большого метаанализа, нагрузочные дозы до 300000 МЕ (это соответствует, например, двум флаконам Аквадетрима, объем одного флакона — 10 мл, в котором содержится 15000 МЕ витамина D в 1 мл) безопасны в плане гиперкальциемии или гиперкальциурии: риск этих побочных эффектов повышается при использовании доз более 400000 МЕ [21].

Препарат эргокальциферола в высоких дозах должен использоваться с осторожностью, поскольку содержит пропиленгликоль [3].

При лечении рахита для профилактики гипокальциемии одновременно с витамином D нужно давать препараты кальция (даже при отсутствии снижения кальция в сыворотке крови). Гипокальциемия в этом случае может возникать на фоне нормализации уровня паратиреоидного гормона и реминерализации костей, что называется синдромом «голодных костей». Особенно это важно при использовании схемы с большими (50000–600000 МЕ) дозами витамина D. Рекомендуется назначить 75 мг/кг в сутки элементарного кальция, разделив суточную дозу на несколько приемов [1].

При лечении рахита клинические признаки (боли) исчезают в течение 2 нед, увеличение в объеме дистальных отделов длинных костей — в течение 6 мес, полная коррекция X- и O-образной деформации ног может произойти в течение 2 лет. У подростков могут остаться резидуальные деформации скелета [4].

Внутримышечные инъекции витамина D не рекомендуются [3].

Альфа-гидроксилированные препараты, такие как кальцитриол или альфакальцидол, не должны использоваться для лечения витамин D-дефицитного рахита. Они предназначены только для лечения гипофосфатемического рахита с повышением FGF23 или других редких дефектов метаболизма витамина D [3].

ПЕРЕДОЗИРОВКА И ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Случаи передозировки с развитием токсических эффектов витамина D крайне редки: уровень 25(OH)D в крови должен быть выше 250 нмоль/л, а, по некоторым данным, даже выше 500–750 нмоль/л, чтобы развились токсические реакции [22].

Основной токсический эффект витамина D — гиперкальциемия. Проявлениями гипервитаминоза D могут быть снижение аппетита, потеря веса, боли в животе, рвота,

запор, полиурия, полидипсия, артериальная гипертензия, аритмии, нефролитиаз и почечная недостаточность [22–24].

Далеко не всегда в случае возникновения токсических реакций повышается уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [23, 24]. При передозировке витамина D повышается уровень кальцидиола настолько, что витамин D-связывающий белок уже не способен связать весь $25(\text{OH})\text{D}$. В результате этого кальцидиол оказывается свободным и, по-видимому, способен воздействовать на рецептор витамина D в клетках-мишенях. Также повышается уровень дигидроксиметаболитов витамина D, таких как $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $25,26(\text{OH})_2\text{D}_3$, $25(\text{OH})\text{D}_3$ -26,23-лактон, которые тоже могут стимулировать транскрипцию генов.

Риск токсических эффектов от приема витамина D повышен при некоторых состояниях, таких как гранулематозы, генетические нарушения, редкие полиморфизмы ферментов, участвующих в метаболизме витамина [22]. При саркоидозе витамин D может быть токсичным, когда существует чрезмерная экспрессия внепочечного CYP27B1 при нормальной концентрации $25(\text{OH})\text{D}$. При идиопатической инфантильной гиперкальциемии имеется мутация CYP24A1, и, соответственно, отсутствует 25-гидроксилаза D_3 -24-гидроксилаза — ключевой фермент деградации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. При назначении вита-

мина D даже в профилактической дозе у такого ребенка может развиваться гиперкальциемический криз [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день дефицит витамина D наблюдается у 30–50% детей и взрослых. Особенно часто дефицит витамина D возникает у детей, находящихся на грудном вскармливании, людей с темной кожей, жителей регионов, расположенных вдали от экватора, а также у пациентов с сопутствующей патологией печени и почек, страдающих мальабсорбцией или получающих противосудорожную или антиретровирусную терапию. Приведенные в статье современные схемы назначения препаратов для профилактики и лечения дефицита витамина D основаны на результатах масштабных исследований последних лет. Очевидно, что в большинстве случаев существующая рутинная практика профилактики рахита не адекватна потребностям детей в витамине D, поэтому требует пересмотра.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wagner C.L., Greer F.R. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008 Nov; 122 (5): 1142–52.
2. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D — effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan 10; 5 (1): 111–48.
3. Elder C.J., Bishop N.J. Rickets. *Lancet*. 2014 May 10; 383 (9929): 1665–76.
4. Iyer P., Diamond F. Detecting disorders of vitamin D deficiency in children: an update. *Adv Pediatr*. 2013; 60 (1): 89–106.
5. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266–281.
6. Abrams S.A., Tiosano D. Update on vitamin D during childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Feb; 21 (1): 51–5.
7. Christakos S., Dhawan P., Porta A., Mady L.J., Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347: 25–29.
8. Hill K.M., McCabe G.P., McCabe L.D., Gordon C.M., Abrams S.A., Weaver C.M. An inflection point of serum 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone is not evident from multi-site pooled data in children and adolescents. *J Nutr*. 2010 Nov; 140 (11): 1983–8.
9. Zittermann A., Ernst J.B., Gummert J.F., Borgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2014; 53 (2): 367–74.
10. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2062–2072.
11. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 471–478.
12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1911–1930.
13. Wharton B., Bishop N. Rickets. *Lancet*. 2003; 362 (9393): 1389–400.

14. Tangpricha V., Koutkia P., Rieke S.M., Chen T.C., Perez A.A., Holick M.F. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Nutr*. 2003; 77: 1478–83.
15. Grossmann R.E., Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Aug; 54 (8): 1055–61.
16. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005; 34 (3): 367–72.
17. Javaid M.K., Crozier S.R., Harvey N.C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*. 2006; 367 (9504): 36–43.
18. Halicioglu O., Sutcuoglu S., Koc F., Yildiz O., Akman S.A., Aksit S. Vitamin D status of exclusively breastfed 4-month-old infants supplemented during different seasons. *Pediatrics*. 2012 Oct; 130 (4): e921–7.
19. Paediatric Formulary Committee. British National Formulary for Children 2013. In: British Medical Association tRPSoGB, the Royal College of Paediatrics and Child Health, and the Neonatal and Paediatric Pharmacists Group, ed. 65 edn. London: *BMJ Group and Pharmaceutical Press*. 2013.
20. Pietras S.M., Obayan B.K., Cai M.H., Holick M.F. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 1806–1808.
21. McNally J.D., Iliriani K., Pojsupap S., Sampson M., O'Hearn K., McIntyre L., Fergusson D., Menon K. Rapid normalization of vitamin D levels: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015 Jan; 135 (1): e152–e166.
22. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 582S–586S.
23. Vieth R. The mechanisms of vitamin D toxicity. *Bone Miner*. 1990; 11: 267–72.
24. Vogiatzi M.G., Jacobson-Dickman E., DeBoer M.D. Drugs, and therapeutics committee of the pediatric endocrine society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr; 99 (4): 1132–41.