

© Коллектив авторов, 2010

И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Ю.А. Дмитриева

РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА D ПРИ РАХИТЕ У ДЕТЕЙ

ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Новые данные о метаболизме и биологических функциях витамина D изменили существовавшее представление о нем как об обычном витамине. В настоящее время принято говорить о целостной витамин-D-эндокринной системе. Доказано, что кальцитриол оказывает регуляторное влияние на функционирование различных органов и систем, действуя через специфические рецепторы, выявленные в более чем 30 тканей. В свете установленных эффектов холекальциферола открытым остается вопрос о его достаточном содержании в организме, поскольку при определенных состояниях возможно развитие его «функционального» дефицита даже при нормальном уровне метаболитов в сыворотке крови. С другой стороны, накопленные данные о метаболизме холекальциферола позволяют изменить существующие взгляды на рахит, как заболевание, являющееся классическим проявлением гиповитаминоза D. Результаты ряда исследований указывают на возможность развития рахита даже в условиях нормального содержания холекальциферола в сыворотке крови. В данной статье представлены результаты собственного исследования, имевшего целью установить корреляционную связь между обеспеченностью организма витамином D и клиническими проявлениями рахита у детей раннего возраста.

Ключевые слова: витамин D, метаболизм, рахит, дети раннего возраста.

Recent data about vitamin D metabolism and its biological functions changed prior view on it as on common vitamin. Current concept permits to speak about whole vitamin D-dependent endocrine system. It's proven fact that calcitriol influences upon functioning of different organs and systems through specific receptors founded in more than 30 types of tissues. In the light of these effects of calciferol problem of its adequate level in organism is open because some states are accompanied by its «functional deficiency» even than serum level of its metabolites is normal. On the other hand, obtained data about calciferol metabolism permit to change view on rickets as classic sign of vitamin D deficiency. Results of some studies prove possibility of rickets development even in children with normal serum cholecalciferol. Author presents results of proper investigation, studied correlation between vitamin D provision and rickets signs in infants.

Key words: vitamin D, metabolism, rickets, infants.

Полученные в последние годы новые научные данные о метаболизме витамина D привели к изменению взглядов на него, как на обычный витамин. В настоящее время принято говорить о целостной витамин-D-эндокринной системе, обеспечивающей не только регуляцию фосфорно-кальциевого обмена, но и поддерживающей функционирование

многих органов и систем. Рецепторы к кальцитриолу, являющемуся гормонально-активной формой витамина D, обнаружены как минимум в 36 различных тканях организма. В поперечнополосатых и гладкомышечных волокнах, кардиомиоцитах, кератиноцитах, фибробластах кожи, хондроцитах действие гормона, опосредованное данными рецеп-

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава
Адрес: 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Тушинская детская городская больница, кафедра педиатрии РМАПО

Тел.: (495) 496 52 38, E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила 2.03.10, принята к печати 31.03.10.

торами, направлено на регуляцию процессов роста и дифференцировки клеток. Воздействуя на β -клетки поджелудочной железы, кальцитриол стимулирует синтез и секрецию инсулина; связываясь с рецепторами на медуллярных клетках надпочечников, регулирует синтез катехоламинов. Наличие специфических рецепторов к витамину D в органах мужской и женской репродуктивных систем (семявыносящие каналы, клетки эндо- и миометрия) обеспечивает антипролиферативное действие, регуляцию фолликуло- и сперматогенеза [1]. Имеются данные о нейропротекторном действии витамина D [2, 3], обусловленном способностью 1,25-дигидроксихолекальциферола снижать уровень ионизированного кальция в мозге за счет образования кальций-связывающих белков, а также путем ингибирования экспрессии кальциевых каналов в гиппокампе. Большое внимание в настоящее время уделяется иммуномодулирующему и противовоспалительному эффектам кальцитриола. Открытие рецепторов к кальцитриолу на многих клетках иммунной системы, а также способности мононуклеарных фагоцитов к продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ явилось доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы [4].

Реализация всех вышеизложенных эффектов холекальциферола возможна только в условиях адекватного функционирования витамин-D-эндокринной системы. Способность данной системы к продукции гормонально-активного метаболита – кальцитриола зависит от содержания в организме $25(\text{OH})\text{D}_3$. Активность $\alpha 1$ -гидроксилазы, как и любого другого фермента, зависит от исходной концентрации его субстрата. В исследовании Henry H. и соавт. [5] было показано, что для достижения половинной от нормы активности $\alpha 1$ -гидроксилазы уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови должен составлять около 100 нмоль/л (40 нг/мл). Уровень 25-гидроксихолекальциферола зависит, в свою очередь, от количества витамина D, поступающего в организм. Таким образом, исследование D-витаминного статуса организма является принципиально важным в целях оптимизации положительного влияния холекальциферола на организм в целом.

Ранее в ходе ряда научных исследований было установлено среднее содержание основных метаболитов витамина D в сыворотке крови здоровых

Таблица 1

**Содержание метаболитов витамина D
в сыворотке здоровых людей**

Метаболиты витамина D	Концентрация
25(OH)D	50–100 нмоль/л (20–40 нг/мл) [7]
24,25(OH) ₂ D	5–12 нмоль/л (2–5 нг/мл) [8]
1,25(OH) ₂ D	50–125 нмоль/л (20–50 нг/мл) [9]

людей [6] (табл. 1). Большинство исследователей признано, что наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином D является уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$. Данный метаболит синтезируется только в печени, причем его синтез не подвержен столь жесткой регуляции, как образование кальцитриола. Уровень 25-гидроксихолекальциферола является суммарным отражением эндогенного образования холекальциферола в коже и его поступления в составе продуктов питания или витаминных препаратов [6].

В ходе многочисленных исследований состояния кальциевого гомеостаза были определены концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$, соответствующие достаточному содержанию, дефициту холекальциферола и гиповитаминозу D (табл. 2).

Вопрос о нормативах $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке кровидо настоящего времени остается дискуссионным. При этом не вызывает сомнения тот факт, что «нормальным» можно считать уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$, обеспечивающий реализацию эффектов холекальциферола во всех органах, содержащих специфические рецепторы к его гормонально-активной форме – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (табл. 3).

Основным этиологическим фактором развития младенческого рахита принято считать дефицит витамина D вследствие неадекватного его поступления в организм с продуктами питания или недостаточного синтеза в коже под влиянием солнечных лучей. При классическом варианте рахит характеризуется снижением $25(\text{OH})\text{D}_3$ вплоть до его отсутствия [3]. Однако в последнее время появляются данные о том, что клинические проявления рахита у детей раннего возраста не всегда коррелируют с содержанием витамина D в организме, а в ряде случаев заболевание развивается и при нормальном уровне 25 гидроксихолекальциферола [19].

Таблица 2

**Концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови
в зависимости от обеспеченности организма витамином D**

Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$	Обеспеченность организма витамином D
>75 nmol/L (>30 ng/mL)	достаточная [10]
>50 nmol/L (>20 ng/mL)	достаточная [11]
30–50 nmol/L (12–20 ng/mL)	недостаточная [12]
12–30 nmol/L (5–12 ng/mL)	дефицит (гиповитаминоз D) [11]
<12 nmol/L (<5 ng/mL)	выраженный дефицит [11]

Таблица 3

**Реализация биологически активных функций кальцитриола
в зависимости от обеспеченности организма витамином D**

Органы, содержащие рецепторы к витамину D	Биологические эффекты кальцитриола
Поджелудочная железа	<ul style="list-style-type: none"> • В условиях дефицита витамина D отмечается снижение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы [13] • Дефицит витамина D в младенчестве увеличивает риск развития сахарного диабета у потомства мышей [14] • Имеется положительная корреляция между уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке и чувствительностью к инсулину; в условиях гиповитаминоза D нарушается функция β-клеток поджелудочной железы [15]
Головной мозг	<ul style="list-style-type: none"> • Внутритрубный дефицит витамина D нарушает формирование поведенческих реакций у мышей. Имеются предположения относительно аналогичного негативного влияния внутритрубного дефицита холекальциферола на процессы психического развития ребенка [16]
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> • Гипокальциемия в сочетании с гиповитаминозом D является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте [17]
Иммунная система	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует образование кателицидина – пептида, обладающего антимикробным действием [18]

Таблица 4

Распределение обследованных детей в зависимости от возраста и периода рахита

Период рахита	0–6 мес		6–12 мес		12–24 мес		Старше 2 лет	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Разгар (n=39)	34	87,2±5,3%	3	7,7±4,3%	2	5,1±3,5%	–	–
Остаточные явления (n=24)	–	–	15	62,5±9,9%	7	29,2±9,3%	2	8,3±5,6%

Целью нашего исследования явилось установление корреляционной связи между обеспеченностью организма витамином D и клиническими проявлениями рахита у детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

Обследованы 63 ребенка в возрасте от 2 мес до 2 лет с клиническими симптомами рахита различной степени тяжести. Возрастной состав обследованных детей представлен в табл. 4.

В состав исследуемой группы вошли 39 детей с клинической картиной разгара заболевания и 24 ребенка с остаточными явлениями рахита (рис. 1).

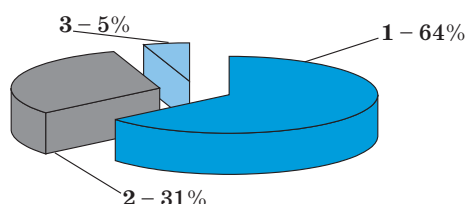


Рис. 1. Распределение обследованных детей в зависимости от степени тяжести рахита.

1 – I степень, 2 – II степень, 3 – III степень.

У всех обследованных детей проводили оценку анамнестических данных, осуществляли клиническое обследование и анализ лабораторных показателей, включавших уровень общего и ионизированного кальция, фосфора и щелочной фосфатазы; содержание метаболитов витамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Диагноз рахита устанавливали на основании наличия характерных вегетативных проявлений, изменений со стороны костной и мышечной систем в сочетании с отклонениями в лабораторных показателях фосфорно-кальциевого обмена (снижение сывороточного уровня кальция, повышение щелочной фосфатазы).

Результаты и их обсуждение

Анализ анамнестических данных показал, что все дети, включенные в исследование, имели факторы риска, предрасполагающие к развитию рахита.

К факторам риска со стороны матери (рис. 2) были отнесены следующие: возраст матери на момент зачатия старше 30 лет, наличие у женщины в анамнезе хронических заболеваний почек или желудочно-кишечного тракта, интервал

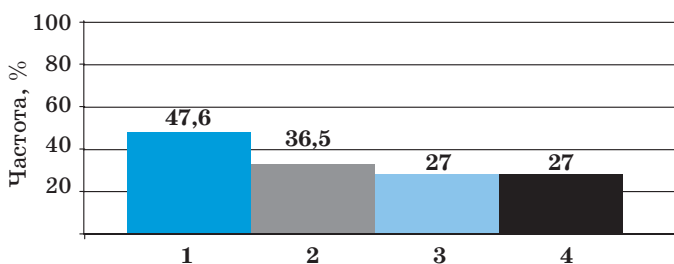


Рис. 2. Частота выявленных факторов риска развития рахита со стороны матери.

1 – неблагоприятные социально-экономические условия жизни, 2 – патологическое течение беременности, 3 – возраст матери на момент зачатия старше 30 лет, 4 – интервал между предыдущими беременностями менее 3 лет.

между предыдущими беременностями менее 3 лет. Более чем в $1/3$ случаев ($36,5 \pm 6,1\%$) отмечалось патологическое течение настоящей беременности. У $47,6 \pm 6,3\%$ женщин социально-экономические условия проживания во время беременности можно было охарактеризовать как неблагоприятные, что могло явиться причиной неадекватного обеспечения будущих матерей как кальцием, так и витамином D. Обращало на себя внимание, что только $41,3\%$ матерей во время беременности принимали поливитаминные препараты, при этом суточная доза витамина D и кальция, получаемые женщинами, составляли не более 400–500 МЕ и 125–200 мг соответственно, что не может рассцениваться, как адекватная пренатальная профилактика остеопенического состояния у ребенка.

К факторам риска рахита со стороны ребенка были отнесены следующие: недоношенность, задержка внутриутробного развития, затянувшаяся (>2 недель) конъюгационная желтуха в неонатальном периоде, большая прибавка в весе (>1 кг/мес) в первые месяцы жизни, высокие темпы роста, наличие гипотрофии, патологии со стороны органов, участвующих в метаболизме витамина D (печень, почки) (рис. 3).

Следует отметить, что названные факторы риска развития рахита были выявлены у всех детей, причем у большинства обследованных отмечалось сочетание 2 и более факторов.

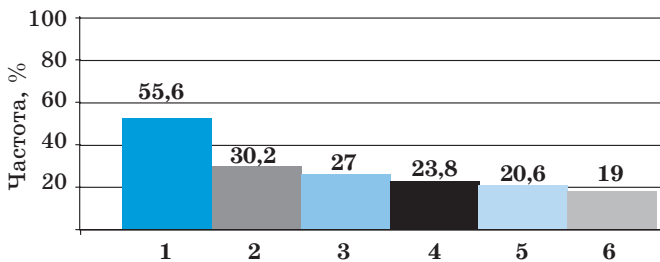


Рис. 3. Частота выявленных факторов риска развития рахита со стороны ребенка.

1 – патология органов, участвующих в метаболизме витамина D, 2 – ускоренные темпы роста ребенка, 3 – большая прибавка в весе в первые месяцы жизни, 4 – гипотрофия, 5 – задержка внутриутробного развития, 6 – затянувшаяся конъюгационная желтуха.

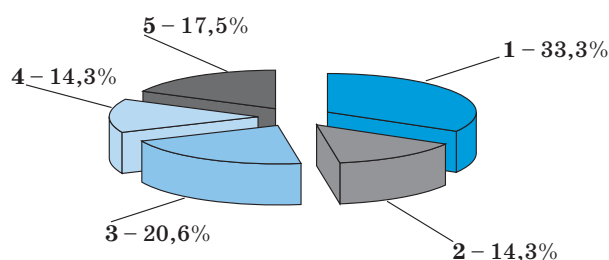


Рис. 4. Состояние специфической профилактики рахита в исследуемой группе детей.

1 – искусственное вскармливание без дополнительного назначения витамина D, 2 – искусственное вскармливание+дополнительное назначение витамина D, 3 – грудное вскармливание без дополнительного назначения витамина D, 4 – грудное вскармливание+нерегулярный прием витамина D, 5 – грудное вскармливание+регулярный прием витамина D.

Анализируя полученные данные о профилактике рахита, нами установлено, что большинство детей получали витамин D либо в составе препаратов холекальциферола (Аквдетрим), либо при вскармливании адаптированными молочными смесями.

Пятая часть детей ($20,6 \pm 5,1\%$) детей находилась на исключительно грудном вскармливании без дополнительного назначения витамина D. Треть детей ($31,8 \pm 5,9\%$) на грудном вскармливании получала холекальциферол в составе препаратов, однако у $14,3 \pm 4,4\%$ младенцев профилактика была расценена как неудовлетворительная (позднее ее начало, нерегулярный прием препаратов). Дети на искусственном вскармливании с учетом объема питания получали от 200 до 400 МЕ холекальциферола в составе смеси. Дополнительно витамин D (водный раствор – Аквдетрим) в препаратах назначался детям в дозе 500–1000 МЕ (рис. 4).

При оценке содержания активных метаболитов витамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] в сыворотке крови было выявлено, что в подгруппе детей с активным рахитом снижение уровня 25-гидроксихолекальциферола ниже 25 нг/мл отмечалось лишь у $43,6 \pm 7,9\%$ младенцев. У детей с остаточными явлениями рахита гиповитаминоз D диагностирован в $12,5 \pm 6,8\%$ случаев. Достоверной корреляции между обеспеченностью ребенка витамином D и степенью тяжести заболевания не отмечалось. При анализе данных о проведенной специфической профилактике заболевания было установлено, что снижение 25-гидроксихолекальциферола отмечалось, в том числе, и у детей, получавших профилактические дозы витамина D с препаратами (Аквдетрим) или адаптированными молочными смесями, что также указывает на необходимость учета возможных факторов, влияющих на метаболизм холекальциферола в организме. При этом следует отметить, что у большинства детей с гиповитаминозом D специфическая профилактика рахита была расценена как неадекватная.

Обращает на себя внимание, что большинство женщин ($58,7 \pm 6,2\%$) во время беременности не получали дополнительно поливитаминных препаратов, в то время как анализ анамнестических данных показал довольно высокую частоту патологического течения беременности у матерей обследованных детей ($36,5 \pm 6,1\%$). У $47,6 \pm 6,3\%$ матерей социально-экономические условия проживания во время беременности можно было охарактеризовать как неблагоприятные, что могло явиться причиной неадекватного обеспечения будущих матерей как кальцием, так и витамином D.

Заключение

Таким образом, отсутствие корреляции между содержанием витамина D в организме ребенка и клиническими проявлениями рахитического процесса позволяют расценивать рахит как многофакторное заболевание, в патогенезе которого важное значение имеет не только дефицит холекальциферола, но и особенности его метаболизма у конкретного ребенка. Наличие у младенцев патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, кожи, хронических расстройств питания, проявляющихся гипотрофией, создают неблагоприятные условия для метаболизма витамина D, приводя к его «функциональному» дефициту даже в условиях достаточной обеспеченности им организма. В случае активного роста ребенка и, соответственно, увеличения потребности в кальции и витамине D может иметь место ускорение метаболизма холекальциферола, что также может определять быстрое истощение запасов витамина и формирование дефицитного состояния.

Новые данные о метаболизме и роли холекальциферола в организме указывают на то, что своевременное выявление и коррекция гиповитаминоза D являются необходимым условием нормального функционирования целостной витамин D-эндокринной системы. Особого внимания заслуживает проблема дефицита витамина D у детей раннего возраста, учитывая сохраняющуюся высокую частоту рахита в России в современных условиях. Необходимость дополнительного назначения витамина D детям раннего возраста обусловлена как высокой частотой выявления у них факторов риска развития рахита, так и неадекватной пре- и постнатальной профилактикой остеопенических состояний у младенцев. С целью профилактики рахита наиболее рациональным является использование препаратов холекальциферола, в частности, водного раствора витамина D₃ (Аквдетрим), с учетом его хорошей усвояемости, особенно в условиях транзитной незрелости желудочно-кишечного тракта ребенка первых месяцев жизни. Терапия рахита должна проводиться также с учетом возможных факторов риска развития заболевания, при этом следует ориентироваться на невысокие, но достаточные дозы холекальциферола.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E.* Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1999; 277: F157–F175.
2. *Майданник В.Г.* Рахит у детей: современные аспекты. Нежин: Аспект-Полиграф, 2006: 21–22, 26–31.
3. *Новиков П.В.* Современный рахит: классификация, методы диагностики, лечения и профилактики: Пособие для врачей. М.: МНИИП и ДХ, 2007: 12–25.
4. *Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB.* The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2003; 49 (2): 277–300.
5. *Henry HL.* The 25-hydroxyvitamin D α 1-hydroxylase. Eds. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH. In: *Vitamin D.* San Diego, CA: Elsevier Academic Press, 2005: 69–83.
6. *Norman AW.* From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88 (2): 491S–499S.
7. *Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC.* Circulating vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103: 631–634.
8. *Jstrup B, Moselilte L, Melsen F et al.* Serum levels of vitamin D metabolites and bone remodelling in hyperthyroidism. *Metabolism.* 1982; 31: 126–132.
9. *Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AL et al.* Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)₂D action. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 4023–4027.
10. *Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ et al.* The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 649–650.
11. *Need AG.* Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 368: 48–52.
12. *Fournier A, Fardellone P, Achard JM et al.* Importance of vitamin D repletion in uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 819–823.
13. *Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM, Grodsky GM.* Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980; 209: 823–825.
14. *Mathieu C, Badenhop K.* Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005; 16: 261–266.
15. *Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.* Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 820–825.
16. *Harms LR, Eyles DW, McGrath JJ et al.* Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice. *Behav. Brain Res.* 2008; 187: 343–350.
17. *Maiya S, Sullivan I, Allgrove J et al.* Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable cause of life threatening infant heart failure. *Heart.* 2008; 94: 581–584.
18. *Liu PT, Stenger S, Li H et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006; 311: 1770–1773.
19. *DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO.* Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 3539–3545.