

DOI: 10.15690/pf.v13i3.1581

Т.В. Маргиева^{1, 2}, Е.П. Зимина¹, Е.А. Бакович¹, С.Г. Макарова^{1, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Г.Т. Яхьева¹, И.С. Костюшина¹, О.В. Кожевникова¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Эффективность профилактики рахита у грудных детей при использовании масляного раствора витамина D: результаты краткосрочного сравнительного исследования

Контактная информация:

Маргиева Теа Валиковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: tea@nczd.ru

Статья поступила: 04.05.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

По данным российских и зарубежных исследований, распространенность витамин D-дефицитных состояний у детей остается высокой, поэтому важно осуществлять своевременную профилактику рахита у детей, контролируя при этом приверженность к терапии со стороны родителей. **Цель исследования:** изучить профилактическую эффективность масляного раствора витамина D₃ российского производства для профилактики рахита. **Методы:** проведено краткосрочное проспективное сравнительное исследование. Витамин D₃ в виде масляного (по 400 и 800 МЕ) или водного (по 500 и 1000 МЕ) раствора холекальциферола применен у доношенных и недоношенных детей соответственно. Группы контроля составили доношенные дети сопоставимого возраста (n = 15), которым витаминпрофилактика не проводилась (из-за отказа родителей). Оценивали появление клинических признаков рахита до и через 1 мес от начала исследования. **Результаты:** в исследование включены 111 младенцев в возрасте 4–6 мес, из них 66 доношенных и 45 недоношенных. На фоне применения витамина D₃ ни у одного ребенка не были выявлены признаки рахита, в то время как в контрольной группе признаки болезни обнаружены у 8 (53%). **Заключение:** показана сопоставимая эффективность масляной и водной формы раствора витамина D₃ в профилактике рахита у доношенных и недоношенных детей и большая приверженность применению продукта в индивидуальной упаковке разовой дозы (капсулы twist off).

Ключевые слова: дети, витамин D, дефицит, рахит, профилактика, эффективность.

(Для цитирования: Маргиева Т.В., Зимина Е.П., Бакович Е.А., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Яхьева Г.Т., Костюшина И.С., Кожевникова О.В. Эффективность профилактики рахита у грудных детей при использовании масляного раствора витамина D: результаты краткосрочного сравнительного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 299–302. doi: 10.15690/pf.v13i3.1581)

Tea V. Margieva^{1, 2}, Elena P. Zimina¹, Elena A. Bakovich¹, Svetlana G. Makarova^{1, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Gusal T. Yachyeva¹, Irina S. Kostyushina¹, Olga V. Kojevnikova¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The Efficacy of Preventing Rachitis in Babies by Using Vitamin D Solutio Oleosa: the Results of a Short-Term Comparative Investigation

Background: Vitamin D-deficient states remain highly prevalent in children, according to Russian and foreign studies. Because of this, it is important to conduct timely prevention of rachitis in children, taking into account the commitment to therapy from the parents' side. **Objective:** Our aim was to study the preventive efficacy of the Russian-manufactured vitamin D₃ solutio oleosa with regard to preventing rachitis. **Methods:** A short-term prospective comparative study has been conducted. Vitamin D₃ was used in the dosages of 400 and 800 ME or 500 and 1000 ME, in the form of an oil or water solution of cholecalciferol in mature and premature (according to the gestation term) children, correspondingly. The control group was comprised of mature children of a comparable age, who received no vitaminoprofilaxis (parental refusal). We evaluate clinical symptoms of rachitis before and after 1 month after the beginning of the study. **Results:** 111 children aged 4–6 months, of them 66 mature and 45 premature were included into the study. None of the children developed rachitis symptoms while taking vitamin D₃ while 8 out of 15 controls (53%) developed signs of rachitis. **Conclusion:** We demonstrated a comparative efficacy of oil and water solutions of vitamin D₃ with regard to preventing rachitis in mature and premature children.

Key words: children, vitamin D, deficit, rachitis, prevention, efficacy.

(For citation: Margieva Tea V., Zimina Elena P., Bakovich Elena A., Makarova Svetlana G., Namazova-Baranova Leyla S., Yachyeva Gusal T., Kostyushina Irina S., Kojevnikova Olga V. The Efficacy of Preventing Rachitis in Babies by Using Vitamin D Solutio Oleosa: the Results of a Short-Term Comparative Investigation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 299–302. doi: 10.15690/pf.v13i3.1581)

ОБОСНОВАНИЕ

С тех пор как в XVI в. люди начали активно переселяться из сельской местности в крупные города, рахит стал одной из наиболее распространенных болезней детского возраста в Европе. Спустя лишь четыре столетия было найдено средство для профилактики и лечения патологии: в 1922 г. E. V. McCollum обнаружил в рыбьем жире вещества (выделенные впоследствии из трескового жира) с антирахитическим действием, которое проявлялось после разрушения витамина А. Так был открыт витамин D [1].

В настоящее время известны два вида витамина D — эргокальциферол и холекальциферол:

- эргокальциферол (витамин D₂) вырабатывается растениями и грибами, содержится в дрожжах и хлебе, поступает в организм исключительно с пищей;
- холекальциферол (витамин D₃) синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже и поступает в организм человека с пищей. Во время пребывания на солнце 7-дигидрохолестерин в коже превращается в провитамин D, а затем преобразуется в витамин D₃. Количество холекальциферола, которое синтезируется под воздействием ультрафиолета, зависит от многих факторов: длины световой волны (наибольшей эффективностью обладает свет в утренние и вечерние часы), возраста (с возрастом снижается способность кожи синтезировать витамин D), пигментации (менее пигментированной кожей синтезируется большее количество витамина D) [2].

Важной функцией витамина D в организме является обеспечение нормального роста и развития костей, предупреждение развития рахита и остеопороза. Активные метаболиты эрго- и холекальциферола оказывают влияние на все виды обмена веществ, при этом их эффекты опосредованы в основном через эндокринную систему [1, 2].

Основной формой витамина D, циркулирующей в крови, является 25(OH)D. Синтез этого метаболита в печени регулируется по механизму обратной связи и поддерживается на относительно постоянном уровне. Второй этап метаболизма происходит в почках с участием фермента 1 α -гидроксилазы (ген *CYP27B1*), преобразующего 25(OH)D в биологически активный гормон кальцитриол — 1,25-дигидрооксихолекальциферол [1, 25(OH)₂D]. Вместе с паратиреоидным гормоном (ПТГ) и тиреокальцитонином 1,25(OH)₂D регулирует процессы отложения кальция в костной ткани и дентине, обеспечивая тем самым фосфатно-кальциевый гомеостаз, процессы минерализации и роста костей [3].

Согласно «Нормам физиологических потребностей в витаминах для детей и подростков Российской Федерации (МР 2.3.1. 2432-08)», суточный прием витамина D рекомендован в дозе 10 мкг для детей от 0–3 мес до 18 лет [4]. Однако, для большинства населения (в том числе других стран мира) в повседневной жизни такой уровень поступления витамина D с пищей труднодостижим. Как результат, дефицитом витамина D страдают беременные женщины, кормящие матери и их новорожденные дети, а также дети младшего возраста [5, 6].

В России обеспеченность витамином D детей раннего возраста (от 1 мес до 3 лет, $n = 1230$) изучена в многоцентровом когортном исследовании РОДНИЧОК (2013–2014 гг.) [7]. Нормальный уровень обеспеченности витамином D был подтвержден только у 1/3 обследованных детей, у 24% — выявлен недостаточный уровень, у 42% — дефицит. Частота гиповитаминоза D у детей первых 3 лет жизни составляет 61%, частота дефицита — 25%. При этом в группе детей в возрасте от 2 до 3 лет гиповитаминоз D отмечался в 91% случаев.

Таким образом, необходимость профилактического применения витамина D не вызывает сомнений. Однако, как ни странно, именно некомплаентность родителей врачебным рекомендациям по приему витамина D отмечается педиатрами в качестве основной причины развития его дефицита. Обусловлено такое поведение недопониманием роли витамина D, нежеланием ежедневно «кормить лекарством», а также страхом передозировки препарата («перелить») при его назначении в каплях.

Целью нашего исследования было изучить эффективность профилактики рахита с помощью масляного раствора витамина D₃.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное клиническое исследование с дизайном по типу «случай–контроль».

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст 3–6 мес;
 - грудное вскармливание.
- Критериями не включения,* помимо искусственного/смешанного вскармливания и приема матерью лекарственных средств или пищевых добавок, содержащих витамин D, стали наличие у ребенка:
- признаков рахита;
 - признаков нарушения кальциево-фосфорного обмена;
 - первичной или вторичной костной патологии;
 - других соматических заболеваний, способствующих развитию рахита или рахитоподобного синдрома.

Условия проведения

Исследование проведено в отделении восстановительного лечения детей с перинатальной патологией Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в период с сентября по ноябрь 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

Детей, соответствующих критериям включения, произвольно распределили в две группы: в группе 1 для профилактики рахита назначали витамин D₃ в виде водного раствора (Аквдетрим, Медана, Польша), в группе 2 — в виде масляного раствора (D₃Вит Беби, Алвилс Патент, Россия). Дети, чьи родители не захотели давать «лишнее лекарство», вошли в группу контроля. Анализ результатов проводился отдельно для доношенных и недоношенных детей. Учитывая, что недоношенные младенцы обязательно должны получать профилактику рахита [8], из их числа были сформированы только две группы сравнения в зависимости от принимаемого препарата.

Водный раствор витамина D₃ доношенным детям назначали в дозе 500 МЕ (1 капля), недоношенным — по 1000 МЕ (2 капли) в сутки. Масляный раствор витамина D₃ доношенные дети получали в дозе 400 МЕ (2 капсулы twist off), недоношенные — по 800 МЕ (4 капсулы twist off) в сутки.

Форма выпуска в виде капсул twist off обеспечивает высокую герметичность и изоляцию жидкого витамина D₃ от перепада влажности, что позволяет избежать применения консервантов и стабилизаторов; кроме того, современное оборудование обеспечивает высокую точность заполнения капсул (с допуском не превышающим $\pm 3\%$). Вероятность передозировки витамина D₃ при применении сведена к минимуму по сравнению с каплями [9]. Для открытия капсулы достаточно повернуть наконечник и оторвать его, а затем содержимое смешать с грудным молоком матери или выжать непосредственно в рот

ребенку. Поскольку 1 капсула twist off содержит 200 МЕ витамина D₃ масляного раствора (а, как известно, общепринятая профилактическая доза составляет в среднем 400 МЕ для доношенных новорожденных и младенцев и 1000 МЕ для недоношенных), мы сравнили и эффективность применения разных доз.

Исходы исследования

Основной исход: обнаружение клинических и/или лабораторных признаков рахита.

Дополнительный исход: приверженность матерей назначенной профилактической терапии витамином D₃.

Методы оценки исходов исследования

Всем детям до начала приема витамина D₃ и спустя 1 мес были выполнены следующие обследования:

- 1) осмотр и оценка врачом наличия клинических проявлений рахита: признаки остеомаляции (например, краниотабес), остеоидной гиперплазии (выступающие лобные бугры, «браслетки», «четки» и др.), мышечной гипотонии, деформации нижних конечностей;
- 2) исследование состояния фосфорно-кальциевого обмена, нарушенного при дефиците витамина D (определение сывороточных уровней общей щелочной фосфатазы, ЩФ, фосфора, общего кальция, ПТГ).

Исследования выполнены в отделе инструментальной и лабораторной диагностики НЦЗД (заведующая отделом — О.В. Кожевникова). Референсные значения лаборатории: ЩФ — 60–400 Ед/л, фосфор — 1,25–2,16 ммоль/л, общий кальций — 2,25–2,75 ммоль/л, ПТГ — 10–65 пг/мл.

Оценка приверженности родителей врачевым рекомендациям

Дополнительно были оценены приверженность родителей терапии (соблюдение дозы и режима приема), удобство применения конкретной формы выпуска витамина D с помощью устного опроса через 1 мес от начала приема ребенком витамина D.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. От родителей всех детей было получено письменное информированное согласие на проведение необходимого обследования.

Статистический анализ

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). При описании количественных признаков использованы среднее и стандартное отклонение. Сравнение средних в зависимых выборках выполнено

с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных значений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В настоящее исследование было включено 111 детей (40,5% девочек) в возрасте 4–6 мес, из них по сроку гестации 66 доношенных и 45 недоношенных.

Результаты профилактики рахита у доношенных детей

В группу 1 были включены 26, в группу 2 — 25, в группу 3 — 15 младенцев. За время наблюдения клинические признаки рахита не выявлены ни у одного ребенка, получавшего водный или масляный раствор витамина D₃. В то же время среди детей контрольной группы, не получавших препараты, признаки рахита в виде повышенной потливости и вздрагивания во сне отмечены в 8 (53%) случаях.

По показателям состояния фосфорно-кальциевого обмена группы 1 и 2 не отличались друг от друга и находились в пределах референсных лабораторных показателей.

На фоне приема витамина D у детей в группах 1 и 2 уровни ЩФ, фосфора, общего кальция и ПТГ остались на прежнем уровне, тогда как у детей контрольной группы отмечалось повышение активности ЩФ в крови (табл. 1).

Результаты профилактики рахита у недоношенных детей

Недоношенные младенцы были распределены в две группы: в группе 1 ($n = 22$) дети получали препарат витамина D₃ в виде водного раствора, в группе 2 ($n = 23$) — в виде масляного раствора витамина D₃. Результаты изучаемых показателей до и через 1 мес приема витамина у детей обеих групп находились в пределах референсных лабораторных значений (табл. 2).

Приверженность родителей приему витамина D

В группе доношенных детей 3 (12%) матерей нерегулярно давали препарат водного раствора витамина D в связи с боязнью его передозировки. Все матери детей, получавших масляный раствор витамина D в капсулах twist off, указали, что давали препарат ежедневно, выполняя рекомендации врача, а также следуя инструкции по применению препарата (отмечая, в частности, отсутствие в препарате консервантов и спирта). В группе недоношенных детей все матери подтвердили, что давали препарат согласно рекомендациям врача.

Нежелательные явления

За время наблюдения ни у одного ребенка из 111, включенных в исследование, не было зафиксировано аллергической реакции. Ни один пациент не был исключен из исследования в результате самостоятельного пре-

Таблица 1. Показатели фосфорно-кальциевого обмена до и через 1 мес от начала приема витамина D у доношенных детей

Показатель	Группа 1, $n = 26$		Группа 2, $n = 25$		Группа 3, $n = 15$	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
ЩФ, Ед/мл	288 ± 83	285 ± 58	244 ± 52	270 ± 38	235 ± 52	488 ± 102*
Фосфор, ммоль/л	1,86 ± 0,12	1,90 ± 0,14	1,93 ± 0,15	1,88 ± 0,13	1,90 ± 0,20	1,85 ± 0,12
Кальций, ммоль/л	2,63 ± 0,07	2,6 ± 0,21	2,6 ± 0,08	2,67 ± 0,13	2,61 ± 0,12	2,69 ± 0,4
ПТГ, пг/мл	34,3 ± 9,2	37,5 ± 7,1	48,4 ± 17,7	42,1 ± 10,3	31,6 ± 13,1	35,5 ± 7,5

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза, ПТГ — паратиреоидный гормон. Группа 1 — дети, получавшие с профилактической целью водный раствор витамина D, Группа 2 — дети, получавшие масляный раствор витамина D, Группа 3 — дети, не получавшие витамин D. * — $p < 0,01$ при сравнении с исходным показателем.

Таблица 2. Показатели фосфорно-кальциевого обмена до и через 1 мес от начала приема витамина D у недоношенных детей

Показатель	Группа 1, n = 22		Группа 2, n = 23	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
ЩФ, Ед/мл	290 ± 108	298 ± 60	286 ± 84	308 ± 50
Фосфор, ммоль/л	1,89 ± 0,19	1,95 ± 0,14	2,10 ± 0,20	1,90 ± 0,11
Кальций, ммоль/л	2,60 ± 0,05	2,41 ± 0,19	2,62 ± 0,07	2,35 ± 0,07
ПТГ, пг/мл	47,8 ± 15,4	33,7 ± 13,4	40,8 ± 15,4	32,1 ± 5,9

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза, ПТГ — паратиреоидный гормон. Группа 1 — дети, получавшие с профилактической целью масляный раствор витамина D, Группа 2 — дети, получавшие водный раствор витамина D.

кращения приема препарата (родителями) или по медицинским показаниям.

ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных нами детей отсутствовали симптомы рахита при включении в исследование. Полученные в работе результаты согласуются с выводами других авторов [6–8] о необходимости профилактического применения витамина D: так, в группе доношенных детей, не получавших подобной дотации, отмечались случаи развития признаков рахита.

Важными представляются и результаты сопоставимой эффективности саплементации (дополнительного введения) как водного раствора витамина D, так и масляного. Кроме того, показано, что применение любого из этих препаратов в общепринятой дозе (400 МЕ для доношенных, 800–1000 МЕ для недоношенных детей) достаточно для профилактики рахита, вопреки данным других авторов о недостаточности таковой в современных условиях [5, 10–11]. Возможно, исходы нашего исследования обусловлены его краткосрочностью, и при более длительном наблюдении у отдельных пациентов развились бы признаки дефицита витамина D. Полученные нами результаты требуют дальнейшего изучения — проведения более длительного наблюдения за детьми, получающими профилактическую терапию препаратами витамина D, а также сравнения препарата одного и того же торгового наименования, но в разной дозировке.

Ограничения исследования

Недостатком исследования является его краткосрочность. Нам представляется необходимым проведение про-

лонгированного исследования с целью более доказательного, с научной точки зрения, изучения доз витамина D, необходимых для эффективной профилактики рахита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для эффективной профилактики рахита у доношенных и недоношенных детей необходима саплементация препаратами витамина D. Показано, что эффективность водного и масляного растворов витамина D одинакова. Развитие признаков рахита, как клинических, так и лабораторных (повышение активности ЩФ), было отмечено в группе доношенных детей, не получавших дотацию витамина D с профилактической целью. Родители детей, получавших препарат отечественного производства, выпускаемый без консервантов и других дополнительных ингредиентов, характеризовались высокой приверженностью лечению.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Алвилс Патент».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т. В. Маргиева — получение исследовательского гранта от фармацевтической компании «Бионорика». Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Yu C, Fedoric B, Anderson PH, Lopez AF, Grimbaldeston MA. Vitamin D (3) signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(1):41–46. doi: 10.1016/j.biocel.2010.10.011.
- Lucas Robyn M, Gorman Sh, Geldenhuys S, Hart Prue H. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Reports.* 2014;6:118. doi: 10.12703/p6-118.
- Norman AW, Henry HH. Vitamin D. In: Bowman BA, Russell RM, eds. *Present Knowledge in Nutrition*, 9th ed. Washington DC: ILSI Press; 2006.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. М., 2008. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. MR 2.3.1.2432-08. Moscow; 2008. (In Russ).]
- Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Lamberg-Allardt C, McGrath JJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):649–650. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):809.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–81. doi: 10.1056/nejmra070553.
- Захарова И. Н., Мальцев С. В., Боровик Т. Э., Яцык Г. В., Малайская С. И., Вахлова И. В., Шуматова Т. А., Романцова Е. Б., Романюк Ф. П., Климов Л. Я., Пирожкова Н. И., Колесникова С. М.,

- Курыяникова В. А., Творогова Т. М., Васильева С. В., Мозжухина М. В., Евсеева Е. А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.) // *Вопросы современной педиатрии.* — 2014. — Т. 13. — № 6 — С. 30–34. [Zakharova IN, Mal'tsev SV, Borovik TE, et al. Vitamin D insufficiency in children of tender years in Russia: the results of a multi-centre cohort study Rodnichok (2013–2014). *Current pediatrics.* 2014;13(6):30–34. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i6.1198.
- Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Москва, 2011. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Moscow; 2011. (In Russ).]
- d3vit.ru [интернет]. Инструкция по применению биологически активной добавки к пище D₃ Вит беби [доступ от 21.06.2016]. [Instruktsiya po primeneniyu biologicheskii aktivnoi dobavki k pishche D₃ Vit bebi. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://d3vit.ru/instruktsiya>.
- Яцык Г. В., Беляева И. А., Шатская С. Ю. Применение витамина D при рахите у недоношенных детей // *Российский педиатрический журнал.* — 2013. — № 5 — С. 45–49. [Yatsyk GV, Belyaeva IA, Shatskaya SYu. Exchange of vitamin D and features rickets in premature infants. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal.* 2013;5(5):45–49. (In Russ).]
- Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy.* 2012; 67 (3):296–301. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02755.x.