

УДК 616.39-053.2

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВИТАМИН-D-ДЕФИЦИТНОГО РАХИТА С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.Г. Майданник, С.М. Демчук**Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца**

Проблема рахита до сегодняшнего дня остается одной из самых актуальных и наиболее часто обговариваемых в педиатрической практике. Витамин D необходим не только для адекватного функционирования фосфорно-кальциевого обмена в организме, но и для работы многих других систем, таких как иммунная система (Wagner et al., 2008; Chang et al., 2010), гормональная система (Harel et al., 2011) и даже сердечно-сосудистая система (Hewison, 2010). Согласно последним данным, рахит также способствует частому возникновению бронхолегочных заболеваний, особенно пневмоний. Показано, что риск возникновения пневмонии у ребенка с рахитом в 13 раз выше, чем при его отсутствии (Muhe et al., 1997). При этом рахит может быть фактором риска развития тяжелой пневмонии (Banajeh et al., 1997). Не смотря на современные достижения в области медицины, доля рахита в структуре всех заболеваний детского организма, особенно первого года жизни, не покидает своих лидирующих позиций. Благодаря активной профилактике рахита, проводимой в большинстве стран всего мира, удалось значительно сократить проявления тяжелых форм этого заболевания, но, к сожалению, формы легкой и средней степени тяжести не поддаются столь быстрой ликвидации. Большинство новорожденных и детей грудного возраста на сегодняшний день имеют те или иные проявления недостаточности витамина D. Тем не менее, на почве более глубокого изучения метаболических аспектов рахита и увеличивающегося количества исследований, посвященных данной проблематике, в среде педиатров все чаще возникают разногласия касательно самой дефиниции понятия "рахит", что неизбежно приводит как к разнообразной трактовке многочисленных патогенетических и этиологических факторов, так и подходов к лечению и профилактике рахита. Возникшая проблема все более нуждается в унификации терминологии, классификационного деления, стандартизации методов и критериев диагностики и методов лечения, что в свою очередь приведет к возможности создания единых протоколов и формуляров лечения и позволит достичь единого понимания педиатрами данной нозологии.

Эпидемиология. По данным многочисленных исследований (О.А. Громова, 2008; Holick, 2009), недостаточность витамина D имеет около 30-50% населения Европы

и США. Распространенность гиповитаминоза D у детей, согласно современным исследованиям, колеблется от 30 до 100% (М.Н. Максимова, 2015; Shin et al., 2013). Одними из наиболее веских причин настолько широкой распространенности данной патологии является, в основном, несбалансированное питание и отсутствие достаточной инсоляции. Как известно, витамин D физиологически продуцируется клетками кожи под воздействием солнечных лучей, прямое попадание которых на тело ребенка в современном мире существенно уменьшилось благодаря как излишне предубежденному отношению большинства родителей к прямому ультрафиолетовому облучению и широкому массовому потреблению детских солнцезащитных кремов, так и неполноценному питанию, избыточному зерновыми культурами. Нельзя не упомянуть еще об одном важном факторе - обратной стороне все более стремительного развития мегаполисов и высотных застроек на территории большинства регионов Украины, которые уменьшают инсолируемую поверхность городов и пригородов, при этом неблагоприятно сказываясь не только на минеральном и костном метаболизме растущего организма, но и на возникновении хронических заболеваний. Вследствие этого в современных условиях жизни организм ребенка не получает достаточного количества солнечного ультрафиолетового облучения, поэтому в больших городах детское население особенно нуждается в правильно подобранной профилактике витамин D-дефицитных состояний. Сложившаяся ситуация требует особого внимания специалистов к проблеме рахита в детском возрасте, который негативно сказывается не только на течении и исходе многих соматических заболеваний, но и на реактивности всего организма (Максимова М.Н., 2015), особенно у детей первого года жизни.

Определение. Витамин D-дефицитный рахит – заболевание интенсивно растущего детского организма, обусловленное нарушением регуляции фосфорно-кальциевого обмена и минерализации костной ткани в результате дефицита витамина D.

Классификация. Классический витамин D-дефицитный рахит подразделяют наиболее часто по классификации Дулицкого С.О. (1947) по степени тяжести (табл. 1), характеру течения (табл. 2) и периодам заболевания (табл. 3).

Таблиця 1

Критерии тяжести витамин D-дефицитного рахита

Степень тяжести	Степень тяжести	Характеристика
I ст.	легкая	Преимущественно нервно-мышечные проявления и наименьшая дисфункция синтеза костной ткани (краниотабес, уплощение затылка, незначительное разрастание остеонной ткани в зонах роста)
II ст.	средне-тяжелая	Кроме перечисленных нервно-мышечных нарушений формируется деформация кости (черепа, грудной клетки и конечностей), возникают незначительные функциональные расстройства внутренних органов
III ст.	тяжелая	Характеризуется ярко выраженными костными и мышечными изменениями, разболтанностью суставно-связочного аппарата, задержкой развития статических и локомоторных функций, а также нарушениями со стороны внутренних органов, вызванными ацидозом и сопутствующими нарушениями микроциркуляции

Таблиця 2

Критерии оценки характера течения витамин D-дефицитного рахита

Характер течения	Характеристика
Острое	Быстрое развитие всех симптомов, ярко выраженные неврологические и вегетативные расстройства, значительная гипофосфатемия, высокий уровень щелочной фосфатазы, преобладание процессов остеомалации
Подострое	Умеренная выраженность неврологических и вегетативных нарушений, нерезкие биохимические сдвиги, превалирование процессов остеонной гиперплазии
Рецидивирующее	Классическая смена периодов обострения и ремиссии с сохраняющимися остаточными явлениями. При рентгенографии зон роста обнаруживается несколько полос обызвествления в метафизах

Таблиця 3

Критерии определения периода заболевания витамин D-дефицитного рахита

Период	Характеристика	Лабораторные изменения
Начальный	Первые признаки заболевания возникают чаще всего на 2-3-м месяце жизни (у недоношенных в конце 1-го месяца), изменяется поведение ребенка (беспокойство, легкая возбудимость, вздрагивание и др.), возникают нейровегетативные расстройства	Ca - N или ↑ P - ↑ ЩФ - ↑ pH - ↓ гиперфосфатурия гипераминоацидурия
Разгара	Приходится на конец I полугодия жизни и характеризуется еще более значительными нервно-мышечными и вегетативными расстройствами, отчетливое отставание в психомоторном и физическом развитии, присоединяются отчетливые изменения скелета, особенно в зонах роста костей	P - ↓ Ca - ↓ ЩФ - ↑
Реконвалесценции	Улучшается самочувствие и общее состояние ребенка, приходят в норму неврологические и вегетативные расстройства, улучшаются или нормализуются статические функции, формируются новые условные рефлексы, однако мышечная гипотония и деформации скелета сохраняются длительно	P - N или ↑ Ca - N или ↓ ЩФ - N
Остаточных явлений	Происходит ликвидация обратимых изменений опорно-двигательного аппарата (мышечная гипотония, разболтанность суставов и связок и др.), сохранение необратимых изменений костного скелета	Нормализация всех показателей

Этиология и патогенез. Возникновение рахита может быть обусловлено как эндо-, так и экзогенными причинами (Pettifor, 2004).

К экзогенным причинам гиповитаминоза D можно отнести следующие:

1) недостаточное поступление витамина D с пищей, в частности отсутствие в рационе ребенка продуктов, богатых витамином D (яичный желток, тресковый жир, печень рыб и птиц, икра, молоко, сливочное масло и др.);

2) недостаточное пребывание ребенка на свежем воздухе и недостаточная инсоляция, что приводит к нарушению образования витамина D₃ из 7-дегидрохолестерина в эпидермисе под влиянием ультрафиолетовых лучей, имеющих длину волны 280 – 310 нм.

К эндогенным причинам гиповитаминоза D относят:

1) нарушение процессов всасывания витамина D в кишечнике, что наблюдается при синдроме мальабсорбции, обструкции желчевыводящих путей и других патологических состояниях;

2) нарушение процессов гидроксилирования неактивных форм витамина D в его активные формы (витамин D₃) в печени и почках. Это может быть связано с хроническими заболеваниями этих органов, а также с генетическими нарушениями процессов синтеза витамина D₃;

3) нарушение всасывания соединений фосфора и кальция в кишечнике, их повышенное выведение с мочой и нарушение утилизации костной тканью;

4) отсутствие или нарушение функциональной активности рецепторов к витамину D₃.

Следует отметить, что группу риска по витамин D-дефицитному рахиту составляют дети:

- Недоношенные, маловесные;
- Родившиеся с признаками морфофункциональной незрелости;
- С синдромом мальабсорбции (целиакия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, экссудативная энтеропатия и др.);
- С судорожным синдромом, получающие антиконвульсанты;
- Со сниженной двигательной активностью (парезы и параличи, длительная иммобилизация);
- С хронической патологией печени, желчевыводящих путей;
- Часто болеющие острыми респираторными заболеваниями;
- Получающие неадаптированные молочные смеси;
- С отягощенной наследственностью по нарушениям фосфорно-кальциевого обмена;
- Из двоен или от повторных родов с малыми промежутками между ними.

К факторам риска возникновения витамин D-дефицитного рахита со стороны матери И.Н. Захарова и соавт. (2010) относят следующие:

- возраст матери на момент зачатия старше 30 лет;
- наличие у женщины в анамнезе хронических заболеваний почек или желудочно-кишечного тракта;
- интервал между предыдущими беременностями менее 3 лет.

К факторам риска рахита со стороны ребенка были отнесены следующие:

- 1) недоношенность;
- 2) задержка внутриутробного развития;
- 3) затянувшаяся (>2 недель) конъюгационная желтуха в неонатальном периоде;
- 4) большая прибавка в массе тела (>1 кг/мес) в первые месяцы жизни;
- 5) высокие темпы роста, наличие гипотрофии, патологии со стороны органов, участвующих в метаболизме витамина D (печень, почки).

Одним из факторов риска возникновения витамин D-дефицитного рахита у детей является естественное вскармливание (Mughal et al., 1999; Thomson et al., 2004), что возможно связано с низким содержанием витамина D у кормящих матерей. Следовательно, детям, находящимся на естественном вскармливании, требуется дополнительное введение препаратов витамина D. Поэтому в большинстве стран мира кормящим матерям и младенцам, находящимся на естественном вскармливании, дополнительно вводят витамин D (Dawodu et al., 2003; Pettifor, 2003; Ward, 2005).

Витамин D, поступающий в организм, связывается белком альфа-2-глобулином и транспортируется в печень, где подлещит воздействию фермента 25-гидроксилазы. Таким образом, витамин D превращается в биологически активный метаболит - 25-гидроксиколекальциферол (25-ОН-D3), то есть кальцидиол, который уже транспортируется в почки. Под воздействием специфических ренальных ферментов образуется два метаболита:

- 1) 1,25-дигидроксиколекальциферол (кальцитриол);
- 2) 24,25-дигидроксиколекальциферол.

Кальцитриол намного активнее самого витамина D и играет важную роль в регуляции всасывания кальция в кишечнике и его дальнейшим трансформациям. В то же время, 24,25- (ОН)2-D3 отвечает за удержание кальция и фосфатов в костной ткани, подавляя секрецию паратгормона. Данный метаболит относится к длительно действующим соединениям, регулируя большей степенью минерализацию костной ткани. Всасывание ионов кальция в тонком кишечнике является достаточно важным процессом, который регулируется посредством активного метаболита витамина D - 1,25-(ОН)2-D3, стимулирующего выработку кальций-связывающего белка, принимающего, впоследствии, активное участие в абсорбции кальция.

Таким образом, если в организм не попадает достаточного количества витамина D, нет достаточного сырья для продукции активных метаболитов, что приводит к снижению реабсорбции кальция в почечных канальцах и угнетению резорбции кальция и фосфора из костной ткани, приводя к формированию гипокальциемии. Снижение уровня кальция в крови тянет за собой повышенную продукцию паратгормона, который стимулирует повышенную активность остеокластов, удаляющих костную ткань посредством растворения минеральной составляющей и разрушения коллагена. В условиях вторичного гиперпаратироза усиливается резорбция костной ткани с целью поддержания нормокальциемии, а также увеличивается реабсорбция кальция в почках и экскреция фосфатов (Захарова И.Н. и др., 2014). Однако, усиление всасывания кальция в кишечнике носит временный характер, поскольку при дальнейшей стимуляции синтеза кальцитриола паратгормоном и параллельной недостаточности 25(ОН) D3 продолжительная абсорбция кальция не будет адекватной и продолжительной. Дефицит кальция, фосфатов и повышенная резорбция костной ткани в условиях вторичного гиперпаратиреоидизма являются ключевыми патогенетическими моментами формирования типичных для рахита костных изменений. Далее, в качестве компенсаторной реакции предотвращения развития гипокальциемии, кальций из костной ткани транспортируется в кровяное русло, оставляя кость необызвествленной с последующим развитием остеопороза и остеомаляции. Параллельно с этим паратгормон снижает реабсорбцию фосфатов в канальцах почек, что приводит к гиперфосфатурии и, как следствие, к гипофосфатемии. Благодаря фосфору в организме происходит ряд реакций, в том числе и окислительные процессы, поэтому при его недостатке происходит сбой в данном механизме с накоплением недоокисленных метаболитов и снижением рН крови. Ацидоз также негативно сказывается на обызвествлении кости. При чрезмерном повышении кальция в крови срабатывает обратный механизм: усиливается секреция кальцитонина, естественного антагониста паратгормона, который угнетает действие остеокластов, ингибируя тем самым резорбцию костной ткани, и способствуя ее реминерализации и подавлению действия паратгормона.

Кроме того, при более детальном рассмотрении патогенеза рахита, можно выделить не только нарушение минерального обмена, но и жирового, а также углеводного обменов. К примеру, при уменьшении образования цитратов из пировиноградной кислоты происходит снижение концентрации лимонной кислоты, что нарушает транспорт кальция в кровь. Нельзя не отметить тот факт, что при рахите снижается реабсорбция аминокислот в почечных канальцах, развивается аминокацидурия, нарушения белкового обмена ухудшают всасывание кальция и фосфатов.

Патоморфология. Для лучшего понимания всех изменений, происходящих в костной ткани при рахите, их можно разделить на три основных процесса:

1. Патологические изменения в зоне роста преимущественно энхондрального окостенения;
2. Избыточное накопление остеоида;
3. Нарушение процессов обызвествления в растущих костях.

В зоне энхондрального окостенения происходит типичное резкое расширение ростковой зоны (Михайлов А.Н. и др., 1987), иногда вплоть до 1 см при норме в 1 мм, она приобретает шероховатость, зазубренность и стекловидность. Микроскопически такая картина проявляется расширением хрящевой зоны, нарушением чередования колонок хондроцитов, которые в виде избыточной хрящевой ткани могут располагаться в косом и даже поперечном направлениях по отношению к вертикальной оси кости. Происходит также патологическое изменение капилляров, которые вырастают в хрящ из костномозговой полости, теряя свое правильное расположение, разветвляются, теряют линию колонок хондроцитов, располагаясь косо или и вовсе пересекая ее, глубоко вырастают в хрящ, а иногда просто деградируют до полного исчезновения. Нарушается предварительное обызвествление регрессивной зоны хряща, фактически не происходит его адекватной резорбции, вследствие чего отсутствует адекватный материал для построения костной ткани, поэтому, несмотря на медленную пролиферацию, происходит избыточное накопление хрящевой ткани. Остеоидная ткань, как и хрящевая, накапливается под регрессивной зоной хряща и образует собой широкую зону остеоида, которая проникает в эпифизарный хрящ, при этом не превращаясь должным образом в костную ткань. Избыточное количество остеоида накапливается также в эндо- и периостальных зонах костеобразования, что приводит к формированию остеофитов. В остеоидной ткани уменьшается количество остеобластов, которые должны синтезировать межклеточное вещество и по мере накопления его замуровываться в нем и становятся остеоцитами. Процессы обызвествления остеоидной ткани происходят медленно, неравномерно и в недостаточном количестве. Остеоциты, без надлежащего количества обызвещенного основного вещества, подвергаются деструкции и исчезают. Для сохранения достаточного уровня кальция в крови происходит активация паращитовидных желез и выделение в кровь паратгормона, который, в свою очередь, стимулирует увеличение количества остеокластов, способствующих резорбции костной ткани и вымыванию кальция из кости. Происходит размягчение костной ткани посредством ее недостаточной минерализации, что приводит к деформациям различных частей скеле-

та ребенка. С аномальным накоплением в разных участках костной ткани остеокластов связано повышение в сыворотке крови активности продуцируемого остеокластами фермента щелочной фосфатазы (ЩФ). Кроме того, при рахите у детей отмечается нарушение окислительно-восстановительных процессов в тканях как следствие нарушения обмена целого ряда микроэлементов. Маркером этих процессов является повышение активности металлоферментов в сыворотке крови – церулоплазмина, сукцинатдегидрогеназы и др.

Клиника. Витамин D-дефицитный рахит возникает у детей в возрасте от 3 до 18 месяцев и затрагивает, в первую очередь, костную и нервную системы. Начальные проявления рахита у детей грудного возраста связаны в основном с поражением нервной системы и вегетативными изменениями, которые проявляются в виде беспокойства, эмоциональной лабильности, повышенной плаксивости, раздражительности и нарушений сна, таких как поверхностный или прерывистый сон. Ребенок становится пугливым, часто вздрагивает от громкого звука или яркого света. К одному из довольно частых симптомов относится снижение аппетита, которое проявляется укорочением времени активного сосания ребенка во время кормления и постепенным нарастанием беспричинной вялости и адинамии. В дальнейшем появляется повышенная потливость, особенно в области затылка, которая во время сна ребенка приводит к возникновению влажного пятна на подушке (так называемый «симптом мокрой подушки») и способствует раздражению кожи и беспокойству малыша, которое в свою очередь приводит к частым поворотам головы ребенка во время сна и «вытиранию» затылочной области с образованием специфического затылочного облысения. Обращает на себя внимание и характерный резкий кислый запах пота ребенка, который еще более содействует возникновению раздражения волосистой части кожи головы и появлению коротких тонких малопигментированных пушковых волос и залысин. К данному симптому часто присоединяется уплощение в области затылка, вызванное размягчением кости и спровоцированное постоянным контактом головы ребенка с твердой горизонтальной поверхностью во время сна. Практически постоянным спутником рахита является мышечная гипотония, которая является причиной возникновения такого типичного симптома рахита, как «лягушачий живот». Отмечается повышение сосудистой возбудимости кожи, которое проявляется в виде усиления интенсивности и длительности красного дермографизма.

С разгаром заболевания нарастают симптомы общей слабости, отмечается отставание в психомоторном развитии, задержка развития статических функций (ребе-

нок начинает поздно удерживать голову, сидеть, стоять, ползать и ходить). Вследствие нарушения минерализации и оссификации костной ткани у детей, больных рахитом, отмечается задержка закрытия родничка, податливость его краев и позднее прорезывание молочных зубов. Существует большая вероятность их прорезывания в неправильном порядке и с искривлениями роста. С течением времени развивается гипоплазия зубной эмали с ее размягчением и разрушением, что приводит к более быстрому присоединению кариозного поражения зубов.

При нарастающем развитии рахита в процесс вовлекается костная ткань, в частности кости черепа, грудной клетки, конечностей и позвоночника. Разрастания остеоидной ткани приводят к увеличению лобных и теменных бугров, образованию характерной квадратной формы черепа (*caput quadratum*) и «олимпийского лба» (слияние увеличенных лобных бугров). У больных рахитом в периоде разгара развивается деформация грудной клетки в виде «груди сапожника» (вдавление в нижней части грудины) или «куриной» груди (выпячивание грудины). Постепенно у ребенка формируется выраженный кифоз в нижнем отделе позвоночника и сколиотическая осанка. Из-за податливости ребер в области прикрепления диафрагмы к грудной клетке формируется «гаррисонова» борозда. На VII-X ребрах появляются утолщения в области костно-хрящевых соединений (реберные «четки»). Наблюдаются значительные искривления нижних конечностей в области бедер и голеней («O-образные ноги» - *genu varum*). Во втором полугодии жизни при нарастании нагрузки на длинные трубчатые кости происходит другого рода искривление нижних конечностей («X-образные ноги» - *genu valgum*). Гиперплазия костной ткани в области эпифизов трубчатых костей способствует появлению рахитических «браслетов» и «нитей жемчуга» на верхних конечностях. Отмечается остеопороз и деформация костей таза, уменьшается его передне-задний размер и формируется плоский рахитический таз, который в дальнейшем может стать препятствием для физиологического родоразрешения у девочек и потребовать проведения кесарева сечения.

При прогрессировании заболевания отмечается патологическое воздействие и на внутренние органы ребенка, такие как печень, селезенка и другие. Могут возникнуть такие симптомы как частое срыгивание, доходящее иногда до рвоты, боли в животе, расстройство стула в виде диареи или запора.

Диагностика. Диагноз рахита устанавливается на основании клинических признаков, подтвержденных лабораторными и рентгенологическими данными. Начальные проявления изменений костей при рентгенологическом исследовании выявляются в виде уменьшения обызвествления (остеопороза). Определяется

нарушение трабекулярной структуры кости, особенно эпифизов трубчатых костей. В местах большой нагрузки костное вещество может рассасываться, образуя зоны перестройки (зоны Лоозера). В период разгара рахита обнаруживается разрежение зоны предварительного окостенения с образованием широкого эпиметафизарного просветления и бокаловидная деформация метафиза. В начале периода реконвалесценции появляется зона предварительного обызвествления в метафизе. В конце периода реконвалесценции выявляется дальнейшее расширение зоны обызвествления.

Для выявления и уточнения степени нарушения минерального обмена проводится биохимическое исследование крови и мочи. Важнейшими лабораторными признаками, подтверждающими диагноз рахита, служат гипокальциемия и гипофосфатемия; увеличение активности щелочной фосфатазы; снижение уровня лимонной кислоты, кальцидиола и кальцитриола. При исследовании КОС крови определяется ацидоз. Изменения в анализах мочи характеризуются гипераминоацидурией, гиперфосфатурией, гипокальциурией. Качественная реакция на выведение кальция с мочой (проба Сулковича) при рахите отрицательная, то есть помутнение либо отсутствует вообще, либо совсем незначительное. Обращает на себя внимание тот факт, что в начальном периоде заболевания в сыворотке крови наблюдается нормальное или даже несколько повышенное содержание кальция (2,62-2,87 ммоль/л при норме 2,37-2,62 ммоль/л), но по мере развития заболевания возникает умеренная гипокальциемия (2,0-2,5 ммоль/л). Уровень фосфора снижен уже в начальном периоде заболевания (менее 1,45 ммоль/л при норме 1,45-1,77 ммоль/л), в периоде разгара болезни отчетливо выражена гипофосфатемия (до 0,48 ммоль/л).

Витамин D-дефицитный рахит характеризуется низким уровнем 25(OH)D₃ в сыворотке крови на фоне нормального содержания 1,25(OH)₂D₃. Содержание 1,25(OH)₂D в сыворотке не отражает запасов витамина D и его измерение не является полезным для мониторинга статуса витамина D у пациентов, поскольку оно часто нормальное или даже повышенное у больных с дефицитом витамина D в связи с вторичным гиперпаратирозом. При снижении содержания витамина D в крови, уменьшается кишечное поглощение кальция. За счет снижения количества ионизированного кальция в крови срабатывает пусковой механизм высвобождения большего количества паратиреоидного гормона (ПТГ), который регулирует метаболизм кальция посредством увеличения канальцевой реабсорбции кальция в почках, усиления выведения кальция из костной ткани скелета и усиления производства ренального 1,25(OH)D. Благодаря указанным механизмам и воздействию

ПТГ уровень 1,25(OH)D будет нормальным или даже повышенным. Кроме того, период полураспада 1,25(OH)D составляет 4–6 часов, а количество циркулирующих молекул данного метаболита в тысячу раз меньше, чем молекул 25(OH)D (Bischoff-Ferrari H.A. et al., 2006). Измерение концентрации 1,25(OH)2D полезно в случае приобретенных и наследственных нарушений метаболизма 25(OH)D и фосфатов, таких как хронические заболевания почек, наследственные нарушения с потерей фосфатов, онкогенная остеомалация, псевдовитамин D-дефицитный рахит, витамин D-резистентный рахит, а также хронические гранулемообразующие патологии (саркоидоз и некоторые лимфомы) (Pettifor, 2004; Hollis, 2005; Hollis, Wagner, 2005; Holick et al., 2011).

Большинство исследователей, в том числе и эксперты Американского общества эндокринологов (2011г.) наиболее надёжным и специфическим методом выявления недостатка витамина D считают определение в сыворотке крови его основного циркулирующего метаболита – 25-оксивитамина D₃. В норме концентрация 25-оксивитамина D₃ составляет около 20 нг/мл, снижаясь при дефиците витамина D до 0 – 10 нг/мл. Однако данный показатель имеет некую вариабельность, что мешает вычислению оптимальной граничной концентрации 25-оксивитамина D₃ и выявлению степени его недостаточности или избытка. Существует несколько методик для измерения содержания 25(OH)D, в том числе радиоиммунный анализ, жидкостная хроматография высокого разрешения и жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектроскопией. В клинической практике применимы все современные методологии, если они ориентированы на более высокое, чем принятое на данный момент, граничное содержание 25(OH)D (Holick et al., 2011).

Таблица 4

Критерии оценки уровня витамина D₃ в сыворотке крови

Уровень 25(OH)D	нг/мл	нмоль/л
Дефицитный	Менее 8	менее 20
Недостаточный	8-20	20-50
Оптимальный	20-60	50-150
Высокий	60-90	150-225
Токсический	Более 90	Более 225

На сегодняшний день существует также иная классификация уровня недостаточности 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови в зависимости от обеспеченности организма витамином D, предложенная Cianferotti и Marcocci (2012). Согласно данной шкале уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови выше 75 нмоль/л (или выше 30 нг/л) считается достаточным, тогда как при уровне в пределах 50-75 нмоль/л диагностируют субклинический дефицит витамина D, при уровне 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови ниже 50 нмоль/л – экстремальный дефицит витамина D (рис. 1).

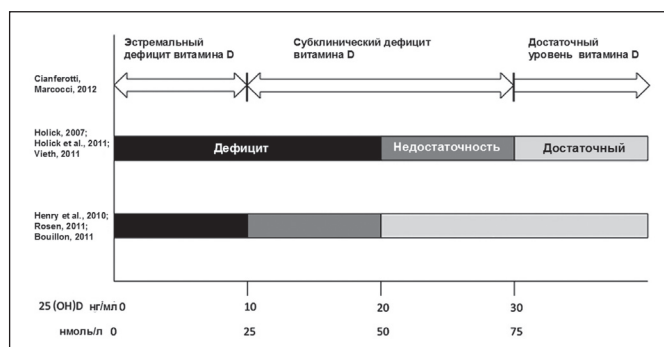


Рис. 1. Концентрация 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в сыворотке крови в зависимости от обеспеченности организма витамином D (Cianferotti, Marcocci, 2012)

Исследования, проведенные А.В. Тяжкой и соавт. (2012) в г. Киеве, показали, что среди обследованных 92 детей в возрасте от 10 до 18 лет дефицит витамина D выявлено у 87% (причем у 15% детей уровень витамина D был ниже 10 нмоль/л); недостаточность витамина D установлена у 10% детей и лишь у 3% уровень данного витамина соответствовал пределам нормальных величин (А.В. Тяжкая и соавт., 2012).

Особенно часто дефицит витамина D выявляется у детей с избыточной массой тела (ИМТ=27-31), ожирением (ИМТ=32-36) и тяжелым ожирением (ИМТ=45-53). В частности, было показано, что у 21% детей с нормальной массой тела (ИМТ=20-22) выявляется дефицит витамина D, тогда как у детей с избыточной массой тела дефицит витамина D отмечается у 29%, а при ожирении и тяжелом ожирении у 34% и 49% соответственно (рис. 2) (Turer et al., 2013).

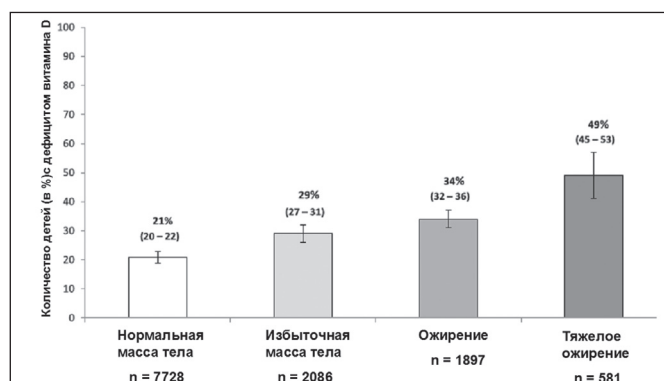


Рис. 2. Частота дефицита 25-гидроксивитамина D (<math>< 20\text{ нг/мл}</math>) у детей с избыточной массой тела и ожирением (по данным индекса массы тела)

Дифференциальный диагноз. Необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- 1) рахитоподобные наследственные заболевания (фосфатдиабет, болезнь де Тони – Дебре – Фанкони, почечный тубулярный ацидоз, гипофосфатазия, гиперфосфатазия, периферическая хондродистрофия);
- 2) врожденный витамин-О-зависимый рахит (псевдодефицитный гипокальциемический рахит);
- 3) вторичный рахит при заболеваниях почек, синдроме

мальабсорбции, полигиповитаминозах, хронических инфекционных процессах, болезнях обмена веществ (цистинурия, тирозинемия) и гипотирозе, а также индуцированный длительным применением противосудорожных препаратов.

Для врожденных заболеваний характерно: начало заболевания чаще отмечается на 2-м году жизни; отягощенная наследственность, прогрессирование костной симптоматики на фоне приема обычных лечебных доз витамина D.

Лечение. К лечению рахита необходимо подходить комплексно, учитывая особенности течения самого процесса и предрасполагающие факторы, которые послужили возникновению клинически значимых нарушений. Лечение рахита можно условно разделить на два вида: специфическое и неспецифическое. Причем, особое внимание стоит уделить именно неспецифическому лечению, так как именно оно может влиять на пусковые механизмы возникновения рахита и на целый комплекс реакций, возникающий при нарушении фосфорно-кальциевого обмена в организме ребенка. К неспецифическому виду лечения можно отнести организацию охранительного режима, с устранением громкого шума, яркого света, дополнительных раздражителей, налаживанию режима сна и бодрствования, включающим в обязательном порядке и активные прогулки с длительным пребыванием ребенка на свежем воздухе, массаж, гигиенические процедуры (ванны и обтирания), гимнастика и рациональное питание. Последнее должно включать в себя все необходимые микроэлементы, такие как магний, цинк, витамины, без которых невозможно поддержание правильной работы всех обменных процессов в организме и достаточное количество жиров, углеводов и особенно белков, которые играют особенно важную роль в обмене веществ. Особое внимание следует уделить поступлению кальция в организм, поскольку его недостаточное количество сделает практически невозможным правильное функционирование фосфорно-кальциевого и большинство других обменов. Необходимо также избегать продуктов, ухудшающих всасывание кальция в кишечнике, в частности манной каши и большого количества мучных изделий. Ребенку, находящемуся на грудном вскармливании, обязательно следует раньше ввести овощные и фруктовые отвары и соки, раньше обычного вводят желток, творог. Но даже при идеально сформированной и подобранной диете невозможно полностью и даже наполовину обеспечить организм ребенка витамином D, поскольку с пищей он поступает только в виде витамина D₂ и в небольших количествах. Причем, обеспечение организма витамином D осуществляется путем эндогенного синтеза при инсоляции (в норме до 90%), при поступлении с пищей (до 10%), лекарствами (А.С. Почкайло, 2013).

Поскольку обеспечить достаточное поступление адекватного количества витамина D не представляется

возможным, большинство детей, особенно жителей городов, нуждаются в дополнительном его назначении в виде специфического лечения. Последнее включает в себя назначение препаратов витамина D в течение некоторого времени и общему ультрафиолетовому облучению. Процедуры проводятся при отсутствии всех противопоказаний и с обязательным определением индивидуальной биодозы каждого пациента. Однако, такого рода лечение не рекомендуется проводить при остром течении процесса, особенно в разгар самого заболевания, поэтому часто приходится прибегать к одной из лекарственных форм витамина D.

Для лечения рахита используют следующие лекарственные формы витамин D-содержащие растворы для перорального применения: спиртовой, водный и масляный. Спиртовая форма в последнее время практически не используется ввиду высокой дозировки (в 1 капле спиртового раствора витамина D – около 4000 МЕ) и повышенной вероятности передозировки препарата из-за свойства спиртового раствора к испарению и, как следствие, к возникновению еще более концентрированного раствора. Водный раствор витамина D использовался в последние десятилетия достаточно широко. Нельзя не отметить тот факт, что из представленных на рынке Украины препаратов, до появления современных улучшенных форм масляных растворов витамина D, он являлся одним из лучших по эффективности и переносимости в детском возрасте, обладая хорошими показателями всасывания, в том числе и у детей с дисфункцией кишечника. Однако нельзя забывать, что витамин D относится к жирорастворимым витаминам и при назначении водных растворов витамина D необходимо следить за достаточным и своевременным поступлением жиров в организм ребенка, что не всегда представляется возможным. Кроме того, водорастворимая форма витамина D имеет гораздо меньшее сходство с одноименными рецепторами, нежели жирорастворимая, что сказывается на силе и эффективности взаимодействия комплекса витамин-рецептор. Исследованиями последних лет, проведенных с применением компьютерного моделирования биологической активности производных витамина D₃ с различной липофильностью продемонстрировано, что жирорастворимая форма витамина D имеет не только более высокое сходство с одноименными рецепторами в сравнении с водорастворимыми формами, но и имеет более важные отличия по характеру взаимодействия с белками. Не менее важным является влияние витамина D на молекулярные энергетические профили (МЭП), которые являются новой биофизической концепцией для анализа взаимосвязи структуры и функции белка и представляют изменение свободной энергии каждого аминокислотного остатка в белке (И.Ю. Торшин и др., 2008). Так, гидрофильные витаминеры витамина D приводят к увеличению числа дестабилизирующих остат-

ков в виде отталкивающих электростатических взаимодействий (минус-минус), что снижает стабильность комплекса витамин-рецептор. Следовательно, аналогичные природным витамирам липофильные конформации витамина D имеют не только превосходящее сродство с рецепторным аппаратам, но и не обладают дестабилизирующим эффектом на структуру белков (О.А. Громова и др., 2008). Из этого следует, что менее липофильные модификации витамина D₃ приводят к неблагоприятным изменениям молекулярной энергетике рецептора, обуславливая более низкую энергию связывания комплекса, что делает предпочтительнее назначение более липофильных форм витамина D₃.

Преимущество масляного раствора витамина D₃ (на примере препарата Вигантола) над водным, а также безопасность и эффективность его использования для профилактики рахита у недоношенных новорожденных с внутриутробной инфекцией от матерей с бактериально-вирусной микст-инфекцией были продемонстрированы одним из недавних исследований. Полученные данные доказали, что применение препарата Вигантол способствует более эффективной и безопасной профилактике рахита у недоношенных новорожденных с признаками внутриутробной инфекции по сравнению с водорастворимыми формами (Т.К. Знаменська и др., 2014).

Исходя из выше сказанного, наиболее физиологичным и эффективным на сегодняшний день считается именно масляный раствор витамина D, поскольку именно он, благодаря новым усовершенствованным подходам к использованию масляной основы для препарата, обеспечивает наилучшее всасывание витамина D в кишечнике ребенка. Дело в том, что до недавнего времени самым существенным недостатком масляных растворов витамина D считалось его ограниченное применение у детей с нарушением всасывания в кишечнике. В современных же препаратах этот недостаток был исправлен, масляная основа подверглась трансформации, вследствие чего приобрела улучшенные показатели транспорта веществ из полости пищеварительного тракта во внутренние среды организма, такие как кровь и лимфа. Кроме того, липофильные препараты не содержат консервантов, искусственных добавок и красителей, поскольку витамин D сохраняет свою стабильность в масляном растворе без каких-либо дополнительных ингредиентов, в отличие от водных растворов, требующих в своем составе специальных добавок для поддержания стабильности препарата. Данный аспект является, безусловно, важным в выборе первоочередного препарата для профилактики и лечения гиповитаминоза D в детском возрасте, особенно для недоношенных малышей.

К одним из таких препаратов относится препарат Вигантол (производитель Мерк КГаА, Германия), который на сегодняшний день является единственным из масляных

растворов препарата витамина D₃, зарегистрированных на территории Украины. Препарат обладает всеми необходимыми качествами современного масляного раствора витамина D и рекомендован к широкому использованию в педиатрической практике. Действующее вещество препарата – холекальциферол (витамин D₃), жирорастворимый витамин, который образуется в коже под воздействием УФ-лучей из 7-дегидрохолестерина. Холекальциферол транспортируется к клеткам печени, где из него образуется 25-гидроксихолекальциферол. В дальнейшем 25-гидроксихолекальциферол транспортируется в почки, где он преобразуется в 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол), который и является активной формой витамина D. Содержание именно холекальциферола в препарате Вигантол, как предшественника активной формы витамина D, существенно снижает риск передозировки препарата и в то же время является наиболее физиологичным для организма ребенка, поскольку, в отличие от эргокальциферола (витамин D₂), является основным эндогенным источником активного витамина D, синтезируемого самим организмом. Вигантол - достаточно легко дозируемый препарат, 1-2 капли которого содержат около 500-1000 МЕ витамина D₃ (0,5 мг/мл масляного раствора холекальциферола). Благодаря особому жировому составу препарата Вигантол на основе миглиолового масла, состоящего из среднецепочечных триглицеридов, препарат имеет улучшенные характеристики всасывания в стенках кишечника и может применяться при нарушениях фосфорно-кальциевого обмена у детей с патологией ЖКТ, которая сопровождается синдромами мальдигестии и мальабсорбции. Препарат Вигантол может использоваться не только для профилактики и лечения рахита, но и для профилактики риска возникновения заболеваний, связанных с недостаточностью витамина D₃, профилактики недостаточности витамина D при синдроме мальабсорбции, возникающем при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, билиарном циррозе печени, обширной гастроинтестинальной резекции, лечения остеомаляции, вызванной недостаточностью витамина D, поддерживающей терапии остеопороза, лечения гипопаратироза (О.А. Громова, 2008).

В настоящее время эксперты Американского общества эндокринологов рекомендуют для младенцев и детей в возрасте до 1 года с дефицитом витамина D курс лечения витамином D₂ или D₃ в дозе 2000 МЕ/сутки ежедневно либо 50 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 6 недель для достижения уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови выше 30 нг/мл с последующей поддерживающей терапией в дозе 400-1000 МЕ/сутки [B] (Holick et al., 2011). Детям старше 1 года (до 18 лет) с дефицитом витамина D рекомендуется назначать по 2000 МЕ витамина D₂ или витамина D₃ в день либо 50 000 МЕ витамина D₂ (или D₃) 1 раз в неделю на протяжении 6 недель. Если в

результате лечения достигается уровень 25(OH)D в сыворотке крови выше 30 нг/мл, то следует назначать поддерживающую терапию в дозе 400-1000 МЕ/сутки [B] (Holick et al., 2011).

Согласно «Методическим рекомендациям по лечению и профилактике дефицита витамина D у населения стран центральной Европы» (Pludowski et al., 2013) приведены рекомендуемые терапевтические дозы витамина D, при длительности лечения 1-3 месяца (табл. 5).

В Великобритании, согласно Британского национально-

Таблица 5

Рекомендуемые терапевтические дозы витамина D (Pludowski P., Povoroznyuk V. et al., 2013)

Возраст	Уровень 25(OH)D в сыворотке крови, нг/мл	Уровень 25(OH)D в сыворотке крови, нмоль/л	Доза витамина D, МЕ/д	Доза витамина D, мкг/д
Новорожденные (до 1 мес.)			1000	25
1-12 мес.	<20	<50	1000-3000	25-75
1-18 лет			3000-5000	75-125

го формуляра 2013 года, для лечения витамин D-дефицитного рахита витамин D₃ рекомендуют назначать в дозе 3000 МЕ ежедневно младенцам до 6-месячного возраста и по 6000 МЕ ежедневно детям старше 6 месяцев и до 12 лет в течение 8-12 недель (Elder, Bishop, 2014) или 6-16 недель (Shaw, Pal, 2002). Проведенные исследования показали, что указанные дозы адекватны и обычно к концу лечения восполняется дефицит витамина D, а также излечивается рахит и нормализуются биохимические показатели.

Проведенные в недавнем времени исследования показали, что у всех детей с текущим витамин D-дефицитным рахитом, получавших Вигантол в течение 30 дней, достигнут положительный эффект, который характеризовался уменьшением вегетативных нарушений, улучшением самочувствия, повышением мышечного тонуса, нормализацией сна. Наряду с этим на фоне терапии препаратом Вигантол наблюдались снижение щелочной фосфатазы, нормализация уровня кальция и фосфора в крови. Препарат Вигантол хорошо переносился, ни у одного из пациентов не отмечено побочных и нежелательных явлений (М.Я. Ледяев, 2007), что позволяет рекомендовать вигантол в качестве препарата выбора при лечении витамин D-дефицитного рахита у детей.

Профилактика витамин D-дефицитного рахита проводится в антенатальном периоде и продолжается в постнатальном. Поэтому она подразделяется на антенатальную и постнатальную. Кроме того, ант- и постнатальная профилактика подразделяется на неспецифическую и специфическую.

При антенатальной профилактике большее значение,

как и при лечении, придается неспецифическим методам. В антенатальном периоде неспецифическая профилактика должна проводиться всем беременным. Она состоит в соблюдении режима дня с достаточным пребыванием на свежем воздухе в светлое время дня и двигательной активностью, сбалансированной диете, содержащей в оптимальных соотношениях соли кальция и фосфора (2:1) и достаточное количество других микроэлементов, витаминов, полноценного белка и т.д. Лучше всего достаточное поступление кальция обеспечивается молоком и молочными продуктами или кальциевыми добавками для женщин, не переносящих молоко.

Специфическая профилактика в антенатальном периоде проводится только в два последних месяца беременности, если они совпадают с осенне-зимним временем года. Рекомендуются более физиологические методы коррекции содержания витамина D в организме, такие как ультрафиолетовое облучение, способствующее эндогенному синтезу холекальциферола. Беременным женщинам из группы риска (нефропатии, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ревматизм и др.) необходимо дополнительно назначать, начиная с 28-32-й недели беременности витамин D в дозе 500 МЕ в течение 8 недель вне зависимости от времени года (Ледяев М.Я., 2007).

В утвержденном Министерством здравоохранения Украины протоколе по профилактике рахита (Приказ №9 от 10.01.2005) указывается, что здоровым беременным следует назначать витамин D по 500 МЕ ежедневно в течение 6-8 недель, а беременным из группы риска по 1000 МЕ/сут, начиная с 28-й недели беременности, в течение 8 недель (иногда дозу увеличивают до 2000 МЕ/сут).

Эксперты Американского общества эндокринологов рекомендуют здоровым беременным назначать с профилактической целью 600 МЕ витамина D. При этом допустимый верхний уровень потребления витамина D составляет 4000 МЕ (Holick et al., 2011). Беременным из группы риска по дефициту витамина D рекомендуется применять от 600 до 2000 МЕ в зависимости от возраста.

В постнатальном периоде неспецифическая профилактика включает:

- 1) тщательный уход за ребенком, соблюдение режима, достаточное пребывание на свежем воздухе в светлое время дня и воздушные ванны летом в тени деревьев («кружевная полутьна»);
- 2) ежедневный массаж и гимнастику с длительностью каждой процедуры 30 – 40 мин;
- 3) использование цитратной смеси (лимонная кислота – 2,1г; лимоннокислый натрий – 3,5г в 100 мл воды), курс 10 – 12 дней, по 1 чайной ложке 3 раза в сутки с повторением через 1 – 2 мес.

Факторами риска дефицита витамина D и развития рахита у ребенка являются вскармливание грудью без приема добавок витамина D, а также темная пигментация кожи и

дефіцит вітаміна D у матері. Поєтому многие исследователи, в том числе эксперты Американского общества эндокринологов, кормящим женщинам рекомендуют не менее 600 МЕ/сутки вітаміна D, а для поддержания у них уровня 25(OH)D в крови выше 30 нг/мл может быть необходим прием минимум 1500-2000 МЕ/сутки вітаміна D (Holick et al., 2011), что позволит сохранить статус вітаміна D грудном молоке и таким образом обеспечить достаточный уровень вітаміна D в рационе ребенка.

Специфическая профилактика вітаміна D-дефіцитного рахита проводится здоровым детям первого года жизни, начиная с 1-месячного возраста. При наличии дополнительных факторов риска профилактику начинают с 2 – 3-недельного возраста, исключая только летние месяцы. Специфическая профилактика обязательно должна включать в себя достаточное количество УФ облучения, которое достигается ежедневным пребыванием ребенка на свежем воздухе в течение минимум 15-30 минут.

Специфическую профилактику вітаміна D-дефіцитного рахита с помощью вітаміна D₃ проводят методом «дробных доз». Необходимо отметить, что точные данные о том, сколько вітаміна D необходимо для предотвращения дефіцита вітаміна D у детей в возрасте 1-9 лет, отсутствуют. В частности, вітаміна D₃ для специфической профилактики вітаміна D-дефіцитного рахита назначают по 400-600 МЕ/сутки (10-15 мкг/сутки) ежедневно в течение 2 лет, а на третьем году жизни в зимнее время. Эта доза полностью покрывает суточные потребности ребенка и применяется практически во всех странах мира в качестве профилактической дозы вітаміна D-дефіцитного рахита. Рекомендованная профилактическая доза препарата Вигантол составляет 1 каплю препарата (около 500 МЕ вітаміна D₃) в сутки. Для детей с повышенным риском возникновения рахита без синдрома мальабсорбции рекомендованная доза препарата аналогична профилактической. Для профилактики вітаміна D-дефіцитных состояний у детей с нарушениями всасывания в кишечнике рекомендованная доза составляет 6-10 капель (около 3000-5000 МЕ) в сутки. Для профилактики рахита у недоношенных новорожденных рекомендуется увеличить дозу вітаміна D до 1000 МЕ, что соответствует 2 каплям препарата Вигантол. Также в увеличении дозировки вітаміна D нуждаются дети, имеющие избыточный вес (Holick et al., 2011).

Так, поскольку в современных городских условиях жизни практически невозможно поддержание статуса вітаміна D на достаточном уровне, организм ребенка нуждается в дополнительных его источниках посредством своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий с использованием добавок вітаміна D к питанию в виде преимущественно масляных растворов вітаміна D не только для поддержания адекватного фосфорно-кальциевого обмена, но и для налаженной работы иммунной и других систем организма.

Литература

1. Демин В.Ф. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста // Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста. – М., 2001. – Т.1. – С. 39 – 53.
2. Громова О.А. Терапия рахита у детей. Практика педиатра. Витаминология. - 2008; (9): 26-30.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гупало Е.М. и др. Место вітаміна D в лечении рахита у детей // Педиатрия. – 2008. – №5.
4. Захарова И.Н., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Коррекция недостаточности вітаміна D. Эффективная фармакотерапия. – 2014. – 3. – С.38-44.
5. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему.- М., 2010:96.
6. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Роль метаболитов вітаміна D при рахите у детей. Педиатрия. 2010; 89(3):68-73.
7. Знаменська Т.К., Шевченко Л.І. Профілактика рахіту у недоношених новонароджених з проявами внутрішньоутробної інфекції. – 2014. - №2(12). Т.4. – 133.
8. Ледяев М.Я. Профилактика и лечение рахита у детей // Лекарственный вестник. – 2007. – №3. – С.21-23.
9. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Омельченко Л.И. Клинико-патогенетические аспекты классификации рахита. Педиатрия. 1988; 1: 87-91.
10. Майданик В.Г. Рахит. В кн.: Педиатрия: Учебник. 2-е изд. Харьков: Фолио; 2002: 6–25.
11. Майданик В.Г. Рахит у детей: Современные аспекты.- Нежин: ООО „Видавництво „Аспект-Поліграф“, 2006: 116.
12. Майданик В.Г. Коментар до протоколу лікування та профілактики вітаміна D-дефіцитного рахіту у дітей. Педіатр., акуш. та гінекол. 2005; 4:61-63.
13. Майданик В.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике вітаміна D-дефіцитного рахита у детей.- К., 2014:58.
14. Максимова М.Н. Клинико-биохимические проявления рахита и оптимизация его профилактики у детей первого года жизни с транзитным неонатальным гипотиреозом.– Самара. – 2015.
15. Михайлов А.Н., Руцкий А.В. Рентгено-диагностический атлас. - 1987. - Москва. - С.113-127.
16. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика. – М.: «Триада-Х», 2006: 336.
17. Почкайло А.С. Современные подходы к лечению остеопороза у детей // Медицинские новости. – 2013. - №7. – С.42-48.
18. Резолюція V-го Конгресу педіатрів України „Сучасні

- проблеми клінічної педіатрії" (15-17 жовтня 2008 року, Київ). Педіат., акуш. та гінекол. 2009; (1):56-57.
19. Стенина О.И. Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни. Практика педиатра. 2013; (2):40-44.
 20. Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Громова О.А. Компьютерное моделирование биологической активности производных витамина D3 с различной липофильностью через расчет энергий связывания с рецептором. Клиническая фармакология и доказательная медицина. - 2008; (2).
 21. Тяжка О.В., Починок Т.В., Балацька Н.І., Гіленко Г.І. Вітамін D статус у дітей 10-18 років, які є мешканцями м. Києва. Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2012; 2(1):85.
 22. American Academy of Pediatrics. Pediatric Nutrition Handbook. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 1998.
 23. Banajeh S.M., al-Sunbali N.N., al-Sanahani S.H. Clinical characteristics and outcome of children aged under 5 years hospitalized with severe pneumonia in Yemen. Ann Trop Paediatr. 1997;17(4):321-326.
 24. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al. estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin d for multiple health outcomes // Am. J. clin. Nutr. 2006. Vol. 84. № 1. P. 18–28.
 25. Chang J.H., Cha H.R., Lee D.S. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the differentiation and migration of T(H)17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. PLoS ONE. 2010; 5:e12925.
 26. Cianferotti L., Marcocci C., Subclinical vitamin D deficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26(4): 523–537.
 27. Dawodu A., Agarwal M., Hossain M. et al. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. J. Pediatr. 2003; 142(2):169-173.
 28. Harel Z., Flanagan P., Forcier M., Harel D. low vitamin d status among obese adolescents: prevalence and response to treatment // J. Adolesc. Health. 2011. Vol. 48. № 5. P. 448–452.
 29. Hewison M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. Endocrinol Metab Clin N Am 2010; 39:365–379.
 30. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(7):1911–1930.
 31. Holick M.F. Vitamin d status: measurement, interpretation, and clinical application // Ann. epidemiol. 2009. Vol. 19. № 2. P. 73–78.
 32. Hollis B.W., Wagner C.L. Normal serum vitamin D levels. N Engl J Med. 2005;352(5):515-516.
 33. Hollis B.W. Circulating 25-Hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: Implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J. Nutr. 2005; 135: 317–322.
 34. Mughal M.Z., Salama H., Greenaway T. et al. Florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. Brit. Med. J. 1999; 318(1):39-40.
 35. Muhe L, Lulseged S., Mason K.E., Simoes E.A. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. Lancet. 1997; 349(9068):1801-1804.
 36. Pettifor J.M. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? Am J Clin Nutr. 2004; 80(suppl):1725S–1729S.
 37. Pettifor J.M. Rickets due to maternal and infant micronutrient deficiencies.-In: Micronutrient deficiencies in the first months of life. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program/ Eds.:F.M. Delange, K.P. West.-2003.-Vol.52.-P.265-277.
 38. Pludowski P., Povoroznyuk V. et al. Методические рекомендации по лечению и профилактике дефицита витамина D у населения стран центральной Европы // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. - №3. – С.1-8.
 39. Shin Y.H., Shin H.J., Lee Y.J. Vitamin d status and childhood health // Korean J. Pediatr. 2013. Vol. 56. № 10. P. 417–423.
 40. Thomson K., Morley R., Grover S.R., Zacharin M.R. Postnatal evaluation of vitamin D and bone health in women who were vitamin D-deficient in pregnancy, and in their infants//Med.J.Aust.- 2004.-Vol.181, N9.-P.486 – 488.
 41. Turer C.B., Lin H., Flores G. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Overweight and Obese US Children. Pediatrics. 2013;131(1);e152-161.
 42. 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. Vol. 122. № 5. P. 1142 – 1152.
 43. Ward L.M. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. CMAJ. 2005; 172(6):769-770.

Відомості про авторів:

Майданик Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедрою педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. E-mail: maidannuk@gmail.com

Демчук Світлана Михайлівна – магістр кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

© В.Г. Майданик, С.М. Демчук, 2015