

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра педиатрии

**ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие

(3-е изд., доп. и переработ.)

Минск БелМАПО,
2021

УДК: 577.161.2-022.252-084-07-08-053.2(075.9)

ББК: 54.15я73

Д 39

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.06.2021 (протокол № 6)

Авторы:

Почкайло А.С., заведующий кафедрой педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», к.м.н., доцент, руководитель республиканского центра детского остеопороза;

Ненартович И.А., доцент кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», к.м.н., доцент;

Галашевская А.А., старший преподаватель кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Голобородько Н.В., доцент кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», к.м.н., доцент

Рецензенты:

Лазарчик И.В., заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Минская областная детская клиническая больница», кандидат медицинских наук

Кафедра пропедевтики детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой – д.м.н., доцент В.В.Строгий)

Д 39

Дефицит витамина D в педиатрической практике : современные подходы к медицинской профилактике, диагностике, лечению : учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло . [и др.]. – 3-е изд., доп. и перераб. – Минск : БелМАПО, 2021. – 75 с.

ISBN 978-985-584-638-4

В учебно-методическом пособии отражены современные представления об этиологии, классификации, факторах и группах риска, клинических проявлениях, диагностике, лечении и профилактике дефицита витамина D у детей.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Педиатрия» (дисциплина «Иммунная система и реактивность детского организма»), «Общая врачебная практика» (дисциплина «Детские болезни»); повышения квалификации врачей-педиатров, врачей общей практики.

УДК: 577.161.2-022.252-084-07-08-053.2(075.9)

ББК: 54.15я73

ISBN 978-985-584-638-4

© Почкайло А.С. [и др.], 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
МЕТАБОЛИЗМ И РОЛЬ ВИТАМИНА D ДЛЯ ОРГАНИЗМА РЕБЁНКА	7
ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ	12
ФАКТОРЫ И ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D	15
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D	19
ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D	20
ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D	27
ИНТОКСИКАЦИЯ ВИТАМИНОМ D	43
МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D	45
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	63
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	64

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАК – биохимический анализ крови

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероид(ы)

МКБ – международная классификация болезней

ОАК – общий анализ крови

ОЩФ – общая щелочная фосфатаза

ПТГ – паратиреоидный гормон

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СМИ – средства массовой информации

УФО – ультрафиолетовое облучение

ЭКГ – электрокардиография

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D

ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
(Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания)

COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит витамина D остается актуальной и противоречивой проблемой современной педиатрии. Эпидемиологическая распространенность этого заболевания в мире определяет живой интерес к ней и масштаб проводимых в мире научных исследований, направленных на её решение. Десятки авторитетных руководств, подготовленных ведущими экспертами на основе стандартов доказательной медицины, тем не менее, не всегда согласуются друг с другом, что свидетельствует о сохраняющихся противоречиях и неразгаданных тайнах проблемы дефицита витамина D.

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных на сегодня в большинстве стран мира, заставляют задуматься об эффективности предпринимаемых мер в борьбе с этой проблемой. Так, распространенность гиповитаминоза D в Италии остаётся высокой (более 50%), а подростки являются особенно уязвимой группой риска («*Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians*» (2018)). В Российской Федерации 66% детей в возрасте до 3-х лет имеют недостаточный уровень витамина D. Среди российских детей в возрасте от 7 до 14 лет адекватно обеспечены витамином D не более 10% обследованных («*Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»*» (2018)). В Польше дефицит витамина D различной степени тяжести установлен у 90% взрослых, детей и подростков («*Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies - 2018 Update*» (2018)). Лишь 36% немецких детей демонстрируют при обследовании концентрацию 25(OH)D в крови выше 20 нг/мл («*Vitamin D supplementation after the second year of life: joint position of the Committee on Nutrition, German Society for Pediatric and Adolescent Medicine, and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology*» (2019)). Дефицит витамина D чрезвычайно распространён даже в странах, явно не испытывающих дефицита солнечной инсоляции, например, в Саудовской Аравии, где наиболее подверженными его дефициту оказались девочки-подростки, что имеет свои установленные причины («*Vitamin D status correction in Saudi Arabia: an experts' consensus under the auspices of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases*» (2016)). Распространённость дефицита витамина D в странах Африки долгое время считалась невысокой, однако систематические обзоры исследований, проведенных в этом регионе, свидетельствуют о наличии тяжелого дефицита у 18% африканцев с неравномерным распределением регионов с наибольшей частотой дефицита вследствие существующих там культурно-поведенческих традиций населения.

По данным белорусских исследований недостаточная обеспеченность витамином D, включая его дефицит, в детской популяции республики также чрезвычайно высока и в отдельных исследованиях достигает 90% в зависимости от времени года, наличия заболеваний, региона проживания, характера питания, возраста детей и иных факторов (А.С.Почкайло, В.Ф.Жерносек, Э.В.Руденко с соавт., С.В.Байко, А.В.Сукало, А.В.Солнцева с соавт., М.Г.Мысливец, Н.С.Парамонова с соавт., А.А.Козловский ст., А.А.Козловский мл. с соавт. и др.).

Хорошо известен и справедлив тезис о том, что будущее принадлежит медицине профилактической, что очень ярко можно продемонстрировать на примере обсуждаемой проблемы. Минуты, потраченные доктором на профилактическую беседу с ребёнком и его родителями, эффективно и надёжно уберегут конкретного малыша от целого спектра проблем, многие из которых, возникнув в раннем возрасте, перейдут во взрослую жизнь. А на популяционном уровне это могло бы обеспечить уже рассчитанный в исследованиях и колоссальный по масштабам медико-социальный и экономический эффект!

В последние десятилетия проблеме дефицита витамина D уделяется большое внимание во многих медицинских сферах, включая практическую педиатрию. Возросшие диагностические возможности, результаты многочисленных, проводимых в мире, исследований указывают на многовекторную роль витамина D в организме человека и разнообразные негативные последствия, связанные с недостаточной обеспеченностью им, особенно – в детском возрасте. Нарастающий объём научных данных по этой проблеме, основанных на принципах доказательной медицины, побуждает специалистов к пересмотру и актуализации действующих стандартов диагностики, лечения и медицинской профилактики заболеваний, ассоциированных с дефицитом витамина D.

В настоящее время в республике продолжается активная работа, направленная на создание национальных рекомендаций по проблеме дефицита витамина D для врачей-специалистов. Подготовленное учебно-методическое пособие является практически ориентированным обзором отечественного и международного опыта по этой актуальной проблеме в педиатрической практике. Третье издание пособия по этой актуальной проблеме дополнено рекомендациями по взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и инфекцией COVID-19, переработаны и дополнены разделы по интоксикации витамином D, диагностике дефицита витамина D, обновлены ссылки на актуальные нормативно-правовые документы, регламентирующие обеспечение лекарственными препаратами на основе витамина D. Авторами с признательностью будут приняты замечания и предложения со стороны коллег, которые просим направлять по следующему адресу: **кафедра педиатрии, государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, корпус 3, дом 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь.**

С уважением, авторский коллектив

МЕТАБОЛИЗМ И РОЛЬ ВИТАМИНА D ДЛЯ ОРГАНИЗМА РЕБЁНКА

Для лучшего понимания проблемы дефицита витамина D необходимо иметь представление о физиологической роли витамина D и путях его метаболизма в организме. Наиболее известная его роль заключается в том, что активные метаболиты витамина D обеспечивают всасывание кальция в кишечнике, увеличивая его концентрацию в крови, что стимулирует адекватную минерализацию костной ткани.

При достаточном уровне инсоляции, под влиянием УФО с определённой длиной волны (280-315 нм) в мальпигиевом и базальном слоях кожи образуется предшественник витамина D, который подвергается дальнейшим метаболическим превращениям. Благодаря естественным природным механизмам даже чрезмерное солнечное облучение кожи не приводит к избытку витамина D, поскольку этот избыток подвергается фотодеградации (изомеризации) до неактивных метаболитов – тахистерола, люмистерола, супрастеролов. Источником витамина D для организма человека могут служить также продукты питания. С растительной пищей (грибы и др.) витамин D поступает в организм в виде эргокальциферола (витамин D₂), с пищей животного происхождения (рыба, желток яйца, фортифицированные продукты питания – молоко, злаки и др.) – в виде холекальциферола (витамин D₃). Являясь жирорастворимым витамином, он всасывается преимущественно в тонком кишечнике при участии желчных кислот.

Образовавшиеся в коже (инсоляция) и поступившие из кишечника (пища, лекарственные препараты) соединения витамина D связываются со специфическим витамин D-связывающим белком, осуществляющим их транспортировку к местам дальнейшего метаболизма. Основное их количество переносится в печень, где происходит первый этап трансформации – гидроксилирование с образованием **25-гидроксивитамина D (25(OH)D, кальцидиол)**, являющегося основной транспортной формой витамина D и маркером обеспеченности им организма. Образовавшийся в печени 25(OH)D переносится кровью в почки (равно как и в другие многочисленные органы и ткани, способные к его экстраренальному гидроксилированию), где в проксимальных извитых канальцах осуществляется второй этап его трансформации, приводящий к образованию активной формы витамина D – **1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D, кальцитриол)**. Процесс образования кальцитриола катализируется ферментом 1 α -гидроксилазой, присутствующей в митохондриях клеток почечных канальцев, активность которой контролируется множеством факторов, включая концентрацию кальция, ПТГ, фактора роста фибробластов-23 (как и концентрацию самого кальцитриола – по принципу отрицательной обратной связи).

Уровень кальцидиола и кальцитриола находится под контролем фермента 24-гидроксилазы, катализирующего гидроксилирование кальцидиола и кальцитриола в метаболиты с низкой биологической активностью – вплоть до образования 24,25(OH)₂D и кальцитрионовой кислоты соответственно. Уровень кальцитриола является фактором, повышающим экспрессию 24-гидроксилазы и запускающим этот

естественный механизм обратной связи, регулирующий уровень активных метаболитов витамина D и препятствующий развитию гипервитаминоза D. Генетически-обусловленные мутации в генах, ответственных за компоненты сложной системы выработки активных метаболитов витамина D и их деградации в организме, способны повышать риск развития гипервитаминоза D, причем – даже при применении его профилактических доз.

Физиологическое действие витамина D реализуется путём его связывания со специфическими рецепторами (Vitamin-D-receptor, VDR, обнаружены в большинстве органов и тканей человека) в тонком кишечнике, костях, почках, паращитовидных железах. Важнейшие биологические эффекты кальцитриола связаны с фосфорно-кальциевым обменом и минерализацией костной ткани, включая:

- усиление синтеза специфического кальцийсвязывающего белка, обеспечивающего всасывание кальция в кишечнике;
- усиление всасывания неорганического фосфата в тонком кишечнике и его реабсорбции в проксимальных отделах канальцев почек;
- усиление минерализации кости, облегчение транспорта кальция в кость;
- усиление пролиферации остеобластов, синтеза остеокальцина, коллагена, ДНК и гликозаминогликанов;
- торможение секреции ПТГ паращитовидными железами и стимуляцию выброса щитовидной железой кальцитонина;
- связывание с рецепторами в мышцах, увеличение поступления в них кальция и стимуляцию мышечных сокращений.

В условиях дефицита $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снижается проницаемость клеточных мембран тонкого кишечника и всасывание кальция. Гипокальциемия – мощный стимулятор секреции ПТГ паращитовидными железами, функция которого заключается в поддержании одной из основных биологических констант организма – содержания кальция в крови, путём «вымывания» его из костной ткани в процессе костной резорбции. Одновременно под влиянием ПТГ снижается реабсорбция фосфора в почечных канальцах, что приводит к снижению его концентрации в крови. По мере персистирования дефицита витамина D происходит срыв компенсаторных реакций. Поступление кальция, мобилизованного из костной ткани путём резорбции, становится недостаточным – развивается гипокальциемия, нарушается синтез матрикса костной ткани, рост костей, их минерализация, развиваются явления остеопороза и остеомалации. Вследствие замедления процессов обызвествления костей, не происходит нормальной резорбции хряща, в зонах роста беспорядочно размножаются хрящевые и остеоидные клетки, что приводит к нарушению костной минерализации, развитию остеомалации и нутритивного рахита.

Кроме наиболее известного эффекта витамина D – влияния на всасывание и метаболизм кальция, современными исследованиями выявлены десятки иных его плейотропных (в том числе – экстраклеточных) биологических эффектов, включая

влияние на иммунную систему и резистентность организма к инфекционным заболеваниям, противоопухолевую защиту. Как уже упоминалось, рецепторы к витамину D выявлены в большинстве органов и тканей человеческого организма. С уровнем обеспеченности витамином D связывают риск возникновения, тяжесть течения, частоту обострений, эффективность лечения и исходы многочисленных заболеваний – таких как острые респираторные инфекции (включая COVID-19), сахарный диабет I типа, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, ювенильный идиопатический артрит, рассеянный склероз и многие другие. Системное и локальное применение лекарственных средств на основе витамина D и его активных метаболитов активно исследуется в лечении ряда распространенных заболеваний, как потенциально связанных с его дефицитом, так и не имеющих очевидной связи с витамином D (ОРИ, псориаз, ихтиоз, акне, аллергический ринит и др.).

Витамин D способен модулировать врожденный и адаптивный иммунный ответ, поскольку многие иммунные клетки экспрессируют рецептор витамина D и могут образовывать активный метаболит витамина D (превращая 25-гидроксивитамин D в 1,25-дигидроксивитамин D), что играет важную роль в противомикробном ответе макрофагов и нейтрофилов (включая выработку антимикробных белков, например, кателицидинов), регуляции созревания антигенпрезентирующих дендритных клеток, контроле T-клеточного ответа (включая снижение TH1-ответа и стимуляцию образования регуляторных T-клеток), повышении продукции противовоспалительных и супрессии провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что для полноценной работы иммунной системы могут потребоваться более высокие уровни 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению уровнями 25(OH)D, необходимыми для обеспечения фосфорно-кальциевого обмена и минерализации костной ткани.

Многочисленные исследования показывают, что дефицит витамина D сопряжен с повышенным риском заболевания гриппом и другими респираторными инфекциями, острым средним отитом, пневмонией, бронхолитом, туберкулезом легких. Сезонное снижение концентрации витамина D приходится именно на те месяцы, когда наблюдается подъем заболеваемости ОРИ и регистрируется более тяжелое течение ОРИ. Риск развития острых инфекций нижних дыхательных путей у новорождённых был выше при наличии дефицита витамина D как у самих новорождённых, так и у их матерей. В группе детей, имевших сниженный уровень витамина D в пуповинной крови, описан повышенный риск развития эпизодов ОРИ, обструктивного бронхита и бронхиальной астмы. Взрослые пациенты с дефицитом витамина D демонстрируют более высокую частоту нарушения функции внешнего дыхания, большую частоту ночных апноэ и потребность в более высоких дозах стероидов для контроля бронхиальной астмы.

Ряд исследований продемонстрировал эффективность использования витамина D для профилактики респираторных инфекций. Так, прием витамина D в зимний

период был связан с почти двукратным снижением риска заболеть гриппом у школьников. Уровень витамина D у взрослых имел линейную взаимосвязь с заболеваемостью ОРИ: его повышение на каждые 10 нг/мл снижало риск заболеть сезонной ОРИ на 18%. Результаты мета-анализа 25 рандомизированных контролируемых исследований (11 321 пациентов, включая детей и взрослых) показали, что прием витамина D связан со снижением заболеваемости ОРИ верхних дыхательных путей, причем эффект был более выражен у лиц с базовым уровнем $25(\text{OH})\text{D} < 12$ нг/мл. Два небольших исследования показали, что прием витамина D снижал риск развития острых средних отитов у детей, особенно при восстановлении уровня ≥ 30 нг/мл. Полученные в исследованиях доказательства на настоящий момент недостаточны для формулировки рекомендаций по рутинному использованию витамина D с целью профилактики респираторных инфекций, однако лицам с доказанным дефицитом витамина D несомненно следует рекомендовать его лечение.

Витамин D увеличивает экспрессию и концентрацию рецепторов оси ACE2/ангиотензин-(1-7)/MasR и является отрицательным модулятором ренин-ангиотензиновой системы, что потенциально может предотвращать массивную активацию цитокинов с развитием острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома при COVID-19. Дексаметазон, показавший эффективность в подавлении избыточных иммунных реакций при инфекции COVID-19, так же как и витамин D, является стероидом, имеет общий с ним рецептор (VDR) и связанные сигнальные пути. Ранее было известно, что те группы пациентов, у которых чаще регистрируют COVID-19 и у которых она протекает наиболее тяжело (например, пожилые пациенты, пациенты с ожирением и гипертонией), чаще других имеют дефицит витамина D (≤ 20 нг/мл). В ретроспективном анализе, включившем 190 тыс. пациентов, было показано, что заболеваемость COVID-19 среди лиц с уровнем витамина D в крови < 20 нг/мл почти на четверть выше. Эффективность витамина D в лечении инфекции COVID-19 была изучена в одном небольшом рандомизированном контролируемом исследовании. Однократную дозу 200 тыс. МЕ витамина D₃ либо плацебо получили 240 госпитализированных взрослых с COVID-19 умеренной и тяжелой степени (ЧД > 24 /мин, SaO₂ $< 93\%$ при дыхании атмосферным воздухом или наличие факторов риска осложнений). В этом исследовании однократная высокая доза витамина D₃ не сократила продолжительность госпитализации пациентов с COVID-19, которая составила 7 (4-10) дней в группе витамина D и 7 (5-13) дней в группе плацебо. Также не наблюдалось значимых различий по частоте госпитализации в отделение интенсивной терапии, нуждаемости в ИВЛ или летальности в период госпитализации. Ограничениями данного исследования являются небольшой размер выборки и включение участников с различными сопутствующими заболеваниями и приемом сопутствующих препаратов, а также большое время между появлением симптомов и рандомизацией. В другом небольшом рандомизированном контролируемом исследовании, наоборот, было показано снижение риска госпитализации в отделение

интенсивной терапии среди пациентов с COVID-19, которые получали кальцифедиол внутрь в дозе 0,532 мг в первые сутки и затем 0,266 мг на 3-й и 7-й день, а затем еженедельно. Сходные данные о положительном влиянии витамина D на течение инфекции COVID-19 были также получены в ряде наблюдательных исследований. Еще в допандемический период в двух исследованиях было показано, что введение высоких доз витамина D тяжелобольным пациентам с дефицитом витамина D, нуждающимся в интенсивной терапии, не приводило к сокращению уровня летальности и продолжительности пребывания в стационаре. Тем не менее, на настоящий момент не доступны данные об эффективности витамина D в профилактике и лечении инфекции COVID-19, которые были бы получены в широких рандомизированных контролируемых исследованиях, что может быть связано с большим числом более приоритетных для исследования препаратов, а также с отсутствием интереса фармацевтических компаний из-за дешевизны витамина D и незащищенности его патентом. В настоящее время нет четких исследовательских данных, подтверждающих либо опровергающих эффективность витамина D в профилактике или снижении тяжести COVID-19. Существует необходимость в проведении более широких сравнительных исследований, особенно среди групп риска и тяжелого течения COVID-19.

На фоне приема профилактических доз витамина D у взрослых с бронхиальной астмой показано снижение количества приступов бронхообструкции. Частота гиповитаминоза D у больных в критическом состоянии (интенсивная терапия, пневмония и сепсис, искусственная вентиляция легких) была выше, чем в общей популяции. Выживаемость пациентов отделения реанимации с недостаточностью витамина D была меньше, чем у пациентов с концентрацией витамина D в плазме крови >20 нг/мл. Дефицит витамина существенно увеличивал продолжительность пребывания пациентов хирургического отделения в стационаре. Через 1 год от начала лечения риск смерти у пациентов с дефицитом, поступивших в критическом состоянии, был в 1,6 раза выше, чем у обеспеченных витамином D пациентов. По результатам исследований у пациентов с муковисцидозом установлено не только недостаточное содержание у них 25(OH)D, достигающее 90% от числа обследованных детей и взрослых с этим заболеванием, но и выдвинута гипотеза о наличии влияния статуса обеспеченности витамином на силу дыхательной мускулатуры, структуру и функцию легких, резистентность к инфекциям и секрецию инсулина.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящий момент в мире не достигнуто единой консенсусной позиции по вопросу определения дефицита витамина D на основании уровня 25(OH)D в крови, подходы к интерпретации полученных данных о его концентрации у пациента существенно отличаются между наиболее авторитетными профессиональными сообществами и специалистами в этой сфере. Нельзя не констатировать, что при использовании в научных исследованиях и клинической практике любого из приведенных ниже подходов, дефицит витамина D неизменно остается актуальной и чрезвычайно распространенной проблемой.

Комитет по питанию ESPGHAN (2013) для научных и клинических целей рекомендует определять в качестве достаточной концентрацию 25(OH)D более 20 нг/мл (50 нмоль/л), а в качестве тяжёлого дефицита – концентрацию 25(OH)D менее 12 нг/мл (25 нмоль/л).

В соответствии с «*Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency*» (2013) концентрация 25(OH)D в сыворотке:

- ниже 20 нг/мл – определяется как дефицит витамина D;
- 20-30 нг/мл – субоптимальный статус обеспеченности;
- 30-50 нг/мл – адекватный статус обеспеченности;
- 50-100 нг/мл – высокий уровень поступления;
- выше 100 нг/мл – угрожающий для общих показателей здоровья уровень;
- выше 200 нг/мл – токсическая концентрация.

В соответствии с «*Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians*» (2018) на основании уровня 25(OH)D статус обеспеченности витамином D определяется как:

- достаточная обеспеченность – при концентрации ≥ 30 нг/мл;
- недостаточность витамина D – 20-29 нг/мл;
- дефицит – менее 20 нг/мл;
- тяжёлый дефицит – менее 10 нг/мл.

Термин «гиповитаминоз D» применим при концентрации 25(OH)D в сыворотке менее 30 нг/мл.

В соответствии с «*Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies - 2018 Update*» (2018) концентрация 25(OH)D в сыворотке крови определяется как:

- менее 10 нг/мл – тяжёлый дефицит;
- 10-20 нг/мл – дефицит;

- 20-30 нг/мл – субоптимальная концентрация;
- 30-50 нг/мл – оптимальная концентрация;
- 50-100 нг/мл – высокая концентрация;
- выше 100 нг/мл – токсическая концентрация витамина D.

По мнению экспертов руководства, термин «гиповитаминоз D» не следует использовать лишь на основании значений концентрации 25(OH)D в пределах диапазона, отражающего дефицит. Отмечено, что клинические симптомы могут возникать как при более высоких (дефицит, 10-20 нг/мл), так и при более низких (тяжёлый дефицит, 0-10 нг/мл) концентрациях этого диапазона, что может быть связано с индивидуальной чувствительностью к дефициту витамина D, продолжительностью персистирования этого дефицита, состоянием минерального обмена, включая поступление кальция. Термины «симптомный» дефицит витамина D («гиповитаминоз D») и «бессимптомный» дефицит витамина D должны использоваться в зависимости от наличия/отсутствия клинических, биохимических и/или рентгенологических проявлений заболевания.

Следовательно, клинически явный или «симптомный» дефицит витамина D («гиповитаминоз D») – состояние, когда клинические симптомы сочетаются с низкой концентрацией 25(OH)D.

«Симптомный» гипервитаминоз D («интоксикация витамином D») устанавливается при повышенной концентрации 25(OH)D (обычно >150 нг/мл), которая сочетается с нормальной или слегка повышенной концентрацией 1,25(OH)₂D, гиперкальциемией, гиперкальциурией, супрессией ПТГ.

В большинстве руководств уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл признается свидетельством наличия дефицита витамина D, а за его недостаточность принимаются значения в сыворотке крови в диапазоне от 20 до 30 нг/мл. Это определение основано на высокой распространённости остеопороза и рахита у пациентов с уровнем менее 20 нг/мл, установленным в ряде исследований. Многими экспертами признается, что в настоящее время физиологически обоснованными представляются значения 25(OH)D выше 30 нг/мл, что подтверждается гарантированным подавлением избыточной секреции ПТГ у большинства индивидуумов. Верхняя граница диапазона определена на основании того, что даже чрезмерная инсоляция не приводит к повышению 25(OH)D в крови выше 100 нг/мл. Экспертами рекомендовано при коррекции дефицита витамина D придерживаться более узкого диапазона целевых значений (30-60 нг/мл), в связи с отсутствием доказательной базы по дополнительному положительному влиянию при концентрации 25(OH)D более 60 нг/мл, а также редкому превышению этих значений естественным путем у человека, даже в популяциях с высоким пребыванием на солнце (*«Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых»(2016)*).

В соответствии с *МКБ 10-го пересмотра* в классе «IV Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» блоке «E50-E64 Другие виды недостаточности питания» выделяют рубрику «E55 Недостаточность витамина D», включающую в себя «E55.0 Рахит активный (остеомалация: детская, юношеская)» и «E55.9 Недостаточность витамина D неуточнённая (авитаминоз D)», а также рубрику «E67 Другие виды избыточности питания», включающую в себя «E67.3 Гипервитаминоз D». Важно отметить, что по современным представлениям дефицит витамина D не эквивалентен диагнозу нутритивного рахита. Второй, не менее значимой чем дефицит витамина D, причиной развития рахита (даже в условиях достаточной обеспеченности ребёнка витамином D) является дефицит кальция.

В *МКБ 11-го пересмотра*, утверждённой 72-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019г. и вступающей в силу в странах-участниках с 01.01.2022г., количество позиций, касающихся витамина D, стало больше. Так, в классе «05 Заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ/Метаболические нарушения/Расстройства всасывания или транспорта метаболитов» выделен раздел «5C43 Нарушения всасывания или переноса витамина или небелкового кофактора», включающий подраздел «5C63.2 Нарушения обмена или транспорта витамина D», в котором приведены следующие позиции:

- «5C63.20 Гипокальциемический витамин D-зависимый рахит»;
- «5C63.21 Гипокальциемический витамин D-резистентный рахит»;
- «5C63.22 Гипофосфатемический рахит»;
- «5C63.2Y Другие уточнённые нарушения метаболизма или транспорта витамина D»;
- «5C63.2Z Нарушения метаболизма или транспорта витамина D, неуточнённые».

Кроме того, в этом же классе «05 Заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ/Расстройства питания/Недостаточное питание» выделен раздел «5B57 Дефицит витамина D», в котором приведены следующие позиции:

- «5B57.0 Витамин D дефицитный рахит»;
- «5B57.1 Витамин D дефицитная остеомалация»;
- «5B57.Y Другой уточнённый дефицит витамина D»;
- «5B57.Z Дефицит витамина D, неуточнённый».

В этом же классе «05 Заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ/Расстройства питания/Избыточный вес, ожирение или специфические избытки питательных веществ/Определенные избытки питательных веществ» выделен раздел «5B90 Витаминные избытки», включающий позицию «5B90.2 Гипервитаминоз D».

Выделение в *МКБ 10-го и 11-го пересмотров* отдельных позиций, соответствующих дефициту/избытку витамина D, позволяет медицинским работникам официально использовать данные термины для верификации диагноза и статистического учёта соответствующих заболеваний.

ФАКТОРЫ И ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Витамин D, поступающий в организм ребёнка с пищей или синтезирующийся в коже под влиянием УФО, подвергается в дальнейшем цепочке метаболических превращений с образованием активных метаболитов витамина D. Становится очевидным, что, с учётом двух основных путей поступления витамина D в организм, его дефицит может возникнуть либо в условиях недостаточного синтеза в коже, либо при низком поступлении с пищей, либо при нарушении процессов всасывания и метаболизма витамина D в организме.

Выделение достаточно обширного спектра соответствующих групп/факторов риска позволяет организовать своевременный скрининг, раннюю медицинскую профилактику и лечение его дефицита среди наиболее уязвимых категорий в детской популяции, мониторинг и поддержание оптимального статуса обеспеченности витамином D.

Определённые патологические состояния, например, избыточная масса тела/ожирение, способны предрасполагать к формированию дефицита витамина D и являются классическим фактором риска его развития. Предполагается, что, вследствие тропности витамина D к жировой ткани, он способен депонироваться и секвестрироваться в ней, не обладая способностью к быстрому последующему высвобождению и включению в метаболизм у пациентов с ожирением. Кроме того, дополнительным фактором риска дефицита витамина D у этих пациентов может служить низкая подвижность и более редкое пребывание вне помещений. Подобный пример имеет непосредственное значение для клинической практики, поскольку данные пациенты чаще демонстрируют недостаточную обеспеченность витамином D, требуют больших доз витамина D для медицинской профилактики и лечения его дефицита.

Не менее ярким примером фактора риска развития дефицита витамина D является приём ребёнком ряда лекарственных препаратов, например, антиконвульсантов. Их антагонистическое влияние на метаболизм витамина D в организме столь велико, что они даже рекомендованы в качестве лекарственных средств для лечения гипервитаминоза D. Согласно положениям ряда профильных руководств, пациенты, длительно получающие антиконвульсанты, нуждаются в гораздо больших дозах витамина D для медицинской профилактики и лечения его дефицита в сравнении со здоровыми сверстниками и иными группами риска.

Необходимо отметить, что при ряде заболеваний манифестация дефицита витамина D способна усугублять течение этих заболеваний, снижать эффективность лечения, увеличивать тяжесть и частоту обострений. Кроме того, при определённых заболеваниях может нарушаться естественный путь метаболизма витамина D в организме, его взаимодействие с рецепторами. Это подвергает пациента повышенному риску развития его дефицита либо развития интоксикации при приёме лекарственных

препаратов на основе витамина D. Примерами могут служить витамин D-зависимый рахит I типа (сопровождающийся генетически-обусловленным дефицитом или снижением активности 1 α -гидроксилазы почек, необходимой для активации витамина D) и II типа (сопровождающийся нарушением чувствительности рецепторов к витамину D), а также ряд заболеваний, сопровождающихся интенсивным экстраренальным гидроксилированием витамина D.

В соответствии с современными рекомендациями рутинное и тотальное лабораторное определение уровня 25(OH)D в детской популяции не рекомендовано (!) в силу несопоставимости пользы от этого исследования, его инвазивности для ребенка и высокой стоимости. Обязательный скрининг для выявления детей с дефицитом витамина D показан пациентам, имеющим факторы риска его развития. Сводный (уточнённый и дополненный из различных научных источников) перечень состояний, при которых рекомендовано исследование статуса обеспеченности витамином D, представлен в таблице 1.

Таблица 1

Состояния и заболевания, при которых рекомендовано исследование статуса обеспеченности витамином D

Фактор/группа риска	Характеристика
<p>Беременность</p>	<ul style="list-style-type: none"> • при беременности рекомендован профилактический приём витамина D под регулярным лабораторным контролем статуса обеспеченности (при наличии возможности); • фактор риска для ребёнка – рождение от матери с множественными факторами риска дефицита витамина D (особенно – при отсутствии мер профилактики дефицита витамина D в период беременности); • фактор риска для женщины – беременность в подростковом возрасте
<p>Недостаточная инсоляция/нарушение синтеза витамина D в коже/отсутствие профилактики дефицита витамина D</p>	<ul style="list-style-type: none"> • дети с фотосенсибилизацией кожи либо имеющие противопоказания к инсоляции (пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, онкопатологией, рядом наследственно-обусловленных заболеваний, приёмом фотосенсибилизирующих лекарственных средств и др.); • спортсмены (виды спорта, подразумевающие длительные занятия внутри помещений); • дети-воспитанники учреждений; • постоянное использование солнцезащитных средств; • неевропейская этническая принадлежность с тёмной пигментацией кожи (типы кожи V и VI по Фитцпатрику); • здоровые младенцы на исключительно грудном вскармливании в отсутствие профилактики дефицита витамина D; • ношение одежды и использование солнцезащитных средств, препятствующих эффекту от инсоляции; • работа в ночную смену

Фактор/группа риска	Характеристика
Недоношенность	<ul style="list-style-type: none"> • при рождении в сроке до 32 недель гестации – профилактический приём витамина D назначается под рутинным лабораторным контролем статуса обеспеченности им; • при рождении в сроке позже 32 недель гестации – профилактический приём витамина D назначается под контролем 25(ОН)D только в группах риска (вне группы риска – рутинный скрининг 25(ОН)D не показан): <ul style="list-style-type: none"> • приём кетоконазола более 2 недель, • парентеральное питание более 2 недель, • наличие холестаза, • лечение антиконвульсантами, • масса тела при рождении менее 1500 г
Синдром мальдигестии (мальабсорбции)	<ul style="list-style-type: none"> • целиакия; • воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона); • муковисцидоз; • дисахаридазная недостаточность (непереносимость лактозы и др.); • хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте, включая бариатрические вмешательства
Длительное следование рестриктивным диетам (особенно – при отсутствии компенсирующих мер)	<ul style="list-style-type: none"> • пищевая аллергия (белок коровьего молока); • лактазная недостаточность; • расстройства пищевого поведения (нервная анорексия и др.); • полное парентеральное питание; • вегетарианство/веганство и др.
Эндокринные и метаболические заболевания, включая заболевания, сопровождающиеся нарушением фосфорно-кальциевого обмена	<ul style="list-style-type: none"> • гипер/гипопаратиреоз; • псевдогипопаратиреоз; • гипер/гипотиреоз; • сахарный диабет I и II типов; • дефицит гормона роста; • аутоиммунные полигландулярные синдромы; • задержка физического развития; • ожирение (в группе риска, вероятно – за счет секвестрации витамина D в жировой ткани); • кахексия; • метаболический синдром; • аменорея
Приём определённых лекарственных средств	<ul style="list-style-type: none"> • антиконвульсанты; • системные противогрибковые средства (кетоконазол); • антиретровирусные средства; • системные ГКС; • рифампицин; • холестирамин
Заболевания/нарушения функции печени	<ul style="list-style-type: none"> • состояние после трансплантации печени; • печеночная недостаточность; • цирроз печени; • гепатит; • холестаз; • неалкогольная жировая болезнь печени

Фактор/группа риска	Характеристика
Заболевания/нарушения функции почек	<ul style="list-style-type: none"> • хроническая болезнь почек; • состояние после трансплантации почки; • тубулопатии; • нефротический синдром
Нутритивный рахит, остеомалация, остеопороз	<ul style="list-style-type: none"> • гипокальциемия (включая гипокальциемические судороги); • повышенная (пониженная) активность общей и костной щелочной фосфатазы в крови; • клинические, рентгеновские, остеоденситометрические проявления рахита, остеомалации, остеопороза
Заболевания нервной системы, психической сферы	<ul style="list-style-type: none"> • детский церебральный паралич; • длительная иммобилизация; • расстройства аутистического спектра; • нервная анорексия; • рассеянный склероз; • эпилепсия; • судорожный синдром неясной этиологии; • миопатия и другие нервно-мышечные заболевания
Онкологические и гематологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • лейкоз; • злокачественные опухолевые заболевания лимфатической системы, других органов и систем; • состояние после лечения онкологических заболеваний
Аллергические/кожные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • бронхиальная астма; • атопический дерматит; • псориаз
Заболевания органов кровообращения	<ul style="list-style-type: none"> • артериальная гипертензия
Инфекционные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • повторные частые инфекции дыхательной системы; • повторные или хронические воспалительные заболевания других органов и систем
Аутоиммунные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • системные заболевания соединительной ткани; • ювенильный идиопатический артрит; • аутоиммунные заболевания кожи
Гранулематозные заболевания и заболевания, сопровождающиеся гиперчувствительностью к витамину D, нарушением его метаболизма	<ul style="list-style-type: none"> • туберкулез; • саркоидоз; • гистоплазмоз; • кокцидиомикоз; • бериллиоз; • состояния, обусловленные мутацией генов CYP24A1 и SLC34A1; • случаи гиперчувствительности к витамину D у самого пациента или родственников; • идиопатическая инфантильная гиперкальциемия; • синдром Вильямса-Бойрена; • некоторые виды лимфом

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Классическим примером ярких симптомов патологии, ассоциированной с дефицитом витамина D, которая хорошо известна практическим специалистам, является нутритивный рахит. В рамках этого заболевания, наряду с патогномоничными изменениями в результатах лабораторных и инструментальных исследований, манифестирует широкий спектр достаточно характерных и легко выявляемых при медицинском осмотре симптомов (см. фото).

Проявления нутритивного рахита у ребёнка В. (2 года)

(собственное наблюдение авторов, получено добровольное письменное предварительное информированное согласие на выполнение и публикацию фото в научно-образовательных целях от законных представителей ребенка в соответствии с действующим законодательством)



Фото 1. Поражение зубов при нутритивном рахите (через 2 месяца от начала лечения)



Фото 3. Деформации грудной клетки, черепа, нижних конечностей при нутритивном рахите (через 2 месяца от начала лечения)



Фото 2. Деформации грудной клетки, черепа, нижних конечностей, дистальных отделов предплечий (через 2 месяца от начала лечения)



Фото 4. Изменения трубчатых костей на рентгенограмме при нутритивном рахите (через 1 месяц от начала лечения)

В анализе крови, выполненном синхронно с рентгенографией костей:

активность ОЩФ – 2050 Е/л (на момент верификации диагноза – 3579 Е/л), уровень 25(ОН)D – 20,7 нг/мл (на момент верификации диагноза – **4,12 нг/мл**), ПТГ – 341 пг/мл, общий кальций – 2,0 ммоль/л)



Фото 5. Изменения трубчатых костей на рентгенограмме при нутритивном рахите

Другими симптомами и патологическими состояниями, потенциально ассоциированными с дефицитом витамина D, являются: длительные боли в костях, мышечная слабость и спазмы мышц, стридор и карпопедальный спазм, судороги (вследствие гипокальциемии, наиболее часто – у детей первого полугодия жизни), развитие инфантильной гипокальциемической кардиомиопатии.

Широкий спектр костно-метаболических нарушений перинатального периода, включая метаболическую болезнь костей недоношенных детей, нарушения, сопровождающиеся неонатальной гипокальциемией/гиперкальциемией, гипомagneзиемией, также во многих случаях ассоциирован с дефицитом и нарушением метаболизма витамина D и кальция и сопровождается достаточно яркими клиническими проявлениями.

В соответствии с «*Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*» (2016) дети с рентгенологически подтверждёнными признаками нутритивного рахита имеют повышенный риск переломов костей, в то время как дети с простым дефицитом витамина D не имеют данного риска. В ряде других руководств и исследований отмечается, что дефицит витамина D все же повышает риск переломов и у детей старшего возраста.

В подавляющем большинстве случаев недостаточная обеспеченность витамином D не сопровождается определяемыми при медицинском осмотре симптомами либо жалобами пациента, оказывая, тем не менее, негативное влияние на его общее и костное здоровье. Это подчеркивает коварство этой патологии, важность умения врача-специалиста выделять группы риска, проводить раннюю диагностику, обеспечивать эффективную медицинскую профилактику и лечение этой патологии.

ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Диагностика дефицита витамина D включает: оценку анамнеза (в том числе – имеющихся факторов риска), выявление возможных клинических симптомов (например, патогномоничных проявлений нутритивного рахита), проведение лабораторных и инструментальных исследований, верификацию диагноза.

Обеспеченность организма витамином D в соответствии с международными стандартами оценивается по концентрации в сыворотке крови **общего 25-гидроксивитамина D (25(OH)D)** – метаболита витамина D, циркулирующего в крови после гидроксилирования в печени (период полужизни – 2-3 недели). Общий 25(OH)D включает в себя суммарное содержание в крови 25(OH)D₂ и 25(OH)D₃ и отражает как поступление витамина в организм путем синтеза в коже, так и энтеральным путем. Сывороточная концентрация 25(OH)D выражается в нанограммах на миллилитр (нг/мл) или в наномолях на литр (нмоль/л). В клинической практике применяется следующий коэффициент пересчёта данных единиц измерения: 1 нг/мл=2,5 нмоль/л.

Существуют противоречия в признании именно 25(ОН)D точным критерием обеспеченности витамином D организма, связанные с затруднениями в его интерпретации и информативности в особых группах пациентов (беременные, вегетарианцы, пациенты, использующие для приема эргокальциферол (не холекальциферол), пациенты на гемодиализе, при диагностике идиопатической инфантильной гиперкальциемии и др.), как и сложности, связанные с отсутствием унификации и стандартизации методов его определения между различными лабораториями. При ряде заболеваний (врожденные и приобретенные нарушения метаболизма витамина D и фосфатов, хроническая болезнь почек, онкогенная остеомалация, тубулопатии, хронические гранулематозные заболевания, некоторые лимфомы) может быть целесообразным определение 1,25(ОН)₂D.

В общей популяции медицинские показания для проведения лабораторной оценки статуса обеспеченности витамином D не установлены, рутинное исследование сывороточной концентрации 25(ОН)D у здоровых людей (за исключением нескольких категорий – недоношенные дети, беременные женщины) не рекомендовано (!). Напротив, в группах риска по развитию дефицита витамина D (см. таб. 1) рекомендована оценка статуса обеспеченности витамином D – на основе лабораторного исследования 25(ОН)D.

Подходы к интерпретации результатов исследования 25(ОН)D различных медицинских международных и национальных сообществ различаются и представлены в таблице 2.

Таблица 2

Критерии оценки статуса обеспеченности витамином D на основании концентрации 25(ОН)D по данным международных/национальных организаций

Общество/организация, год публикации руководства	Тяжёлый дефицит, нг/мл	Дефицит, нг/мл	Недостаточность, нг/мл	Достаточность/адекватный уровень, нг/мл
Канадское педиатрическое общество, 2007	-	<10	10-29	≥30
Педиатрическое эндокринологическое общество Лоусона Уилкинса (США), 2008	<5	5-14	15-19	≥20
Институт медицины (США), 2011	-	<12	12-20	≥20
Эндокринологическое общество, 2011	-	<20	21-29	≥30
Британская педиатрическая и подростковая группа по костной патологии, 2012	-	<10	10-19	≥20
Французское общество педиатрии, 2012	-	<20	-	≥20
Испанская ассоциация педиатрии, 2012	-	<20	-	≥20
Федеральная комиссия по питанию (Швейцария), 2012	<10	<20	-	≥20
Скандинавские рекомендации по питанию, 2012	-	<12	12-20	≥20
Немецкое общество питания, 2012	-	-	-	≥20

Общество/организация, год публикации руководства	Тяжёлый дефицит, нг/мл	Дефицит, нг/мл	Недостаточность, нг/мл	Достаточность/ адекватный уровень, нг/мл
Совет по здравоохранению Нидерландов, 2012	-	-	-	≥12
Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, 2013	<10	<20	-	≥20
Центральная Европа, 2013	-	<20	20-29	≥30
Общество здоровья подростков и медицины (США), 2013	-	<20	20-29	≥30
Австралия/Новая Зеландия, 2013	<5	5-11	12-19	≥20
Американская академия педиатрии, 2014	-	<20	-	≥20
Японское общество исследований костей и минералов, Японское эндокринологическое общество ¹ , 2015	-	<20	-	-
Научно-консультативный комитет по питанию (Великобритания), 2016	-	-	-	≥10
Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов, 2016	-	-	-	≥20
Объединенные Арабские Эмираты, 2016	-	<20	20-29	≥30
Глобальный консенсус по нутритивному рахиту, 2016	-	<12	12-19	≥20
Японское общество исследований костей и минералов, Японское эндокринологическое общество ² , 2017	-	<20	20-29	≥30
Европейская академия педиатрии, 2017	Определение статуса обеспеченности витамином D неясно из-за отсутствия консенсуса			
Итальянское педиатрическое общество, 2018	<10	<20	20-29	≥30
Польское общество детской эндокринологии и диабета, 2018	0-10	>10-20	>20-30	≥30-50
Союз педиатров России, 2018	-	<20	21-30	≥30

Примечание:

¹ диагностические критерии рахита;

² критерии оценки дефицита/недостаточности витамина D (авторы сообщили, что для детей могут потребоваться другие критерии).

В руководстве «*Vitamin D supplementation after the second year of life: joint position of the Committee on Nutrition, German Society for Pediatric and Adolescent Medicine, and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology*» (2019) определены:

- целевой уровень обеспеченности витамином D, соответствующий концентрации 25(OH)D в крови 20-100 нг/мл;
- уровень выше 100 нг/мл признан токсическим;
- дефициту соответствует концентрация менее 12 нг/мл;
- диапазон 12-20 нг/мл соответствует субоптимальной обеспеченности.

Похожие критерии приводятся и в «*Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*» (2016):

- достаточная обеспеченность – при концентрации более 20 нг/мл;
- недостаточность – 20-12 нг/мл;
- дефицит витамина D – менее 12 нг/мл.

Однако данное руководство рассматривает достаточность обеспеченности витамином D исключительно в контексте профилактики нутритивного рахита. Авторы подчеркивают, что не рассматривают и не подтверждают достаточность указанного в руководстве диапазона оптимальной обеспеченности витамином D для успешной реализации всех его плейотропных эффектов в организме.

Одним из наиболее распространённых подходов к интерпретации результатов исследования 25(OH)D в сыворотке является следующий, изложенный в руководстве «*Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency*» (2013), в разработке которого принимали участие и белорусские специалисты (см. таб. 3). Предполагается, что целевой уровень витамина D в указанных границах безопасен, позволяет обеспечивать не только профилактику нутритивного рахита, но и реализацию всех (а не только скелетных) плейотропных эффектов витамина D.

Таблица 3

Диагностические критерии оценки статуса обеспеченности витамином D на основании концентрации 25(OH)D в сыворотке крови

(Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency, 2013)

Концентрация 25(OH)D, нг/мл	Клиническая интерпретация	Рекомендации
<20	дефицит витамина D	требует медикаментозного лечения
20-30	субоптимальный статус обеспеченности	требует умеренного повышения суточной дозы витамина D
30-50	адекватный статус обеспеченности	требует поддержания применяемой схемы и дозы витамина D
50-100	высокий уровень поступления витамина D	требует поддержания принимаемой дозы витамина D (при более низких концентрациях) или умеренного снижения дозы (при более высоких концентрациях)
>100	угрожающий для общих показателей здоровья уровень	требует снижения/прекращения приёма витамина D до момента достижения целевых концентраций 25(OH)D
>200	токсичная концентрация	требует прекращения приёма витамина D до момента достижения целевых концентраций 25(OH)D; могут потребоваться специальные медицинские вмешательства для коррекции токсических эффектов

В руководстве «*Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies - 2018 Update*» (2018) выделяют сходную шкалу интерпретации результатов исследования концентрации 25(OH)D:

- менее 10 нг/мл – тяжёлый дефицит витамина D;
- 10-20 нг/мл – дефицит;
- 20-30 нг/мл – субоптимальная концентрация;
- 30-50 нг/мл – оптимальная концентрация;
- 50-100 нг/мл – высокая концентрация;
- выше 100 нг/мл – токсическая концентрация.

Обращает на себя внимание сравнительно более низкая концентрация 25(OH)D, определяемая данным руководством в качестве токсического уровня.

Методы определения концентрации витамина D в сыворотке крови должны быть доступны практикующим специалистам и использоваться для своевременного выявления его дефицита среди детей из групп риска, а также для назначения и контроля эффективности лечебных доз витамина D (включая лечение нутритивного рахита). В настоящее время исследование 25(OH)D осуществляется в лабораториях многих государственных организаций здравоохранения республики, включая районный уровень оказания медицинской помощи, а также в коммерческих медицинских центрах. Продолжается работа по широкому внедрению этого метода диагностики в рутинную клиническую практику.

Важную диагностическую ценность представляет также проведение пациенту ряда иных лабораторных и инструментальных исследований в контексте проблемы дефицита/избытка витамина D, включая: исследование активности ОЩФ, уровня кальциемии, кальциурии, фосфатемии, фосфатурии, ПТГ, выполнение ЭКГ, рентгеновской денситометрии, стандартной рентгенографии костей.

Исследование активности ОЩФ. ОЩФ является цинксодержащим ферментом-металлопротеином. Известна многогранностью функций, обширным присутствием в различных тканях организма, наличием возрастных и половых особенностей активности. Суммарная активность складывается из активности её изоферментов (печёночного, костного, кишечного и др.). Причём (в отличие от ряда других ферментов), эти различные её изоферменты сосредоточены в отдельных, вполне определённых, органах. У детей (в связи с интенсивным ростом организма в целом и костной ткани в частности) в суммарной активности ОЩФ (следовательно – и в крови) преобладает (до 90%) активность костного изофермента. В детском возрасте определяются физиологические «всплески» активности ОЩФ (костного изофермента), совпадающие с периодами наиболее бурного роста и накопления пиковой костной массы в скелете. Нутритивный рахит, остеомалация, дефицит витамина D являются

одной из патологических причин повышения её активности – характерно увеличение в 1,5-2 раза и более (границы нормы зависят от метода её определения, предоставляются медицинскому специалисту лабораторией).

Не следует забывать и об иных возможных причинах повышения активности ОЩФ, включая:

- доброкачественную транзиторную гиперфосфатаземию (наиболее частый диагноз при изолированном её отклонении, встречается при интеркуррентных заболеваниях, чаще – вирусной этиологии, разрешается спонтанно),
- доброкачественную семейную гиперфосфатаземию (встречается редко, одна из её форм ассоциирована с задержкой умственного развития),
- гиперфосфатаземию – при перфорации и некрозе кишечника, эндокринопатиях (акромегалия, гипертиреоз), бактериальной инфекции, злокачественной патологии, в послеоперационном периоде.

Исследование ионизированного кальция крови более информативно, так как, в случае изменения концентрации белков и показателя рН крови, изменяется и уровень общего кальция (независимо от уровня ионизированного). Поэтому при определении концентрации общего кальция следует учитывать уровень альбумина и рН (при их отклонении от нормы – корректировать результат кальциемии с помощью специальных формул).

Оценка кальциурии. Дефицит витамина D ведёт к подавлению экскреции кальция с мочой, а насыщение организма витамином D приводит к увеличению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте. Избыток витамина D сопровождается гиперкальциурией. Таким образом, косвенным признаком, позволяющим оценить адекватность содержания витамина D в организме, как и выявить его избыток, является оценка кальциурии. Она может осуществляться несколькими методами:

- **проба мочи по Сулковичу** – визуально определяется степень помутнения при смешении мочи пациента с реактивом Сулковича. Это недостаточно точный, полуколичественный и субъективный метод оценки кальциурии. Не пригоден для оценки в динамике, поскольку результат пробы не выражается в точных цифрах. Дешевизна, простота выполнения и доступность пробы не компенсируют её недостатков. Не используется больше в клинической практике, уступив место более точным методам;

- **количественное определение кальция (фосфора, магния) в разовой (первая или вторая утренняя порция) или суточной моче** – точный метод, результат которого выражается в цифрах. Возможно сравнение результатов исследования в динамике. Однако сбор суточной мочи для исследования крайне затруднителен у грудного ребёнка. Результат исследования зависит от состояния почек, количества поступающего с пищей кальция. Разработаны и утверждены в виде

инструкции по применению белорусские референсные детские нормы для оценки экскреции минералов с мочой;

- **расчёт кальций-креатининового коэффициента – отношения кальция к креатинину в анализируемой (как правило, в первой или второй утренней, либо – в суточной) порции мочи.** Включение в расчёт креатинина позволяет стандартизировать исследование мочи, снизить влияние на результат функционального состояния почек и диеты накануне исследования. Концентрация креатинина в моче детей грудного возраста колеблется в широком диапазоне. Она ниже значений для взрослого, что связано с меньшим относительным содержанием мышечной ткани в организме ребёнка, функциональной незрелостью нефронов почки. Нормативы значений кальций-креатининового коэффициента существенно различаются в зависимости от возраста.

Определение концентрации ПТГ. При дефиците витамина D возможно вторичное повышение его уровня. При снижении концентрации кальция в крови (гипокальциемии) выделение ПТГ паращитовидными железами усиливается, а при повышении (гиперкальциемии) – наоборот, снижается. Данные механизмы направлены на поддержание стабильного гомеостатического уровня кальция в крови. Повышение ПТГ способствует активации остеокластов, резорбции костной ткани и высвобождению кальция из костей, усиливает всасывание кальция из кишечника, задерживает выделение кальция почками и ингибирует обратную реабсорбцию фосфора.

Рентгенография костей является одним из основных методов диагностики нутритивного рахита, в том числе – ассоциированного с дефицитом витамина D, полезна при проведении дифференциальной диагностики (в первую очередь – с тубулопатиями, метаболическими заболеваниями с вовлечением костной ткани). Неинформативна для ранней диагностики в начальных стадиях рахита – характерные костные изменения появляются позже. Данные рентгенологического исследования помогают в оценке тяжести течения рахита, определении периода заболевания, оценке динамики изменений на фоне лечения. Чаще для оценки используют рентгенограммы трубчатых костей предплечий и голеней. При рахите на рентгенограммах выявляются патогномоничные признаки нарушения минерализации костной ткани (см. фото). Принятая в международной практике Шкала тяжести рахита (Rickets Severity Scale) предложена и используется для оценки тяжести рахита. Основана на оценке наличия и степени рентгенологических изменений, определяемых в метафизарных зонах роста костей, образующих лучезапястные и коленные суставы. Представляет собой 10-балльную шкалу (четыре балла для области запястий и шесть баллов для коленей), в которой более высокие баллы указывают на более тяжелый рахит. Оценка в 10 баллов соответствует тяжелому рахиту, тогда как оценка в 0 баллов указывает на отсутствие изменений в метафизарных зонах роста.

Остеоденситометрия – специальный метод исследования, позволяющий с высокой точностью оценить костную массу и минеральную плотность костной ткани в различных отделах осевого и периферического скелета. Может проводиться ультразвуковым, рентгеновским или компьютерно-томографическим методами. Метод двойной рентгеновской абсорбциометрии (DXA, Dual-energy X-ray Absorptiometry) признан ВОЗ «золотым стандартом» денситометрии у взрослых и детей. Чувствительность метода позволяет диагностировать снижение минеральной плотности костной ткани, начиная с 1-5% (стандартная рентгенография отражает её снижение, начиная с потери в 30% и более). DXA сопряжена с минимальной лучевой нагрузкой, безопасна, не инвазивна, безболезненна, быстровыполнима. Метод применим в комплексной диагностике рахита, при обследовании по поводу тяжёлого дефицита витамина D.

ЭКГ позволяет идентифицировать признаки гипокальциемии в виде удлинения интервала Q-T за счёт удлинения сегмента ST и уширения желудочкового комплекса QRS, степень выраженности которого обратно пропорциональна уровню кальция в крови. Гипокальциемия повышает возбудимость миокарда, что может приводить к нарушениям ритма. При гиперкальциемии на ЭКГ появляется уменьшение амплитуды, сглаженность, двухфазность или инверсия зубца T, укорочение электрической систолы сердца.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Лечение дефицита витамина D должно быть комплексным, своевременным, достаточным по длительности, индивидуально подобранным. Организуется в амбулаторных условиях. В стационарных условиях может быть организовано лечение среднетяжёлого/тяжёлого нутритивного рахита, ассоциированного с дефицитом витамина D, а также лечение дефицита витамина D у пациентов с тяжёлой первичной патологией, диагностика и лечение которой требуют госпитализации, лечение пациента в стационаре по социальным показаниям при невозможности его организации в амбулаторных условиях.

Режим и питание в лечении дефицита витамина D. Лечение дефицита витамина D начинается с ликвидации или ослабления негативного влияния выявленных у ребёнка и модифицируемых факторов риска (см. таб. 1), организации режимных моментов и здорового питания. Режим дня ребёнка организуется с учётом последовательных чередований сна, бодрствования и приёмов пищи в соответствии с возрастом. Во время сна и бодрствования ребёнка с нутритивным рахитом необходимо менять положение тела в кровати с целью профилактики формирования позиционных деформаций патологически изменённых костей черепа. Современные рекомендации в отношении инсоляции у детей в контексте проблемы дефицита витамина D изложены в разделе, посвящённом его профилактике.

Лучшим питанием для детей грудного возраста, безусловно, является женское молоко. В грудном молоке биодоступность и соотношение между кальцием и фосфором оптимальны (2:1), усвоение кальция достигает 75%, фосфора – 50% (при искусственном вскармливании – 30% и 20-30% соответственно). Питание лактирующей матери должно соответствовать современным стандартам здорового питания женщины. Недопустимы надуманные и необоснованные ограничения в питании беременной женщины и лактирующей матери.

Важно соблюдение беременной и лактирующей женщиной действующих рекомендаций по профилактике дефицита витамина D. При этом речь идёт исключительно о профилактике (либо лечении – при его выявлении) дефицита у самой женщины. Вскармливаемый такой женщиной ребёнок подлежит проведению профилактических мероприятий, независимо от профилактических/лечебных мер в отношении матери – в соответствии с рекомендациями для грудного ребёнка. Не следует обеспечивать профилактику либо лечение дефицита витамина D у ребёнка путём дотации высоких доз витамина D лактирующей матери. Так, в руководстве *«Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets» (2016)* сказано, что лактирующей женщине следует удовлетворять лишь свою собственную (а не ребёнка!) потребность в витамине D (600 МЕ/сут). Она не должна потреблять высоких доз витамина D с целью обеспечения потребности в витамине D вскармливаемого ею ребёнка.

При искусственном/смешанном вскармливании ребёнка подбирают адаптированные молочные смеси с обогащением по витамину D. В составе базовых молочных смесей углеводный компонент обычно представлен лактозой, усиливающей всасывание кальция и холекальциферола. Важно своевременное и полномасштабное введение в рацион ребёнка продуктов прикорма в соответствии с действующими современными рекомендациями.

Питание ребенка дошкольного и школьного возраста организуется в соответствии с возрастными принципами здорового питания, включая потребление продуктов, богатых кальцием и витамином D, фортифицированных продуктов питания. Именно молочные продукты в европейских странах являются главным пищевым источником кальция, обеспечивая до 36-70% его дневного поступления в организм. Фортификация продуктов питания, например, обогащение молока витамином D до 400 МЕ/л, по мнению рабочей группы *European Calcified Tissue Society* способна в несколько раз снизить распространённость его дефицита в популяции, как это продемонстрировано на примере некоторых стран, например, Финляндии.

Медикаментозное лечение дефицита витамина D. В течение длительного времени отечественными педиатрами применялись принципы назначения и дозирования витамина D, изложенные в *Методических рекомендациях Министерства здравоохранения СССР «Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста»*

(1990) и ряде других документов, что в настоящее время является категорически недопустимым (!). Главным отличием современных подходов, изложенных в международных согласительных документах, является запрет (!) назначения лечебных доз лекарственных препаратов на основе витамина D без предварительного лабораторного подтверждения его дефицита – основываясь лишь на клинических данных (какими бы тяжёлыми при этом не были симптомы, например, нутритивного рахита, ассоциированного с дефицитом витамина D).

Лекарственные препараты на основе нативных форм по своей химической структуре повторяют природные соединения витамина D (холекальциферол и эргокальциферол), синтезируемые в коже человека и всасывающиеся в кишечнике из пищи животного или растительного происхождения. Это подразумевает необходимость их последующего (после приёма пациентом) метаболизма в соответствующих органах (печень, почки).

В настоящее время для применения в педиатрической практике доступен широкий спектр лекарственных препаратов на основе нативных форм витамина D (см. таб. 4). На белорусском фармацевтическом рынке эти лекарственные средства доступны в виде масляного, водного растворов, капсулированных и таблетированных форм холекальциферола и эргокальциферола, включая лекарственные препараты отечественного производства. Примером лекарственных препаратов отечественного производства (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) на основе холекальциферола являются представленные в таблице «D₃-Капс Ультра» (зарегистрирован с 6 лет, в лекарственной форме жевательных капсул с натуральными ароматическими веществами) и «D₃-Капс» (зарегистрирован с 12 лет, в лекарственной форме мягких желатиновых капсул), которые могут использоваться в педиатрической практике для медицинской профилактики и лечения дефицита витамина D, а также в качестве дополнения при специализированном медикаментозном лечении остеопороза. Спиртовые растворы лекарственных препаратов на основе витамина D не выпускаются и не рекомендованы к применению в связи с высоким риском испарения спиртовой основы и развития интоксикации витамином D.

Каждый из представленных лекарственных препаратов обладает своими преимуществами и применяется в лечебных/профилактических целях в педиатрической практике. Существенным затруднением для применения многих лекарственных средств, включая таковые на основе витамина D, является недостаток (отсутствие) информации со стороны производителя о возможности их безопасного применения у особых групп пациентов – например, при целиакии, дисахаридазной недостаточности, сахарном диабете I типа, фенилкетонурии, пищевой аллергии.

Таблица 4

Примеры лекарственных препаратов на основе нативных форм витамина D
*(по данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь,
<https://www.rceth.by/Refbank>)*

Название лекарственного препарата	Международное непатентованное название	Форма выпуска лекарственного препарата (10 мкг витамина D эквивалентны 400 МЕ)
Д₃-Капс Ультра	Colecalciferol	Масляный раствор, 500 МЕ в 1 жевательной капсуле, 30 капсул в упаковке
Д₃-Капс	Colecalciferol	Масляный раствор, по 2000 МЕ и по 5000 МЕ в 1 мягкой желатиновой капсуле, 30 капсул в упаковке
Детриол	Colecalciferol	Масляный раствор для внутреннего применения, капли для приёма внутрь, 0,425 мг холекальциферола в 1 мл, что соответствует 17 000 МЕ (около 34 капель, 1 капля содержит около 500 МЕ витамина D ₃), флакон с пробкой-капельницей, 5 мл
Д₃-ВИТ	Colecalciferol	Капли для приема внутрь, 0,375 мг холекальциферола в 1 мл, что соответствует 15 000 МЕ холекальциферола в 1 мл (около 30 капель, 1 капля содержит около 500 МЕ витамина D ₃), флакон-капельница, 10 мл
Аквадетрим	Colecalciferol	Водный раствор, капли для приёма внутрь, 15 000 МЕ холекальциферола в 1 мл (около 30 капель, 1 капля содержит около 500 МЕ витамина D ₃), флакон с крышкой-капельницей, 10 мл
Аквадетрим плюс	Retinol, Colecalciferol	Водный раствор, капли для приёма внутрь, 20 000 МЕ ретинола пальмитата + 10 000 МЕ холекальциферола в 1 мл (около 34 капель, 1 капля содержит около 580 МЕ витамина А + 290 МЕ витамина D ₃), флакон с крышкой-капельницей, 10 мл
Эргокальциферол	Ergocalciferol	Масляный раствор, для приёма внутрь, 1 мл содержит 1,25 мг эргокальциферола, что соответствует 50 000 МЕ (1 капля из глазной пипетки содержит около 1 670 МЕ витамина D ₂), флакон, 10 мл
Д-Вит Ламира 400	Colecalciferol	Масляный раствор, для приема внутрь, 1 мл содержит 16 000 МЕ холекальциферола (1 капля содержит 400 МЕ), флакон с капельницей, 10 мл

Важно подчеркнуть, что лекарственные препараты на основе как водного, так и масляного растворов витамина D одинаково (!) эффективны при применении для лечебных или профилактических целей. Предпочтительность использования любого из этих вариантов не имеет доказательной базы, указания на это отсутствуют в наиболее авторитетных современных руководствах по проблеме дефицита витамина D.

Кроме того, подавляющее большинство руководств отмечает одинаковую эффективность в лечении и медицинской профилактике дефицита витамина D (достижении его целевой концентрации в крови) как эргокальциферола (D₂), так и холекальциферола (D₃), особенно – при выборе режима ежедневного их применения. В некоторых из руководств отмечается предпочтительность (вероятно – за счёт большего периода полувыведения) применения холекальциферола, особенно – при использовании в лечении схемы, предполагающей единовременное назначение больших доз витамина D, а также (по данным ряда исследований) – при использовании у взрослых людей, при отдельных заболеваниях и патологических состояниях (муковисцидоз и др.). Данные обстоятельства подчёркивают свободу выбора медицинским специалистом между имеющимися на фармацевтическом рынке лекарственными препаратами при их назначении пациенту, особенно – с учётом возможного возникновения лекарственной гиперчувствительности и потребности в смене лекарственного препарата на другой вариант.

Льготная выписка лекарственных средств на основе витамина D для лечения его дефицита. Действующим (и регулярно пересматриваемым) *Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об изменении Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.07.2007г. № 65» (в редакции от 18.11.2020г. № 106)* утверждён ряд перечней лекарственных средств, включая:

- «Основные лекарственные средства, применяемые для оказания медицинской помощи всем категориям пациентов, имеющим право на льготное, в том числе бесплатное, обеспечение лекарственными средствами»;
- «Основные лекарственные средства, выдаваемые по рецептам врачей и применяемые для оказания медицинской помощи детям в возрасте до трёх лет ...»;
- «Основные лекарственные средства, назначаемые при заболеваниях, включенных в перечень заболеваний, дающих право гражданам на бесплатное обеспечение лекарственными средствами, выдаваемыми по рецептам врачей в пределах перечня основных лекарственных средств, при амбулаторном лечении, а также лечебным питанием»

В два первых из этих перечней включены следующие лекарственные средства на основе витамина D:

- масляный раствор эргокальциферола для внутреннего применения;
- капли (масляный раствор для приёма внутрь) холекальциферола;
- капли (раствор для приёма внутрь) холекальциферола.

Это в полной мере позволяет врачам-специалистам назначать и выписывать их на льготной (бесплатной) основе в установленном законодательством порядке в лечебных (как и профилактических!) целях с обоснованием в медицинской документации медицинских показаний к их назначению. Особенно важным представляется наличие такой возможности льготного получения лекарственных

средств у наиболее уязвимых по развитию дефицита витамина D категорий пациентов (дети раннего возраста, дети с инвалидностью, а также дети с определёнными заболеваниями – вне зависимости от возраста и наличия инвалидности, например – с несовершенным остеогенезом).

Дозирование лекарственных препаратов на основе витамина D. Дозирование жидких форм лекарственных препаратов на основе витамина D, как правило, осуществляется путём отмеривания необходимого количества капель раствора (содержание витамина D в 1 капле лекарственного препарата регламентировано инструкцией по его медицинскому применению). В связи с длительным периодом полувыведения циркулирующего метаболита витамина D в сыворотке крови (4-6 недель) и депонирования его в тканях, лекарственные средства на основе нативного витамина D могут назначаться не только в ежедневном режиме, но и через день, дважды в неделю, еженедельно, ежемесячно, ежеквартально и даже – полной курсовой дозой одномоментно. Эта особенность решает проблему несоответствия требуемой разовой дозы и содержания действующего вещества в фиксированном объёме лекарственного средства (например, в 1 капле), способствует бóльшей комплаентности пациента при более редком режиме приёма. На практическом примере это может быть иллюстрировано следующим образом: если пациенту необходима суточная доза в 750 МЕ, а в 1 капле содержится 500 МЕ, то допустимо чередовать приём одной и двух капель попеременно (за 2 дня расходуется 3 капли).

Вторым примером может служить замешательство родителей при случайном отмеривании 2 капель вместо рекомендованной одной (зачастую после этого порция грудного молока или пищи, в которую добавлялось лекарственное средство, из-за опасений передозировки выбрасывается). В этой ситуации допустимо пропустить приём следующей дозы, употребив случайно отмеренную двойную.

На этом же свойстве витамина D основано его назначение в виде единой нагрузочной (курсовой) дозы, когда рассчитанная курсовая (лечебная или профилактическая) доза витамина D вводится одномоментно, а не ежедневно. Указанный метод широко применялся в прошлом в советской и зарубежной педиатрии, продолжает рекомендоваться и в настоящее время в ряде авторитетных зарубежных руководств и исследований. Главным доводом в пользу применения такого режима дозирования является повышение комплаентности (готовности соблюдать рекомендации врача) пациента, обоюдное удобство для пациента и врача. Так, например, в *Консенсусе по витамину D для здоровой европейской педиатрической популяции Комитета по питанию ESPGHAN (2013)* приводится пример профилактических рекомендаций *Комитета по питанию Французского общества педиатрии (2012)*, заключающихся в назначении 2 доз (80 000-100 000 МЕ) витамина D ежегодно (в ноябре и феврале) детям до 18 лет.

Нередкой причиной замешательства родителей пациентов служит также полученная ими рекомендация о предпочтительности и бóльшей эффективности утреннего либо вечернего приёма лекарственных средств на основе витамина D. Это представляется рекомендацией, не имеющей доказательного обоснования, поскольку в свете предстоящего длительного каскада метаболических превращений витамина D в организме, время его конкретного поступления в кишечник и всасывания в кровотоки не является определяющим для его отдаленного по времени эффекта.

Одной из возникающих перед практическим специалистом задач является подбор пациенту конкретной дозы и длительности применения лекарственных препаратов на основе витамина D. В ее решении важно понимать, что на подбор лечебной (как и профилактической) дозы витамина D пациенту оказывает влияние целый ряд факторов, выявление и учёт которых строго обязательны. Данное обстоятельство сглаживает противоречия, которые возникают у медицинского специалиста в связи с некоторыми различиями в рекомендуемых дозах, приводимых в многочисленных руководствах и согласительных документах по проблеме. Важно понимать, что данные различия, как правило, не столь существенны, а в рамках предлагаемого специалисту диапазона доз для конкретной возрастной группы ему всё равно предстоит провести индивидуальный подбор и коррекцию с учётом особенностей конкретного пациента. Так, в соответствии с рядом руководств по проблеме дефицита витамина D, в общей популяции в случае верификации дефицита витамина D, установленного лабораторно, подбор дозы витамина D должен быть основан на исходной концентрации 25(OH)D с учётом возраста пациента, его массы тела (включая, возможное наличие ожирения), характера питания пациента, времени года и др. В группах риска по развитию дефицита витамина D в случае его выявления, подтверждённого лабораторно, подбор и назначение витамина D в лечебной дозе должны основываться на исходной установленной сывороточной концентрации 25(OH)D, возрасте и массе тела пациента с учётом характера основного заболевания и проводимого пациенту по поводу него лечения.

Коррекция дефицита кальция. В клинической практике дефицит витамина D часто сочетается с дефицитом кальция, что обуславливает необходимость увеличения его поступления с пищей (если это достижимо и не противопоказано по имеющимся заболеваниям) до достижения физиологической нормы (см. таб. 5) либо назначения лекарственных средств на основе кальция. Одним из ярких примеров является нутритивный рахит, одной из ведущих причин развития которого, наряду с дефицитом витамина D, является дефицит кальция. В соответствии с «*Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*» (2016) адекватным для профилактики нутритивного рахита потреблением кальция для младенцев первого полугодия жизни является 200 мг/сут, второго полугодия жизни – 260 мг/сут. Для детей старше 1 года потребление кальция менее 300 мг/сут повышает риск развития нутритивного рахита независимо от сывороточной концентрации

25(ОН)D. Для детей старше 1 года предложены следующие критерии достаточности суточного потребления кальция:

- достаточное – выше 500 мг/сут;
- недостаточное – 300-500 мг/сут;
- дефицит потребления – менее 300 мг/сут.

Пероральное поступление элементарного кальция, как в составе пищи, так и (по показаниям) лекарственных средств на его основе, в объёме 500 мг/сут должно рутинно обеспечиваться всем здоровым детям, включая подростков, а также применяться в сочетании с витамином D в лечении нутритивного рахита, независимо от возраста и массы тела пациента. Важно дополнить, что в соответствующем Кохрейновском обзоре по лечению нутритивного рахита приведены доказательства того, что использование только кальция или витамина D в сочетании с кальцием для лечения алиментарного рахита может ускорить выздоровление, по сравнению с использованием только витамина D.

В «*Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*» (2016) также подчёркивается, что своевременное введение прикормов (не позднее 26 недель жизни ребёнка), включая богатые кальцием продукты, должно обеспечиваться вместе с дозой 400 МЕ/сут витамина D у детей грудного возраста.

В случаях необходимости дотации кальция в клинической практике используются следующие лекарственные средства на его основе:

- изолированные (отдельно кальций от витамина D);
- комбинированные (кальций с витамином D);
- комплексные (кальций и витамин D в сочетании с другими витаминами и минералами).

При их назначении необходимо учитывать разное содержание элементарного кальция в его солях: наименьшее в глицерофосфате, глюконате, лактате кальция; максимальное в карбонате и цитрате кальция. В клинической практике предпочтительно применение лекарственных препаратов на основе солей с максимальным содержанием элементарного кальция. Очевидно, что лекарственные препараты на основе солей с минимальным содержанием кальция (например, глюконат) не обеспечивают должного клинического эффекта при их применении.

В настоящее время для применения в педиатрической практике доступен широкий спектр лекарственных препаратов на основе кальция (см. таб. 5). Примером лекарственных препаратов на основе кальция отечественного производства (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) являются представленные в таблице «Кальций-Д₃-МИК» и «Кальций-Д₃-МИК Форте», которые включены в действующие перечни основных лекарственных средств в соответствии с Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об изменении Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.07.2007г. № 65» (в

редакции от 18.11.2020г. №106) и могут при наличии медицинских показаний выписываться врачами-специалистами на льготной основе отдельным вышеуказанным категориям пациентов. Содержание холекальциферола, как одного из наиболее высокоэффективных соединений витамина D, и кальция карбоната, как примера соли кальция с максимальным элементарным его содержанием, обеспечивает эффективность их применения, а форма выпуска данных лекарственных препаратов в форме капсул с точным содержанием компонентов позволяет точно дозировать их при применении в педиатрической практике для восполнения потребностей в кальции и витамине D, для медицинской профилактики и лечения дефицита витамина D и кальция, а также в качестве дополнения при специализированном медикаментозном лечении остеопороза.

Таблица 5

**Примеры лекарственных препаратов на основе кальция
(по данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь, <https://www.rceth.by/Refbank>)**

Лекарственный препарат	Состав/форма выпуска	Режим дозирования
Кальций-Д₃-МИК	Капсулы желатиновые твердые (60 капсул в упаковке). В 1 капсуле: кальция (в форме карбоната) – 166,7 мг, холекальциферола – 66,7 МЕ.	Детям 6-12 лет (прием капсул только под контролем взрослых) – по 1-2 капсулы 2 раза в день, детям после 12 лет – по 2-3 капсулы 2 раза в сутки, утром и вечером, преимущественно во время еды.
Кальций-Д₃-МИК Форте	Капсулы желатиновые твердые (60 капсул в упаковке). В 1 капсуле: кальция (в форме карбоната) – 166,7 мг, холекальциферола – 133,4 МЕ.	Детям до 12 лет – устанавливается индивидуально в соответствии с рекомендациями врача. Детям после 12 лет – по 2-3 капсулы 2 раза в сутки, утром и вечером, преимущественно во время еды.
Кальций-Д₃ Никомед	Таблетки жевательные с апельсиновым вкусом (во флаконах пластиковых по 20, 50 и 100 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме карбоната) – 500 мг, холекальциферола – 200 МЕ. Таблетки жевательные с мятным вкусом (во флаконах пластиковых по 30 и 100 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме карбоната) – 500 мг, холекальциферола – 200 МЕ.	Детям 3-5 лет – режим дозирования устанавливается врачом индивидуально, детям от 5 до 12 лет – по 1-2 таблетки в сутки, детям старше 12 лет – по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером, преимущественно во время еды, таблетку можно рассасывать).
Кальций-Д₃ Никомед Форте	Таблетки жевательные с лимонным вкусом (во флаконах пластиковых по 30, 60 и 120 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме карбоната) – 500 мг, холекальциферола – 400 МЕ.	Детям с 3 до 12 лет – только по согласованию с врачом, по 1 таблетке в сутки или индивидуально, после 12 лет – по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером, преимущественно во время еды, таблетку можно рассасывать).

Лекарственный препарат	Состав/форма выпуска	Режим дозирования
Кальцецин	Таблетки, покрытые оболочкой (во флаконах полиэтиленовых по 30, 60, 120 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме карбоната и цитрата) – 250 мг, холекальциферола – 50 МЕ, меди (в форме оксида) – 500 мкг, цинка (в форме оксида) – 2 мг, марганца (в форме сульфата) – 500 мкг, бора (в форме натрия бората) – 50 мкг.	Детям от 5 до 12 лет – по 1 таблетке 1 раз в сутки во время еды, детям старше 12 лет – по 1 таблетке 2 раза в сутки во время еды.
Кальцецин Адванс	Таблетки, покрытые оболочкой (во флаконах полиэтиленовых по 30, 60, 120 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме карбоната и цитрата) – 500 мг, холекальциферола – 200 МЕ, меди (в форме оксида) – 1 мг, цинка (в форме оксида) – 7,5 мг, марганца (в форме сульфата) – 1,8 мг, бора (в форме натрия бората) – 250 мкг.	Детям старше 12 лет – по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Лекарственные средства на основе холекальциферола, эргокальциферола и кальция отнесены ВОЗ к эссенциальным (основным) лекарственным средствам ввиду своей высокой важности для потребностей здоровья детей и беременных женщин, что предполагает их постоянную доступность в действующих системах здравоохранения мира в любое время, в достаточных количествах, в подходящих лекарственных формах, гарантированного качества и по стоимости, которая будет доступна каждому нуждающемуся в их приеме.

Холекальциферол включен как в Примерный перечень основных лекарственных средств для детей ВОЗ (*WHO Model List of Essential Medicines for Children*), так и в Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ (*WHO Model List of Essential Medicines*) в следующих формах:

- раствор для перорального применения: 400 МЕ/мл;
- твердая лекарственная форма для перорального применения: 400 МЕ, 1000 МЕ.

В качестве альтернативы можно использовать эргокальциферол. Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ включает следующие дозировку, лекарственные формы и концентрацию эргокальциферола:

- раствор для перорального применения: 250 мкг/мл (10 000 МЕ/мл);
- твердая лекарственная форма для перорального применения: 1,25 мг (50 000 МЕ).

В Типовом формуляре ВОЗ для детей (*The WHO Model Formulary for Children*) указывается, что холекальциферол показан для профилактики и лечения дефицита витамина D, лечения дефицита витамина D, вызванного мальабсорбцией или хроническим заболеванием печени, гипокальциемии, связанной с гипопаратиреозом; и лечения витамин D-дефицитного рахита. Адекватное потребление кальция показано для получения клинического ответа на прием витамина D.

Кальций включен в Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ в двух различных лекарственных формах. Таблетки кальция должны быть доступны в дозе 500 мг (по элементарному кальцию). Инъекционная форма на основе глюконата кальция должна быть доступна в ампулах по 10 мл (100 мг/мл). Примерный перечень основных лекарственных средств для детей ВОЗ включает только инъекционную форму кальция на основе глюконата кальция в ампулах по 10 мл (100 мг/мл).

Применение активных метаболитов и аналогов витамина D. Наряду с используемыми лекарственными препаратами на основе нативных форм витамина D, созданы средства на основе веществ, дублирующих его активные метаболиты или являющихся аналогами витамина D, которые также нашли применение в педиатрической практике. Их активность, скорость наступления, величина и спектр эффектов, как и длительность действия, существенно различаются в сравнении с нативными соединениями витамина D.

Примерами лекарственных средств на основе активных метаболитов и аналогов витамина D могут служить таковые на основе кальцитриола, альфакальцидола, парикальцитола. Однако международными руководствами они не рекомендованы для лечения/профилактики дефицита витамина D и нутритивного рахита и применяются в клинической практике по другим медицинским показаниям. Например, альфакальцидол наиболее часто применяется для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушением ренального метаболизма витамина D и снижением активности гидроксилазы – при почечной недостаточности и хронической болезни почек, нефротическом синдроме, гипофосфатемическом рахите и других тубулопатиях, как и при гипопаратиреозе, остеопорозе у детей и взрослых. Кальцитриол может применяться по схожим медицинским показаниям. Парикальцитол – новый аналог витамина D, применяемый для медицинской профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза вследствие хронической болезни почек. Важно подчеркнуть, что применение аналогов и активных метаболитов витамина D не влияет на концентрацию 25(OH)D в крови и не является альтернативой применению нативных соединений витамина D. Применение аналогов витамина D не исключает необходимости сопутствующего назначения нативных форм витамина D.

Обзор международных согласительных документов по лечению дефицита витамина D. Представляется практически важным и интересным провести сравнительный анализ современных подходов к лечению дефицита витамина D у детей в различных регионах мира (особенно – географически близких к белорусской

популяции) на основании ключевых согласительных международных и национальных руководств, разработанных ведущими экспертами в этой сфере на основе стандартов доказательной медицины.

В соответствии с «*Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies - 2018 Update*» (2018) для Польши не рекомендовано использование единой курсовой (нагрузочной) дозы, как и, в целом, больших доз витамина D с лечебной или профилактической целью у детей. Дозирование витамина D должно осуществляться на основе определённой у пациента концентрации 25(OH)D и данных о предшествующем профилактическом приёме витамина D. Руководством предлагается использование следующего режима применения витамина D в зависимости от выявленной у пациента сывороточной концентрации 25(OH)D:

25(OH)D от 0 до 10 нг/мл (тяжёлый дефицит):

Проверить и провести коррекцию предшествующего режима приёма витамина D (регулярность приёма, доза, вид лекарственного средства, путь его введения). Рекомендовано назначение лечебных доз витамина D с учётом возраста и массы тела пациента:

- детям первого года жизни – 2 000 МЕ/сут;
- детям 1-10 лет – 3 000-6 000 МЕ/сут;
- детям старше 10 лет – 6 000 МЕ/сут.

Повторное лабораторное исследование 25(OH)D должно быть проведено спустя 1-3 месяца после начала лечения. Лечение тяжёлого дефицита должно продолжаться в течение 3 месяцев либо до момента достижения концентрации 25(OH)D в диапазоне от 30 до 50 нг/мл. Далее рекомендовано использовать поддерживающую дозу, т. е. профилактическую дозу, рекомендованную для общей популяции с учётом возраста и массы тела пациента.

У пациентов со скелетными нарушениями (наличие костных деформаций, костных болей, анамнеза костных переломов) необходимо оценить и мониторировать в последующем параметры фосфорно-кальциевого метаболизма (кальций, фосфор, активность ОЩФ, уровень ПТГ, кальций-креатининовый коэффициент мочи), а также (при наличии возможности) оценить минеральную костную плотность посредством рентгеновской денситометрии.

25(OH)D от 10 до 20 нг/мл (дефицит):

Проверить и провести коррекцию предшествующего режима приёма витамина D (регулярность приема, доза, вид лекарственного средства, путь его введения).

Если предшествующий приём витамина D пациентом обеспечивался, то рекомендовано увеличить дозу витамина D на 100% и оценить концентрацию 25(OH)D через 3 месяца.

Если пациентом витамин D не принимался, рекомендовано начать приём витамина D в максимальной дозе, рекомендованной для сверстника из общей популяции и оценить концентрацию 25(OH)D через 3 месяца.

У пациентов со скелетными нарушениями (наличие костных деформаций, костных болей, анамнеза костных переломов) необходимо оценить и мониторировать параметры фосфорно-кальциевого метаболизма (кальций, фосфор, активность ОЦФ, ПТГ, кальций-креатининовый коэффициент мочи), а также (при наличии возможности) оценить минеральную костную плотность посредством рентгеновской денситометрии.

25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (субоптимальная концентрация):

Проверить и провести коррекцию предшествующего режима приёма витамина D (регулярность приёма, доза, вид лекарственного средства, путь его введения).

Если предшествующий приём витамина D пациентом обеспечивался, рекомендовано увеличить дозу витамина D на 50% и оценить концентрацию 25(OH)D через 6 месяцев.

Если пациентом витамин D не принимался, рекомендовано начать приём витамина D в дозе, рекомендованной для сверстника из общей популяции.

25(OH)D от 30 до 50 нг/мл (оптимальная концентрация):

Рекомендовано продолжать приём витамина D в прежнем режиме.

25(OH)D от 50 до 75 нг/мл (высокая концентрация):

Проверить и провести коррекцию предшествующего режима приёма витамина D (регулярность приёма, доза, вид лекарственного средства, путь его введения).

Рекомендовано, в случае если приём витамина D пациентом был соответствующим, снизить дозу на 50% и предусмотреть оценку концентрации 25(OH)D на протяжении последующих 3 месяцев.

В случае если предшествующий приём витамина D пациентом превышал рекомендуемые дозы, рекомендовано отменить приём витамина D на 1 месяц, после чего продолжить приём в профилактической дозе, рекомендованной для сверстника из общей популяции.

25(OH)D от 75 до 100 нг/мл (высокая концентрация):

Проверить и провести коррекцию предшествующего режима приёма витамина D (регулярность приёма, доза, вид лекарственного средства, путь его введения) и приостановить приём витамина D на 1-2 месяца.

У детей раннего возраста кальциемия и кальциурия должны быть исследованы, гиперчувствительность к витамину D должна быть исключена, а также проведено контрольное исследование концентрации 25(OH)D.

Предусмотрена возможность возобновления приёма витамина D в минимальной дозе, рекомендованной для сверстников из общей популяции, после 1-2 месячного перерыва, а у детей раннего возраста – после достижения концентрации 25(OH)D менее 50 нг/мл.

25(ОН)D более 100 нг/мл (токсическая концентрация):

Рекомендована немедленная приостановка приёма витамина D с последующей оценкой кальциемии и кальциурии, а также исследованием концентрации 25(ОН)D с интервалом в 1 месяц до достижения концентрации 25(ОН)D менее 50 нг/мл.

Интоксикация витамином D определяется как состояние, при котором концентрация 25(ОН)D превышает 100 нг/мл, в сочетании с гиперкальциемией, гиперкальциурией и супрессией ПТГ.

При наличии клинических проявлений интоксикации витамином D лечение должно быть начато немедленно.

Рекомендовано проверить и провести коррекцию предшествующего режима приёма витамина D (регулярность приёма, доза, вид лекарственного средства, путь его введения).

Предусмотрена возможность возобновления приёма витамина D в дозах, рекомендованных для сверстников из общей популяции, после достижения нормокальциемии, нормокальциурии и концентрации 25(ОН)D менее 50 нг/мл, а также после предварительного исключения гиперчувствительности к витамину D.

Экспертами *Комитета по питанию Американской Академии Педиатрии (2014)* поддерживаются следующие рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей:

- у детей раннего возраста ежедневное применение 2 000 МЕ эргокальциферола или холекальциферола или 50 000 МЕ эргокальциферола еженедельно оказалось одинаково эффективным в повышении сывороточной концентрации 25(ОН)D.

- Детям до 1 года с дефицитом витамина D может быть рекомендован прием 50 000 МЕ холекальциферола или эргокальциферола еженедельно на протяжении 6 недель либо 2 000 МЕ холекальциферола или эргокальциферола ежедневно на 6 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу в размере от 400 МЕ до 1 000 МЕ.

- Детям старше 1 года жизни с дефицитом витамина D может быть рекомендован приём 50 000 МЕ холекальциферола или эргокальциферола еженедельно либо 2 000 МЕ эргокальциферола или холекальциферола ежедневно на период в 6-8 недель до момента достижения концентрации 25(ОН)D выше 20 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую дозу в размере 600-1 000 МЕ/сут.

- После окончания лечения должно быть проведено повторное определение 25(ОН)D. Довольно часто возникает потребность во втором курсе лечения для достижения адекватной целевой концентрации витамина D в крови.

- По мнению экспертов, к настоящему моменту времени не существует убедительных показаний к назначению лечебных доз витамина D у здоровых детей с уровнем 25(ОН)D в крови в диапазоне 21-29 нг/мл.

В соответствии с руководством «*Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians*» (2018) предложены следующие рекомендации по лечению бессимптомного дефицита витамина D и его недостаточности:

- у детей с бессимптомным дефицитом витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) рекомендовано назначение 2 000 МЕ/сут или 50 000 МЕ в неделю витамина D₂ или D₃ в течение 6-8 недель (8 недель – у подростков) для достижения достаточного статуса обеспеченности витамином D (≥ 30 нг/мл).

- После завершения лечения концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови должна быть переоценена. При установлении адекватного статуса обеспеченности витамином D (≥ 30 нг/мл) рекомендовано продолжать приём витамина D в соответствии с рекомендациями для данного возраста.

- У пациентов с бессимптомным дефицитом витамина D, принимающих лекарственные средства, влияющие на метаболизм витамина D (противосудорожные средства, пероральные кортикостероиды, противогрибковые средства (кетоназол), антиретровирусные средства), рекомендовано лечение витамином D в более высоких дозах, чем те, которые рекомендованы для здоровой педиатрической популяции (по крайней мере, 2 000-4 000 МЕ/сут), минимум на 6-8 недель.

- Учитывая имеющиеся данные, в частности, отсутствие исследований в Италии, в настоящее время не рекомендованы другие схемы для лечения бессимптомной недостаточности витамина D, отличные от ежедневного или еженедельного режима приёма витамина D.

- В случае выявления бессимптомной недостаточности витамина D ($25(\text{OH})\text{D} - 20-29$ нг/мл), особенно – у детей с риском дефицита витамина D, показан приём витамина D в соответствии с условиями и требованиями, рекомендованными для возраста.

Авторами руководства также предложены следующие рекомендации по лечению нутритивного рахита:

- Его лечение основано на назначении витамина D в следующих дозах:
- 2 000 МЕ/сут у детей в возрасте до 1 года;
- 3 000-6 000 МЕ/сут у детей в возрасте 1-12 лет;
- 6 000 МЕ/сут у детей старше 12 лет.

Витамин D назначается на протяжении, минимум, 3 месяцев в сочетании с кальцием (30-75 мг/кг/сут по элементарному кальцию, разделённые на 3 отдельных приёма, начиная с наибольшей дозы диапазона и снижая её к наименьшей дозе в течение 2-4 недель).

- У младенцев предпочтителен ежедневный приём витамина D. Интермиттирующая схема приёма может рассматриваться у детей и подростков с плохой комплаентностью в отношении ежедневного приёма (в таком случае возможно

применение 50 000 МЕ в неделю на протяжении 6-8 последовательных недель или 100 000 МЕ в месяц на протяжении 3-4 последовательных месяцев). Не рекомендован одномоментный приём большой единой дозы витамина D, превышающий 300 000 МЕ.

- После излечения рахита рекомендовано продолжить приём витамина D в соответствии с возрастными рекомендациями (400-1 000 МЕ/сут на первом году жизни, 600-1 000 МЕ/сут в возрасте от 1-18 лет).

Одним из основных положений «*Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency*» (2013) также является обязательность лабораторного уточнения статуса обеспеченности организма витамином D – как в целях диагностики витамин D-дефицитных состояний, так и для решения вопроса о начале, длительности, дозировании, контроле безопасности и эффективности лечения средствами на основе витамина D. Согласно этому документу при уровне 25(ОН)D менее 20 нг/мл (что соответствует дефициту витамина D) рекомендован приём следующих лечебных доз лекарственных средств на основе витамина D (при избыточной массе тела/ожирении пациента применяют дозы, близкие к верхним границам указанного диапазона):

- дети в возрасте до 1 месяца – 1 000 МЕ/сут;
- дети в возрасте 1-12 месяцев – 1 000-3 000 МЕ/сут;
- дети в возрасте 1-18 лет – 3 000-5 000 МЕ/сут.

бщая нагрузочная доза 300 000 МЕ и выше не рекомендована к назначению даже в случае лечения тяжёлого дефицита витамина D. Длительность лечения составляет 1-3 месяца и зависит от степени тяжести дефицита витамина D. После достижения пациентом лабораторно подтверждённых целевых концентраций обеспеченности витамином D (30-50 нг/мл, оптимальный статус обеспеченности) назначается поддерживающая доза лекарственного средства. Целесообразно повторно определить концентрацию 25(ОН)D спустя 3-4 месяца после её нормализации, а затем контролировать 1 раз в 6 месяцев (особенно – при наличии у ребёнка описанных ранее факторов риска, например, ожирения). В процессе лечения осуществляют мониторинг сывороточных концентраций кальция, фосфора, активности ОЩФ, количественное определение кальциурии (расчёт кальций-креатининового коэффициента).

В соответствии с «*Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*» (2016) при лечении нутритивного рахита минимальная лечебная доза витамина D составляет 2 000 МЕ/сут, назначаемая, минимум, на протяжении 3 месяцев (в некоторых случаях – дольше). Применение пероральных лекарственных форм витамина D предпочтительнее внутримышечных. Руководством рекомендованы следующие лечебные дозы витамина D в зависимости от возраста:

- до 3 месяцев – 2 000 МЕ/сут;
- 3-12 месяцев – 2 000 МЕ/сут (50 000 МЕ/разово);

- 1-12 лет – 3 000-6 000 МЕ/сут (150 000/разово);
- >12 лет – 6 000 МЕ/сут (300 000/разово).

В качестве предпочтительной схемы применения витамина D рекомендован ежедневный его приём, в то время как, в некоторых случаях для обеспечения комплаентности пациента введение всей курсовой дозы в указанном выше (в скобках) количестве также является эффективной и безопасной альтернативной схемой лечения. При достижении целевых показателей 25(OH)D рекомендован переход на поддерживающую дозу витамина D, соответствующую рекомендуемой профилактической: для детей в возрасте до 1 года – 400 МЕ/сут, старше 1 года – 600 МЕ/сут.

ИНТОКСИКАЦИЯ ВИТАМИНОМ D

С клинической точки зрения целесообразно различать ПТГ-зависимую (опосредованную) и ПТГ-независимую гиперкальциемию. Повышение концентрации ПТГ в сочетании с гиперкальциемией свидетельствует о наличии первичного, третичного или посттрансплантационного гиперпаратиреозидизма, или тяжелого неонатального гиперпаратиреозидизма. В то время как гиперкальциемия в сочетании с низкой концентрацией ПТГ указывает на наличие ПТГ-независимых механизмов развития гиперкальциурии. Витамин D-опосредованная гиперкальциемия, наряду с гиперкальциемиями эндокринного, онкологического, лекарственно-индуцированного генеза, гиперкальциемиями после острого почечного повреждения, при синдроме Вильямса, болезни Педжета, иммобилизации, гипофосфатазии, молочнокисло-щелочном синдроме, метафизарной хондродисплазии Янсена, также входит в группу неопосредованных ПТГ гиперкальциемий.

Подгруппа витамин D-опосредованных гиперкальциемий включает таковые, развивающиеся при избыточном поступлении и всасывании холекальциферола и эргокальциферола, избыточном назначении/приёме кальцитриола (других метаболитов или аналогов витамина D), эктопической выработке 1,25(OH)₂D (гранулематозные болезни, лимфомы), инактивирующих мутациях гена CYP24F1, ответственного за деградацию метаболитов витамина D.

Интоксикация витамином D чаще имеет место у младенцев и детей раннего возраста, получивших высокие дозы витамина D (от 240 000 МЕ до 4 500 000 МЕ). Высокая концентрация 25(OH)D может вызывать гиперкальциемию, гиперкальциурию, а при её сохранении в последующем – развитие нефрокальциноза, острого почечного повреждения. Гиперкальциемия при гипервитаминозе D развивается как следствие повышенной абсорбции кальция в кишечнике и повышенной мобилизации из костной ткани. В большинстве источников в качестве токсической определена концентрация 25(OH)D выше 100 нг/мл, что имеет определённую условность, поскольку в рандомизированных контролируемых исследованиях отмечено появление клинических симптомов интоксикации при

концентрации 25(OH)D выше 200 нг/мл. В целом, сывороточная концентрация 25(OH)D до 100 нг/мл считается безопасной в общей популяции у детей и взрослых, хотя у недоношенных детей, которые являются специфической группой, повышенный риск гиперкальциемии описан при концентрации 25(OH)D выше 80 нг/мл.

Важнейшими причинами развития интоксикации витамином D является случайный приём ребенком высокой дозы (свободный доступ несовершеннолетних к лекарственным средствам!) или (что наиболее болезненно!) неправильное назначение витамина D пациенту медицинским специалистом. Вопиющее нарушение базового принципа медицины («не навреди») все еще имеет место в клинической практике при участии в лечении ребёнка некомпетентного в этом вопросе специалиста. Практически все клинические случаи интоксикации витамином D у детей, имевшие место в практике работы республиканского центра детского остеопороза, обусловлены необоснованным применением по назначению врача-специалиста высоких доз (лечебных для данного возраста и даже – превышающих лечебные) с целью профилактики или лечения. Недопустимыми являются ситуации назначения лечебной дозы специалистом без предварительного лабораторного подтверждения дефицита витамина D, без последующего медицинского наблюдения ребёнка, получающего лечебную дозу витамина D. Имеют место факты одобрения врачом-специалистом дальнейшего приёма лечебной дозы при выявлении токсической его концентрации в лабораторных тестах, выполненных по инициативе пациента.

В соответствии с «*Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*» (2016) интоксикация витамином D определена как состояние, сопровождающееся сочетанием гиперкальциемии, гиперкальциурии, супрессии ПТГ и сывороточной концентрации 25(OH)D выше 100 нг/мл.

В соответствии с «*Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies - 2018 Update*» (2018) интоксикация витамином D также определяется как состояние, при котором концентрация 25(OH)D превышает 100 нг/мл в сочетании с гиперкальциемией, гиперкальциурией, супрессией ПТГ. При выявлении уровня 25(OH)D, превышающего 100 нг/мл, что соответствует токсической концентрации, рекомендована немедленная приостановка приёма витамина D с последующей оценкой кальциемии и кальциурии, а также исследованием концентрации 25(OH)D с интервалом в 1 месяц до достижения концентрации менее 50 нг/мл.

При наличии клинических проявлений интоксикации витамином D лечение должно быть начато немедленно. Рекомендовано проверить и провести коррекцию предшествующего режима приёма витамина D (регулярность приёма, доза, вид лекарственного средства, путь его введения). Предусматривается возможность возобновления приёма витамина D в дозах, рекомендованных для сверстников из

общей популяции, после достижения нормокальциемии, нормокальциурии и концентрации 25(OH)D менее 50 нг/мл, а также после предварительного исключения гиперчувствительности к витамину D. «Симптомный гипервитаминоз D» устанавливается при повышенной концентрации 25(OH)D (обычно >150 нг/мл), которая сочетается с нормальной или слегка повышенной концентрацией 1,25(OH)₂D, гиперкальциемией, гиперкальциурией, супрессией ПТГ, клиническими проявлениями. Клинические проявления интоксикации витамином D связаны с гиперкальциемией и включают в себя: усталость, слабость, спутанность сознания, затруднение концентрации внимания, сонливость, апатию, рвоту, запор, полиурию, полидипсию, нарушения при ЭКГ (уменьшенный интервал Q-T) и другие признаки.

В случае интоксикации витамином D, сопровождающейся развитием клинической симптоматики, общие лечебные мероприятия включают: полную отмену лекарственных препаратов на основе витамина D и кальция, диету с ограничением поступления кальция (включая детские формулы с низким содержанием кальция – для вскармливания грудных детей), гипергидратацию пациента физиологическим раствором с возможным последующим назначением петлевых диуретиков (фуросемид). Применение ГКС, бисфосфонатов, кальцитонина или кетоконазола считается лечением второй линии. Применение антиконвульсантов также является вариантом эффективного лечения интоксикации. Индукция ферментов, локализованных в печени и кишечнике, при приёме антиконвульсантов (фенитоин, фенобарбитал) ведёт к ускорению деградации метаболитов витамина D, более быстрой их экскреции из организма, купированию клинических симптомов интоксикации.

Существуют особенности лечения, включая выбор и назначение лекарственных препаратов, при других формах витамин D-опосредованных гиперкальциемий (например, ассоциированных с инактивирующими мутациями гена CYP24F1).

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Мероприятия по медицинской профилактике дефицита витамина D направлены на удовлетворение возрастной физиологической потребности в нём организма ребёнка (см. таб. б), постоянное поддержание оптимального статуса обеспеченности витамином D, детерминирующего успешную реализацию не только скелетных, но и остальных плеiotропных эффектов витамина D. Эффективным и внедренным во многих странах мира способом профилактики и коррекции дефицита, оптимизации обеспеченности населения является обогащение витамином D пищевых продуктов массового потребления, специализированных пищевых продуктов для отдельных категорий населения (беременные и кормящие женщины, пациенты с различными заболеваниями, спортсмены), а также прием витамина D в форме добавок к пище, витамин-D-содержащих лекарственных препаратов.

Таблица 6

Нормы физиологической потребности в кальции, фосфоре, витамине D у детей
(Санитарные нормы и правила «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь», Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.11.2012г. № 180, с изменениями в соответствии с Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.11.2015г. № 111)

Возраст, месяцев/лет	Кальций, мг/сут	Витамин D, мкг (МЕ)/сут (1 МЕ=0,025 мкг; 1 мкг=40 МЕ)	Фосфор, мг/сут
0-3 месяца	400	10 (400)	300
4-6 месяцев	500	10 (400)	400
7-12 месяцев	600	10 (400)	500
1-3 года	800	10 (400)	700
4-6 лет	900	10 (400)	800
7-10 лет	1100	10 (400)	1100
11-13 лет, мальчики	1200	10 (400)	1200
11-13 лет, девочки	1200	10 (400)	1200
14-17 лет, юноши	1200	10 (400)	1200
14-17 лет, девушки	1200	10 (400)	1200

Примечание:

*норма физиологической потребности – уровень суточного потребления пищевых веществ, достаточный для удовлетворения физиологических потребностей не менее чем 97,5% населения с учётом возраста, пола, физиологического состояния и физической активности.

Медицинская профилактика включает в себя оптимизацию поступления витамина D в организм путём соблюдения принципов здорового питания (в том числе – потребления фортифицированных витамином D продуктов питания), создание условий для его эффективного и безопасного синтеза в коже, подбор и назначение лекарственных средств на основе витамина D.

Пища как источник витамина D. Важно соответствие питания ребёнка любого возраста принципам здорового питания – в соответствии с утверждёнными современными согласительными документами. Низкое содержание в рационе питания продуктов, богатых витамином D (см. таб. 7), может способствовать раннему формированию его дефицита, особенно – в условиях быстрого истощения депо у новорождённого (недоношенного) ребёнка.

Многие факторы, например, способ кулинарной обработки пищи, источник получения рыбы (искусственное выращивание на ферме, вылов в естественных условиях), могут оказывать существенное влияние на содержание в продуктах питания витамина D. Следует отметить, что большинство значимых пищевых источников витамина D не рекомендовано к потреблению в грудном и раннем детском возрасте вообще, а перечень продуктов, богатых витамином D, сравнительно невелик. Нередко имеет место нежелание ребёнка потреблять богатые витамином D продукты в требуемом количестве (например, рекомендуемое потребление рыбы дважды в неделю).

Источники витамина D для организма человека

(Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of Vitamin D deficiency (2013))

Пищевой источник витамина D	Содержание витамина D
Масло печени трески	~400-1 000 МЕ/5 мл.
Угорь (свежий)	~1 200 МЕ/100 г
Лосось, сёмга (свежие, выловленные в естественной среде)	~600-1 000 МЕ/100 г
Сельдь (в масле)	~800 МЕ/100 г
Сельдь (солёная)	~480 МЕ/100 г
Лосось, сёмга (свежие, искусственно выращенные)	~100-250 МЕ/100 г
Лосось, сёмга (консервированные)	~300-600 МЕ/100 г
Сардины (консервированные)	~300 МЕ/100 г
Скумбрия (консервированная)	~250 МЕ/100 г
Тунец (консервированный)	~230 МЕ/100 г
Яичный желток	~20-50 МЕ/шт.
Сыр	~7-28 МЕ/100 г.
Грудное молоко	~1,5-8 МЕ/100 мл
Коровье молоко	~0,4-1,2 МЕ/100 мл
Смеси для детей (от 0 до 6 месяцев)	~40-50 МЕ/100 мл
Смеси для детей (от 6 до 12 месяцев)	~40-80 МЕ/100 мл
Смеси для детей (старше года)	~70-80 МЕ/100 мл
Синтез витамина D в коже/УФО В-спектра	Облучение рук и частично обнажённых ног (около 18% поверхности тела), без использования солнцезащитных средств, в количестве до 0,25-0,5 минимальной эритемной дозы (определяемой как лёгкое покраснение кожи в течение 24 часов после облучения) является расчётным эквивалентом синтеза ~2000-4000 МЕ витамина D. Для светлокотких жителей стран Центральной Европы это соответствует пребыванию на солнце в течение ~15 минут в день, в период с 10 до 15 часов дня, 2-3 раза в неделю

Важным является повышение приверженности и информированности населения о пользе фортифицированных продуктов питания (включая фортификацию витамином D). Большое значение и значимый эффект имеет реализация на государственном уровне таких программ фортификации витаминами и минералами продуктов питания, успешно внедренных во многих странах мира, включая Республику Беларусь. Так, в исследованиях, проведенных в Дании в зимнее время с участием 782 детей и взрослых (возраст участников исследования составил от 4 до 60 лет), было показано, что потребление обогащенных витамином D молока и хлеба сопровождается повышением медианы потребления витамина D до 9,6 мкг/сут по сравнению с 2,2 мкг/сут в группе

лиц, потреблявших традиционные продукты. Через полгода обогащения рациона лишь у <1% участников концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови не достигла 30 нмоль/л, тогда как в группе сравнения эта доля составила 25%. Частота обнаружения 25(ОН)D <50 нмоль/л составила 16% против 65%.

Впрочем, даже при тщательном следовании принципам здорового питания, на долю снабжения организма витамином D из пищевых источников приходится обычно не более 10%.

Грудное вскармливание как источник витамина D. Женское молоко – наилучшее питание для грудного ребёнка. Однако содержание в нём витамина D не способно удовлетворить потребности младенца (особенно – старше первых недель жизни). Даже при хорошей (!) обеспеченности самой лактирующей женщины витамином D, в оптимальное для синтеза витамина D время года – его содержание в женском молоке достигает не более 100 МЕ/л. Предположив, что средний, потребляемый ребёнком, объём молока составляет ~750-800 мл/сут, можно констатировать поступление с ним недостаточного для покрытия физиологической потребности количества витамина. Это подчёркивает важность своевременного введения прикормов и обоснованной дотации витамина D в грудном возрасте.

Искусственное вскармливание как источник витамина D. Детские молочные смеси (формулы), предназначенные для искусственного/смешанного вскармливания детей грудного и раннего возраста, адаптированы и обогащены витамином D. В соответствии с *Директивой 2006/141/ЕС Европейской Комиссии* содержание витамина D в детской формуле должно составлять от 40 до 100 МЕ/100 ккал, а для «последующих» детских формул – от 40 до 120 МЕ/100 ккал. Однако, несмотря на такую фортификацию, количества витамина D, поступающего с ними ребёнку, может также быть недостаточно для удовлетворения его физиологической потребности. Как правило, 1 литр восстановленной молочной смеси содержит ~400 МЕ витамина D (в зависимости от торговой марки и вида смеси). В силу ряда причин (ограниченный объём желудка, введение продуктов прикорма и др.) грудной ребёнок почти никогда не потребляет в течение длительного времени 1 литра и более готовой смеси за сутки. А, следовательно, не способен полностью обеспечивать себя витамином D из этого источника и, как правило, нуждается в его дотации.

Согласно *Позиции по смесям для детей раннего возраста Комитета по питанию ESPGHAN (2018)* среднее содержание витамина D в смесях на основе коровьего молока, предназначенных для вскармливания детей от 1 до 3 лет и представленных на европейском рынке, составляет 2,1 (5-95 перцентили: 1,4-3,3) мкг/100 ккал смеси. При этом рекомендованный *European Food Safety Authority, EFSA* минимальный уровень витамина D должен составлять 2 мкг/100 ккал смеси. По мнению экспертов, такие смеси, наряду с фортифицированным коровьим молоком, злаками, добавками и ранним введением в рацион мяса и морской рыбы, являются

источником витамина D, железа, полиненасыщенных жирных кислот для этой возрастной категории детей.

Рыбий жир как источник витамина D. Потребление рыбьего жира в качестве пищевого источника витамина D для детей сопряжено с рядом существенных затруднений. Одним из традиционных является органолептическая характеристика рыбьего жира, необходимость добавления к нему веществ, улучшающих его вкус и запах. Естественный рыбий жир содержит сравнительно высокое количество витамина D (см. таб. 6). Однако в коммерческих средствах на его основе (как правило, зарегистрированных в качестве биологически активных добавок) его содержание в рекомендуемом к потреблению объёме средства (например, в 1 капсуле, 1 чайной ложке) для конкретного возраста, как правило, является недостаточным для удовлетворения потребности ребёнка указанного возраста. Ряд коммерческих добавок на основе рыбьего жира содержит ничтожно малое количество витамина D, существенно меньшее, чем рекомендуемая для конкретного возраста норма. В некоторых из них содержатся естественные (либо введенные дополнительно) иные витамины (например, E и A). Это может быть чревато развитием передозировки по ним при потреблении больших, чем рекомендовано, количеств рыбьего жира при попытке достижения нужной дозы витамина D. Такая же потенциальная опасность – избытка по другим содержащимся витаминам (помимо витамина D) кроется в назначении рыбьего жира ранее минимального возраста его применения, определённого инструкцией. Присутствие естественных полиненасыщенных жирных кислот является несомненным преимуществом рыбьего жира перед другими источниками витамина D. Однако рыбий жир не должен рассматриваться как приоритетная альтернатива естественному пути их поступления с пищей. Кроме того, довольно высокая стоимость добавок на основе рыбьего жира в сравнении с лекарственными препаратами на основе витамина D может быть препятствием для широкого проведения профилактики на популяционном уровне. Таким образом, средства на основе рыбьего жира могут служить источником витамина D только при условии их безупречного качества и безопасности, значимого содержания витамина D, близкого к суточной физиологической потребности в рекомендуемом к приёму объёме, доступной стоимости, максимально раннего возраста применения. Нельзя не напомнить о важности и приоритетности следования принципам здорового питания, включая достаточное потребление рыбы и морепродуктов.

Инсоляция как источник витамина D. Известно, что соотношение экзогенного (с пищей) и эндогенного (синтез в коже при инсоляции) путей обеспечения организма витамином D несоизмеримо. На долю экзогенного пути приходится не более 10%. Большая часть (около 90%) необходимого количества витамина D образуется в коже при естественной инсоляции (воздействие солнечного УФО в В-спектре).

В странах Центральной Европы из-за особенностей климата (угол падения солнечных лучей, климатические особенности и др.) условия, пригодные для синтеза витамина D в коже, возникают в промежутке с конца апреля до начала сентября. С сентября-октября по март-апрель синтез витамина D в коже недостаточен. Так, среднее количество солнечных дней в географических координатах г. Минска, согласно опубликованным в СМИ данным национальных метеорологических служб, составляет не более трех десятков в году. А период года, подходящий для адекватной выработки витамина D, составляет в Беларуси в силу географических причин не более 3-4 летних месяцев года.

Ряд факторов, помимо климатических, также влияет на эффективность синтеза витамина D в коже, включая возраст и цвет кожи, использование защитных средств, что дополнительно осложняет определение индивидуальной «безопасной» продолжительности пребывания конкретного человека под открытым солнцем. Степень пигментации кожи детерминирует необходимую для синтеза витамина D длительность пребывания на солнце. Оконное стекло также уменьшает количество необходимого для синтеза витамина D УФО. Это подчёркивает недопустимость замены прогулок на открытом воздухе пребыванием ребёнка на застеклённой лоджии.

Общеизвестен тезис о том, что не существует безопасного по длительности и интенсивности порога естественной солнечной инсоляции. Любое облучение кожи потенциально повышает риск повреждения ДНК, возникновения онкологических проблем. Важно понимать, что нарастание количества синтезированного в коже предшественника витамина D под действием солнечного света по мере увеличения длительности пребывания на солнце происходит на протяжении короткого времени, до определенного, сравнительно небольшого предела, после чего выходит на плато. В то время как интенсивность загара вплоть до солнечного ожога, вероятность повреждения ДНК – стремительно продолжают нарастать по мере длительности пребывания ребёнка под солнечными лучами. Вместе с тем, действующие руководства по медицинской профилактике/лечению дефицита витамина D подчеркивают важность естественной инсоляции для обеспечения витамином D. Примечательно, что в них подчёркивается достаточность обычной бытовой активности вне помещений, соблюдения рутинного режима дня ребёнком для ежедневной выработки необходимого количества витамина D.

Так, в «*Practical guidelines for the supplementation of Vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended Vitamin D intakes in the general population and groups at risk of Vitamin D deficiency*» (2013) говорится о том, что облучение рук и частично обнажённых ног (около 18% поверхности тела) без использования солнцезащитных средств является расчётным эквивалентом синтеза ~2 000-4 000 МЕ витамина D, соответствуя для жителей Центральной Европы пребыванию на солнце в течение ~15 минут в день, в период с 10 до 15 часов дня с частотой 2-3 раза в неделю.

А в одном из последних и актуальных руководств «*Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies - 2018 Update*» (2018) указывается, что у здоровых детей, подвергающихся солнечному облучению кожи непокрытых предплечий и ног в течение, по крайней мере, 15 минут в промежутке с 10 до 15 часов днем и не применяющих солнцезащитных мер, в период с мая по сентябрь дополнительная дотация витамином D не является обязательной, хотя рекомендована и безопасна.

Похожие рекомендации в отношении естественной инсоляции приводятся и в «*Vitamin D supplementation after the second year of life: joint position of the Committee on Nutrition, German Society for Pediatric and Adolescent Medicine, and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology*» (2019). Регулярная активность детей вне закрытых от солнца помещений не только повышает синтез витамина D, но также ведет к дополнительным позитивным эффектам. В то время как инсоляция повышает выработку витамина D, физическая активность способствует укреплению и развитию костной ткани. Пребывание под солнцем в период с апреля до сентября, по крайней мере, дважды в неделю, в промежутке с 10 до 15 часов днём в течение 5-30 минут, является наиболее эффективным способом улучшения обеспеченности витамином D. Игра вне помещений с непокрытой головой, руками и ногами является достаточной мерой для выработки витамина D для детей с II и III типами кожи. Рекомендуется предпринимать усилия для исключения солнечных ожогов. В соответствующем разделе руководства «*Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement*» (2013) также приводятся конкретные рекомендации по оптимальной и безопасной организации солнечной инсоляции вне помещений в зависимости от типа кожи по Фитцпатрику, возраста и времени года.

Указанные выше рекомендации предполагают, что у подавляющего большинства детей, появляющихся под солнечными лучами в рамках рекомендуемого режима прогулок, рутинной ежедневной активности, обеспечивается достаточный синтез витамина D в коже без дополнительных усилий, по крайней мере – в летний период года. Недопустима замена прогулок на улице пребыванием в помещении у окна, на застеклённых лоджиях и т. д. При этом детям первого полугодия жизни следует избегать естественной инсоляции в любом виде. Не допустимо длительное пребывание ребёнка любого возраста под прямыми солнечными лучами – как в период разгара рахита, так и в здоровом состоянии, во избежание манифестации гипокальциемических судорог (при наличии рахита), перегревания, солнечных ожогов, повышения риска развития онкологической патологии кожи.

Категорически не рекомендуется в целях лечения или медицинской профилактики дефицита витамина D у детей применять источники искусственного УФО (солярий), а также допускать возникновение солнечных ожогов кожи при

пребывании под открытым солнцем без соответствующей защиты – в связи с доказанным риском канцерогенного эффекта в последующем. Солнечная инсоляция не рекомендована для людей с I типом кожи (бледная, светлая кожа, голубые глаза, рыжие волосы), для людей с солнечными ожогами в анамнезе, людей с семейным анамнезом онкологических заболеваний кожи.

Приём лекарственных препаратов на основе витамина D с профилактической целью. Проведение профилактических мероприятий, включая назначение лекарственных средств на основе витамина D, не требует (!) и не ограничено необходимостью лабораторного определения исходного статуса обеспеченности им или проведения соответствующего лабораторного контроля в динамике за некоторым редким исключением (недоношенные дети, беременные женщины – у этих категорий рекомендован лабораторный контроль исходно и в динамике при назначении профилактической дозы витамина D). Незнание этого принципа врачом-специалистом на практике приводит к необоснованному назначению инвазивных и дорогостоящих исследований, отсрочке с началом проведения медицинской профилактики этого широко распространённого заболевания. Лабораторный контроль необходим исключительно в группах риска, особенно – у пациентов с множественными факторами риска (для выделения пациентов с уже имеющимся дефицитом и начала лечения), а также – для подбора и возможной индивидуальной коррекции в последующем профилактической дозы витамина D. Особое внимание следует уделить лабораторному скринингу статуса обеспеченности витамином D и его мониторингу в динамике при назначении даже профилактических доз витамина D пациентам с:

- гранулематозными заболеваниями;
- заболеваниями, сопровождающимися гиперчувствительностью к витамину D, наличием гиперчувствительности к витамину D у самого пациента или родственников в анамнезе, нарушением его метаболизма (например, повышенным экстраренальным гидроксированием) – туберкулез, саркоидоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бериллиоз;
- состояниями, обусловленные мутацией генов CYP24A1 и SLC34A1;
- идиопатической инфантильной гиперкальциемией;
- синдромом Вильямса-Бойрена;
- некоторыми видами лимфом.

Профилактический приём витамина D в общей популяции должен быть индивидуализирован в зависимости от возраста, массы тела, уровня инсоляции (время года, индивидуальный уровень инсоляции ребёнка), рациона питания и диетических предпочтений, стиля жизни ребёнка. Профилактический приём витамина D в группах риска по развитию дефицита витамина D (см. таб. 1) должен быть организован в соответствии с рекомендациями для общей популяции в случае, если не разработаны специальные рекомендации для данной группы риска. Особая группа риска включает

детей с избытком массы тела и ожирением (более 90 перцентили для возраста и пола), таким пациентам необходимо применение двойной профилактической дозы витамина D. В группах риска по развитию дефицита витамина D рекомендовано осуществлять профилактический приём витамина D под регулярным контролем концентрации 25(OH)D в сыворотке. В случаях, когда исследование концентрации 25(OH)D недоступно – рекомендовано применение максимальных доз витамина D, установленных для данной возрастной группы в общей популяции. В ряде руководств отдельным категориям пациентов (с ожирением, при приеме лекарственных препаратов, нарушающих метаболизм витамина D) назначаемые профилактические дозы витамина D рекомендовано увеличивать относительно рекомендуемых для общей здоровой детской популяции.

Льготная выписка лекарственных препаратов на основе витамина D для медицинской профилактики. Важно напомнить, что в соответствии с действующей редакцией *Закона Республики Беларусь «О здравоохранении»* медицинская профилактика, наряду с другими позициями, включена в понятие «медицинской помощи». Действующим (и регулярно пересматриваемым) *Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об изменении Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.07.2007г. № 65» (в редакции от 18.11.2020г. № 106)* установлен ряд перечней лекарственных средств, включая:

- «Основные лекарственные средства, применяемые для оказания медицинской помощи всем категориям пациентов, имеющим право на льготное, в том числе бесплатное, обеспечение лекарственными средствами»;
- «Основные лекарственные средства, выдаваемые по рецептам врачей и применяемые для оказания медицинской помощи детям в возрасте до трёх лет ...»;
- «Основные лекарственные средства, назначаемые при заболеваниях, включенных в перечень заболеваний, дающих право гражданам на бесплатное обеспечение лекарственными средствами, выдаваемыми по рецептам врачей в пределах перечня основных лекарственных средств, при амбулаторном лечении, а также лечебным питанием.

В два первых из указанных перечней включены следующие лекарственные препараты на основе витамина D:

- масляный раствор эргокальциферола для внутреннего применения;
- капли (масляный раствор для приёма внутрь) холекальциферола;
- капли (раствор для приёма внутрь) холекальциферола.

Это позволяет врачам-специалистам назначать и выписывать их на льготной основе в установленном законодательством порядке не только в лечебных, но и в профилактических (!) целях с обоснованием в медицинской документации медицинских показаний к их назначению. Представляется особенно важной возможность такой льготной выписки лекарственных средств у наиболее уязвимых по

развитию дефицита витамина D категорий пациентов (дети раннего возраста, дети с инвалидностью, дети с определенными заболеваниями – вне зависимости от возраста и наличия инвалидности, например – с несовершенным остеогенезом).

Перед началом профилактического приёма витамина D необходимо оценить (исключить) наличие гиперчувствительности к витамину D. В группу риска входят пациенты с гиперкальциемией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом, мутацией генов CYP24A1 и SLC34A1, случаи гиперчувствительности к витамину D у самого пациента или родственников. Эта рекомендация справедлива для пациентов всех возрастных групп и всех групп риска по развитию дефицита витамина D. Когорта пациентов с гиперчувствительностью к витамину D включает также пациентов с идиопатической инфантильной гиперкальциемией, синдромом Вилльямса-Бойрена, гранулематозными заболеваниями и некоторыми лимфомами. В группе риска по гиперчувствительности к витамину D его приём должен осуществляться под наблюдением врача-специалиста, по индивидуальной схеме, предпочтительно – под контролем показателей кальций-фосфорного обмена, особенно – кальциемии, кальциурии, уровня ПТГ, 25(OH)D и 1,25(OH)₂D.

Обзор международных согласительных документов по профилактике дефицита витамина D.

В соответствии с «*Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*» (2016) адекватным для профилактики нутритивного рахита и рекомендуемым всем детям от рождения до возраста 1 года количеством витамина D является 400 МЕ/сут, независимо от вида вскармливания. Для детей в возрасте старше 1 года и взрослых данным руководством рекомендовано восполнение своей потребности в витамине посредством питания и приёма в виде добавок в количестве, по крайней мере, 600 МЕ/сут. При этом авторы руководства обращают внимание на рассмотрение ими вопроса профилактики дефицита витамина D исключительно в контексте его роли в развитии нутритивного рахита.

Данные Консенсусные рекомендации определяют и требования по обеспеченности витамином D для будущих и настоящих матерей в отношении профилактики нутритивного рахита у их детей. Так, женщина детородного возраста должна обеспечивать свою суточную потребность в размере 600 МЕ/сут витамина D. А беременная женщина должна также получать 600 МЕ/сут витамина D, предпочтительно – в виде комбинированных добавок с другими рекомендуемыми микронутриентами – такими как железо и фолиевая кислота, что предупреждает повышенную активность щелочной фосфатазы в сосудах пуповины, развитие врождённого рахита (редкая патология, в мире описано около 80 случаев) и неонатальной гипокальциемии, улучшает внутриутробное формирование эмали зубов. Вместе с тем, беременная женщина не нуждается в потреблении бóльших количеств кальция в сравнении с не беременной женщиной для целей укрепления костной ткани

плода. Уровень потребления женщиной кальция в период беременности или лактации не коррелирует с его концентрацией в грудном молоке.

Похожие рекомендации по профилактике витамина D приводятся и экспертами *Комитета по питанию Американской Академии Педиатрии (2014)*, что также совпадает с рекомендациями *Института медицины (2011)*, *Комитета по питанию ESPGHAN (2013)*. Они определяют адекватное потребление витамина D для здоровых детей в возрасте до 1 года в размере 400 МЕ/сут, а рекомендуемое суточное потребление для детей в возрасте старше 1 года в размере 600 МЕ/сут. Эксперты отмечают, что, в отличие от здоровых детей, дети с ожирением, пациенты, получающие антиконвульсанты, противогрибковые, антиретровирусные средства и ГКС, могут нуждаться в 2-4 раза более высоких дозах для достижения оптимальной обеспеченности витамином D в сравнении со здоровыми сверстниками, однако рекомендации на этот счёт пока не определены окончательно.

В соответствии с руководством «*Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians*» (2018) предложены следующие рекомендации в отношении профилактики дефицита витамина D в зависимости от возраста пациента.

Недоношенные дети:

- для детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) рекомендовано потребление витамина D в дозе 200-400 МЕ/сут (включая количество, вводимое посредством парентерального питания, обогащённого грудного молока или смеси для недоношенных детей);
- при достижении детьми с ОНМТ массы тела ≥ 1500 г и получении полного энтерального питания, рекомендован приём витамина D в дозе 400-800 МЕ/сут;
- недоношенным детям с массой тела при рождении ≥ 1500 г рекомендован приём витамина D в дозе 400-800 МЕ/сут;
- после достижения ребёнком постконцептуального возраста 40 недель рекомендации по приёму витамина D идентичны рекомендациям для здоровых доношенных детей;
- не рекомендовано рутинное исследование уровня 25(OH)D у недоношенных детей.

Дети в возрасте до 1 года:

- рекомендован приём витамина D в первый год жизни, чтобы обеспечить адекватный статус витамина D и предотвратить нутритивный рахит;
- рекомендована дотация витамина D всем новорождённым детям независимо от вида вскармливания; приём витамина D следует начинать в первые дни жизни и продолжать в течение первого года жизни;
- младенцы, родившиеся в срок, без факторов риска дефицита витамина D, должны получать 400 МЕ/сут витамина D;

- при наличии следующих факторов риска дефицита витамина D может быть назначено до 1 000 МЕ/сут витамина D:

- неевропейская этническая принадлежность с тёмной пигментацией кожи;
- рестриктивные диеты (веганская диета);
- хроническое заболевание почек;
- печёночная недостаточность и/или холестааз;
- синдром мальабсорбции (муковисцидоз, воспалительные заболевания кишечника, целиакия и др.);

- длительное лечение: противосудорожные средства, системные ГКС, антиретровирусное лечение, системные противогрибковые средства (например, кетоконазол);

- младенцы, рождённые от матерей с множественными факторами риска дефицита витамина D (особенно – в отсутствие приёма добавок витамина D во время беременности);

- на первом году жизни рекомендован ежедневный режим приёма витамина D; не рекомендуется применять метаболиты витамина D и их аналоги (кальцифедиол, альфакальцидол, кальцитриол и дигидротахистерол) для профилактики и дотации витамина D, введение этих соединений увеличивает риск гиперкальциемии и не способно поддерживать и/или восстанавливать запасы витамина D;

- не рекомендовано рутинное исследование 25(OH)D у детей первого года жизни, рекомендовано исследование 25(OH)D у детей с множественными факторами риска дефицита витамина D.

Дети в возрасте 1-18 лет:

- рекомендован приём витамина D у детей со следующими факторами риска дефицита витамина D:

- неевропейская этническая принадлежность с тёмной пигментацией кожи;
- снижение воздействия солнечного света (из-за образа жизни, хронических заболеваний или госпитализации, тяжёлой инвалидности, ношения закрытой одежды по религиозным или культурным причинам и/или постоянного использования солнцезащитных кремов;

- дети после международного усыновления;
- ожирение;
- рестриктивные диеты (веганская диета);
- хроническое заболевание почек;
- печёночная недостаточность и/или холестааз;
- синдром мальабсорбции (муковисцидоз, воспалительные заболевания кишечника, целиакия и др.);

- длительное лечение: противосудорожные средства, системные ГКС, антиретровирусное лечение, системные противогрибковые средства (например, кетоконазол);

- рекомендовано оценить модифицируемые факторы риска дефицита со стороны образа жизни, особенно – недостаточное пребывание на солнце; обеспечение адекватного потребления витамина D особенно важно в подростковом возрасте;

- рекомендован ежедневный приём витамина D в диапазоне от 600 МЕ/сут (при наличии недостаточной инсоляции) до 1 000 МЕ/сут (при наличии нескольких факторов риска дефицита витамина D);

- в случае плохой комплаентности пациента у детей с 5-6 летнего возраста и особенно – у подростков, возможно назначение интермиттирующего приёма витамина D (еженедельный или ежемесячный приём дозы – до суммарной месячной дозы 18 000-30 000 МЕ витамина D);

- рекомендован приём витамина D с конца осени до начала весны (ноябрь-апрель) у детей и подростков с пониженным пребыванием на солнце летом, рекомендовано продолжение приёма витамина D в случаях постоянного воздействия факторов риска дефицита витамина D;

- пациенты, принимающие противосудорожные средства, пероральные кортикостероиды, противогрибковые и антиретровирусные лекарственные средства, должны получать, как минимум, в 2-3 раза больше витамина D, чем суточная потребность, рекомендованная для данного возраста;

- в качестве допустимого верхнего уровня потребления витамина D одобрены те, которые были предложены *European Food Safety Authority, EFSA (2012)*:

- 1 000 МЕ/сут – для младенцев;

- 2 000 МЕ/сут – для детей в возрасте 1-10 лет;

- 4 000 МЕ/сут – для детей в возрасте 11-17 лет и взрослых людей;

- не рекомендовано применять метаболиты витамина D и их аналоги (кальцифедиол, альфакальцидол, кальцитриол и дигидротахистерол) для профилактики и дотации витамина D; введение этих соединений увеличивает риск гиперкальциемии и не способно поддерживать и/или восстанавливать запасы витамина D;

- не рекомендовано рутинное исследование 25(OH)D у детей; рекомендовано исследовать уровень 25(OH)D в сыворотке крови при наличии множественных факторов риска дефицита витамина D; статус обеспеченности витамином D следует контролировать, по меньшей мере, ежегодно, у детей, которые нуждаются в приёме витамина D в течение всего года из-за патологических состояний или приёма лекарств, влияющих на метаболизм витамина D.

Итальянские рекомендации определяют также требования к обеспечению витамином D **беременных и лактирующих женщин**. По мнению экспертов данных рекомендаций, рутинный скрининг уровня 25(OH)D у лактирующих и беременных женщин не рекомендован. Такое исследование рекомендовано женщинам с множественными факторами риска дефицита витамина D, особенно – не получающим

дотации витамина D и/или при следующих особых условиях, сопровождающих беременность:

- неевропейская этническая принадлежность женщины, тёмный цвет кожи;
- синдром мальабсорбции;
- ограничение инсоляции (использование экранирующей одежды и/или постоянное использование солнцезащитных средств);
- длительное применение лекарственных средств, нарушающих метаболизм витамина D;
- ожирение;
- риск преэклампсии;
- злоупотребление алкоголем;
- наличие костных болей;
- наличие гипокальциемии;
- развитие рахита у предшествующего ребёнка;
- возникновение беременности в подростковом возрасте.

Экспертами рекомендована дотация витамина D всем беременным и лактирующим женщинам в дозе 600 МЕ/сут. Женщины с факторами риска должны получать большие дозы (1 000-2 000 МЕ/сут). Рекомендовано начинать дотацию витамина D в начале беременности и продолжать её до окончания беременности и лактации.

В соответствии с «*Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies - 2018 Update*» (2018) определены следующие рекомендации по дотации витамина D в общей популяции в зависимости от возраста:

Недоношенные дети со сроком гестации до 32 недель:

- рекомендуется начать профилактический приём витамина D в дозе 800 МЕ/сут с первых дней жизни (как только возможно энтеральное питание), независимо от вида вскармливания; должен проводиться под контролем концентрации 25(OH)D, как в период госпитализации (первый контроль 25(OH)D – через 4 недели после начала приёма), так и после выписки домой; при достижении общей дозы 1 000 МЕ/сут в виде приёма лекарственных средств и поступления с пищей возникает риск передозировки витамина D, особенно – у новорождённых с массой тела при рождении менее 1 000 г.

Недоношенные дети со сроком гестации более 32 недель:

- рекомендован приём 400 МЕ/сут витамина D с первых дней жизни независимо от вида вскармливания; необходимость рутинного определения концентрации 25(OH)D отсутствует; дотация витамином D проводится под лабораторным контролем уровня 25(OH)D только в следующих группах риска:

- при приеме кетоконазола более 2 недель;
- парентеральном питании более 2 недель;
- наличии холестаза;
- лечении антиконвульсантами;
- массе тела при рождении менее 1500 г.

Новорождённые дети и дети в возрасте до 1 года:

- в первом полугодии жизни рекомендована дотация 400 МЕ/сут витамина D, начиная с первых дней жизни, независимо от вида вскармливания; для детей второго полугодия жизни рекомендована дотация витамином D в дозе 400-600 МЕ/сут, с учётом суточного потребления витамина D с пищей.

Дети в возрасте 1-10 лет:

- в период года с мая до сентября, если рекомендации по обеспечению витамином D при инсоляции (см. соответствующий раздел) выполнены – в дотации витамина D нет необходимости, хотя она все же рекомендована в данном случае и безопасна; если рекомендации по инсоляции не обеспечены, то дотация 600-1 000 МЕ/сут витамина D рекомендована на протяжении всего календарного года, с учётом массы тела, суточного потребления витамина D из других источников; дети с ожирением этого возраста нуждаются в дотации 1 200-2 000 МЕ/сут витамина D в зависимости от тяжести ожирения.

Подростки в возрасте 11-18 лет:

- в период года с мая до сентября, если рекомендации по обеспечению витамином D при инсоляции (см. соответствующий раздел) выполнены, то в дотации витамина D нет необходимости, хотя она все же рекомендована в данном случае и безопасна; если рекомендации по инсоляции не обеспечены, то дотация 800-2 000 МЕ/сут витамина D рекомендована на протяжении всего календарного года, с учётом массы тела, суточного потребления витамина D из других источников; дети с ожирением этого возраста нуждаются в дотации 1 600-4 000 МЕ/сут витамина D в зависимости от тяжести ожирения.

Польские рекомендации регламентируют и требования к обеспечению витамином D **беременных и лактирующих женщин**, что имеет несомненное значение в отношении профилактики его дефицита у детей, рождённых ими. Так, женщина, планирующая беременность, должна получать адекватную дотацию витамином D в объёме, соответствующем требованиям для общей популяции (800-2 000 МЕ/сут в зависимости от массы тела и поступления с пищей), при возможности – под контролем содержания 25(OH)D в крови. При подтверждении наступления беременности дотация должна проводиться под контролем уровня 25(OH)D с целью поддержания его уровня в диапазоне 30-50 нг/мл. При невозможности исследования концентрации 25(OH)D рекомендовано использовать витамин D в дозе 2 000 МЕ/сут на протяжении всего периода беременности и лактации.

В соответствии с положениями «*Practical guidelines for the supplementation of Vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended Vitamin D intakes in the general population and groups at risk of Vitamin D deficiency*» (2013) выделяют детей из общей популяции и детей из групп риска (недоношенные дети, дети с избытком массы тела/ожирением), профилактические мероприятия в отношении дефицита витамина D у которых проводятся в зависимости от возраста (см. таб. 8).

Таблица 8

Рекомендуемое потребление витамина D в общей популяции и в группах риска

Рекомендованные нормы потребления витамина D в общей популяции		Рекомендованные нормы потребления витамина D в группах риска развития дефицита	
0-12 месяцев	Витамин D должен быть назначен с первых дней жизни, вне зависимости от того, на грудном или/и искусственном вскармливании находится ребенок в количестве: 400 МЕ/сут – до 6 месяцев; 400-600 МЕ/сут – от 6 до 12 месяцев (в зависимости от суточного поступления витамина D с пищей)	недоношенные дети	Витамин D должен быть назначен с первых дней жизни (так рано, насколько возможно энтеральное питание) в количестве: 400-800 МЕ/сут до достижения скорректированного гестационного возраста 40 недель, далее – рекомендации соответствуют таковым для доношенных новорождённых детей
1-18 лет	Витамин D должен быть назначен в количестве: 600-1 000 МЕ/сут , в зависимости от массы тела, рекомендовано с сентября по апрель; 600-1 000 МЕ/сут , в зависимости от массы тела, рекомендовано в течение всего года, если достаточный синтез в коже не достигнут в летнее время	дети с ожирением	При индексе массы тела >90-го перцентиля для данного возраста и пола витамин D должен быть назначен в количестве: 1 200-2 000 МЕ/сут , в зависимости от выраженности избытка массы тела/ожирения, рекомендовано с сентября по апрель; 1 200-2 000 МЕ/сут , в зависимости от выраженности избытка массы тела/ожирения, рекомендовано в течение всего года, если достаточный синтез в коже не достигнут в летнее время

В данном руководстве для Центральной Европы приводятся и рекомендации по потреблению витамина D для беременных женщин. Так, женщины, планирующие беременность, должны начать/продолжить приём витамина D в соответствии с рекомендациями для взрослых людей в общей популяции (800-2 000 МЕ/сут в зависимости от массы тела) и обеспечивать адекватное его потребление до наступления беременности. Приём витамина D в дозе 1 500-2 000 МЕ/сут должно начинаться, по крайней мере, со второго триместра беременности. При возможности рекомендован периодический мониторинг 25(OH)D в сыворотке для определения достижения оптимального уровня. Целью приёма добавок витамина D является достижение и поддержание 25(OH)D в диапазоне 30-50 нг/мл.

В обоих последних из вышеперечисленных руководств, как в соответствующих рекомендациях *European Food Safety Authority, EFSA (2012)*, приводятся также максимальные переносимые среднесуточные лимиты витамина D для перорального

приёма, которые не сопряжены с риском развития токсических эффектов для детей, проживающих в странах Центральной Европы (за исключением заболеваний, сопровождающихся гиперчувствительностью к витамину D):

- новорождённые дети и дети грудного возраста – 1 000 МЕ/сут;
- дети в возрасте 1-10 лет – 2 000 МЕ/сут;
- дети и подростки в возрасте 11-18 лет – 4 000 МЕ/сут;
- беременные и кормящие грудью женщины – 4 000 МЕ/сут.

В *рекомендациях Института Медицины США (2011)* приводятся похожие верхние переносимые среднесуточные лимиты потребления витамина D:

- младенцы первого полугодия жизни – 1 000 МЕ/сут;
- младенцы второго полугодия жизни – 1 500 МЕ/сут;
- дети в возрасте 1-3 лет – 2 500 МЕ/сут;
- дети в возрасте 4-8 лет – 3 000 МЕ/сут;
- дети в возрасте 9-18 лет (и взрослые) – 4 000 МЕ/сут.

В руководстве «*Vitamin D supplementation after the second year of life: joint position of the Committee on Nutrition, German Society for Pediatric and Adolescent Medicine, and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology*» (2019) подчёркивается, что на протяжении детского возраста адекватная обеспеченность витамином D важна для хорошей энтеральной абсорбции кальция, а следовательно – для здоровья и развития костной ткани. Приводятся следующие рекомендации по профилактике дефицита витамина D:

- в дополнение к витамину D, содержащемуся в грудном молоке или детской формуле, рекомендован пероральный приём витамина D (400-500 МЕ/сут) для всех немецких младенцев на период до начала второго в их жизни летнего периода.

- В зависимости от времени рождения такой приём витамина D рекомендован до возраста от одного до полутора лет, поскольку в летний период происходит самостоятельный синтез витамина D в коже; рекомендован профилактический приём витамина D и фтора.

- Для недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г общий приём витамина D должен составлять от 800 до 1 000 МЕ/сут в первые несколько месяцев их жизни.

- Рекомендованный уровень поступления витамина D в организм (включая эндогенный синтез в коже при инсоляции и энтеральное поступление) для детей старше 1 года и взрослых составляет 600-800 МЕ/сут.

В соответствии с «*Vitamin D status correction in Saudi Arabia: an experts' consensus under the auspices of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases*» (2016) для всех детей в Саудовской Аравии, особенно – для девочек-подростков, рекомендована пероральная дотация витамином D. Приём витамина D рекомендован в следующем количестве:

- недоношенные дети – 400-800 МЕ/сут;

- дети первого полугодия жизни – 400 МЕ/сут;
- дети второго полугодия жизни – 400-600 МЕ/сут;
- дети в возрасте старше 1 года – 600-1 000 МЕ/сут;
- дети, страдающих ожирением – 1 200-2 000 МЕ/сут.

В соответствии с *Позицией рабочей группы ESPGHAN/ESPEN/ESPR/GSPEN (2018) по педиатрическому парентеральному питанию* оптимальная потребность в витамине D для недоношенных детей при парентеральном питании не определена. Предполагается, что введение, как минимум, 30 МЕ/кг/сут внутривенно могло бы быть достаточным. Итоговые рекомендации рабочей группы определяют для недоношенных младенцев, находящихся на парентеральном питании, получение 200-1 000 МЕ/сут (или 80-400 МЕ/кг/сут) витамина D. Доношенные младенцы в возрасте до 1 года при парентеральном питании должны получать 400 МЕ/сут (или 40-150 МЕ/кг/сут), а дети в возрасте 1-18 лет – 400-600 МЕ/сут витамина D.

В соответствии с *Позицией по вскармливанию поздно и умеренно недоношенных детей Комитета по питанию ESPGHAN (2019)* дотация витамина D в количестве, по крайней мере, 400 МЕ/сут необходима для этой категории детей, хотя признается необходимым продолжение исследований в отношении возможной необходимости применения более высоких доз (800-1 000 МЕ/сут) витамина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Владение врачами-специалистами современными подходами к диагностике и лечению дефицита витамина D у детей в сочетании со стремлением к раннему выявлению этого коварного заболевания и пониманием важности его своевременной медицинской профилактики вполне способны осуществить заветную мечту десятков выдающихся исследователей этой проблемы и привести к её успешной элиминации.

Безусловно, не всё в борьбе с этой патологией зависит от врача – например, ему не всегда под силу добиться высокой комплаентности со стороны пациентов и их родителей, повлиять на неблагоприятные социально-экономические условия жизни семьи, на отношение родителей к здоровью своего ребёнка, на доступность необходимых лекарственных средств, как и на многое другое. Вместе с тем, следует признать, что во многих случаях широкая осведомлённость и беспокойство родителей об опасности и последствиях дефицита витамина D обеспечивает доктору надёжных союзников в борьбе с этим недугом. Следует также согласиться и с тем, что профилактика и лечение этого заболевания сравнительно дешевы и доступны, а в ряде случаев – абсолютно бесплатны для пациента, не требуют значительных усилий от врача и пациента.

Как уже неоднократно подчёркивалось, дефицит витамина D влечёт за собой целый шлейф настоящих и отдалённых последствий для ребёнка, проявления и эффекты которых простираются гораздо шире хорошо известного всем нутритивного рахита. Поэтому, приоритетными задачами врача-педиатра является ранняя медицинская профилактика этого заболевания, обоснованная диагностика, своевременное и эффективное его лечение.

В профессиональной среде хорошо известен риторический вопрос-дилемма о том, что же «лучше» для маленького пациента – иметь «большой» рахит или «маленький» гипервитаминоз D? Вне всякого сомнения, каждому высококвалифицированному специалисту, вооруженному знаниями и возможностями XXI века, очевиден третий и правильный вариант ответа: оптимальным для пациента будет не иметь ни того, ни другого. И это – в наших с Вами силах, уважаемые коллеги!

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галашевская, А.А. Антиконвульсанты и нарушения костной минерализации у детей : есть ли связь? / А.А. Галашевская, А.С. Почкайло // Рецепт 2019, спецвыпуск : тезисы докладов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Современные аспекты амбулаторной педиатрии», посвящ. памяти проф. В.Ф. Жерносека. – Минск, 2019. – С. 27–28.
2. Галашевская, А.А. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и обеспеченности витамином D у детей на фоне длительного лечения антиконвульсантами / А.А. Галашевская, А.С. Почкайло // Актуальные вопросы педиатрической практики : сб. матер. науч.-практ. конф. посвященной 40-летию педиатр. фак-та, 23 октября 2019г. / Н.С. Парамонова (отв. ред.). – Гродно : ГрГМУ, 2019. – С. 21–25.
3. Дефицит витамина D в педиатрической практике : современные подходы к профилактике, диагностике, лечению : учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло, И.А. Ненартович, А. А. Галашевская. – Минск : БелМАПО, 2020. – 52 с.
4. Коденцова, В.М. Способы коррекции недостаточности витамина D у населения / В.М. Коденцова, Д.В. Рисник // РМЖ, 2020. – № 1. – С. 29–34.
5. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84.
6. Лечение болезней у детей : справочник для врачей / В.Ф. Жерносек, О.В. Попова, Т.П. Дюбкова, А.П. Рубан, Н.Д. Титова, А.С. Почкайло, К.К. Орынбасарова, И.А. Ненартович ; под ред. В.Ф. Жерносека. – Минск : Адукацыя и выхаванне, 2013. – 272 с.
7. Метод применения бисфосфонатов в лечении детей с несовершенным остеогенезом : инструкция по применению № 013–0214 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2014 / А.С. Почкайло, И.В. Наумчик, В.Ф. Жерносек, Э.В. Руденко, О.В. Карась, Л.А. Легкая, Е.В. Ламеко. – Минск : БелМАПО, 2014. – 30 с.
8. Мысливец, М.Г. Ассоциации уровня витамина D с маркерами активности заболевания у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом / М.Г. Мысливец, Н.С. Парамонова // Проблемы здоровья и экологии, 2017. – № 3 (53). – С. 40–44.
9. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М. : ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.
10. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР : утв. М-вом здравоохранения СССР 28.05.1991 : текст по состоянию на 1 июня 2009 г. – М., 1991. – 12 с.
11. О внесении изменений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 ноября 2012 г. № 180 [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 16 ноября 2015 г.,

№ 111 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа : http://www.pravo.by/upload/docs/op/W21530390p_1448571600.pdf. – Дата доступа : 22.12.2019.

12. О здравоохранении [Электронный ресурс] : Закон Респ. Беларусь, 18 июня 1993 г., № 2435-ХП (с изм. и доп.) // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа : <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19302435>. – Дата доступа : 12.02.2021.

13. Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 июля 2007 г. № 65 [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 24 июня 2019 г., № 64 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа : <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22036087&p1=1>. – Дата доступа : 12.01.2021.

14. Об утверждении Санитарных норм и правил «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь» и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 марта 2011 г. № 16 [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 20 нояб. 2012 г., № 180 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа : <http://www.pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21226679p&p1=1>. – Дата доступа : 22.12.2020.

15. Обеспеченность витамином D детского населения г. Минска и Минской области / А.В. Сукало [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2018. – № 63 (4). – С. 150.

16. Обеспеченность витамином D детского населения и взрослых, проживающих в Гомеле / А.А. Козловский [и др.] // Мед. новости, 2017. – № 11. – С. 70–74.

17. Почкайло, А.С. Гиповитаминоз D у детей как социально-значимая патология : частота, риски, профилактика / А.С. Почкайло // Современные подходы к продвижению здоровья : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф., 26 октября 2012 г., Гомель : ГомГМУ, 2012. – Выпуск 4. – С. 117–120.

18. Диагностика и лечение дефицита костной массы и остеопороза у детей : учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло, В.Ф. Жерносек, Э.В. Руденко, Е.В. Руденко. – Минск, 2010. – 55 с.

19. Почкайло, А.С. Обеспеченность витамином D белорусских детей в осенне-зимнее время года / А.С. Почкайло // Современные подходы к профилактике социально значимых забол. : матер. междунар науч.-практ. конф. (Махачкала, 22 сентября 2012 г.). – Махачкала : ИП Овчинников (АЛЕФ), 2012. – С. 130–131.

20. Почкайло, А.С. Современные подходы к лечению остеопороза у детей / А.С. Почкайло // Мед. новости, 2013. – № 7. – С. 42–48.

21. Почкайло, А.С. Статус обеспеченности витамином D у детей : современные подходы к диагностике, коррекции и профилактике нарушений // Актуальные проблемы здоровья детей и подростков : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием / А.С. Почкайло ; под ред. М.Ф. Рзынкиной. – Хабаровск : Изд-во типография ООО «Антар», 2014. – С. 92–99.

22. Почкайло, А.С. Частота дефицита костной массы и обеспеченность витамином D у здоровых белорусских детей / А.С. Почкайло // Вестн. Смоленской гос. мед. акад., 2012. – Спецвып. – С. 50–51.

23. Минеральная плотность костной ткани и обеспеченность витамином D здоровых белорусских детей // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. IV Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч. студентов и молодых учёных. / А.С. Почкайло, О.С. Баскакова, Т.В. Панферова, Э.В. Руденко, В.Ф. Жерносек ; ред. кол. : А.Н. Лызикив [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2012. – Т. 3. – С. 146–148.

24. Почкайло, А.С. Обеспеченность витамином D здоровых белорусских детей / А.С. Почкайло, В.Ф. Жерносек, Э.В. Руденко // Сборник материалов XVII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», 14–17 февраля 2013 г. – Москва. – С. 513.

25. Активность общей щелочной фосфатазы в крови как маркер роста костной ткани у детей / А.С. Почкайло, Н.М. Жигало, Н.В. Почкайло, В.Ф. Жерносек, Э.В. Руденко, // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. статей VI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч. студентов и молодых учёных. (Гомель, 23-24 апреля 2014 г.). – Гомель : ГомГМУ, 2014. – С. 91–93.

26. Обеспеченность витамином D здоровых белорусских детей / А.С. Почкайло, Т.В. Панфёрова, О.С. Баскакова, Э.В. Руденко, В.Ф. Жерносек // Актуальные вопр. мед. науки : сб. науч. работ студентов и молодых учёных. всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию проф. А.А. Чумакова. – Ярославль : ООО «Изд.-полиграф. комплекс «Индиго», 2012. – С. 144.

27. Почкайло, А.С. Роль скрининга обеспеченности витамином D в донозологической диагностике витамин D-дефицитных состояний у детей / А.С. Почкайло, Н.В. Почкайло // Донозоология-2015. Проблемы оценки и прогнозирования состояния индивидуального и популяционного здоровья при воздействии факторов риска : материал. 11-й Евразийской науч. конф. (СПб., 10-11 декабря 2015 г.) ; под общ. ред. М. П. Захарченко. – СПб. : Крисмас+, 2015. – С. 375–378.

28. Почкайло, А.С. Статус обеспеченности витамином D у детей : современные подходы к диагностике, коррекции и профилактике нарушений / А.С. Почкайло, Н.В. Почкайло // Актуальные проблемы здоровья детей и подростков : сб. матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под ред. М. Ф. Рзынкиной. – Хабаровск : Изд-во типография ООО «Антар», 2014. – С. 92–98.

29. Почкайло, А.С., Почкайло, Н.В., Радж, Г.К., Ламеко, Е.В. Статус обеспеченности витамином D детей с хроническим гастроуденитом // Актуальные проблемы медицины : матер. ежегодн. итогов. науч.-практ. конф. (Гродно, 23 января 2014 г.) / редкол. : В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 202.

30. Почкайло, А.С., Руденко, Э.В. Статус обеспеченности витамином D у белорусских детей с несовершенным остеогенезом : современные подходы к оценке, коррекции и профилактике дефицита // Здоровье и окружающая среда : сб. матер. респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 90-летию респ. унитарн. предпр. «Науч.-практ. центр гигиены» (Минск, 26-28 октября 2017 г.) : в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2017. – Т. 1. – С. 214–217.

31. Почкайло, А.С., Самоховец, О.Ю. Минеральная плотность костной ткани и обеспеченность витамином D здоровых белорусских детей // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 3 (07). – С. 23–25.

32. Руденко, Э.В., Кезля, О.П., Зарецкий, С.В., Алешкевич, А.И., Васильева, Н.А., Мартусевич, Н.А., Шепелькевич, А.П., Почкайло, А.С., Байко, С.В. Профилактика повторных переломов при остеопорозе // Здравоохранение. – 2014. – № 3. – С. 62–66.

33. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике рахита у детей : учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло [и др.]. – Минск, 2014. – 72 с.

34. Способ комплексной диагностики низкой костной массы и остеопороза у детей и молодых взрослых : инструкция по применению № 154–1208 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 13.02.2009 / В.Ф. Жерносек, Э.В. Руденко, И.В. Тарасюк, Н.А. Гресь, Е.В. Руденко, А.С. Почкайло, Г.Н. Романов, О.В. Баранова. – Минск : БелМАПО, 2009. – 28 с.

35. Юхновская, И.А., Ненартович, И.А., Почкайло А.С. Профилактическое применение витамина D у недоношенных детей на амбулаторном этапе // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2018 : сб. материал. V Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 23 ноября 2018 г. / (редкол. : В.А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]). – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 269–271.

36. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / A. A. Ginde [et al.] // Arch Int Med. – 2009. – Vol. 169, № 4. – P. 384–390.

37. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers / G. Karatekin [et al.] // Eur J Clin Nutr. – 2009. – Vol. 63, № 4. – P. 473–477.

38. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y / V. Wayse [et al.] // Eur J Clin Nutr. – 2004. – Vol. 58, № 4. – P. 563–567.

39. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns / N. Dinlen [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 928–932.
40. Bouillon, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D / R. Bouillon // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13, № 8. – P. 466–499.
41. Bouillon, R. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas / R. Bouillon, D. Bikle // *J Bone Miner Res.* – 2019. – Vol. 34, № 11. – P. 1985–1992.
42. Brown, R. A. Rapid Response: Vitamin D Mitigates COVID-19, Say 40+ Patient Studies (listed below) – Yet BAME, Elderly, Care-homers, and Obese are still ‘D’ deficient, thus at greater COVID-19 risk - WHY? [Electronic resource] / R. A. Brown // *BMJ*, 2020. – Mode of access : <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3872/rr-5>. – Date of access : 20.01.2021.
43. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates / A. Haq [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2018. – Vol. 175. – P. 4–11.
44. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19) [Electronic resource] / C. W. Tan [et al.] // *Nutrition.* – 2020. – Vol. 79-80 : 111017. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039952/>. – Date of access: 20.01.2021.
45. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D / A. Giustina [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 89–116.
46. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference / A. Giustina [et al.] // *JBMR Plus.* – 2020. – Vol. 4, № 12 : e10417.
47. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis / M. E. Belderbos [et al.] // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 127, № 6. – e1513–1520.
48. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma / C. A. Jr. Camargo [et al.] // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 127, № 1. – e180–187.
49. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients / National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Ginde A. A. [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 381, № 26. – P. 2529–2540.
50. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial / I. H. Murai [et al.] // *JAMA.* – 2021. – Vol. 325, № 11. – P. 1053–1060.
51. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study [Electronic resource] / M. Entrenas Castillo [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2020. – Vol. 203 : 105751. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871238/>. – Date of access: 28.02.2021.

52. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial / K. Amrein [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 312, № 15. – P. 1520–1530.
53. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis / D. Turck // *Clin Nutr*. – 2016. – Vol. 35, № 3. – P. 557–577.
54. Esposito, S. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood [Electronic resource] / S. Esposito, M. Lelii // *BMC Inf Dis*. – 2015. – Vol. 15 : 487. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26521023/>. – Date of access: 20.01.2021.
55. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice / M. F. Holick [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.
56. Forrest, K. Y. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults / K. Y. Forrest, W. L. Stuhldreher // *Nutr Res*. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 48–54.
57. Genetic factors and molecular mechanisms of vitamin D and obesity relationship / F. J. Ruiz-Ojeda [et al.] // *Ann. Nutr. Metab*. – 2018. – Vol. 73, № 2. – P. 89–99.
58. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets / C. F. Munns [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2016. – Vol. 101, № 2. – P. 394–415.
59. Harijan, P. Vitamin D deficiency in children with epilepsy : Do we need to detect and treat it? / P. Harijan, A. Khan, N. Hussain // *J Pediatr Neurosci*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 5–10.
60. Hewison, M. Vitamin D and immune function: an overview / M. Hewison // *Proceed Nutr Soc*. – 2012. – Vol. 71, № 1. – P. 50–61.
61. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Patients Presenting with Proximal Muscle Weakness : A Sub-Himalayan Study / J. Mokta [et al.] // *J Assoc Physicians India*. – 2017. – Vol. 65, № 11. – P. 55–58.
62. Holick, M. F. The D-Lightful Vitamin D for Child Health / M. F. Holick // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 9–19.
63. Holick, M. F. *Vitamin D* / M. F. Holick. – Totowa, NJ : Humana Press, 2010. – 1160 p.
64. Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa Prevalence, risk factors and impact on outcomes / D. Bassil [et al.] // *Dermatoendocrinol*. – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 274–298.
65. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond [Electronic resource] / F. Cyprian [et al.] // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10 : 2739. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883724/>. – Date of access : 01.02.2021.
66. IOM Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Ed.: Ross CA, et al. The National Academies Press, 2011.

67. Janeczek, K. Allergic Rhinitis in Children – New Therapeutic Options / K. Janeczek, A. Emeryk // BJSTR. – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. 10972–10974.
68. Karahan, S. Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey / S. Karahan, F. Katkat // J Nutr Health Aging. – 2021. – Vol. 25, № 2. – P. 189–196.
69. Kumar, J. Vitamin D deficiency : it is time to act / J. Kumar, A. Yadav // J. Family Med. Prim. Care. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 321.
70. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents / M. Science [et al.] // Clin Infect Dis. – 2013. – Vol. 57, № 3. – P. 392–397.
71. Madsen, K.H., Rasmussen, L.B., Andersen R. et al. Randomized controlled trial of the effects of vitamin D-fortified milk and bread on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in families in Denmark during winter: The vitamin D study. Am. J. Clin. Nutr. 2013;98:374–382. DOI: 10.3945/ajcn.113.059469.
72. Marino, R. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D [Electronic resource] / R. Marino, M. Misra // Nutrients. – 2019. – Vol. 11 (7): 1460. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683065/>. – Date of access: 12.12.2020.
73. Martineau, A. R. Old wine in new bottles: vitamin D in the treatment and prevention of tuberculosis / A. R. Martineau // Proc Nutr Soc. – 2012. – Vol. 71, № 1. – P. 84–89.
74. Meier, C. Use of bone turnover markers in the real world: are we there yet? / C. Meier, M. J. Seibel, M. E. Kraenzlin // J Bone Miner Res. – 2009. – Vol. 43, № 3. – P. 386–388.
75. Mohamed W. A. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood / W. A. Mohamed, M. A. Al-Shehri // J Trop Pediatr. – 2013. – Vol. 59, № 1. – P. 29–35.
76. Murdaca, G. Vitamin D and Covid-19: an update on evidence and potential therapeutic implications [Electronic resource] / G. Murdaca, G. Pioggia, S. Negrini // Clin Mol Allergy. – 2020. – Vol. 18 : 23. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33292313/>. – Date of access: 20.01.2021.
77. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary / T.J. Aspray [et al.] // Age and Ageing. – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 592–595.
78. Nutritional rickets: a review of disease burden, causes, diagnosis, prevention and treatment [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516587>. – Date of access : 20.01.2021.
79. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D / J. D. Roizen [et al.] // J Bone Miner Res. – 2019. – Vol. 34, № 6. – P. 1068–1073.
80. Optimizing bone health in children and adolescents / N. H. Golden [et al.] // Pediatrics. – 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 1229–1243.

81. Pachkaila, A. S., Adamenka, A. V. Vitamin D status in healthy Belarussian children // *Osteoporos. Int.* – 2012. – Vol 23, Suppl. 2. – P. S206.
82. Pachkaila, A. S., Rudenka, E. V., Zhernosek, V. F. Frequency of low bone mineral density and Vitamin D status in healthy Belarussian children // *Osteoporos. Int.* – 2012. – № 23, Suppl. 6. – P. S688.
83. Pachkaila, A. S., Rudenka, E. V., Zhernosek, V. F. Vitamin D status in healthy Belarussian children in accordance with the blood levels of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D_{total} // The 4th Baltic Congress of Osteoporosis, 13-15 Sept. 2012, Vilnius. – P. 46.
84. PHE publishes new advice on vitamin D [Electronic resource] / Public Health England // Mode of access: <https://www.gov.uk/government/news/phe-publishes-new-advice-on-vitamin-d>. – Date of access: 02.09.2020.
85. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski [et al.] // *Endokrynol Pol.* – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319–327.
86. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Saharan African populations in Europe and their countries of origin: an overview / I. M. van der Meer [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 1009–1021.
87. Profound Vitamin D Deficiency in a Diverse Group of Women during Pregnancy Living in a Sun-Rich Environment at Latitude 32°N [Electronic resource] / S. A. Hamilton [et al.] // *Int J Endocrinol.* – 2010. – Vol. 2010 : 917428. – Mode of access : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21197089/>. – Date of access : 20.02.2021.
88. Ralph, A. P. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis / A. P. Ralph, R. M. Lucas, M. Norval // *Lancet Infect Dis.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 77–88.
89. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children / C. A. Camargo [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 831–835.
90. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren / M. Urashima [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2010. – Vol. 91, № 5. – P. 1255–1260.
91. Rizzoli, R. Dairy products and bone health. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Sep 7. Doi : 10.1007/s40520-021-01970-4. Epub ahead of print. PMID: 34494238.
92. Rubin, R. Sorting Out Whether Vitamin D Deficiency Raises COVID-19 Risk / R. Rubin // *JAMA.* – 2011. – Vol. 325, № 4. – P. 329–330.
93. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels [Electronic resource] / H. W. Kaufman [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 9 : e0239252. – Mode of access : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941512/>. – Date of access : 20.02.2021.

94. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults / J. R. Sabetta [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 6 : e10417.
95. Serum vitamin D levels in children with recurrent otitis media / A. Cayir [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2014. – Vol. 271, № 4. – P. 689–693.
96. Spiro, A. D: An overview of vitamin D status and intake in Europe / A. Spiro, J.L. Buttriss // Nutrition Bulletin. – 2004. – Vol. 39, № 4. – P. 322–350.
97. Tebben, P. J. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment / P. J. Tebben, R. J. Singh, R. Kumar // Endocr Rev. – 2016. – Vol. 37, № 5. – P. 521–547.
98. The prophylaxis and treatment potential of supplements for COVID-19 [Electronic resource] / A. Sahebnaasagh [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2020. – Vol. 887 : 173530. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462519/>. – Date of access : 28.09.2021.
99. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: mechanism to management / J. Fletcher [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 1019.
100. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement / G. A. Paxton [et al.] // Med. J. Aust. – 2013. – Vol. 198, № 3. – P. 142–143.
101. Vitamin D and respiratory infections / F. de Sa Del Fiol [et al.] // J Infect Dev Ctries. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 355–361.
102. Vitamin D deficiency : A forgotten treatable cause of motor delay and proximal myopathy / J. Fluss [et al.] // Brain and Development. – 2014. – Vol. 36, № 1. – P. 84–87.
103. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients [Electronic resource] / A. Radujkovic [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol 12 : 2757. – Mode of access: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2757>. – Date of access: 28.01.2021.
104. Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children With Obesity / M. Censani [et al.] // Global Pediatric Health. – 2018. – Vol. 5. – P. 1–6.
105. Vitamin D deficiency in childhood : old lessons and current challenges / R. Antonucci [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 247–260.
106. Vitamin D deficiency in Europe : pandemic? / K. D. Cashman [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2016. – Vol. 103, № 4. – P. 1033–1044.
107. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – A review of recent evidence / P. Pludowski [et al.] // Autoimmun Rev. – 2013. – Vol. 12, № 10. – P. 976–989.
108. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians [Electronic resource] / G. Saggese [et al.] // Italian Journal of Pediatrics. –

2018. – Vol. 44, №1. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941617/> – Date of access : 30.08.2020.

109. Vitamin D in the healthy European pediatric population / C. Braegger [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2013. – Vol. 56, № 6. – P. 692–701.

110. Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media / A. Cayir [et al.] // *J Park Med Assoc.* – 2014. – Vol. 64, № 11. – P. 1274–1277.

111. Vitamin D status correction in Saudi Arabia: an experts' consensus under the auspices of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) [Electronic resource] / Al-Daghri N.M. [et al.] // *Arch Osteoporos.* – 2017. – Vol. 12, № 1. Mode of access : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11657-016-0295-y>. – Date of access : 02.09.2020.

112. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults / D. J. Berry [et al.] // *Br J Nutr.* – 2011. – Vol. 106, № 9. – P. 1433–1440.

113. Vitamin D supplementation after the second year of life: joint position of the Committee on Nutrition, German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ e.V.), and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (DGKED e.V.) [Electronic resource] / T. Reinehr [et al.] // *Mol Cell Pediatr.* – 2019. – Vol. 6 (1): 3. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502918/>. – Date of access : 12.12.2020.

114. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2018. – Vol. 175. – P. 125–135.

115. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland – Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies – 2018 Update [Electronic resource] / A. Rusińska [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9, № 246. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990871/>. – Date of access : 28.08.2020.

116. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children / P. Marchisio [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2013. – Vol. 32, № 10. – P. 1055–1060.

117. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis / A. R. Martineau [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 1–44.

118. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data [Electronic resource] / A. R. Martineau [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Vol. 356 : i6583. – Mode of access : <https://www.bmj.com/content/356/bmj.i6583>. – Date of access : 28.02.2021.

119. Vitamin D. In: US National Institutes of Health Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Updated: April 21, 2021. [Electronic resource]. – Mode of access : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/supplements/vitamin-d/>. – Date of access : 03.02.2021.

120. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics / M. Vidailhet [et al.] // Arch Pediatr. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 316–328.

121. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial [Electronic resource] / E. C. Goodall [et al.] // BMC Infect Dis. – 2014. – Vol. 14 : 273. – Mode of access : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885201/>. – Date of access : 28.02.2021.

122. Wacker, M. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M. F. Holick // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 111–148.

Учебное издание

Почкайло Алексей Сергеевич
Ненартович Ирина Антоновна
Галашевская Алла Александровна
Голобородько Николай Владимирович

**ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ,
ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие

(3-е изд., доп. и переработ.)

В авторской редакции

Подписано в печать 28.06.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 4,63. Уч.- изд. л. 3,52. Тираж 50 экз. Заказ 181.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра педиатрии

**ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ**

(3-е изд., доп. и переработ.)

Минск БелМАПО,
2021

