

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра поликлинической педиатрии

А.С. Почкайло И.А. Ненартович А.А. Галашевская

**МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ В ПЕДИАТРИИ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2021

УДК 616-008.9:577.118/.16-022.252]-08-039.71-07-08-053.2(075.9)

ББК 52.5+57.33я73

П 65

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.12.2020 года (протокол № 8)

Авторы:

Почкайло А.С., заведующий кафедрой поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент, руководитель республиканского центра детского остеопороза

Ненартович И.А., доцент кафедры поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

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

Рецензенты:

Лазарчик И.В., заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Минская областная детская клиническая больница», к.м.н.

2-я кафедра детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Н.С.Парамонова)

Почкайло, А.С.

П 65

Медицинская профилактика, диагностика и лечение дефицитных состояний в педиатрии : учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло, И.А. Ненартович, А.А. Галашевская. – Минск : БелМАПО, 2021. – 72 с.

ISBN 978-985-584-569-1

В учебно-методическом пособии отражены современные представления о диагностике, лечении и медицинской профилактике наиболее часто встречаемых дефицитных состояний в педиатрии (дефицит витамина D, витамина К, фолиевой кислоты, железодефицитные состояния).

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Педиатрия» (дисциплина «Физиология развития и группы здоровья детей раннего возраста»), «Общая врачебная практика» (дисциплина «Детские болезни»); повышения квалификации врачей-педиатров, врачей-неонатологов, врачей общей практики.

УДК 616-008.9:577.118/.16-022.252]-08-039.71-07-08-053.2(075.9)

ББК 52.5+57.33я73

ISBN 978-985-584-569-1

© Почкайло А.С., [и др.], 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ВИТАМИНЫ И МИНЕРАЛЫ: РОЛЬ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ У ДЕТЕЙ	6
ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D	13
Метаболизм витамина D и его биологическая роль	14
Факторы и группы риска развития дефицита витамина D	16
Клинические проявления дефицита витамина D	18
Диагностика дефицита витамина D	19
Лечение дефицита витамина D	22
Профилактика дефицита витамина D	27
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ	32
Источники и биологическая роль железа	33
Этиологические факторы дефицита железа	34
Клинические проявления ЖДС	35
Диагностика ЖДС	37
Лечение ЖДС	39
Медицинская профилактика ЖДС	43
Диспансеризация детей с железодефицитной анемией	48
ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА K	48
Источники витамина K	49
Метаболизм витамина K	49
Биологическая роль витамина K	50
Клинические проявления дефицита витамина K	50
Профилактика геморрагической болезни новорожденных	52
ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ	54
Источники фолиевой кислоты	54
Метаболизм фолиевой кислоты	55
Биологическая роль фолиевой кислоты	55
Причины фолатдефицитных состояний	56
Клинические проявления дефицита фолиевой кислоты	57
Диагностика дефицита фолиевой кислоты	58
Профилактика и коррекция фолатдефицитных состояний	58
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	61
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	62

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

1,25(OH) ₂ D	1,25-дигидроксивитамин D
25(OH)D	25-гидроксивитамин D
БАД	биологически активная(ые) добавка(и)
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГрБН	геморрагическая болезнь новорожденных
ЖДС	железодефицитное(ые) состояние(я)
МКБ	международная классификация болезней
НТЖ	насыщение трансферрина железом
ОЖСС	общая железосвязывающая способность сыворотки
СФ	сывороточный ферритин
рТФР	растворимые рецепторы трансферрина

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит витаминов и минералов остается актуальной и противоречивой проблемой современной педиатрии. Эпидемическая распространённость этой проблемы в мире определяет живой интерес к ней со стороны исследователей, практических врачей-специалистов и масштаб проводимых в мире научных исследований, направленных на её решение.

Хорошо известен и справедлив тезис о том, что будущее принадлежит медицине профилактической, что очень ярко можно продемонстрировать на примере проблемы дефицитных состояний у детей. 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 колоссальный медико-социальный и экономический эффект, что отчетливо продемонстрировано на успешном примере многочисленных инициатив и программ, реализуемых в мире наиболее авторитетными общественными и профессиональными сообществами в сфере выявления, профилактики и коррекции дефицитных состояний.

В последние десятилетия дефицитным состояниям уделяется большое внимание во многих медицинских сферах, включая практическую педиатрию. Возросшие диагностические возможности, результаты многочисленных исследований открывают новые грани проблемы, указывая на новые, не известные ранее, позитивные эффекты витаминов и минералов для организма человека, вскрывая новые негативные последствия, связанные с недостаточной обеспеченностью ими. Нарастающий объём научных данных по этой проблеме, основанных на принципах доказательной медицины, побуждает практических специалистов к пересмотру и актуализации действующих стандартов диагностики, лечения и профилактики заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с витаминно-минеральной недостаточностью у детей.

Подготовленное учебно-методическое пособие является практически ориентированным обзором отечественного и международного опыта по этой актуальной проблеме в педиатрической практике с акцентом на наиболее актуальных и распространенных у детей дефицитных состояниях – дефиците витаминов D и K, фолиевой кислоты и железа.

Авторами с признательностью будут приняты замечания и предложения со стороны коллег, которые просим направлять по следующему адресу: кафедра поликлинической 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

ВИТАМИНЫ И МИНЕРАЛЫ: РОЛЬ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ У ДЕТЕЙ

Микронутриенты – пищевые вещества (витамины, минеральные вещества и микроэлементы), которые содержатся в пище в очень малых количествах – миллиграммах (мг) или микрограммах (мкг). Они не являются источниками энергии, но участвуют в усвоении пищи, регуляции функций, осуществлении процессов роста, адаптации и развития организма. Незаменимые (эссенциальные) пищевые вещества не образуются в организме человека и обязательно поступают с пищей для обеспечения его жизнедеятельности. Их дефицит в питании приводит к развитию патологических состояний. Витамины обладают исключительно высокой биологической активностью и требуются организму в очень небольших количествах (от нескольких мкг до десятков мг), то есть являются минорными компонентами пищи, или микронутриентами. В отличие от других незаменимых пищевых веществ (незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты) витамины не являются пластическим материалом или источником энергии и участвуют в обмене веществ преимущественно как необходимые компоненты биокатализа или некоторых биохимических и физиологических процессов.

Витамины – незаменимые низкомолекулярные органические соединения, обладающие высокой биологической активностью, регулирующие биохимические процессы в организме. Известно, что среди веществ, открытых 120 лет назад русским ученым Н.И. Луниным и именуемых витаминами, изучено около 30, при этом 13 из них являются незаменимыми для организма человека. Ни один из известных на сегодняшний день витаминов не в состоянии выполнять функции другого. Они проявляют свою активность в малых дозах, являясь биологическими катализаторами. Большинство витаминов являются коферментами (или превращаются в них в организме) различных ферментных систем. Эти вещества стимулируют химические реакции, активно участвуют в образовании и функционировании ферментов, способствуют более легкому и быстрому усвоению питательных веществ, нормализуют рост клеток и развитие всего организма. Витамины поступают в организм с продуктами питания, и только некоторые из них в небольших количествах могут синтезироваться кишечной микрофлорой. Однако условия жизни, питание, факторы внешней среды, острые и хронические заболевания органов и систем организма, особенно патология желудочно-кишечного тракта, приводят к дефициту этих веществ и нарушению процессов усвоения.

Общепринята классификация витаминов, основанная на их химической природе. Согласно данной классификации выделяют:

- жирорастворимые витамины – витамин А (ретинол), витамин D (кальциферолы), витамин Е (токоферол), витамин К (нафтохиноны);
- жирорастворимые витаминоподобные вещества – витамин F (эссенциальные жирные кислоты), кофермент Q (убихинон, коэнзим Q);
- водорастворимые витамины – витамин В1 (тиамин), витамин В2 (рибофлавин), витамин В3 (пантотеновая кислота), витамин В5 (РР, ниацин), витамин В6 (пиридоксин), витамин В9 (Вс, фолацин, фолиевая кислота), витамин В12 (кобаламин), витамин С (аскорбиновая кислота);
- водорастворимые витаминоподобные вещества – витамин В4 (холин), витамин В8 (инозит), витамин В13 (оротовая кислота, оротат), витамин В15 (пангамовая кислота), витамин Вт (карнитин), витамин Н (биотин), витамин N (липоевая кислота), витамин Р (биофлавоноиды), витамин U (S-метилметионин).

Витаминоподобные вещества – это группа биологически активных веществ, которые необходимы для обмена белков, жиров и углеводов. Эти соединения, также, как и витамины, участвуют в метаболизме, необходимы в минимальных концентрациях, но в отличие от них способны синтезироваться в самом организме.

Потребность человека в витаминах и минеральных веществах (физиологическая потребность) – объективная величина, которая сложилась в ходе эволюции (см. таб. 1, 2).

Таблица 1. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей первого года жизни (в сутки), постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь №180 от 20.11.2012г.

Показатели	0-3 месяца	4-6 месяцев	7-12 месяцев
Энергия, ккал/кг массы тела	115	115	110
Белки, г/кг массы тела*	2,2*	2,6*	2,9*
Жиры, г/кг массы тела	6,5	6	5,5
Углеводы, г/кг массы тела	13	13	13
Кальций, мг	400	500	600
Фосфор, мг	300	400	500
Магний, мг	55	60	70
Натрий, мг	200	280	350
Хлориды, мг	300	450	550
Железо, мг	4,0	7,0	10,0
Цинк, мг	3,0	3,0	4,0
Йод, мкг	60	60	60
Медь, мг	0,5	0,5	0,5
Селен, мкг	10	12	12
Фтор, мг	1,0	1,0	1,2

Показатели	0-3 месяца	4-6 месяцев	7-12 месяцев
Витамин С, мг	30	35	40
Витамин В1, мг	0,3	0,4	0,5
Витамин В2, мг	0,4	0,5	0,6
Ниацин, мг	5,0	6,0	7,0
Витамин В12, мкг	0,3	0,4	0,5
Пантотеновая кислота, мг	1,0	1,5	2,0
Витамин А, мкг РЭ	400	400	400
Витамин Е, мг ТЭ	3,0	3,0	4,0
Витамин D, мкг	10	10	10

*для детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Для пересчета различных форм витаминных препаратов используются следующие коэффициенты:

1 мкг ретинолового эквивалента (далее – РЭ) = 1 мкг ретинола = 1,14 мкг ретинол ацетата = 1,82 мкг ретинол пальмитата = 3,33 МЕ или 6 мкг бета-каротина;

1 мг токоферолового эквивалента (далее – ТЭ) = 1 мг токоферола = 1,49 мг токоферол ацетата = 1,49 МЕ;

1 мг тиамин = 1,27 мг тиамин хлорида = 1,64 мг тиамин бромид = 1,8 мг тиамин дифосфата;

1 мг рибофлавина = 1,21 мг флавин мононуклеотида;

1 мг пиридоксаля = 1,21 мг пиридоксаль гидрохлорида = 1,45 мг пиридоксаль фосфата;

1 мг аскорбиновой кислоты = 1,12 мг аскорбата натрия = 1,21 мг аскорбата кальция;

1 мкг птероилмоноглутаминовой кислоты (синтетической фолиевой кислоты) = 2 мкг птероилполиглутаминовой кислоты (природной фолиевой кислоты);

1 мкг витамина D = 40 МЕ.

Таблица 2. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей (в сутки), постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь №180 от 20.11.2012г.

Показатели	1-3 года	4-6 лет	7-10 лет	11-13 лет		14-17 лет	
				мальчики	девочки	мальчики	девочки
Энергия, ккал	1200-1500	1500-2000	2100-2300	2400-2700	2300-2500	2800-3000	2400-2600
Белки, г	36-56	49-75	74-87	84-102	81-94	98-113	84-98
В том числе животные, г	25-39	32-49	44-52	51-61	49-56	59-68	50-59
Жиры, г	40-53	50-71	70-82	80-96	77-89	93-107	80-92
Углеводы, г	175-210	203-280	284-322	324-378	311-350	378-420	336-364
Минеральные вещества:							
Кальций, мг	800	900	1100	1200	1200	1200	1200
Фосфор, мг	700	800	1100	1200	1200	1200	1200
Магний, мг	80	200	250	300	300	400	400
Калий, мг	400	600	900	1500	1500	2500	2500
Железо, мг	10,0	10,0	12,0	12,0	15,0	15,0	18,0
Цинк, мг	5,0	8,0	10,0	15,0	12,0	15,0	12,0
Йод, мг	0,070	0,100	0,120	0,130	0,150	0,150	0,150
Медь, мг	0,5	0,6	0,7	0,8	0,8	1,0	1,0
Селен, мг	0,015	0,020	0,030	0,040	0,040	0,050	0,050

Показатели	1-3	4-6	7-10	11-13 лет		14-17 лет	
Хром(III), мг	0,011	0,015	0,015	0,025	0,025	0,035	0,035
Фтор, мг	1,4	2,0	3,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Витамины:							
Витамин С, мг	45	50	60	70	60	90	70
Витамин В1, мг	0,8	0,9	1,1	1,3	1,3	1,5	1,3
Витамин В2, мг	0,9	1,0	1,2	1,5	1,5	1,8	1,5
Витамин В6, мг	0,9	1,2	1,5	1,7	1,6	2,0	1,6
Ниацин, мг	8,0	11,0	15,0	18,0	18,0	20,0	18,0
Витамин В12, мкг	0,7	1,5	2,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Фолаты, мкг	100	200	200	300	300	400	400
Пантотеновая кислота, мг	2,5	3,0	3,0	3,5	3,5	5,0	4,0
Биотин, мкг	10	15	20	25	25	50	50
Витамин А, мкг РЭ	450	500	700	1000	800	1000	800
Витамин Е, мг ТЭ	4,0	7,0	10,0	12,0	12,0	15,0	15,0
Витамин D, мкг	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0

Недостаточное поступление того или иного витамина с пищей ведет к его дефициту в организме и развитию соответствующей болезни витаминной недостаточности, в основе которой лежат первичные дефекты, обусловленные нарушением зависящих от данного витамина биохимических, чаще всего ферментативных процессов. Выделяют три основные формы витаминной недостаточности: авитаминоз, гиповитаминоз, субнормальная обеспеченность. Авитаминоз – практически полное истощение витаминных ресурсов организма с развернутой клинической картиной его недостаточности (цинга, рахит, бери-бери, пеллагра). Гиповитаминоз – состояние выраженного снижения запасов витамина в организме, при которых, как правило, наблюдается ряд малоспецифических и нерезко выраженных клинических симптомов, нередко общих для различных видов гиповитаминозов, но также отмечаются более специфические клинические проявления. Субнормальная обеспеченность витаминами представляет собой более раннюю доклиническую стадию дефицита витаминов, проявляющуюся в основном нарушениями метаболических и физиологических реакций, в которых участвует данный витамин.

Выделяют две группы причин развития витаминной недостаточности: экзогенные (алиментарные) и эндогенные.

Алиментарные причины:

- нерациональное питание беременных женщин и кормящих матерей, приводящее к снижению запасов витаминов в организме новорожденного ребенка и уменьшению их уровня в грудном молоке;

- неправильное вскармливание детей, позднее и недостаточное введение продуктов прикорма в питание детей, низкое содержание витаминов в суточном рационе питания детей дошкольного и школьного возраста;

- голодание, применение различных диет для снижения массы тела;
- недостаточное поступление витаминов с пищей при назначении лечебного питания, элиминационных диет;

- национальные, этнические, семейные, религиозные традиции в питании людей, в силу которых в их рационе питания преобладают те продукты, которые и формируют дефицит по витаминам;

- неправильная технологическая, кулинарная обработка и хранение продуктов питания, что приводит к потере и разрушению витаминов;

- действие антивитаминовых факторов, содержащихся в самих продуктах.

Экзогенные причины:

- нарушение синтеза витаминов группы В и К нормальной микрофлорой кишечника в связи с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, нерациональным лечением, длительным применением антибактериальных средств;

- нарушение всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте (заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе синдром мальабсорбции, поражение гепатобилиарной системы, конкурентные отношения с абсорбцией других витаминов и нутриентов, врожденные дефекты транспортных и ферментных механизмов абсорбции витаминов);

- врожденные, наследственные дефекты и/или незрелость транспортных форм витаминов;

- нарушение нормального метаболизма витаминов и образования их биологически активных форм вследствие наследственных аномалий, некоторых приобретенных заболеваний или воздействия токсических и инфекционных агентов;

- утилизация поступающих с пищей витаминов кишечными паразитами и патогенной кишечной микрофлорой;

- инактивация витаминов лекарственными препаратами и другими ксенобиотиками;

- повышенная потребность в витаминах при обычном уровне их поступления (периоды наиболее интенсивного роста (дети в возрасте 0-3, 5-7, 10-15 лет); интенсивная физическая и нервно-психическая нагрузка, стрессовые состояния; инфекционные заболевания и интоксикации (острые и хронические));
- неблагоприятные экологические воздействия (радионуклиды, пестициды, тяжелые металлы, дефицит инсоляции и др.).

Наряду с витаминами живые организмы в своем составе содержат различные минеральные химические элементы. Условно, в зависимости от концентрации химических элементов в организме, выделяют макро- и микроэлементы. Макроэлементами принято считать химические элементы, содержание которых в организме более 0,005% массы тела. К макроэлементам относятся водород, углерод, кислород, азот, натрий, магний, фосфор, сера, хлор, калий, кальций. Микроэлементами называются химические элементы, содержащиеся в организме в очень малых количествах. Их содержание не превышает 0,005% массы тела, а концентрация в тканях не более 0,000001%.

Среди всех микроэлементов в особую группу выделяют так называемые незаменимые микроэлементы. Незаменимые микроэлементы (микроэлементы эссенциальные, микробиоэлементы) – микроэлементы, регулярное поступление которых с пищей или водой в организм абсолютно необходимо для его нормальной жизнедеятельности. Незаменимые микроэлементы входят в состав ферментов, витаминов, гормонов и других биологически активных веществ. Незаменимые микроэлементы: железо, йод, медь, марганец, цинк, кобальт, молибден, селен, хром, фтор. Физиологическое значение макро- и микроэлементов определяется их участием в структуре и функции большинства ферментативных систем и процессов, протекающих в организме; в пластических процессах и построении тканей (фосфор и кальций – основные структурные компоненты костей); в поддержании кислотно-основного состояния; в поддержании солевого состава крови и водно-солевого обмена.

Уровень поступления микроэлементов в организм зависит от их содержания в пищевых продуктах и воде. Постоянное снижение или повышение концентрации определенных минеральных веществ в суточном рационе человека, как правило, связано с недостатком или избытком этих микроэлементов в окружающей среде района проживания. Формирующийся при этом в организме людей дефицит или избыток определенных микроэлементов приводит к развитию эндемических геохимических

заболеваний (микроэлементозов). Наиболее изученными являются йодная и фторная эндемии. Так, в регионах, где в окружающей среде отмечено недостаточное содержание йода, широко распространен эндемический зоб. На территориях, характеризующихся повышенным содержанием фтора в воде, отмечается высокий уровень заболеваемости флюорозом. В то же время длительное недостаточное поступление фтора в организм приводит к повышенному распространению кариеса.

Схематично роль микроэлементов в организме можно классифицировать следующим образом:

1. Влияние микроэлементов на активность ферментов: как компоненты каталитических центров ряда ферментов и в качестве конкурентного ингибитора ферментов.

2. Влияние микроэлементов на активность гормонов: как составная часть гормонов, а также участвуя в депонировании, синтезе и элиминации гормонов.

3. Действие микроэлементов на специфические рецепторы: на рецепторы, локализованные на цитоплазматической мембране и во внутриклеточных компартментах.

4. Влияние микроэлементов на белки-переносчики (альбумин, трансферрин, церулоплазмин и др.).

5. Физико-химическое действие микроэлементов на мембраны клеток.

6. Взаимодействие с другими микроэлементами (эффекты синергизма и антагонизма).

В настоящее время разработаны современные методы оценки обеспеченности организма витаминами и минералами, а также принципы лечения витаминно-минеральной недостаточности, которые в разной степени внедрены в клиническую практику.

Наибольший клинический интерес представляют наиболее актуальные и распространенные дефицитные состояния, у детей, включая дефицит витаминов D и K, фолиевой кислоты, железа.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D

Дефицит витамина D остается актуальной и противоречивой проблемой современной педиатрии. Эпидемическая распространённость этой патологии в мире определяет живой интерес к ней и масштаб проводимых в мире научных исследований, направленных на её решение.

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных на сегодня в большинстве стран мира, заставляют задуматься об эффективности предпринимаемых мер в борьбе с этой проблемой. Так, распространённость 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 (2018г.)). 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 (2018г.)). 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 (2018г.)). 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 (2019г.)).

Дефицит витамина D чрезвычайно распространён даже в странах, 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 (2016г.)).

Метаболизм витамина D и его биологическая роль

Эргокальциферол (витамин D₂) поступает с пищей, главным образом, с продуктами растительного происхождения (хлебобулочные изделия, овсяная, гречневая каши, грибы), а также молоком, рыбьим жиром, сливочным маслом, яичным желтком. Эргокальциферол поступает в организм в относительно небольших количествах.

Холекальциферол (витамин D₃) образуется в мальпигиевом слое кожи из предшественника 7-дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолетовых лучей (УФО) с определённой длиной волны (290-310 нм). Интенсивность этого процесса и количество образовавшегося витамина D₃ прямо зависят от интенсивности и продолжительности солнечного облучения и находятся в обратной зависимости от степени пигментации кожи. Следует учитывать, что витамин D₃ образуется в организме позвоночных животных, в том числе – амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих, поэтому холекальциферол, как и эргокальциферол, может поступать в организм человека и с продуктами питания животного происхождения (печень трески, скумбрия, молоко, яйца, сливочное масло и др.).

Образовавшийся 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. Часть витамина D транспортируется в жировую и мышечную ткани, где он фиксируется, представляя собой резервную форму. Основное его количество переносится в печень, где происходит первый этап трансформации – гидроксирование с образованием 25-гидроксивитамина D (25(OH)D, кальцидиола), являющегося основной транспортной формой витамина D и маркером обеспеченности им организма. Образованный в печени 25(OH)D переносится с помощью витамин D-связывающего белка в почки, где в проксимальных извитых канальцах осуществляется второй этап его трансформации, приводящий к образованию гормонально активной формы витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D, кальцитриола) или альтернативного метаболита – 24,25-дигидроксивитамина D (24,25(OH)₂D). Процесс образования кальцитриола катализируется ферментом альфа-1-гидроксилазой, присутствующим в митохондриях клеток почечных канальцев.

Физиологическое действие витамина D реализуется путем его связывания со специфическими рецепторами (Vitamin-D-receptor, VDR) в тонком кишечнике, костях, почках, парашитовидных железах. Важнейшие биологические эффекты кальцитриола связаны с фосфорно-кальциевым обменом и оссификацией: усиливает синтез специфического кальций-

связывающего белка, обеспечивающего активное всасывание кальция в кишечнике, что поддерживает нормальный уровень кальциемии; усиливает всасывание неорганического фосфата в тонком кишечнике и его реабсорбцию в проксимальных отделах канальцев почек; усиливает минерализацию кости, облегчает транспорт кальция в кость; усиливает пролиферацию остеобластов, синтез остеокальцина, коллагена, ДНК и гликозаминогликанов; тормозит секрецию паратиреоидного гормона паращитовидными железами и стимулирует выброс щитовидной железой кальцитонина; связывается с рецепторами в мышцах, увеличивая поступление в них кальция и стимулируя тем самым мышечные сокращения.

В условиях дефицита $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снижается проницаемость клеточных мембран тонкого кишечника и уменьшается всасывание кальция. Гипокальциемия – мощный стимулятор секреции паратиреоидного гормона паращитовидными железами, функция которого заключается в поддержании одной из основных констант организма – содержания кальция в крови, путём «вымывания» его из костной ткани в процессе костной резорбции. Одновременно под влиянием паратгормона 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 путем 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 утолщению эпифизов трубчатых костей в области зон роста, а в последующем – к развитию остеомалации и рахита.

Кроме наиболее известного эффекта витамина D – влияния на всасывание и метаболизм кальция, современными исследованиями выявлены десятки иных плеiotропных (в том числе – экстраклетных) биологических эффектов данного витамина, включая влияние на иммунную систему и борьбу организма с инфекционными заболеваниями, противоопухолевую защиту. Рецепторы к витамину D выявлены в большинстве органов и тканей человеческого организма. С уровнем обеспеченности витамином D связывают риск возникновения, тяжесть течения, частоту обострений и эффективность лечения многочисленных заболеваний, включая сахарный диабет, бронхиальную астму, артериальную гипертензию, ювенильный идиопатический артрит, рассеянный склероз и многие другие.

Факторы и группы риска развития дефицита витамина D

Витамин D, поступающий в организм ребенка с пищей или синтезирующийся в коже под влиянием УФО, подвергается в дальнейшем цепочке метаболических превращений с образованием активных метаболитов витамина D. С учетом двух основных путей поступления витамина D в организм, его дефицит может возникнуть либо в условиях неадекватно низкого синтеза в коже под влиянием солнечных лучей, либо при недостаточном поступлении с пищей, либо при нарушении процессов всасывания и метаболизма витамина D в организме.

Выделение соответствующих групп риска позволяет организовать своевременный скрининг, раннюю профилактику и лечение его дефицита, мониторинг и поддержание оптимального статуса обеспеченности витамином D среди наиболее уязвимых категорий детской популяции. Необходимо отметить, что при ряде заболеваний манифестация дефицита витамина D способна усугублять течение основного заболевания, снижать эффективность лечения, увеличивать тяжесть и частоту обострений. При определенных заболеваниях может нарушаться естественный путь метаболизма витамина D в организме, что подвергает пациента повышенному риску развития его дефицита либо развития интоксикации при приеме лекарственных препаратов на основе витамина D.

В соответствии с современными рекомендациями рутинное определение уровня 25(OH)D в детской популяции не рекомендовано в силу инвазивности и высокой стоимости исследования. Обязательный скрининг для выявления детей с дефицитом витамина D показан пациентам, имеющим факторы риска его развития. Перечень состояний, при которых рекомендовано исследование статуса обеспеченности витамином D у детей, представлен в таб. 3.

Таблица 3. Состояния и заболевания, при которых рекомендовано исследование статуса обеспеченности витамином D у детей

Фактор/группа риска	Характеристика
Беременность	<ul style="list-style-type: none"> - при беременности рекомендован профилактический прием витамина D под регулярным лабораторным контролем статуса обеспеченности (при наличии возможности); - фактор риска для ребенка – рождение от матери с множественными факторами риска дефицита витамина D (особенно – при отсутствии профилактики дефицита витамина D в течение беременности); - фактор риска для женщины – беременность в подростковом возрасте
Недостаточная инсоляция/нарушение синтеза витамина D в коже/отсутствие профилактики	<ul style="list-style-type: none"> - дети с фотосенсибилизацией кожи либо имеющие противопоказания к инсоляции (пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями, рядом наследственно-обусловленных заболеваний, приемом фотосенсибилизирующих лекарственных препаратов и др.); - спортсмены (виды спорта, подразумевающие занятия внутри помещений); - дети-воспитанники учреждений; - постоянное использование солнцезащитных средств; - неевропейская этническая принадлежность с темной пигментацией кожи; - здоровые младенцы на грудном вскармливании в отсутствие профилактики дефицита витамина D; - ношение одежды и использование солнцезащитных средств, препятствующих эффекту от инсоляции; - работа в ночную смену
Недоношенность	<ul style="list-style-type: none"> - при рождении в сроке до 32 недель гестации – профилактический прием витамина D назначается под рутинным лабораторным контролем статуса обеспеченности им; - при рождении позже 32 недель гестации – профилактический прием витамина D назначается под лабораторным контролем 25(OH)D только в группе риска (при приеме кетоконазола более 2 недель, при парентеральном питании более 2 недель, при наличии холестаза, лечении антиконвульсантами, массе тела при рождении менее 1500 г), вне группы риска – рутинный лабораторный скрининг 25(OH)D не показан
Синдром мальдигестии/мальабсорбции	<ul style="list-style-type: none"> - целиакия; - воспалительные заболевания кишечника; - муковисцидоз; - 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 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 1 и 2 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
Прием определенных лекарственных средств	<ul style="list-style-type: none"> - антиконвульсанты; - системные противогрибковые препараты (кетоконазол); - антиретровирусные препараты; - системные глюкокортикостероиды; - рифампицин
Заболевания/нарушения функции печени	<ul style="list-style-type: none"> - состояние после трансплантации печени; - печеночная недостаточность; - цирроз печени; - гепатит; - холестаз; - неалкогольная жировая болезнь печени
Заболевания/нарушения функции почек	<ul style="list-style-type: none"> - хроническая болезнь почек; - состояние после трансплантации почки; - нефротический синдром;

Фактор/группа риска	Характеристика
Рахит, остеопороз, остеопороз	- гипокальциемия (включая гипокальциемические судороги); - повышенная (пониженная) активность щелочной фосфатазы в крови; - клинические, рентгеновские, остеоденситометрические проявления рахита, остеопороза
Заболевания нервной системы, психической сферы	- детский церебральный паралич; - длительная иммобилизация; - расстройства аутистического спектра; - нервная анорексия; - рассеянный склероз; - эпилепсия; - судорожный синдром неясной этиологии; - миопатия и другие нервно-мышечные заболевания
Онкологические заболевания	- лейкоз; - злокачественные опухолевые заболевания лимфатической системы, других органов и систем; - состояние после лечения онкологических заболеваний
Аллергические/кожные заболевания	- бронхиальная астма; - атопический дерматит; - псориаз
Заболевания органов кровообращения	- артериальная гипертензия
Инфекционные заболевания	- повторные частые инфекции дыхательной системы; - повторные или хронические воспалительные заболевания других органов и систем
Аутоиммунные заболевания	- системные заболевания соединительной ткани; - ювенильный идиопатический артрит; - аутоиммунные заболевания кожи
Гранулематозные заболевания и заболевания, сопровождающиеся гиперчувствительностью к витамину D, нарушением его метаболизма	- туберкулез; - саркоидоз; - состояния, обусловленные мутацией генов CYP24A1 и SLC34A1; - случаи гиперчувствительности к витамину D у самого пациента или родственников; - идиопатическая инфантильная гиперкальциемия; - синдром Вилльямса-Бойрена; - некоторые виды лимфом

Клинические проявления дефицита витамина D

Классическим примером ярких симптомов патологии, ассоциированной с дефицитом витамина D, которая хорошо известна практически специалистам, является нутритивный рахит. В рамках этого заболевания, наряду с патогномичными изменениями в результатах лабораторных и инструментальных исследований, манифестирует широкий спектр достаточно характерных и легко выявляемых скелетных и экстраскелетных симптомов.

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 кардиомиопатии. В соответствии с «Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets» (2016г.) дети с рентгенологически подтвержденными признаками 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 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 подходами, оценивается по концентрации в сыворотке крови общего 25(OH)D. Сывороточная концентрация 25(OH)D выражается в нанограммах на миллилитр (нг/мл) или в наномолях на литр (нмоль/л). Коэффициент пересчета составляет: 1 нг/мл=2,5 нмоль/л.

В общей популяции медицинские показания для оценки статуса обеспеченности витамином D не установлены и рутинные исследования сывороточной концентрации 25(OH)D у здоровых людей (за исключением нескольких категорий – недоношенные дети, беременные женщины) не рекомендованы. Напротив, в группах риска по развитию дефицита витамина D (см. таб. 3) рекомендована оценка статуса обеспеченности витамином D, на основе лабораторного исследования 25(OH)D.

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» (2019г.) определены:

- дефицит – менее 12 нг/мл;
- субоптимальная обеспеченность – 12-20 нг/мл;
- целевой уровень обеспеченности витамином D – 20-100 нг/мл;
- токсический уровень – выше 100 нг/мл.

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

- дефицит витамина D – менее 12 нг/мл;
- недостаточность – 20-12 нг/мл;
- достаточная обеспеченность – более 20 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 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» (2013г.) (см. таб. 4). 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 4. Диагностические критерии оценки статуса обеспеченности витамином D на основании концентрации 25(OH)D в сыворотке крови

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	токсическая 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» (2018г.) 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.

Формулировка диагноза. 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, утвержденной 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.

Важную диагностическую ценность представляет также проведение ряда иных лабораторных и инструментальных исследований в контексте проблемы дефицита/избытка витамина D – исследование активности щелочной фосфатазы, уровня кальциемии, кальциурии, фосфатемии, паратиреоидного гормона, выполнение ЭКГ, рентгеновской денситометрии, стандартной рентгенографии.

Лечение дефицита витамина D

Лечение дефицита витамина D должно быть комплексным, своевременным, достаточным по длительности, индивидуально подобранным. Как правило, 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 первичной патологией, диагностика и лечение которой требуют госпитализации.

Режим и питание. Лечение дефицита витамина D начинается с ликвидации или ослабления негативного влияния выявленных у ребёнка и модифицируемых факторов риска, организации режимных моментов и питания. Режим дня ребёнка организуется с учётом последовательных чередований сна, бодрствования и кормлений в соответствии с возрастным режимом. Во время сна и бодрствования ребенка с нутритивным рахитом необходимо менять положение тела в кровати с целью профилактики формирования позиционных деформаций патологически изменённых костей черепа.

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 стандартам здорового питания женщины. Важно соблюдение беременной и лактирующей женщиной действующих рекомендаций по профилактике дефицита витамина D. При этом речь идёт исключительно о профилактике (либо коррекции – при его выявлении) дефицита у самой женщины. Вскармливаемый такой женщиной ребенок подлежит проведению профилактических мероприятий, независимо от профилактических/лечебных мер в отношении матери – в соответствии с рекомендациями для грудного ребенка. Не рекомендовано обеспечивать профилактику либо лечение дефицита витамина D у ребёнка путем дотации повышенного количества витамина D лактирующей матери. При искусственном/смешанном вскармливании 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 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.

Медикаментозное лечение дефицита витамина D. Главным отличием современных подходов к лечению дефицита витамина D, изложенным в международных согласительных документах, является категорическая недопустимость назначения лечебных доз 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).

Для лечения дефицита витамина D у детей применяют широкий спектр лекарственных препаратов на основе нативных форм витамина D (см. таб. 5).

Таблица 5. Примеры лекарственных препаратов и БАД на основе нативных форм витамина D

Торговое название	Международное непатентованное название	Форма выпуска (10 мкг витамина D эквивалентны 400 МЕ)
Детриол	Colecalciferol	Масляный раствор, 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.
Аквадетрим	Colecalciferol	Водный раствор, капли для приёма внутрь, 15000 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 эргокальциферола, что соответствует 50 000 МЕ (1 капля из глазной пипетки содержит около 1670 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
Д3-капс ультра	Colecalciferol	Масляный раствор, 500 МЕ в 1 жевательной капсуле, 30 капсул в упаковке
Д3-капс	Colecalciferol	Масляный раствор, 2000 МЕ и 5000 МЕ в 1 мягкой желатиновой капсуле, 30 капсул в упаковке

Лекарственные препараты на основе нативных форм по своей структуре повторяют природные соединения витамина D (холекальциферол и эргокальциферол), синтезируемые в коже человека и всасывающиеся в кишечнике из пищи животного или растительного происхождения, что подразумевает необходимость их последующего метаболизма в соответствующих органах (печень, почки). Эти лекарственные препараты доступны в виде масляного и водного растворов, таблетированных (капсулированных) форм на основе холекальциферола и эргокальциферола,

включая лекарственные препараты отечественного производства. Спиртовые растворы витамина D не выпускаются и не рекомендованы к применению в связи с высоким риском испарения спиртовой основы и развития интоксикации витамином D.

Лекарственные препараты на основе как водного, так и масляного раствора витамина D одинаково эффективны при применении для лечебных или профилактических целей. Предпочтительность использования любого из этих вариантов не имеет достаточной 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 профилактике дефицита витамина D (достижении его целевой концентрации в крови) как эргокальциферола, так и холекальциферола, особенно – в случае их ежедневного применения. В некоторых из руководств и исследований отмечается предпочтительность (за счёт большего периода полувыведения) применения холекальциферола, особенно – при использовании в лечении схемы, предполагающей единовременное назначение больших доз витамина D, а также (по данным некоторых исследований) при использовании у взрослых людей.

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 либо назначения лекарственных препаратов на основе кальция. Ярким примером 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» (2016г.) 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(OH)D. Для детей старше 1 года предложены следующие критерии достаточности суточного потребления кальция: достаточное – выше 500 мг/сут, недостаточное – от 300 до 500 мг/сут, дефицит потребления – менее 300 мг/сут. Пероральное поступление кальция, как в составе пищи, так и лекарственными препаратами на его основе, в объеме 500 мг/сут должно рутинно использоваться в сочетании с витамином D в лечении нутритивного рахита, независимо от возраста и массы тела пациента.

В случаях необходимости дотации кальция используются изолированные (отдельно кальций от витамина D), комбинированные

(кальций с витамином D) и комплексные (кальций и витамин D в сочетании с другими витаминами и минералами) лекарственные препараты на основе кальция. При их назначении необходимо учитывать разное содержание элементарного кальция в его солях: наименьшее – в глицерофосфате, глюконате, лактате кальция, максимальное – в карбонате и цитрате кальция. Исходя из этого, в клинической практике предпочтительно применение лекарственных препаратов на основе солей с максимальным содержанием элементарного кальция. Очевидно, что лекарственные препараты на основе солей с минимальным элементарным содержанием кальция не обеспечивают должного клинического эффекта при их применении.

Одним из основных положений «Practical guidelines for supplementation of Vitamin D and treatment of deficits in Central Europe» (2013г.) 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 препаратами на основе витамина D. Согласно этому документу при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл (что соответствует дефициту витамина D) рекомендован приём следующих лечебных доз лекарственных препаратов на основе витамина D (при избыточной массе тела/ожирении пациента применяют дозы, близкие к верхним границам указанного диапазона):

- дети до 1 месяца – 1000 МЕ/сут;
- дети 1-12 месяцев – 1000-3000 МЕ/сут;
- дети 1-18 лет – 3000-5000 МЕ/сут.

Общая 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 препарата. Целесообразно повторно определить концентрацию 25(OH)D спустя 3-4 месяца после её нормализации, а затем контролировать с частотой 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 общей щелочной фосфатазы, количественное определение кальциурии (расчёт кальций-креатининового коэффициента).

В соответствии с «Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets» (2016г.) при лечении нутритивного рахита минимальная лечебная доза витамина D составляет 2000 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:

- до 3 мес – 2000 МЕ/сут;
- 3-12 мес – 2000 МЕ/сут (50000 МЕ/разово);
- 1-12 лет – 3000-6000 МЕ/сут (150000/разово);
- >12 лет – 6000 МЕ/сут (300000/разово).

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

Профилактика дефицита витамина D

Мероприятия по профилактике дефицита витамина D направлены на удовлетворение возрастной физиологической потребности организма ребенка в данном витамине (см. таб. 6) и постоянное поддержание оптимального статуса обеспеченности витамином D, обеспечивающего успешную реализацию не только скелетных, но и важнейших экстраскелетных плейотропных эффектов витамина D.

Таблица 6. Нормы физиологической потребности в кальции, фосфоре, витамине D у детей

Возраст, мес/лет	Кальций, мг/сут	Витамин D, мкг (МЕ)/сут (1 МЕ=0,025 мкг; 1 мкг=40 МЕ)	Фосфор, мг/сут
0-3 мес	400	10 (400)	300
4-6 мес	500	10 (400)	400
7-12 мес	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)
	девочки	1200	10 (400)
14-17 лет	юноши	1200	10 (400)
	девушки	1200	10 (400)

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.

Профилактика включает в себя оптимизацию поступления витамина D в организм путем 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 препаратов на основе витамина D.

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

Таблица 7. Источники витамина D

Пищевой источник витамина D	Содержание витамина D
Масло печени трески	~400-1000 МЕ/ч. л.
Угорь (свежий)	~1200 МЕ/100 г
Лосось, сёмга (свежие, выловленные в естественной среде)	~600-1000 МЕ/100 г
Сельдь (в масле)	~800 МЕ/100 г
Сельдь (соленая)	~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/ультрафиолетовое облучение В-спектра	Облучение рук и частично обнаженных 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

Многие факторы, например, используемый способ кулинарной обработки пищи, источник получения рыбы (искусственное выращивание на ферме, вылов в естественных условиях) и др., могут оказывать существенное влияние на содержание в продуктах питания витамина D. Следует отметить, что большинство пищевых источников витамина D не рекомендовано к потреблению в 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 1-2 раза в неделю). Важным является повышение приверженности и информированности населения о пользе фортифицированных продуктов питания (включая фортификацию витамином D).

Женское молоко – наилучшее питание для грудного ребёнка. Однако содержание в нём витамина D не способно удовлетворить потребности растущего 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.

Детские молочные смеси (формулы), предназначенные для искусственного/смешанного вскармливания, адаптированы и обогащены витамином D. 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 дозу витамина D, соответствующую ~400 МЕ (в зависимости от торговой марки и вида смеси). В силу ряда причин (ограниченный объём желудка, введение продуктов прикорма и др.) ребёнок грудного возраста 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.

Известно, что соотношение экзогенного (с пищей) и эндогенного (синтез в коже под действием инсоляции) путей обеспечения организма витамином D несоизмеримо. На долю экзогенного пути приходится не более 10%. Большая часть (около 90%) необходимого количества витамина D в

норме образуется в коже при естественной инсоляции (воздействие солнечного ультрафиолетового облучения 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 составляет не более трех десятков в году, а период года, оптимальный по инсоляции для адекватной выработки витамина D, составляет в силу географических причин для Республики Беларусь не более 4 месяцев календарного года – с поздней весны до ранней осени.

Общеизвестен тезис о том, что не существует безопасного по длительности и интенсивности порога естественной солнечной инсоляции, любое облучение кожи потенциально может повышать риск возникновения онкологических проблем. Вместе с тем, действующие руководства по профилактике и лечению дефицита витамина D подчеркивают важность естественной инсоляции для обеспечения витамином D и достаточность обычной бытовой активности вне помещений, соблюдения рутинного режима дня ребенка для ежедневной выработки необходимого количества витамина D.

Проведение профилактических мероприятий, включая назначение лекарственных препаратов на основе витамина D, категорически не требует и не ограничено необходимостью определения статуса обеспеченности им. Незнание этого принципа врачом-специалистом на практике приводит к необоснованному назначению инвазивных и дорогостоящих исследований, отсрочке с началом проведения медицинской профилактики этого широко распространенного 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 коррекции в последующем профилактической дозы витамина D.

Профилактический прием витамина D в общей популяции должен быть индивидуализирован в зависимости от возраста, массы тела, уровня инсоляции, времени года, рациона питания и диетических предпочтений, стиля жизни ребенка. Профилактический прием витамина D в группах риска по развитию дефицита витамина D 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 прием 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 соответствии с «Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets» (2016г.) 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 старше 1 года и взрослых данным руководством рекомендовано восполнение своей потребности в витамине посредством питания и приема в виде добавок в количестве, по крайней мере, 600 МЕ/сут. При этом авторы руководства обращают внимание на рассмотрение ими проблемы профилактики дефицита витамина D исключительно в контексте его роли в развитии нутритивного рахита.

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

В соответствии с положениями «Practical guidelines for supplementation of Vitamin D and treatment of deficits in Central Europe» (2013г.) выделяются дети из общей популяции и дети из групп риска (недоношенные, дети с ожирением), профилактические мероприятия 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 мес	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.
1-18 лет	Витамин D должен быть назначен в количестве: 600-1000 МЕ/сут, в зависимости от массы тела, рекомендовано с сентября по апрель; 600-1000 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: 1200-2000 МЕ/сут, в зависимости от выраженности ожирения, рекомендовано с сентября по апрель; 1200-2000 МЕ/сут, в зависимости от выраженности ожирения, рекомендовано в течение всего года, если достаточный синтез в коже не достигнут в летнее время.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

По данным ВОЗ дефицит железа является основным и наиболее распространенным дефицитом питательных микроэлементов во всем мире, затрагивающим более 30% населения планеты. Наиболее высок риск развития дефицита железа, как латентного, так и манифестного (железодефицитная анемия) у детей (особенно – первых двух лет жизни) и женщин репродуктивного возраста.

Латентный дефицит железа – приобретенное состояние, при котором имеют место латентный (скрытый) дефицит железа, уменьшение запасов железа в организме и недостаточное его содержание в тканях (сидеропения, гипосидероз), но еще нет анемии.

Железодефицитная анемия – полиэтиологичное заболевание, возникновение которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения его поступления, усвоения или повышенных потерь.

Источники и биологическая роль железа

Основным источником железа для человека являются продукты питания. Железо поступает в организм в двух формах:

- гемовое железо, источниками которого являются гемоглобин и миоглобин в составе продуктов животного происхождения (мясо, рыба, птица, печень и др.);
- негемовое железо, содержащееся в продуктах растительного происхождения (овощи, фрукты, злаки), а также в молоке.

За счет железа, поступающего с пищей, покрываются физиологические потери железа (0,6-2 мг/сут железа, теряемого при мышечной работе, со слущиванием эпителия, с потоотделением, с выделением мочи, желчи, при менструации, при росте волос и ногтей).

Вторым источником железа является железо, освобождающееся при распаде эритроцитов в клетках печени и селезёнки.

Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций и незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах, таких как дыхание, кроветворение, иммунобиологические и окислительно-восстановительные реакции. Железо входит в состав многих белков (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, железосеропротеиды, оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутазы и др.). Цитохромы и железосеропротеиды необходимы для транспорта электронов, а гемоглобин – для транспорта кислорода. Оксидазы, гидроксилазы и супероксиддисмутазы обеспечивают адекватный уровень окислительно-восстановительных реакций в организме. Важна роль железа и в функционировании факторов неспецифической защиты, клеточного и местного иммунитета. Нормальное содержание железа в организме необходимо для полноценного фагоцитоза, высокой активности естественных клеток-киллеров и бактерицидной способности сыворотки.

Железо является кофактором ряда ферментов (триптофангидроксилаза, тирозингидроксилаза) и участвует в синтезе нейротрансмиттеров (серотонин, норэпинефрин и допамин). Наиболее богатыми железом клетками центральной нервной системы человека являются олигодендроциты, которые синтезируют жирные кислоты и холестерол для последующего образования миелина. Нормальное течение данных процессов возможно только в условиях достаточной обеспеченности железом. При развитии сидеропении в раннем возрасте снижается продукция миелина, нарушаются процессы допаминового обмена в полосатом теле головного мозга, следствием чего может явиться замедление становления моторных функций и поведенческие

нарушения у ребенка. В условиях дефицита железа дети первых лет жизни имеют более низкие показатели психомоторного развития. Дефицит железа способствует снижению памяти, способности к обучению и концентрации внимания, приводит к задержке речевого развития и снижению физической активности.

Этиологические факторы дефицита железа

Причины развития ЖДС у детей разнообразны. Среди основных причин дефицита железа у детей выделяют следующие:

- дефицит резерва железа в организме (недоношенность, глубокий и длительный дефицит железа у беременной женщины, многоплодная беременность, нарушение маточно-фетоплацентарного кровообращения);
- недостаточное поступление железа с пищей (использование неадаптированных молочных смесей, вскармливание цельным коровьим или козьим молоком, несбалансированная диета, содержащая недостаточное количество мясных продуктов, вегетарианство и др.);
- повышенная потребность в железе у детей с ускоренными темпами роста (недоношенные дети, дети с большой массой тела при рождении, дети пре- и пубертатного возраста, при значительных физических нагрузках у спортсменов, беременности и лактации у женщин);
- повышенные потери железа из-за кровотечений различной этиологии (менструации, желудочно-кишечные кровотечения и др.);
- нарушение всасывания железа (синдром мальабсорбции, хронические воспалительные заболевания кишечника, гельминтозы и другие);
- нарушение обмена железа в организме.

Согласно инструкции о порядке проведения диспансеризации, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016г. №96, при диспансерном наблюдении детей до 1-го года выделяют отдельную группу риска по развитию анемий. Критериями включения детей в эту группу являются: наследственные анемии в родословной, заменное переливание крови в анамнезе, незрелость, недоношенность, маловесность к сроку гестации, геморрагическая болезнь новорожденных, гемолитическая болезнь новорожденных, анемия, поздний гестоз во время беременности у матери, многоплодная беременность.

Клинические проявления ЖДС

Клиническая картина ЖДС зависит от степени, стадии развития дефицита железа и его продолжительности. Развитие дефицита железа в организме имеет четкую стадийность. Выделяют следующие, последовательно развивающиеся, стадии ЖДС: прелатентный дефицит железа, латентный дефицит железа, железодефицитная анемия.

Прелатентный дефицит железа – первая стадия развития ЖДС. Характеризуется истощением тканевых запасов железа. При этом уровень транспортного фонда железа и гемоглобин остаются в пределах возрастных нормативов. У взрослых снижение общего запаса железа сочетается с компенсаторным увеличением всасывания железа в кишечнике. У детей при уменьшении тканевых запасов железа усвоение его из пищи не увеличивается, а, наоборот, снижается в связи со снижением активности ферментов, участвующих в абсорбции железа в кишечнике. Клинические проявления на этой стадии отсутствуют. Лабораторные критерии прелатентного дефицита железа включают снижение концентрации сывороточного ферритина (СФ), повышение концентрации растворимых рецепторов трансферрина (рТФР).

Латентный дефицит железа в организме – вторая стадия ЖДС. Отмечается снижение содержания депонированного железа и транспортного фонда железа. Постепенно из-за дефицита железа уменьшается активность Fe-содержащих ферментов. При этом скорость синтеза гемоглобина, его общее содержание и насыщение эритроцитов гемоглобином не изменены. Латентный дефицит железа, в отличие от прелатентного, имеет клинические проявления, обусловленные снижением активности ферментов, содержащих железо (сидеропенический синдром). Лабораторные критерии этой стадии: снижение концентрации СФ, повышение концентрации рТФР, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС); концентрация СЖ может быть в норме.

Железодефицитная анемия – заключительная стадия формирования дефицита железа в организме, которая развивается при истощении тканевых запасов железа и механизмов компенсации его дефицита. Нарушаются процессы образования гемоглобина (снижаются синтез гемоглобина и его концентрация, появляются морфологические изменения эритроцитов (микроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз), уменьшается насыщение эритроцитов гемоглобином, в связи с этим возникает их гипохромия). При этом к сидеропеническому синдрому присоединяется анемический синдром, обусловленный развитием анемической гипоксии. Клинические проявления железодефицитной анемии представлены в таб. 9.

Таблица 9. Клинические проявления железодефицитной анемии у детей

Синдром	Клинические проявления
Сидеропенический синдром (обусловлен снижением активности ферментов, содержащих железо)	<ul style="list-style-type: none"> • дистрофические изменения кожи и ее придатков (сухость кожи, ломкость, слоистость и поперечная исчерченность ногтей, ложкообразная форма ногтей (койлонихии), повышенное выпадение волос); • изменение слизистых рта, языка («заеды» в углах рта, ангулярный стоматит, сглаженность сосочков, «полированный» язык, покраснение языка, жжение языка, атрофический глоссит); • атрофические изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (атрофический эзофагит, гастрит, редко – сидеропеническая дисфагия (синдром Пламмера-Винсона)); • извращение вкуса в виде стремления употреблять в пищу несъедобные вещества (мел, зубной порошок, песок, уголь, глину), сырые продукты (крупы, тесто, мясной фарш и др.); • пристрастие к необычным запахам (керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, нафталина, выхлопных газов машин и др.); • сидеропеническая дистрофия эндотелия сосудов выражается клинически пастозностью и отеками (наиболее характерны отеки век); • мышечные боли вследствие дефицита миоглобина (боли в икроножных мышцах); • мышечная гипотония (проявляется снижением силы мускулатуры, в первую очередь сфинктеров (императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи и газов при кашле и смехе и др.); • психоневрологические нарушения (снижение умственных и познавательных способностей); • снижение иммунологической реактивности (частые респираторные и кишечные инфекции).
Анемический синдром (обусловлен развитием анемической гипоксии)	<ul style="list-style-type: none"> • бледность кожи и слизистых; • повышенная утомляемость; • слабость; • сонливость; • головокружения; • тахикардия; • одышка при физической нагрузке; • синкопальные состояния.

Выраженность клинических проявлений анемического синдрома при железодефицитной анемии слабо коррелирует с уровнем концентрации гемоглобина. За счет медленного прогрессирования дефицита железа в организме формируется адаптация к этому патологическому состоянию, в результате чего даже при тяжелой степени анемии сохраняется компенсированное состояние пациента, и такие явления прогрессирующей

анемии, как гемодинамические нарушения и анемическая кома, наблюдаются при железодефицитной анемии весьма редко.

Проявлением дефицита железа может быть битурия – окрашивание мочи в красный цвет после употребления в пищу свеклы, обусловленное недостатком железосодержащих ферментов, ответственных за обесцвечивание свекольного пигмента (беталаина). По разным данным этот феномен наблюдается в 49-80% случаев дефицита железа, но он не может считаться патогномичным, т. к. встречается у 10-14% здоровых людей.

Диагностика ЖДС

При железодефицитной анемии наблюдаются изменения в гемограмме, которые характеризуются как гипохромная микроцитарная анемия. Морфологическими особенностями эритроцитов при железодефицитной анемии являются: микроцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов.

В соответствии со стандартами ВОЗ нижней границей нормы гемоглобина венозной крови принято считать:

- у детей в возрасте 1-3 дней – 180 г/л;
- 4-14 дней – 160 г/л;
- 2-4 недель – 120 г/л;
- 1-6 месяцев – 115 г/л;
- 6 месяцев-6 лет – 110 г/л;
- старше 6 лет – 120 г/л;
- у беременных – 110 г/л.

Степень тяжести анемии определяется по уровню гемоглобина:

- легкая – снижение концентрации гемоглобина менее нижней границы возрастной нормы до 90 г/л;
- средняя – снижение концентрации гемоглобина от 89 до 70 г/л;
- тяжелая – снижение концентрации гемоглобина менее 70 г/л.

Таким образом, при железодефицитной анемии в общем анализе крови можно обнаружить изменение следующих параметров:

- гемоглобин менее возрастной нормы;
- снижение количества эритроцитов;
- цветной показатель <0,85;
- MCV (mean corpuscular volume, средний объем эритроцита) <80 фл;
- MCH (mean corpuscular hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в эритроците) < 26 пг;
- MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration, средняя концентрация гемоглобина в эритроците) <320 г/л;

- RDW (red blood cell distribution width, степень анизоцитоза эритроцитов) >14%.

Доказательством железодефицитного характера выявленной гипохромной микроцитарной анемии служат результаты лабораторного исследования метаболизма железа: снижение уровня СФ, процента насыщения трансферрина железом (% НТФ), уровня сывороточного железа, повышение содержания свободных эритроцитарных протопорфиринов (СЭП), общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки.

Определение концентрации СФ признано «золотым стандартом» оценки запасов железа в депо организма. Однако необходимо помнить, что СФ является также белком острой фазы воспаления, поэтому его концентрация повышается при воспалительных процессах, инфекциях, а также заболеваниях печени, злокачественных новообразованиях и лейкозах. Следовательно, СФ для диагностики дефицита железа может быть надёжно использован только при исключении вышеуказанных состояний.

Согласно инструкции по применению «Комплексная профилактика железодефицитных анемий у детей» (2011г.) нижней границей нормы показателя СФ, определенного методом иммуноферментного анализа, принято считать:

- для детей в возрасте до 1 месяца – 150 мкг/л;
- в возрасте 2-3 месяца – 80 мкг/л;
- в возрасте старше 3 месяцев – 30 мкг/л;
- для беременных 20–40 мкг/л.

В качестве диагностического теста для определения ЖДС также предложено определение рТФР. Преимуществом данного показателя перед СФ является отсутствие изменений концентрации рТФР на фоне инфекции или воспаления. При ЖДС концентрация рТФР повышается. Исследование уровня рТФР в комплексе с основными тестами, используемыми в оценке статуса обеспеченности железом, повышает чувствительность и специфичность дифференциальной диагностики анемий при вероятности наличия у пациента воспаления, инфекций, хронических заболеваний. При латентном дефиците железа отмечается снижение СФ при нормальном уровне гемоглобина в крови.

Дополнительные методы исследования при ЖДС применяются индивидуально в зависимости от данных анамнеза, возраста пациента, наличия сопутствующей патологии, и направлены на выявление причины, вызвавшей дефицит железа. С целью установления возможного источника кровопотери, патологии других органов и систем может понадобиться исследование кала на скрытую кровь и концентрацию калпротектина,

копрологическое исследование кала, паразитологическое исследование, проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, органов малого таза, а также консультация врачей-специалистов: врача-гинеколога, врача-гастроэнтеролога, врача-хирурга, врача-оториноларинголога, врача-стоматолога, врача-онколога-гематолога.

Лечение ЖДС

Целью лечения ЖДС является восполнение недостатка железа в организме и устранение причины (неправильное питание, кровотечения, гельминтозы, мальабсорбция и др.), которая к этому дефициту привела. При этом необходимо помнить о том, что возместить железодефицит путем коррекции диеты без применения лекарственных препаратов на основе железа, невозможно.

Диета при ЖДС. Полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет восполнить только физиологическую потребность организма в железе, но не устранить его дефицит, так как за счет железа, поступающего с пищей, покрываются только физиологические потери железа (около 1 мг/сут), теряемого при мышечной работе, со слущиванием эпителия, с потоотделением, с выделением мочи, желчи, при росте волос и ногтей. Потребности в железе отличаются у детей в зависимости от возраста и пола (см. таб. 10).

Таблица 10. Нормы физиологической потребности в железе у детей

Возраст, мес/лет	Нормы потребления железа, мг/сут	Возраст, мес/лет	Нормы потребления железа, мг/сут
0-3 мес	4	7-11 лет	12
4-6 мес	7	11-14 лет	мальчики 12
7-12 мес	10		девочки 15
1-3 года	10	14-18 лет	юноши 15
3-7 лет	10		девушки 18

В пищеварительном тракте из продуктов питания всасывается от 3 до 10% требуемого организму количества железа, поэтому рекомендуемая суточная норма потребления железа на порядок выше. Так, например, с полноценным рационом питания в среднем ребенок старше года получает 10-12 мг железа, но только 10% (1-1,2 мг) его всасывается.

Поступление железа в организм человека зависит от характера пищи и её калоража (с 1000 калорий всасывается приблизительно 6 мг элементарного железа). Способность организма усваивать железо из продуктов питания напрямую связана с формой железа: гемовой или негемовой. Источниками

гемового железа являются гемоглобин и миоглобин в составе продуктов питания животного происхождения (говядина, конина, мясо кролика, птицы). Лидером по содержанию гемового железа является говяжий язык. Установлено, что биодоступность гемового железа в пищевых продуктах более высокая, чем негемовых соединений, и составляет 25-30%, так как гемовое железо всасывается облегченным путем и на его всасывание не влияют компоненты пищи. В негемовой форме железо содержится в продуктах растительного происхождения (злаковых, бобовых, клубневых, овощах и фруктах), а также в молоке и рыбе. Биодоступность негемового железа низкая и во многом зависит от присутствия в рационе факторов, ингибирующих либо стимулирующих всасывание железа в кишечнике.

Активаторами всасывания негемового железа являются: аскорбиновая кислота, молочная кислота, животный белок (красное мясо, мясо птицы, рыба). Ингибиторами всасывания негемового железа являются: фитаты (содержится в зерновых, овощах, орехах), кальций, пищевые волокна, полифенолы (содержатся в бобах, орехах, чае, кофе, некоторых овощах). Кулинарная обработка пищи (измельчение и подогревание) способствует уменьшению содержания фитатов в продуктах растительного происхождения, что позволяет улучшить усвояемость железа. Снизить содержание фитатов в бобовых и злаковых продуктах также можно при их вымачивании или проращивании. С целью улучшения всасывания негемового железа из продуктов питания растительного происхождения необходимо соблюдать определенные правила их обработки и особое внимание уделять комбинации различных продуктов в составе блюд ежедневного рациона.

Содержание железа в различных продуктах питания приведено в таб. 11 и 12.

Таблица 11. Содержание железа в продуктах животного происхождения

Продукт	Содержание железа, мг/100 г продукта	Основные железосодержащие соединения
Печень говяжья	6,9	Ферритин, гемосидерин
Язык говяжий	4,1	Гем
Мясо кролика	3,3	Гем
Мясо индейки	1,4	Гем
Мясо курицы	1,6	Гем
Говядина	2,7	Гем
Конина	3,1	Гем
Скумбрия	1,7	Ферритин, гемосидерин
Сазан	0,6	Ферритин, гемосидерин
Судак	0,5	Ферритин, гемосидерин
Хек/треска	0,5	Ферритин, гемосидерин

Таблица 12. Содержание железа в продуктах растительного происхождения

Продукт	Среднее содержание железа, мг/100 г	Продукт	Среднее содержание железа, мг/100 г
Морская капуста	16	Груша свежая	2,3
Соя (зерно)	11,8	Яблоко свежее	2,2
Горох (зерно)	9,7	Петрушка (зелень)	1,9
Шпинат	6,8	Алыча	1,9
Гречка ядрица	6,7	Чечевица (зерно)	1,2-2,0
Хлеб бородинский	3,9	Укроп (зелень)	1,6
Геркулес	3,6	Свекла	1,4
Щавель	3,5	Капуста цветная	1,4
Курага	3,2	Облепиха	1,4
Орехи грецкие, миндаль	2,3-4,2	Капуста брюссельская	1,3
Инжир свежий	3,2	Смородина черная	1,3
Чернослив	3,0	Шиповник свежий	1,3
Пшено кукуруза	2,7	Земляника	1,2
Кукуруза крупа	2,7	Малина	1,2
Хурма	2,5	Гранат	1,2

Цель медикаментозного лечения ЖДС – восполнение дефицита железа лекарственными препаратами, содержащими железо. При этом предпочтение следует отдавать препаратам железа для перорального приема. На основании различий в механизме всасывания железа современные железосодержащие препараты разделяют на 2 основные группы: ионные железосодержащие лекарственные препараты (солевые, полисахаридные соединения Fe) и неионные соединения (гидроксид полимальтозный комплекс трехвалентного железа). После выбора препарата железа необходимо определить суточную дозу и кратность его приема. Экспертами ВОЗ рекомендовано придерживаться следующих суточных доз пероральных солевых препаратов железа для лечения железодефицитной анемии:

- до 3 лет – 3 мг/кг/сут;
- старше 3 лет – 45-60 мг/сут;
- подростки – до 120 мг/сут.

Целесообразно начинать ферротерапию, особенно ионсодержащими препаратами железа, с периода адаптации, который заключается в приеме $\frac{1}{3}$ от терапевтической дозы в первые сутки с последующим постепенным достижением полной суточной дозы в течение 3-5 дней. Темп увеличения дозы лекарственного препарата до терапевтической зависит от индивидуальной переносимости ребёнком препарата железа. В случае появления побочных эффектов следует уменьшить разовую дозу ферропрепарата, увеличив кратность приема, либо заменить его другим.

Лечение препаратами железа должно быть длительным (минимум 10 недель) и складывается из 2 этапов: купирование анемии (проводится до нормализации показателей гемоглобина) и восполнение депо железа (применяется $\frac{1}{2}$ лечебной дозы). Продолжительность лечения железодефицитной анемии, в среднем, составляет:

- при анемии легкой степени – 3 мес;
- при анемии средней степени – 4,5 мес;
- при анемии тяжелой степени – 6 мес.

Для лечения латентного дефицита железа все препараты железа используют в половинной терапевтической дозе – до нормализации уровня ферритина крови.

Контроль эффективности лечения определяется при:

- наличии ретикулоцитарной реакции на 7-10 день лечения (повышение уровня ретикулоцитов на 2-3%);
- повышении гемоглобина на 10 г/л и гематокрита на 3% к концу 4-й недели лечения;
- исчезновении клинических проявлений железодефицитной анемии (обычно – через 1-1,5 месяца лечения);
- преодолении тканевой сидеропении и восполнение депо железа через 3-6 месяцев от начала лечения, что контролируется по нормализации концентрации сывороточного ферритина.

Парентеральное назначение препаратов железа возможно только после лабораторного доказательства железодефицитного характера анемии на основании низкого уровня СФ и по следующим медицинским показаниям: тяжелая степень железодефицитной анемии, заболевания желудочно-кишечного тракта, не позволяющие принимать препарат железа внутрь или сопровождающиеся нарушением абсорбции железа, неэффективность пероральной ферротерапии, проводимой в течение 4 недель.

Для лечения ЖДС у детей применяют широкий спектр лекарственных препаратов на основе железа (см. таб. 13).

Таблица 13. Примеры лекарственных препаратов на основе железа

Международное непатентованное название	Торговое название	Форма выпуска
Ferric oxide polymaltose complexes (Fe ³⁺)	Айрон-Ф	Раствор для внутримышечного введения 100 мг/2 мл в ампулах 2 мл
	Мальтофер	Таблетки жевательные 100 мг
		Капли для приема внутрь 50 мг/мл во флаконах 30 мл

Международное непатентованное название	Торговое название	Форма выпуска
		Сироп 10 мг/мл во флаконах 150 мл
	Ферролэнд	Сироп 10 мг/мл во флаконах 100 мл, 250 мл в упаковке Таблетки жевательные 100 мг
	Ферромед	Таблетки жевательные 100 мг
	Ферропол	Капли для приема внутрь, раствор 50 мг/мл во флаконах стеклянных 30 мл
	Феррум Лек	Таблетки жевательные 100 мг
		Сироп 10 мг/мл во флаконах 150мл Раствор для внутримышечного введения 100 мг/2 мл в ампулах
	Феррум ФТ	Капли для внутреннего применения 50 мг/мл во флаконах 10 мл, 20 мл, 30 мл
	Декстрафер	Раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл в ампулах 2 мл
Ferric oxide polymaltose complexes (Fe ³⁺), folic acid	Мальтофер Фол	Таблетки жевательные
	Ферролэнд Фол	Таблетки жевательные 100 мг+0,35 мг
	Ферромед Фол	Таблетки жевательные 100 мг/0,5 мг
Iron (Fe ²⁺), multivitamins and folic acid	Джеферол-В	Таблетки
Iron in other combinations (Fe ²⁺),	Диаферрум	Капсулы
Железа глюконат + марганца глюконат + меди глюконат	Тотема	Раствор для приема внутрь в ампулах по 10 мл

Трансфузии эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов с заместительной целью при железодефицитной анемии проводятся по витальным показаниям (угроза анемической комы, выраженная декомпенсация: одышка, нарушение гемодинамики, обмороки, угнетение сознания).

Медицинская профилактика ЖДС

Профилактика ЖДС у ребенка начинается с профилактики дефицита железа у его матери. Женщинам-вегетарианкам может быть рекомендовано изменить питание на время беременности и кормления грудью. Железо, цинк и витамин В1 из продуктов растительного происхождения плохо усваиваются. Дети, родившиеся у матерей-вегетарианок, которые продолжали придерживаться привычного им питания во время беременности

и лактации, относятся к группе высокого риска по возникновению анемии смешанного генеза и дефицита микронутриентов. Поэтому на период беременности и кормления грудью от такой диеты рекомендовано отказаться. Лакто-ово-вегетарианские рационы при тщательном их планировании не так опасны, но и в таких случаях остается высокая вероятность недостаточности витамина В12, железа, омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот и других веществ. Витамин В12 содержится исключительно в продуктах животного происхождения, его дефицит также приводит к развитию анемии. Соблюдение вегетарианской диеты женщинами репродуктивного возраста требует тщательного планирования рационов с адекватным обеспечением белком и энергией, использованием обогащенных продуктов и витаминно-минеральных комплексов.

ВОЗ с 2017г. рекомендует дополнительное назначение беременным женщинам фолиевой кислоты, железа и кальция в группах со сниженным уровнем их потребления.

Профилактика ЖДС после рождения ребенка – это полноценное сбалансированное питание. Первые 4 месяца жизни ребенок получает достаточно железа с материнским молоком. Концентрация железа в женском молоке всего 0,2–0,4 мг/л, но его биодоступность высокая (до 50%). Большинство заменителей грудного молока полностью удовлетворяют потребности ребенка в железе.

Первый прикорм вводится не ранее 4 и не позднее 6 месяцев жизни, например, каша промышленного производства, обогащенная железом. Очень важно не позднее 6 месяцев жизни ввести в рацион малыша мясное пюре. Важно понимать, что 100 г мясной консервы – это не то же самое что 100 г мяса. В мясных консервах содержится до 40-65% мяса, в мясорастительных – 10-20%, в консервах на растительной основе с мясом – менее 10%.

Для профилактики развития дефицита железа детям первого года жизни не рекомендовано употреблять в пищу цельное молоко животных. Коровье молоко совсем небогато железом, биодоступность его из коровьего молока составляет всего 10%, существует риск развития микрокровоотечений из желудочно-кишечного тракта из-за употребления этого продукта. Поэтому неадаптированные молочные продукты рекомендовано вводить в рацион питания детей после 12 месяцев жизни.

В Республике Беларусь с 2011г. действует инструкция по применению «Комплексная профилактика железодефицитной анемии у детей», согласно которой, помимо неспецифической профилактики (диета), рекомендовано проведение специфической профилактики (дотация препаратами железа) детям определенных групп (табл. 14), а также беременным женщинам.

Таблица 14. Специфическая постнатальная профилактика железодефицитной анемии у детей

Возраст		Факторы риска	Доза Fe	Продолжительность курса
Дети до 1 года	Недоношенные	+	2 мг/кг/сут	С 2-месячного возраста до 6-месячного возраста
	Доношенные	+	2 мг/кг/сут	С 4-месячного возраста до 6-месячного возраста
	Доношенные (на грудном вскармливании)	–	2 мг/кг/сут	С 4-месячного возраста до 6-месячного возраста
Дети старше 1 года		+	1 мг/кг/сут	Курс длительностью 6-8 недель
Дети с массой тела > 50 кг		+	50 мг/сут	

Факторы риска по развитию дефицита железа у детей на первом году жизни, а также в возрастной группе детей старше 1 года представлены в таблице 15.

Таблица 15. Факторы риска по развитию ЖДС у детей

Возрастная группа	Фактор риска
Дети до 1 года	<ul style="list-style-type: none"> • острая кровопотеря в анте- и интранатальном периодах (в т. ч. кровоизлияния и гематомы); • геморрагическая болезнь новорожденных; • внутриутробная инфекция; • крупная масса тела при рождении и избыточные весовые прибавки; • дети от многоплодной беременности; • недоношенные дети; • нарушение питания (несвоевременное введение прикорма, нерациональное и несбалансированное питание, недостаток витаминов и эссенциальных микроэлементов); • атопический дерматит; • наличие у матери анемии, острых и инфекционных заболеваний во время беременности
Дети старше 1 года	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение питания (недостаточное, нерациональное, однообразное), перенесенное тяжелое острое инфекционное заболевание (кишечная инфекция, пневмония и т. д.); • атопический дерматит; • заболевания желудочно-кишечного тракта; • хронические кровопотери (в том числе длительные, более 5 дней, и/или обильные menses у девочек-подростков); • занятие каким-либо видом спорта; • социальный риск

Специфическая медицинская профилактика проводится у детей до момента введения блюд прикорма, обогащённых железом. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании молочными смесями, обогащёнными железом, как правило, не нуждаются в ферропрофилактике.

Особую группу составляют девочки-подростки при наличии у них обильных и/или длительных *mensis*, им показаны семидневные курсы железосодержащего препарата из расчета 50 мг в сутки по элементарному железу после каждого цикла *mensis*.

В 2014г. эксперты ESPGHAN разработали рекомендации по снижению риска развития дефицита железа у детей раннего возраста. Эти рекомендации действительны для Европы и других регионов с низкой общей распространенностью железодефицитной анемии и включают следующие положения:

1. Нет никаких доказательств того, что добавление железа беременным женщинам улучшает статус обеспеченности железом у их потомков в европейских условиях.

2. Всем новорожденным детям следует учитывать отсроченное пережатие пуповины.

3. Нет необходимости в общих добавках железа для здоровых европейских младенцев и детей ясельного возраста с нормальной массой тела при рождении.

4. Младенцы в возрасте до 6 месяцев, находящиеся на искусственном вскармливании, должны получать детскую смесь, обогащенную железом, с содержанием железа от 4 до 8 мг/л.

5. Младенцы с массой тела при рождении 2000-2500 г должны получать добавки железа в дозе 1-2 мг/кг/сут, начиная с возраста 2-6 недель и продолжая до 6 месяцев, независимо являются ли они доношенными или недоношенными.

6. Младенцы с массой тела при рождении <2000 г должны получать добавки железа в дозе от 2 до 3 мг/кг в соответствии с рекомендациями ESPGHAN по энтеральному питанию недоношенных детей (2010г.).

7. Последующие смеси должны быть обогащены железом, однако недостаточно доказательств для определения оптимальной концентрации железа в данных смесях.

8. Начиная с 6-месячного возраста, все дети грудного и раннего возраста должны получать богатую железом (прикорм) пищу, включая мясные продукты и/или продукты, обогащенные железом.

9. Цельное коровье молоко не следует давать младенцам в возрасте до 12 месяцев в качестве основного молочного напитка, а его потребление детьми ясельного возраста следует ограничить до <500 мл в день.

10. Важно обеспечить, чтобы эти диетические рекомендации доходили до групп высокого риска, таких как социально-неблагополучные семьи и семьи иммигрантов.

В руководстве Американской академии педиатрии (2010г.) *Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age)* также приведен ряд рекомендаций по профилактике ЖДС. Отмечается, что у доношенных здоровых младенцев достаточно запасов железа на первые 4 месяца жизни. В грудном молоке крайне малое содержание железа, поэтому исключительно грудное вскармливание у ребенка старше 4 месяцев повышает риск железодефицита. С профилактической целью ребенку, который вскармливается грудным молоком, рекомендована дотация железа в дозе 1 мг/кг/сутки внутрь с возраста 4 месяца до введения в рацион железосодержащего прикорма, например, обогащенных железом каш. Дотация железа в дозе 1 мг/кг/сутки также показана детям с 4 месяцев в следующих случаях: ребенок находится на смешанном вскармливании (и доля грудного молока точно не известна) и не получает железосодержащий прикорм; ребенок находится на смешанном вскармливании (доля грудного молока составляет более половины объема питания) и не получает железосодержащий прикорм. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, потребность в железе может быть обеспечена заменителями грудного молока (содержание железа в них 10-12 мг/л) и введением железосодержащего прикорма. Не рекомендовано цельное молоко детям первого года жизни. Потребление железа в возрасте от 6 до 12 месяцев должно составлять 11 мг/сут. Если не получается обеспечить эту потребность питанием (заменители грудного молока, красное мясо и овощи), то рекомендован прием жидких препаратов железа. Рекомендованное потребление железа детьми в возрасте от 1 до 3 лет составляет 7 мг/сут. Если не получается обеспечить эту потребность питанием (красное мясо, обогащенные железом каши, овощи, фруктов с витамином С, который улучшает усвоение железа), то рекомендован прием препаратов железа в жидкой форме. Жевательные таблетки могут быть рекомендованы для детей старше 3 лет. Всем недоношенным детям рекомендован прием железа в дозе не менее 2 мг/кг/сутки в течение 12 месяцев, что соответствует количеству железа, получаемого с помощью обогащенных железом формул. Недоношенные дети на грудном вскармливании должны получать 2 мг/кг/сутки железа с возраста 1 месяц до момента отлучения от груди и перевода на смесь или введения прикорма, которые обеспечат 2 мг/кг/сут железа. Исключением здесь являются младенцы, которые получили нагрузку железом в результате многократного переливания эритроцитарной массы.

Диспансеризация детей с железодефицитной анемией

Порядок проведения диспансеризации детей в Республике Беларусь регламентирован постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016г. №96 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации». Согласно данному документу дети с железодефицитной анемией относятся к III группе здоровья.

Установлена следующая кратность медицинских осмотров:

- врач-педиатр участковый (врач-педиатр, врач общей практики) – 4 раза в год;
- врач-гематолог – 1 раз в год (при тяжелой анемии и в случаях резистентности к лечению лекарственными средствами на основе железа);
- другие врачи-специалисты – по медицинским показаниям.

Обязательное обследование включает:

- общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов – 1 раз в 2-4 недели до нормализации уровня гемоглобина, далее – 4 раза в год;
- биохимический анализ крови (общий белок, сывороточное железо, ОЖСС, СФ) – 1 раз в год;
- другие обследования – по медицинским показаниям.

Срок диспансерного наблюдения: 1 год. Показано освобождение ребенка с железодефицитной анемией от занятий физкультурой до нормализации уровня гемоглобина, с последующим переводом в подготовительную и основную группу по физкультуре.

Проведение профилактических прививок детям с железодефицитной анемией не противопоказано, не требует ожидания нормализации концентрации гемоглобина и должно проводиться у пациентов с нетяжелой анемией в обычные сроки.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА К

Витамин К – это группа жирорастворимых витаминов с общей химической структурой 2-метил-1,4-нафтохинона. В природе встречается 2 формы витамина К: витамин К1 (филлохинон) и витамин К2 (менахинон). Менахиноны представляют собой группу соединений, имеющую в своей структуре ненасыщенные изопренильные боковые цепи и, в зависимости от длины их боковой цепи, обозначаются от МК-4 до МК-13. Наиболее изученными менахинонами являются МК-4, МК-7 и МК-9. Основным синтетическим аналогом витамина К является менадион или витамин К3, представляющий собой водорастворимое соединение. Менадион является предшественником витамина К2, поэтому корректнее называть его провитамином.

Источники витамина К

Витамин К₁ (филлохинон) является основным источником витамина К в рационе. Витамин К₁ в основном поступает из зеленых листовых овощей, таких как петрушка, шпинат, салат, брокколи, а также растительных масел, таких как соевое, подсолнечное, оливковое и рапсовое. Небольшие количества витамина К₁ содержатся в фруктах, крупах, мясе и молочных продуктах.

Витамин К₂ (менахинон) в основном вырабатывается бактериями в кишечнике человека, за исключением МК-4, который образуется в результате метаболического превращения витамина К₁ в различных тканях организма. Другими важными источниками витамина К₂ являются мясо, особенно – курица, бекон, ветчина. Кроме того, яичные желтки и молочные продукты с высоким содержанием жира, такие как твердые сыры, содержат большое количество этого витамина.

Витамин К термоустойчив, его содержание зависит от способа приготовления продукта. Например, в картофеле сыром или вареном содержится 0,94 мкг филлохинона в 100 г, а в картофельных крокетах, жаренных в смеси растительных масел – уже 15,7 мкг/100 г. Данные о биодоступности различных форм витамина К из пищи очень ограничены. Предполагают, что усвоение в кишечнике витамина К невелико и зависит от вида и состава пищи. Так, например, употребление овощей одновременно с растительными маслами улучшает всасывание филлохинона.

Помимо пищевых источников, витамин К присутствует в большинстве поливитаминных комплексов, а также в лекарственных препаратах, содержащих только витамин К или витамин К в сочетании с кальцием, магнием и/или витамином D.

Метаболизм витамина К

Витамин К, поступающий с пищей, всасывается в тонком кишечнике. После всасывания обе формы витамина попадают в печень. Большая часть витамина К₁, поглощенная печенью, метаболизируется и выводится из организма. Сравнительно небольшое количество витамина К₁ вновь попадает в системный кровоток. Витамин К₂ транспортируется во внепеченочные ткани и кости. Короткоцепочные формы МК-4 депонируются в мозге, репродуктивных органах, поджелудочной железе и других железах, депо для длинноцепочных форм является печень. Запасы витамина К малы, поэтому организм многократно использует витамин К, уменьшая потребность в нем. С возрастом всасывание витамина К снижается. Наличие хронических заболеваний кишечника, прием антибиотиков, непрямых антикоагулянтов и других лекарств негативно сказывается на поглощении витамина клетками кишечника.

Биологическая роль витамина К

Витамин К является коферментом фермента гамма-глутамилкарбоксилазы, который катализирует карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в остатки гамма-карбоксиглутаминовой кислоты в витамин К-зависимых белках (Gla-белках), превращая их в активные формы. В настоящее время идентифицировано 17 типов витамин К-зависимых белков, которые в зависимости от места их синтеза называются печеночными и внепеченочными витамин К-зависимыми белками. Печеночная группа витамин К-зависимых белков, синтезируемых в печени, необходима для регуляции свертывания крови и включает факторы свертывания крови: протромбин (фактор II), проконвертин (фактор VII), антигемофильный глобулин В (фактор IX), фактор Стюарта-Прауэра (фактор X), а также антикоагуляционные белки С, S и Z. При недостатке витамина К в печени происходит синтез неактивных факторов II, VII, IX и X, неспособных связывать ионы кальция и полноценно участвовать в свертывании крови.

Внепеченочные витамин К-зависимые белки включают: матричный белок Gla, остеокальцин, периостин и другие, которые в основном известны своей ролью в функционировании костной и сердечно-сосудистой системы, обладают широким тканевым распределением и участвуют в широком спектре биологических функций, таких как гомеостаз кости, эктопическая кальцификация, дифференцировка и пролиферация клеток, воспаление.

В клинической педиатрической практике витамин К в основном используется для профилактики нарушений свертывания крови.

Клинические проявления дефицита витамина К

Дефицит витамина К считается клинически значимым в случаях, когда протромбиновое время значительно увеличивается из-за снижения активности протромбина в крови. Кровотечения являются классическим признаком дефицита витамина К. Дефицит витамина К можно заподозрить при частых носовых кровотечениях, мено- и метроррагиях, экхимозах, позднем кровотечении в послеоперационном периоде (например, после удаления зуба), спонтанном или развившемся на фоне минимальной травмы кровоизлиянии в сустав, мышцу и забрюшинную полость. Кроме того, поскольку витамин К необходим для карбоксилирования остеокальцина в костях, дефицит витамина К также по данным ряда исследований может способствовать снижению минерализации костей и развитию остеопороза.

Первичный дефицит витамина К достаточно редко встречается у здоровых детей и взрослых. Это обусловлено, прежде всего, присутствием этого витамина во многих продуктах питания и запасами витамина в печени.

Особую опасность представляет дефицит витамина К у детей в возрасте от рождения до 6 месяцев, клинически проявляющийся развитием геморрагической болезни новорожденных. ГрБН или витамин К-зависимый геморрагический синдром (шифр по МКБ-10: P53) – это синдром, проявляющийся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни вследствие недостаточности факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), активность которых зависит от витамина К. Развитие ГрБН связано с отсутствием трансплацентарной передачи витамина К и недостаточным содержанием витамина К в грудном молоке. Несмотря на то, что грудное молоко является предпочтительной пищей для всех новорожденных детей, уровни витамина К в грудном молоке значительно ниже, чем в молочных смесях. Так, уровень витамина К1 в грудном молоке составляет от 1 до 10 мкг/л (в среднем – 2-2,5 мкг/л), что существенно ниже чем в искусственных молочных смесях (около 50 мкг/л – в смесях для доношенных детей, 60-100 мкг/л – в смесях для недоношенных). Кроме того, кишечная флора новорожденных незрелая, и количество витамина К, синтезируемого при участии данной микрофлоры, недостаточно. Таким образом, новорожденные дети в силу своих физиологических характеристик свертывающей системы и метаболизма витамина К, имеют предрасположенность к развитию витамин-К-дефицитного геморрагического синдрома. При этом значимыми факторами, способствующими развитию ГрБН, являются исключительно грудное вскармливание и отсутствие профилактического назначения витамина К сразу после рождения.

Основными факторами риска развития ГрБН являются:

- во время внутриутробного периода: прием беременной женщиной антикоагулянтов прямого и непрямого действия, противосудорожных лекарственных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных лекарственных препаратов, салицилатов, преэклампсия, заболевания печени и кишечника у женщины;
- в интранатальный период: хроническая гипоксия и асфиксия плода в родах, родоразрешение путем кесарева сечения, родовая травма;
- в постнатальный период: недоношенность, исключительно грудное вскармливание, длительное парентеральное питание, антибиотики широкого спектра действия, нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте, гепатиты.

Согласно клинической классификации, выделяют: раннюю, классическую и позднюю ГрБН. Ранняя ГрБН проявляется в первые сутки после рождения, что обусловлено низким уровнем витамина К у плода (не более 50% уровня взрослого) или может быть связано с приемом матерью

препаратов, ингибирующих активность витамина К. Для неё характерно появление кровоточивости в первые 24 часа жизни: гематомезис (кровавая рвота), мелена (черный «дегтеобразный» стул), лёгочное кровотечение, кровоизлияния в органы брюшной полости, кефалогематома, кожные геморрагии.

Классическая ГрБН возникает на первой неделе после рождения вследствие незначительного поступления витамина К с грудным молоком и отсутствием достаточной его выработки кишечной микрофлорой. Для неё характерно появление кровоточивости на 2-5 сутки жизни, кровотечение при отпадении пуповинного остатка, мелена, гематомезис, внутричерепные кровоизлияния (случаи тяжелой гипоксии), лёгочное кровотечение.

Поздняя ГрБН возникает в период с 8 дня до 6 месяцев жизни, чаще манифестирует между 2 и 12 неделями жизни, обусловлена нарушением синтеза полипептидных предшественников факторов свертывания крови вследствие заболеваний печени (гепатит, холестаз, другие), желудочно-кишечного тракта (синдром мальабсорбции, другие), длительного парентерального питания или исключительно грудного вскармливания. Для нее характерны внутричерепные кровоизлияния (более 50% случаев), обширные экхимозы (кровоизлияния в кожу или слизистые диаметром более 3 мм), кровотечения из мест инъекций.

Вторичный дефицит витамина К может наблюдаться у детей и взрослых, у которых имеются заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания и депонирования витамина К в печени, такие как муковисцидоз, целиакия, язвенный колит, синдром короткой кишки, хронический панкреатит, хронический гепатит и другие, а также на фоне применения лекарственных препаратов, нарушающих метаболизм витамина К (антикоагулянты непрямого действия, антибиотики, холестирамин и другие).

Профилактика геморрагической болезни новорожденных

Учитывая возможные побочные эффекты менадиона у новорожденных, особенно, недоношенных детей, с 1960-х годов этот препарат не рекомендован для профилактики и лечения геморрагической болезни новорожденных. В зарубежных странах профилактическое введение витамина К проводится всем новорожденным детям. При этом используются препараты витамина К1, которые лишены токсического действия на эритроциты новорожденных, более эффективны и предпочтительны для применения (могут вводиться внутривенно, внутримышечно, внутрь; действие их начинается быстро: после внутривенного введения – в течение 1 часа, после внутримышечного – в течение 2-3 часов).

В Республике Беларусь с 2020г. согласно клиническому протоколу «Профилактика геморрагической болезни у новорожденных детей», утвержденному 2 апреля 2020г. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №28, для профилактики ГрБН рекомендовано использовать лекарственный препарат фитоменадион (витамин К1), назначение которого в десятки раз уменьшает вероятность кровотечения в ранние сроки после рождения и проявления ГрБН. Однократная парентеральная доза фитоменадиона (витамина К1) в первые сутки жизни также снижает риск развития классической и (или) поздней ГрБН.

Согласно протоколу, профилактическое введение фитоменадиона (витамина К1) показано всем новорожденным детям. Согласие на внутримышечное (внутривенное) введение фитоменадиона (витамина К1) или его приём перорально дается устно одним из родителей, усыновителем, опекуном, попечителем (далее – законные представители). Отметка о согласии на внутримышечное (внутривенное) введение фитоменадиона (витамина К1) или его приём перорально делается медицинским работником в медицинских документах ребенка. Режимы дозирования фитоменадиона (витамина К1) представлены в таблице 16.

Таблица 16. Пути введения фитоменадиона (витамина К1) для профилактики геморрагической болезни новорожденных (*Клинический протокол «Профилактика геморрагической болезни у новорожденных детей», постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь №28 от 02.04.2020г.*)

Путь введения	Особенности введения
<p>Внутримышечный (предпочтительный путь введения лекарственного средства новорожденным детям)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • осуществляется однократно в первый час жизни в стационарных условиях; • вводится в переднелатеральную поверхность верхней трети бедра внутримышечно в дозе 1 мг доношенным и 0,5 мг недоношенным детям; для недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1000 г доза составляет 0,3 мг; • введение второй дозы в 4-6 недель жизни показано детям группы риска по развитию поздней формы геморрагической болезни: находящимся исключительно на грудном вскармливании – перорально в амбулаторных условиях по месту жительства, а также при нарушении всасывания в желудочно-кишечном тракте, гепатите – внутривенно, в стационарных условиях.
<p>Внутривенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • в ситуациях, требующих проведения внутривенных инфузий, при обеспечении венозного доступа, лекарственное средство вводится внутривенно в тех же дозах при разведении раствором глюкозы 5-10%; • внутривенное введение осуществляется очень медленно, не более 1 мг в минуту, из-за риска спазма сосудов.

Путь введения	Особенности введения
Пероральный	<ul style="list-style-type: none"> • проводится при отказе законных представителей ребенка от парентерального введения фитоменадиона (витамина К1) и осуществляется доношенному ребенку перорально по схеме: первая доза – 2 мг в течение первых 6 часов жизни, вторая доза – 2 мг на 3-5 сутки жизни, третья доза – 2 мг на 4-6 неделях жизни; • если у ребенка возникла рвота после перорального приема лекарственного средства, доза должна быть назначена повторно в течение 1 часа после приема фитоменадиона (витамина К1); • пероральная профилактика ГрБН фитоменадионом (витамином К1) противопоказана пациентам, находящимся на парентеральном питании; недоношенным новорожденным; детям, получающим антибиотики; при синдроме холестаза.

ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Фолиевая кислота – это водорастворимый витамин группы В, участвующий в синтезе нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и метаболизме некоторых аминокислот, необходимых для деления клеток. Фолат (ранее известный как фолацин, витамин В9) является общим термином для встречающихся в естественных условиях пищевых фолатов, а также фолатов в пищевых добавках и обогащенных продуктах, включая фолиевую кислоту. Пищевые фолаты находятся в форме тетрагидрофолата и обычно содержат дополнительные остатки глутамата, что делает их полиглутаматами. Фолиевая кислота – это полностью окисленная моноглутаматная форма витамина, которая используется в обогащенных продуктах и большинстве пищевых добавок.

Источники фолиевой кислоты

Фолаты человек получает вместе с продуктами питания или благодаря синтезу микрофлорой толстого кишечника. Фолиевая кислота содержится в самых разных продуктах питания, включая овощи (особенно темно-зеленые листовые овощи), фрукты и фруктовые соки, орехи, бобовые, морепродукты, яйца, молочные продукты, мясо, птицу и крупы. К продуктам питания с самым высоким содержанием фолиевой кислоты относятся: шпинат, печень, спаржа и брюссельская капуста.

Фолиевая кислота обладает хорошей биодоступностью (из большинства продуктов питания усваивается до 40-70% фолатов), однако термическая обработка в процессе приготовления пищи ведет к разрушению до 90% фолиевой кислоты. Особенно подвержены разрушению фолаты овощей. При варке и жарке продуктов животного происхождения потерь фолатов почти не происходит, что может быть связано с их более устойчивой формой.

Метаболизм фолиевой кислоты

Фолаты пищевых продуктов гидролизуются в кишечнике до моноглутаматной формы с последующей абсорбцией через слизистую оболочку тонкого кишечника за счет активного транспорта, а при употреблении фармакологических препаратов фолиевой кислоты – за счет пассивной диффузии, поэтому биодоступность синтетической фолиевой кислоты выше, чем у фолатов, получаемых с пищей. Всасывание происходит в основном в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. В клетках эпителия кишечника моноглутаматная форма под действием фермента дигидрофолатредуктазы превращается в тетрагидрофолат, который затем метилируется. Значительная часть абсорбированного фолата в виде производных 5-метил-тетрагидрофолата (главная форма фолата плазмы крови) поступает в печень, где депонируется в виде неметилированного полиглутамата (приблизительно 50-70%), обеспечивая последующее его использование для долговременного поддержания уровня фолатов в крови. Экскреция фолатов происходит в основном через почки с эффективной реабсорбцией при необходимости. Таким способом организм защищает себя от дефицита фолатов. При этом риск токсичности фолиевой кислоты невелик, поскольку фолиевая кислота является водорастворимым витамином, его избышек выводится из организма с мочой.

Биологическая роль фолиевой кислоты

Фолаты участвуют в важнейших обменных процессах в организме, играют ключевую роль в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК, без которых невозможны физиологическое деление и нормальный рост всех клеток организма человека. Наиболее чувствительны к нарушению репликации ДНК часто делящиеся клетки, особенно гемопоэтические и эпителиальные клетки. Фолиевая кислота особенно важна в периоды частого деления и роста клеток, таких как младенчество и беременность.

Фолиевая кислота принимает участие в стимуляции эритропоэза, синтезе аминокислот (в т.ч. метионина, серина, глицина, гистидина, триптофана и др.), метилировании ДНК и РНК, развитии быстро растущих тканей (кожа, слизистые оболочки, костный мозг), оказывает защитную функцию во время беременности по отношению к воздействию тератогенных и повреждающих факторов на плод, а также обеспечивает нормальное развитие и функционирование плаценты.

Метаболическим последствием дефицита фолиевой кислоты является избыточное накопление гомоцистеина в крови, который обладает

выраженными токсическими свойствами, вызывает повреждение клеток, развитие сосудистых и тромботических осложнений. При беременности в результате негативного воздействия гипергомоцистеинемии наблюдается повреждение эндотелия сосудов, запускаются процессы коагуляции с усилением тромбообразования, нарушением микроциркуляции в тканях, в том числе – в стенке матки и плаценте, что приводит к ряду акушерских осложнений как на ранних этапах развития беременности (дефекты имплантации эмбриона, привычное невынашивание беременности), так и на поздних сроках (хроническая фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода, гибель плода). Кроме того, гомоцистеин свободно переходит через плаценту и может оказывать прямое эмбриотоксическое действие.

Причины фолатдефицитных состояний

Возникновение фолатдефицитных состояний может быть обусловлено различными факторами, связанными с влиянием как эндогенных, так и экзогенных факторов. Основные причины, приводящие к дефициту фолиевой кислоты, представлены в таблице 17. Изолированный дефицит фолиевой кислоты встречается редко, как правило, он сочетается с дефицитом железа, белка, других витаминов.

Таблица 17. Этиология фолатдефицитных состояний

Причина	Характеристика
Недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей	<ul style="list-style-type: none"> • несбалансированное питание (при исключении из рациона овощей, фруктов, мяса); • способы приготовления пищи (термическая обработка); • вскармливание козьим молоком; • специальные диеты (фенилкетонурия, болезнь «кленового сиропа»); • недоношенность
Нарушение всасывания фолиевой кислоты	<ul style="list-style-type: none"> • врожденная изолированная мальабсорбция фолатов; • синдром мальабсорбции различного генеза; • обширные резекции тощей кишки; • состояние после трансплантации костного мозга
Повышенная потребность в фолиевой кислоте	<ul style="list-style-type: none"> • беременность (особенно – при многоплодной беременности); • недоношенность; • дети 1-го года жизни, а также в периоды интенсивного роста, полового созревания; • хронические гемолитические анемии; • дизэритропоэтические анемии; • злокачественные заболевания крови (лимфомы, лейкозы);

Причина	Характеристика
	<ul style="list-style-type: none"> • гиперметаболические состояния (инфекции, гипертиреозидизм); • обширные поражения кожи (дерматиты); • состояние после трансплантации костного мозга
Нарушение метаболизма фолиевой кислоты	<ul style="list-style-type: none"> • наследственные нарушения обмена фолатов (наследственная мальабсорбция фолатов, дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и др.); • дефицит витамина В12; • алкоголизм; • заболевания печени
Повышенная потеря фолиевой кислоты	<ul style="list-style-type: none"> • гемодиализ; • заболевания печени (цирроз); • сердечная недостаточность; • дефицит витамина В12
Прием лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • метотрексат; • триметоприм; • сульфасалазин; • антиконвульсанты; • пероральные контрацептивы

Клинические проявления дефицита фолиевой кислоты

Среди всех негативных последствий дефицита и нарушений обмена фолатов у беременной женщины особого внимания заслуживают врожденные пороки развития плода: в первую очередь – дефекты нервной трубки (анэнцефалия, мозговая грыжа, spina bifida), а также возможное развитие аномалий мочеполового тракта, врожденных пороков сердца, челюстно-лицевой области (расщелины губы, нёба), конечностей и др. Дефекты нервной трубки представляют собой гетерогенную группу врожденных пороков, которые возникают в первые недели эмбрионального развития и являются результатом нарушения процесса нейруляции (закрытие нервной складки и нейропор с формированием нервной трубки). Коварство этого нарушения связано с тем, что процесс закрытия нервной трубки завершается в течение 28 дней (закрытие происходит на 21-28-й день) после зачатия, когда женщина может даже не догадываться о своей беременности.

Классическим проявлением дефицита фолиевой кислоты является развитие фолиеводефицитной мегалобластной анемии. При фолиеводефицитной анемии в процесс нарушения пролиферации вовлекаются все делящиеся клетки, однако наиболее чувствительными оказываются активно делящиеся клетки костного мозга и эпителия, поэтому клиническая картина складывается из гематологических и дистрофических синдромов. Анемический синдром неспецифичен, характеризуется слабостью, потерей аппетита, бледностью, повышенной утомляемостью,

головокружением и др. Нарушение деления эпителиальных клеток при мегалобластных анемиях приводит к дистрофическим изменениям на слизистых оболочках языка, полости рта, пищевода, желудка и кишечника, что клинически проявляется в виде глоссита, стоматита, эзофагита, гастрита, энтерита. Как правило, дефицит фолиевой кислоты сочетается с дефицитом железа. При этом клинические проявления и лабораторные характеристики анемии зависят от соотношения выраженности дефицита железа и фолата. Гемограмма при фолиеводефицитной анемии характеризуется макроцитарной, гипер- или нормохромной, гипорегенераторной анемией, сопровождающейся наличием мегалоцитов, пойкилоцитозом и патологическими включениями эритроцитов. Анемия сочетается с лейкопенией, наличием гиперсегментации ядер нейтрофилов, тромбоцитопенией.

Дефицит фолиевой кислоты также может вызвать появление болезненности и язв на языке и слизистой оболочке рта, изменение пигментации кожи, волос или ногтей, желудочно-кишечные симптомы, повышение концентрации гомоцистеина в крови.

Диагностика дефицита фолиевой кислоты

Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови обычно используется для оценки статуса обеспеченности фолиевой кислотой. Однако этот индикатор чувствителен к недавнему рациону питания и может не отражать долгосрочный статус. Уровень фолиевой кислоты в эритроцитах является лучшим показателем ее запасов в организме, поскольку не зависит от последнего поступления фолатов с пищей (содержание фолатов в эритроцитах в 30 раз превышает их уровень в сыворотке крови).

Профилактика и коррекция фолатдефицитных состояний

Пути нормализации фолатного статуса включают адекватное потребление естественных фолатов с пищей, обогащение продуктов питания фолиевой кислотой и дополнительный прием фолиевой кислоты в виде витаминных добавок.

Профилактические меры по предупреждению развития дефицита фолатов в организме предполагают организацию правильного питания ребенка с включением продуктов, содержащих фолиевую кислоту. Важно помнить, что преимущественное употребление продуктов питания, прошедших термическую кулинарную обработку, может приводить к недостатку фолиевой кислоты в пище. Нормы физиологической потребности в фолатах у детей представлены в таблице 18.

Таблица 18. Нормы физиологической потребности в фолатах у детей

Возраст, мес/лет	Нормы потребления фолатов, мкг/сут	Возраст, мес/лет	Нормы потребления фолатов, мкг/сут	
0-3 мес	50	7-11 лет	200	
4-6 мес	50	11-14 лет	мальчики	300
7-12 мес	60		девочки	300
1-3 года	100	14-18 лет	юноши	400
3-7 лет	200		девушки	400

Значение фолатов для нормального течения беременности и развития плода определяет необходимость создания оптимального фолатного статуса на этапе прегравидарной подготовки и продолжения дотации фолиевой кислоты во время беременности. Начатая в прегравидарный период (за 1-3 месяца до планируемой беременности) витаминпрофилактика фолиевой кислотой позволяет снизить частоту осложненного течения беременности и предупредить пороки развития плода, связанные с дефицитом фолатов и гипергомоцистеинемией. В Кокрановском обзоре (2015г.) сделан вывод, что дотация фолиевой кислоты в виде лекарственных препаратов до зачатия и в течение первых 12 недель беременности оказалась эффективным методом снижения риска возникновения дефектов нервной трубки. ВОЗ рекомендует применение фолиевой кислоты для профилактики врожденного порока развития – дефекта нервной трубки в дозе 400 мкг/сут до и после зачатия.

С целью первичной профилактики дефицита фолиевой кислоты у недоношенных детей, детей с низкой массой тела при рождении, детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями, заболеваниями кишечника с синдромом мальабсорбции, рекомендовано назначение фолиевой кислоты в дозе 1-2 мг/сут.

Также следует помнить, что длительный прием некоторых лекарственных препаратов (антиконвульсанты, метотрексат, сульфасалазин и др.) может приводить к фолатной недостаточности, поэтому при назначении ребенку этих препаратов необходимо рассмотреть вопрос о дотации фолиевой кислоты. Прием фолиевой кислоты у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом во время лечения метотрексатом (антиметоболит/антагонист фолиевой кислоты) позволяет не только предупредить развитие фолатдефицита, но и значительно снизить частоту возникновения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, риск гепатотоксичности, не влияя при этом на эффективность метотрексата. Фолиевую кислоту рекомендовано назначать перорально один раз в неделю в дозе не менее 5 мг/сут на следующий день после приема метотрексата либо в дозе 1 мг/сут ежедневно за исключением дня приема метотрексата.

В случае выявления фолиеводефицитной анемии фолиевая кислота назначается в дозе 1-5 мг/сут (детям в возрасте до 1 года – 0,25-0,5 мг/кг/сут) в течение 2-4 недель до нормализации уровня гемоглобина, с последующим переходом на поддерживающее лечение (для новорождённых детей – 0,1 мг/сут, для детей до 4 лет – 0,3 мг/сут, для детей старше 4 лет – 0,4 мг/сут) до 2-6 месяцев. При наличии сопутствующего синдрома мальабсорбции лечебная доза может быть увеличена до 15 мг/сут. Примеры лекарственных препаратов и БАД на основе фолиевой кислоты представлены в таблице 19.

Таблица 19. Примеры лекарственных препаратов и БАД на основе фолиевой кислоты

Торговое название	Международное непатентованное название	Форма выпуска
Фолиевая кислота	Folic acid	Таблетки, по 50 таблеток в упаковке, таблетка содержит 1000 мкг фолиевой кислоты
Лефол	L-methylfolate	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 30 таблеток в упаковке, таблетка содержит 400 мкг L-метилфолата
Лефол Йод	L-methylfolate, Kalium iodide	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 30 таблеток в упаковке, таблетка содержит 400 мкг L-метилфолата и 150 мкг калия йодида
Фолиевая кислота витамин В12 и В6	Folic acid Cyanocobalamin, Pyridoxin	Таблетки, по 40 таблеток в упаковке, таблетка содержит фолиевой кислоты 600 мкг, витамина В12 – 5 мкг, витамина В6 – 6 мкг
Фолиевая кислота Форте с витаминами В6 и В12	Folic acid, Cyanocobalamin, Pyridoxin	Таблетки, по 30 таблеток в упаковке, таблетка содержит фолиевой кислоты 600 мкг, витамина В12 – 5 мкг, витамина В6 – 6 мкг
Фолиевая кислота	Folic acid	Таблетки, по 100 таблеток в упаковке, таблетка содержит 400 мкг фолиевой кислоты
Метафолин	L-methylfolate	Таблетки, по 50 таблеток в упаковке, таблетка содержит 400 мкг метафолина

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Владение врачами-специалистами современными подходами к диагностике, лечению и профилактике наиболее актуальных и распространенных дефицитных состояний в педиатрической практике позволит существенно снизить эпидемическую распространенность многих из них, достичь существенного медико-социального и экономического эффекта за счет снижения колоссального ущерба, наносимого дефицитом витаминов и минералов в глобальном масштабе.

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 препаратов, как и на многое другое. Вместе с тем следует признать, что во многих случаях широкая осведомлённость и беспокойство родителей об опасности и последствиях дефицитных состояний обеспечивает доктору надёжных союзников в борьбе с этой проблемой. Следует также согласиться и с тем, что профилактика и лечение дефицитных состояний у детей сравнительно дешевы и доступны, а в ряде случаев – дотируются государством и бесплатны для пациента, не требуют значительных усилий от врача и пациента.

Важнейшим компонентом успешной элиминации дефицитных состояний в глобальном масштабе являются усилия и инициативы национальных и международных гуманитарных и профессиональных сообществ и организаций, включая наиболее авторитетные из них – Организацию объединённых наций, Всемирную организацию здравоохранения, Министерства здравоохранения многих стран мира. Расширение доступа к ресурсам и технологиям для успешной профилактики, диагностики и лечения дефицитных состояний в наиболее уязвимых группах, включая детскую популяцию, пациентов с тяжёлыми хроническими заболеваниями, семьи с низким социально-экономическим статусом, а также повышение осведомлённости населения и квалификации медицинских работников по вопросам раннего выявления и коррекции дефицитных состояний способствуют успешной элиминации этой проблемы в масштабах планеты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей / Т. М. Васильева [и др.] // РМЖ, 2018. – № 9. – С. 2–7.
2. Витамин К – метаболизм и физическая роль в организме человека / А. А. Топанова [и др.] // Вопросы детской диетологии, 2012. – Т. 10. – № 4. – С. 21–29.
3. Галашевская, А.А. Антиконвульсанты и нарушения костной минерализации у детей : есть ли связь? : тезисы докладов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Современные аспекты амбулаторной педиатрии», посвящ. памяти проф. В. Ф. Жерносека / А.А. Галашевская, А.С. Почкайло // Рецепт, 2019 ; спецвыпуск. – Минск. – С. 27–28.
4. Галашевская, А.А. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и обеспеченности витамином D у детей на фоне длительного лечения антиконвульсантами : сб. матер. науч.-практ. конф. посвященной 40-летию педиатр. фак-та, 23 октября 2019г. / А.А. Галашевская, А.С. Почкайло, Н.С. Парамонова (отв. ред.). // Актуальные вопросы педиатрической практики. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – С. 21–25.
5. 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.
6. Жерносек, В.Ф. Дефицит витаминов и минералов у детей и способы его коррекции / В.Ф. Жерносек // Мед новости, 2015. – № 9. – С. 27–31.
7. Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А.Г. Румянцева, А.С. Масчана, Е.В. Жуковской. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с.
8. Козарезова, Т.И. Анемический синдром в практике педиатра : учебное пособие / Т.И. Козарезова, Н.Н. Климович. – Мн. : БелМАПО, 2007. – 226 с.
9. Козарезова, Т.И. Профилактика и лечение железодефицитных анемий у детей : учеб.-метод. пособие / Т.И. Козарезова, Н.Н. Климович. – Мн. : БелМАПО, 2012. – 48 с.
10. Комплексная профилактика железодефицитной анемии у детей : Инструкция по применению / В.А. Кувшинников, Т.И. Козарезова, Л.А. Смирнова [и др.]. – Минск, 2011. – 6 с.
11. Коррекция дефицита витаминов и микроэлементов у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, Е.Г. Обычная // Ремедиум ; Режим доступа : <https://remedium.ru/doctor/pediatrics/korreksiya-defitsita-vitaminov-i-mikroelementov-u-detey>.
12. Кузнецова, И.В. Применение фолиевой кислоты в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности / И.В. Кузнецова, В.А. Коновалов // Рос. вестн. акушера-гинеколога, 2015. – Т. 15. – №1. – С. 24–31.

13. Ларина, Т.Н. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) / Т.Н. Ларина, С.В. Супрун // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2018. – № 70. – С. 113–120.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (4-е издание, переработанное и дополненное) / Союз педиатров России [и др.]. – М., 2019. – 206 с.

19. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) / Союз педиатров России [и др.]. – М. : ПедиатрЪ, 2017. – 152 с.

20. 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.

21. 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.

22. 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 : <http://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19302435>. – Дата доступа : 22.12.2019.

23. 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 : <http://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934321&p1=1>. – Дата доступа : 22.12.2019.

24. Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 12 авг. 2016, № 96 // Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. – Режим доступа : <https://www.pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21631254&p1=1>. – Дата доступа : 30.11.2020.

25. Об утверждении клинического протокола «Профилактика геморрагической болезни у новорожденных детей» [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 02 апр. 2020, № 28 // Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. – Режим доступа : https://pravo.by/upload/docs/op/W22035320p_1588626000.pdf. – Дата доступа : 30.11.2020.

26. Об утверждении некоторых клинических протоколов «Клинические протоколы диагностики и лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями и первичными (врожденными) иммунодефицитами» [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 13 янв. 2012, № 38 // М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Режим доступа : http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000674_477812_38.pdf. – Дата доступа : 30.11.2020.

27. 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 : 22.12.2019.

28. 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 М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 14 марта 2011 г. № 16 [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 нояб. 2012 г., № 180 // Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. – Режим доступа : <http://www.pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21226679p&p1=1>. – Дата доступа : 22.12.2019.

29. 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.

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

31. Переливание донорской крови и ее компонентов : Инструкция по применению / Э.Л. Свирновская, В.С. Бондаренко, И.В. Бровко [и др.]. – Минск, 2003. – 70 с.

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

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

34. Почкайло, А.С. 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.

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

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

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

38. Почкайло, А.С. Роль скрининга обеспеченности витамином D в донозологической диагностике витамин D-дефицитных состояний у детей // 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.) / А.С. Почкайло, Н.В. Почкайло ; под общ. ред. М. П. Захарченко. – СПб. : Крисмас+, 2015. – С. 375–378.

39. Представления о метаболизме железа у детей в норме и при инфекционных заболеваниях / А.М. Алиева [и др.] // Детские инфекции, 2017. – № 1. – С. 21–27.

40. Программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации : методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – М., 2019. – 36 с.

41. Профилактика и лечение железодефицитной анемии у детей первого года жизни / Т.Э. Боровик [и др.] // Педиатрическая фармакология, 2015. – № 12. – С. 387–391.

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

43. 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.

44. Тарасова, И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков / И.С. Тарасова // Вопросы современной педиатрии, 2011. – Т. 10, № 2. – С. 40–48.

45. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии / ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России [и др.]. – М., 2015. – С. 43.

46. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению фолиеводефицитных анемий у детей / ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России [и др.]. – М., 2015. – С. 16.

47. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции / В.О. Бицадзе [и др.]. // Акушерство, гинекология и репродукция, 2016. – Т. 10, № 1. – С. 38–48.

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

49. Andersson, M. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade / M. Andersson, V. Karumbunathan, M. B. Zimmermann // J. Nutr., 2012. – Vol. 142, № 4. – P. 744–750.

50. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels / M. Linnebank [et al.] // Ann Neurol., 2011. – Vol. 69, № 2. – P. 352–359.

51. Baker, R. D. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age) / R.D. Baker, F.R. Greer, Committee on Nutrition AAP // Pediatrics., 2010. – Vol. 126, № 5. – P. 1040–1050.

52. Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review / L.B. Bailey [et al.] // J. Nutr., 2015. – Vol. 145, № 7. – P. 1636S–1680S.

53. Bouillon, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D / R. Bouillon // *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2017. – Vol. 13, № 8. – P. 466–499.

54. Brown, B. Safety and efficacy of supplements in pregnancy / B. Brown, C. Wright // *Nutr. Rev.*, 2020. – Vol. 78, № 10. – P. 813–826.

55. 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.

56. Dietary reference values for vitamin K / EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), D. Turck // *EFSA J.*, 2017. – Vol. 15, № 5. – e04780.

57. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects / L.M. De-Regil [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015 (12) : CD007950.

58. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals / M. Domellöf [et al.] ; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition // *Clin. Nutr.*, 2018. – Vol. 37, № 6. – P. 2354–2359.

59. 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.

60. Folate – Fact Sheet for Health Professionals [Electronic resource] // National Institutes of Health. – Mode of access : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/folate-HealthProfessional/>. – Date of access : 02.12.2020.

61. Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review / L. Liu [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.*, 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 197–202.

62. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis / B. Shea [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013 (5) : CD000951.

63. Food fortification with multiple micronutrients: impact on health outcomes in general population [Electronic resource] / J.K. Das [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2019. – Vol. 12 (12): CD011400. – Mode of access : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849042/>. – Date of access : 14.12.2020.

64. 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.

65. Ghirri, P. Iodine Supplementation in the Newborn / P. Ghirri, S. Lunardi, A. Boldrini // *Nutrients.*, 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 382–390.

66. 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.

67. Guideline: Vitamin A Supplementation in Infants 1–5 Months of Age [Electronic resource] // Geneva : World Health Organization, 2011. – Mode of

access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131993/>. – Date of access : 14.12.2020.

68. Haimi, M. Nutritional deficiencies in the pediatric age group in a multicultural developed country, Israel / M. Haimi, A. Lerner // *World J. Clin. Cases.*, 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 120–125.

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. Holick, M.F. Vitamin D / M.F. Holick. – Totowa, NJ : Humana Press, 2010. – 1160 p.

73. 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.

74. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond [Electronic resource] / F. Cyprian [et al.] // *Front Immunol.*, 2019. – Vol. 10. – P. 2739. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883724/>. – Date of access : 12.12.2019.

75. Iodine and Mental Development of Children 5 Years Old and Under: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Bougma [et al.] // *Nutrients.*, 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 1384–1416.

76. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders / J.A.R. Santos [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2019. – Vol. 2 (2): CD010734. – Mode of access : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30746700/>. – Date of access : 14.12.2020.

77. Iron requirements of infants and toddlers / M. Domellöf [et al.] ; ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 119–129.

78. 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.

79. 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 : 12.12.2019.

80. 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.

81. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary / T.J. Aspray [et al.] // *Age and Ageing*, 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 592–595.

82. Ng, E. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns / E. Ng, A.D. Loewy // *Paediatr. Child. Health.*, 2018. – Vol. 23, № 6. – P. 394–402.

83. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days / K. Beluska-Turkan [et al.] // *Nutrients.*, 2019. – Vol. 11, № 12. – P. 2891.

84. Optimizing bone health in children and adolescents / N.H. Golden [et al.] // *Pediatrics.*, 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 1229–1243.

85. Pachkaila, A.S. Vitamin D status in healthy Belarussian children / A.S. Pachkaila, A.V. Adamenka // *Osteoporos. Int.*, 2012. – Vol 23, Suppl. 2. – P. S206.

86. Pachkaila, A.S. Frequency of low bone mineral density and Vitamin D status in healthy Belarussian children / A.S. Pachkaila, E.V. Rudenka, V.F. Zhernosek // *Osteoporos. Int.*, 2012. – № 23, Suppl. 6. – P. S688.

87. Pachkaila, A.S. Vitamin D status in healthy Belarussian children in accordance with the blood levels of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D_{total} / A.S. Pachkaila, E.V. Rudenka, V.F. Zhernosek // *The 4th Baltic Congress of Osteoporosis*, 13-15 Sept. 2012. – Vilnius. – P. 46.

88. 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 : 02.09.2019.

89. 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. Pludowski [et al.] // *Endokrynol. Pol.*, 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319–327.

90. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara 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.

91. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition / W.A. Mihatsch [et al.] ; ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2016. – Vol. 63, № 1. – P. 123–129.

92. 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.

93. 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.

94. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health / J.W. Beulens [et al.] // *Br. J. Nutr.*, 2013. – Vol. 110, № 8. – P. 1357–1368.

95. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: mechanism to management / J. Fletcher [et al.] // *Nutrients.*, 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 1019.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. 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.

100. 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.

101. Vitamin D deficiency in Europe : pandemic? / K.D. Cashman [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.*, 2016. – Vol. 103, № 4. – P. 1033–1044.

102. 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.

103. 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 : 30.08.2019.

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

105. 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] / N.M. Al-Daghri [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 : 02.09.2019.

106. 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). – P. 3. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502918/>. – Date of access : 12.12.2019.

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

108. 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 : 28.08.2019.

109. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases / D.C. Simes [et al.] // *Nutrients*, 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 138.

110. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review / M. J. Sankar [et al.] // *J. Perinatol.*, 2016. – Suppl 1. – P. S29-35.

111. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review) / L. Wen [et al.] // *Mol. Med. Rep.*, 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 3–15.

112. 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.

113. WHO Guideline: Use of Multiple Micronutrient Powders for Point-of-Use Fortification of Foods Consumed by Infants and Young Children Aged 6–23 Months and Children Aged 2–12 Years [Electronic resource] // Geneva : World Health Organization; 2016. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409165/>. – Date of access : 14.12.2020.

Учебное издание

Почкайло Алексей Сергеевич
Ненартович Ирина Антоновна
Галашевская Алла Александровна

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ В ПЕДИАТРИИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.12.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 4,44. Уч.- изд. л. 3,38. Тираж 50 экз. Заказ 69.

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 поликлинической педиатрии

А.С. Почкайло И.А. Ненартович А.А. Галашевская

**МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТНЫХ
СОСТОЯНИЙ В ПЕДИАТРИИ**

Минск БелМАПО

2021

