

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ
ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МЗ РФ
ФГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МЗ РФ
ФГБУН «ФИЦ ПИТАНИЯ И БИОТЕХНОЛОГИИ»

«Утверждаю»
Научный руководитель ФГБУН
«ФИЦ питания и биотехнологии»,
академик РАН,
д.м.н., профессор

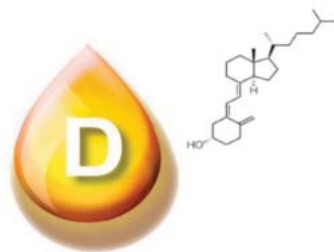
_____ В.А. Тутельян
«_____» _____ 2017 г.

«Утверждаю»
Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный научно-практический
центр здоровья детей» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
академик РАН, д.м.н., профессор

_____ А.А. Баранов
«_____» _____ 2017 г.

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА

«Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (проект)



Москва
2017

Руководители программы	
Баранов Александр Александрович	Директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Председатель Исполкома Союза педиатров России, академик РАН, главный педиатр РФ, д.м.н., профессор
Тутельян Виктор Александрович	Научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Председатель Исполкома Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов, академик РАН, д.м.н., профессор
Координаторы программы	
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна	Директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор
Захарова Ирина Николаевна	Заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, главный педиатр ЦФО РФ, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор
Громова Ольга Алексеевна	Заведующая курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, д.м.н., профессор, научный консультант Российского центра Института микрорэлементов ЮНЕСКО
Мальцев Станислав Викторович	Профессор кафедры педиатрии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ
Спиричев Владимир Борисович	Д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ
Боровик Татьяна Эдуардовна	Руководитель отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Экспертный совет	
Вахлова Ирина Вениаминовна	Заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Гуменюк Ольга Игоревна	Доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, к.м.н.
Гусев Евгений Иванович	Академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» МЗ РФ
Дмитриева Юлия Андреевна	Доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, к.м.н.

Долбня Светлана Викторовна	Ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, к.м.н.
Ефимов Михаил Сергеевич	Заведующий кафедрой неонатологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, д.м.н.
Заплатников Андрей Леонидович	Профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета
Звонкова Наталья Георгиевна	Старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей, ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, к.м.н.
Зыков Валерий Петрович	Заведующий кафедрой детской неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Иванов Дмитрий Олегович	Главный врач Перинатального центра, директор Института перинатологии и педиатрии ФБГУ «Северо-Западный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ, д.м.н., главный неонатолог МЗ РФ
Карпова Елена Петровна	Заведующая кафедрой детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Кисельникова Ольга Викторовна	Ассистент кафедры педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Коденцова Вера Митрофановна	Заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБНУ «НИИ питания», д.б.н., профессор
Климов Леонид Яковлевич	Заведующий кафедрой факультетской педиатрии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доцент, к.м.н.
Колесникова Софья Михайловна	Заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, декан ФПКП КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края, к.м.н., доцент
Коровина Нина Алексеевна	Профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ
Костина Марина Львовна	Доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, к.м.н.
Куликов Александр Геннадьевич	Проректор по научной работе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Курьянинова Виктория Александровна	Ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, к.м.н.
Лазарева Светлана Игоревна	Главный врач ГБУЗ «Детская городская поликлиника №133» ДЗ г. Москвы, к.м.н.
Лиманова Ольга Адольфовна	Доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, к.м.н.

Мальцева Лариса Ивановна	Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Республики Татарстан
Малаявская Светлана Ивановна	Заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Мозжухина Лидия Ивановна	Заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Никитина Ирина Леоровна	Заведующая НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, д.м.н.
Османов Исмаил Магометович	Главный врач ДКБ им. З.А. Башляевой, д.м.н., профессор
Пирожкова Наталья Игоревна	Доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, к.м.н.
Подзолкова Наталья Михайловна	Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Романцова Елена Борисовна	Заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Романюк Федор Петрович	Заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Самсонова Любовь Николаевна	Заведующая кафедрой эндокринологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Сорвачева Татьяна Николаевна	Заведующая кафедрой диетологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Творогова Татьяна Михайловна	Доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, к.м.н.
Торшин Иван Юрьевич	Доцент кафедры Интеллектуальные системы ФГАОУ ВО МФТИ, научный консультант Российского центра Института микроэлементов ЮНЕСКО, к.х.н., к.ф.-м.н.
Утц Ирина Александровна	Заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Черненко Юрий Валентинович	Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Шуматова Татьяна Александровна	Заведующая кафедрой педиатрии, иммунологии и аллергологии ФПК и ИПС ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н., профессор

Яковлева Людмила Викторовна	Заведующая кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н., профессор
Яцык Галина Викторовна	Профессор, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, отделение для недоношенных детей ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ
Яцык Сергей Павлович	Заведующий отделением репродуктивного здоровья ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ, д.м.н., профессор

Ответственные секретари:

Васильева Светлана Васильевна, Москва
Соловьева Екатерина Александровна, Москва
Мозжухина Мария Владимировна, Москва

ОГЛАВЛЕНИЕ

Аннотация	7
Введение	8
Методология формирования клинических рекомендаций	10
Краткое изложение рекомендаций	11
1. Метаболизм и биологические функции витамина D в организме человека	14
2. Содержание активных метаболитов витамина D в сыворотке крови как показатель обеспеченности организма витамином D	18
3. Распространенность низкой обеспеченности витамином D на территории Российской Федерации на основании исследования RODНИЧОК-1	19
4. Клинические проявления низкого статуса витамина D	22
4.1. Костные (кальцемические) проявления низкой обеспеченности организма витамином D	23
4.1.1. Рахит	23
4.1.2. Остеопороз	27
4.2. Внекостные (некальцемические) проявления низкой обеспеченности организма витамином D	28
4.2.1. Влияние витамина D на иммунитет	28
4.2.2. Противоопухолевые эффекты витамина D	30
4.2.3. Дефицит витамина D и эндокринные заболевания (избыточная масса тела, сахарный диабет)	31
4.2.4. Дефицит витамина D и сердечно-сосудистые заболевания	32
4.2.5. Дефицит витамина D и заболевания почек	33
4.2.6. Когнитивный и нейропластический потенциал витамина D	35
5. Клинические рекомендации по коррекции недостаточности витамина D на территории Российской Федерации на основании исследования RODНИЧОК-2	37
Заключение	42
Приложение	43
Список литературы	46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)
1,25(ОН)2D – 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)
МЕ – международная единица
ПТГ – паратиреоидный гормон
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД – сахарный диабет
УФ – ультрафиолет
ХБП – хроническая болезнь почек

ПЕРЕРАСЧЕТ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ЕДИНИЦАМИ ИЗМЕРЕНИЯ

Концентрация 25(ОН)D: нг/мл $\times 2,496 \Rightarrow$ нмоль/л.

Доза колекальциферола: 1 мкг = 40 МЕ

АННОТАЦИЯ

Несмотря на почти вековую историю изучения витамина D, исследования последних трех десятилетий позволяют по-новому взглянуть на уникальные биологические свойства этого микронутриента. Открытие путей метаболизма витамина D и рецепторов к нему во всех органах и тканях человеческого организма привело к пониманию того, что нормальная обеспеченность этим микронутриентом обуславливает эффективное функционирование и предотвращение разнообразных рисков на протяжении всей жизни.

Традиционные представления о витамине D как «антирахитическом» витамине фокусировались на исследовании кальциемических (костных) эффектов, вследствие чего подробно изучалось его влияние на формирование костной системы, прежде всего в детском возрасте. Российская педиатрическая школа внесла весомый вклад в изучение рахита и так называемых рахитоподобных заболеваний, в основе которых лежит витамин D-резистентность методов их клинической, лабораторной диагностики и лечения.

В то же время открытие некальциемических (внекостных) эффектов витамина D и его роли в регуляции экспрессии важнейших генов в последние годы приковало к этому нутриенту внимание врачей всех специальностей, заставило по-новому взглянуть на его место в гомеостазе взрослого организма и существенно расширило спектр заболеваний и состояний, при которых требуется мониторинг уровня кальцидиола.

Исследования последних двух десятилетий, проведенные в различных популяциях стран, включая Россию, демонстрируют глобальный характер проблемы недостаточности витамина D. Решению проблемы адекватной обеспеченности витамином D детей и подростков посвящен целый ряд консенсусов, национальных и глобальных клинических рекомендаций, большинство из которых детально проанализировано при подготовке настоящей «Национальной программы».

Несмотря на имеющиеся противоречия между этими документами, обусловленные в отдельных случаях различиями в географическом расположении регионов, во всем мире признается приоритет профилактики гиповитаминоза D у детей и подростков. В большинстве руководств подчеркивается определяющая роль обогащения продуктов питания и сапплементации рациона препаратами эрго- и холекальциферола.

В Российской Федерации до настоящего времени отсутствовал согласительный документ, посвященный проблеме обеспеченности витамином D детского населения, а последние методические указания, датированные 1990 годом, посвящены проблеме диагностики и лечения рахита у детей.

Целью настоящей «Национальной программы», подготовленной группой экспертов разных специальностей, которые представляют ведущие клинические и научно-исследовательские центры, и базирующейся на нескольких крупных общероссийских исследованиях, являются обобщение данных литературы о значении

витамина D в организме, формирование единой концепции и широкое внедрение в клиническую практику согласованных рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей от 0 до 18 лет.

Настоящее издание «Национальной программы» представляет собой первый шаг, предпринятый российской педиатрической общественностью, в решении глобальной проблемы поддержания обеспеченности витамином D в детской популяции. Представлены клинические рекомендации по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей и подростков.

Программа предназначена для специалистов медицинского профиля (врачей-педиатров, нутрициологов, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов, фтизиатров и врачей других специальностей), а также студентов старших курсов медицинских вузов.

Несомненно, последующие исследования и детальный анализ результатов внедрения рекомендаций, изложенных в первой редакции «Национальной программы», в будущем потребуют внесения корректив и уточнения ряда положений.

ВВЕДЕНИЕ

Коррекция недостаточной обеспеченности детей и подростков витамином D является одной из актуальных задач российского здравоохранения. С низким статусом витамина D в детском и подростковом возрасте, а также во взрослом состоянии не только связана патология опорно-двигательного аппарата, но и ассоциированы более раннее развитие и тяжелое течение таких патологических состояний и процессов, как атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, нарушения памяти и внимания, повышенная заболеваемость острыми респираторными заболеваниями, опухоли и др. [1–11], что в целом снижает среднюю продолжительность жизни населения [12]. Восполнение потребности в витамине D является одним из плохо используемых резервов профилактики и лечения так называемых болезней цивилизации и, кроме того, ряда инфекционных заболеваний (прежде всего туберкулеза) [13, 14].

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о большом количестве исследований, посвященных внекостным эффектам витамина D. В подавляющем большинстве научных исследований за последние 30–40 лет рассматриваются:

1. Участие витамина D в генезе целого ряда острых и хронических заболеваний, ассоциированных с дефицитом витамина D.
2. Широкая распространенность дефицита витамина D.
3. Чрезвычайно низкие существующие нормативы потребления витамина (общепринятые рекомендации типа «400–600 МЕ/сут»).
4. Необходимость учета факторов риска формирования низкого статуса витамина D.
5. Ассоциации между дефицитом витамина D в течение жизни человека и повышенным риском хронической патологии, начиная с периода внутриутробного развития.

Дефицит витамина D у плода в период внутриутробного развития, возникающий вследствие недостаточности витамина D у беременной, увеличивает риск задержки формирования структур головного мозга и формирования врожденной катаракты. Хронический дефицит витамина D у детей раннего возраста ассоциирован с большим риском развития сахарного диабета, ожирения, аутоиммунных заболеваний, онкологической патологии разной локализации (рак молочной железы, толстой кишки), сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), псориаза, atopических заболеваний (астма, аллергический ринит, atopический дерматит), воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) в будущем [15–17]. Метаанализ большого числа рандомизированных контролируемых исследований показал, что высокая обеспеченность витамином D является независимым фактором, влияющим на нормализацию артериального давления [20].

Не менее важно отметить противoinфекционные эффекты витамина D. Среди них наиболее изучена взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и заболеваемостью туберкулезом, независимо от пола, возраста, этнической принадлежности, цвета кожи, диеты и географического расположения места проживания.

Современный комплексный научный анализ взаимосвязей дефицита витамина D со здоровьем детей и подростков можно рассматривать как естественное продолжение комплексного изучения проблемы рахита в российской школе педиатрии. В работах *Н.Ф.Филатова, А.А.Киселя, И.А.Шабада, В.П.Жуковского, Г.Н.Сперанского, А.Ф.Тура, И.М.Воронцова, М.Н.Бессоновой, К.А.Святкиной* и других отечественных авторов неоднократно подчеркивалось, что рахит – гораздо более сложное заболевание, чем просто характерное изменение структуры костной системы [23].

Изменения в представлениях о метаболизме и роли витамина D, появившиеся новые возможности оценки обеспеченности им человека позволили установить истинную частоту его дефицита у различных групп населения и разработать новые рекомендации по коррекции уровня витамина D, обеспечивающего оптимальный рост и развитие, а также профилактику многих заболеваний у детей, подростков и взрослых групп населения.

МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных по ключевым словам, связанным с витамином D и соответствующими разделами клинических рекомендаций.

В основу клинических рекомендаций положены существующие консенсусы и рекомендации: Глобальный консенсус по профилактике и лечению рахита 2016 года [26], рекомендации по витамину D Международного фонда остеопороза 2010 года [27], нормы потребления кальция и витамина D Института медицины США 2010 года [28], клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D Международного эндокринологического общества (The Endocrine Society) 2011 года [29], рекомендации для швейцарской популяции Федеральной комиссии по питанию 2011 года [30], рекомендации Общества исследования костей и минерального обмена Испании 2011 года [31], рекомендации Национального общества по остеопорозу Великобритании 2014 года [33], клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых Международного эндокринологического общества (Российской ассоциации эндокринологов) 2015 года [34], а также эпидемиологические данные и научные работы по данной проблематике в Российской Федерации [35].

Методы, использованные для оценки качества:

- Консенсус экспертов.

Консультации и экспертная оценка

Проект клинических рекомендаций обсуждался в рамках экспертных советов, состоящих из ведущих специалистов регионов Российской Федерации 15.12.2014, 15.02.2015, 12.10.2015, 16.02.2016, 17.10.2016, 23.01.2017.

Таким образом, проект клинических рекомендаций выносился на обсуждение среди специалистов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области педиатрии, эндокринологии и практических специалистов.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были проанализированы экспертами, которые пришли к заключению, что все предложения, замечания, исправления приняты, исправлены и риск ошибок минимален.

Утверждение клинических рекомендаций

Данные клинические рекомендации утверждены 23.01.2017 на заседании экспертного совета.

Конфликт интересов

У авторов и экспертов не было конфликта интересов при создании клинических рекомендаций.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

1. Диагностика

1.1. Обязательный скрининг для выявления детей и подростков с дефицитом витамина D показан пациентам, имеющим факторы риска его развития (недоношенные и маловесные дети; дети с избыточной массой тела и ожирением; клиническими признаками рахита, а также имеющие костные деформации; дети с синдромом мальабсорбции – целиакия, муковисцидоз; дети с аутоиммунными заболеваниями; пациенты с хронической болезнью почек).

1.2. Оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровней 25(ОН)D в сыворотке крови надежным методом. Рекомендуется проверка надежности используемой в клинической практике методики определения витамина D относительно международных стандартов. При определении уровней 25(ОН)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода.

1.3. **Адекватный уровень** витамина D определяется как концентрация 25(ОН)D **более 30 нг/мл (75 нмоль/л)**, **недостаточность** – концентрация 25(ОН)D **21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л)**, **дефицит** – **менее 20 нг/мл (50 нмоль/л)**.

1.4. **Уровень с возможным проявлением токсичности** – концентрация 25(ОН)D **более 100 нг/мл (>125–250 нмоль/л)**, **абсолютно токсичный уровень** – концентрация 25(ОН)D **более 200 нг/мл (>500 нмоль/л)**.

1.5. Роль витамина D **не ограничивается** классическими, **костными (кальцемическими)**, эффектами. Он оказывает большое количество **внекостных (некальцевических)** эффектов.

1.6. Измерение уровня 1,25(ОН)₂D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется, но применимо с одновременным определением 25(ОН)D при некоторых заболеваниях, связанных с врожденными и приобретенными нарушениями метаболизма витамина D и фосфатов, экстраренальной активностью фермента 1α-гидроксилазы (например, при гранулематозных заболеваниях).

2. Профилактика

2.1. Рекомендуемым препаратом для профилактики дефицита витамина D является **холекальциферол (D₃)**.

2.2. Детям в возрасте **от 1 до 6 месяцев**, вне зависимости от вида вскармливания, вне зависимости от сезона года, **для профилактики** дефицита витамина D реко-

мендуются препараты холекальциферола в дозе **1000 МЕ/сут** (пересчет у детей на смешанном и искусственном вскармливании **не требуется**).

2.3. Детям в возрасте **от 6 до 12 месяцев**, вне зависимости от вида вскармливания, вне зависимости от сезона года, для **профилактики** дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе **1000 МЕ/сут** (пересчет у детей на смешанном и искусственном вскармливании **не требуется**).

2.4. Детям в возрасте **от 1 года до 3 лет** для профилактики дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе **1500 МЕ/сут**.

2.5. Детям в возрасте **от 3 до 18 лет** для профилактики дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе **1000 МЕ/сут**.

2.6. Для **Европейского севера России** рекомендованы следующие дозы: **1–6 месяцев**, вне зависимости от вида вскармливания, – **1000 МЕ/сут**, **6–12 месяцев** – **1500 МЕ/сут**, **12–36 месяцев** – **1500 МЕ/сут**, дети старше 36 месяцев – **1500 МЕ/сут**.

2.7. Прием холекальциферола в профилактической дозировке рекомендован постоянно, непрерывно, **без перерыва в приеме в летние месяцы**.

2.8. Без медицинского наблюдения и контроля уровней витамина D в крови не рекомендуется назначение доз витамина D более **4000 МЕ/сут** на длительный период детям до 7 лет.


2.9. С целью **антенатальной профилактики** дефицита витамина D всем женщинам назначается **2000 МЕ в течение всей беременности**, вне зависимости от срока гестации.

2.10. Дозы холекальциферола для осуществления внекостных (некальцемических) эффектов требуются большие, чем для проявления костных (кальцемических) функций.

3. Лечение

3.1. Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является **холекальциферол**.

3.2. Лечение недостаточности и дефицита витамина D рекомендуется начинать с определения **исходной концентрации 25(ОН)D** и далее **дифференцированным назначением** дозы холекальциферола с использованием предложенной схемы (Приложение, табл. 8).



3.3. У пациентов с ожирением, синдромами мальабсорбции, костными деформациями рекомендованы определение исходной концентрации 25(ОН)D и дифференцированное назначение дозы холекальциферола (Приложение, табл. 9).

4. Дополнительные рекомендации

4.1. Повышение уровня 25(ОН)D до 80–100 нг/мл не означает гипervитаминоз, такой уровень требует коррекции дозы холекальциферола.

4.2. Контроль за возможной передозировкой холекальциферола следует проводить по уровню кальция в суточной моче (не более 2 мг/кг в сутки). **Реакция Сулковича не имеет** диагностической ценности, поэтому использовать ее в практике **не рекомендуется**.

4.3. Назначение витамина D **не противопоказано** у детей с **малым размером большого родничка**.

4.4. Всем детям рекомендуется адекватное возрасту потребление кальция с пищей, без добавления извне.

1. МЕТАБОЛИЗМ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Холекальциферол (витамин D₃) – основная форма витамина D, которая прежде всего синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже и поступает в организм человека с пищей. С пищей в организм также может поступать эргокальциферол (так называемый витамин D₂), который вырабатывается растениями и грибами, а также содержится в дрожжах и хлебе.

Наиболее важным источником витамина D для организма ребенка является дополнительная дотация. Широко распространенное мнение о «достаточности пребывания ребенка на солнце» становится несостоятельным ввиду ряда причин:

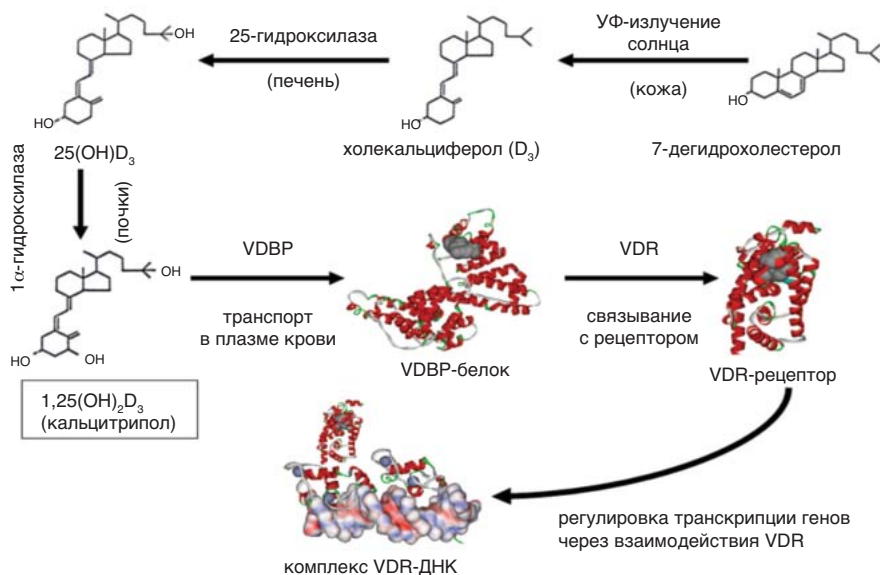
1. Большая часть территории России расположена в зоне низкой инсоляции, и большинство населенных пунктов характеризуется малым числом солнечных дней в году (40–70 дней).
2. Для синтеза витамина D необходимо УФ-излучение спектра «В», которое достигает поверхности Земли далеко не во всех регионах страны.
3. Интенсивность УФ-излучения «В», достаточная для синтеза витамина D, наблюдается в основном с 11:00 до 14:00.
4. Синтез витамина D в коже сильно снижается (практически до нуля) при повышенной облачности, тумане, пыльных бурях, загрязненности воздуха и др.
5. Солнечный свет спектра «В» УФ-излучения не проникает через стекло, одежду, при использовании кремов от загара.
6. Активность синтеза витамина D₃ в коже находится в обратной зависимости от степени пигментации кожи: у ребенка с исходно светлой кожей синтез витамина D прогрессивно падает по мере усиления загара; дети с темным цветом кожи составляют группу риска по гиповитаминозу, так как синтез витамина D₃ в коже у них минимален.

7. Активный переход синтезированного витамина D из эпидермиса в кровоток происходит только при интенсивной физической нагрузке; гиподинамия существенно снижает поступление синтезированного в коже витамина в кровеносное русло.

Таким образом, при сочетании неблагоприятных факторов (недостаточная интенсивность УФ-излучения спектра «В», темный цвет кожи, плохие экологические условия, использование кремов с защитными факторами, гиподинамия и т.д.) синтез витамина D резко снижается [37]. Ограниченные уровни синтеза витамина D под воздействием солнечного света в течение большей части года и низкое потребление витамина с пищей объясняют высокую распространенность недостаточности витамина D у людей даже в южных регионах [38].

Витамин D становится биологически активным после того, как пройдет два этапа ферментативных преобразований в виде гидроксилирования (рис. 1). На первом этапе метаболизма витамин D связывается с витамин-D-связывающим белком (VDBP) плазмы крови, который взаимодействует с альбумином и транспортиру-

Рисунок 1. Метаболизм витамина D в организме человека

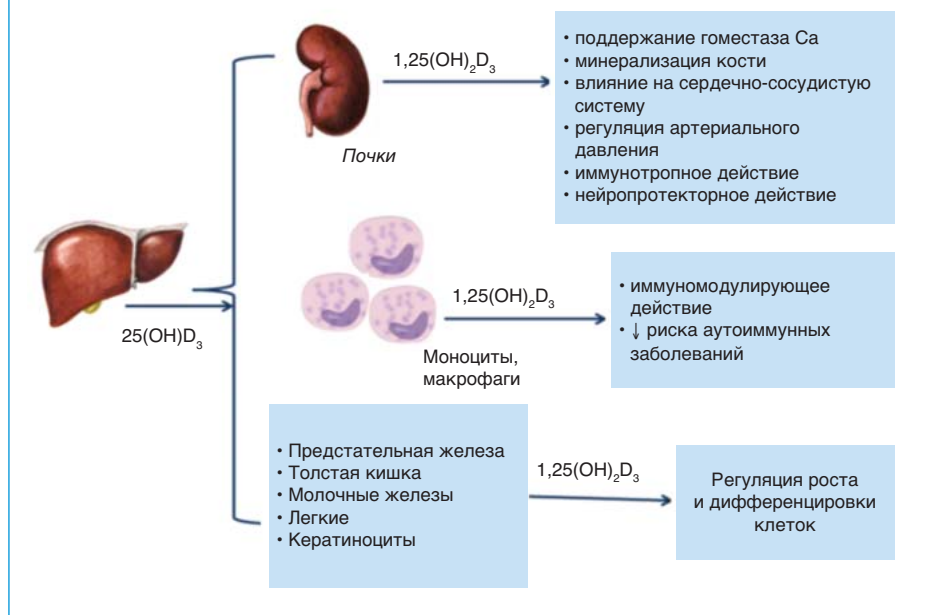


ется в печень. В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP3A4) холекальциферол превращается в первый активный метаболит – 25-гидроксихолекальциферол [25(OH)D], или кальцидиол (см. рис. 1). В осуществлении этой реакции также задействованы цитохромы CYP2C9 и CYP2D6 [38].

Метаболит 25(OH)D является основной формой витамина D, циркулирующей в крови. Образование 25(OH)D в печени регулируется по механизму обратной связи и поддерживается на относительно постоянном уровне. Уровень этого метаболита в крови может служить критерием обеспеченности организма витамином D [39]. Из основной формы витамина, 25(OH)D, в почках посредством фермента 1α-гидроксилазы (CYP27B1) происходит синтез биологически активного гормона кальцитриола – 1,25-дигидроксихолекальциферол [1,25(OH)₂D] (рис. 2).

Именно кальцитриол вместе с паратиреоидным гормоном (ПТГ) и тиреокальцитонином обеспечивают фосфатно-кальцевый гомеостаз, процессы минерализации и роста костей [40, 41], а также внекостные эффекты витамина D. Активный метаболит витамина D является прогормоном с аутокринным, паракринным и эндокринным механизмом действия. Рецепторы к витамину D обнаружены во всех клетках организма человека, именно этим фактом объясняется обилие некальциемических эффектов витамина D. Биологические и клинические эффекты витамина D на организм человека не ограничиваются «классическими», выходят далеко за рамки просто «профилактики рахита» и «метаболизма кости» (см. рис. 2).

Рисунок 2. Эффекты витамина D [36]



Результаты физиологических исследований, клинических наблюдений, рандомизированных контролируемых исследований показывают возможность применения витамина D для профилактики или лечения заболеваний, не связанных с фосфорно-кальциевым или костным метаболизмом (табл. 1).

Фармакологические и физико-химические исследования показали, что абсорбция витамина D в тонком кишечнике наиболее полно происходит из растворов так называемых мицелл (от латин. *micra* – крупинка) [54]. Мицеллы – наночастицы 10–1000 нм в диаметре, с «жировой начинкой» (включающей витамин D) и с гидрофильной оболочкой, которая позволяет наночастицам равномерно распределяться по всему объему водного раствора. Именно за счет образования мицелл и происходит «солюбилизация» витамина D (т.е. переход в водорастворимую форму) [55] (рис. 3).

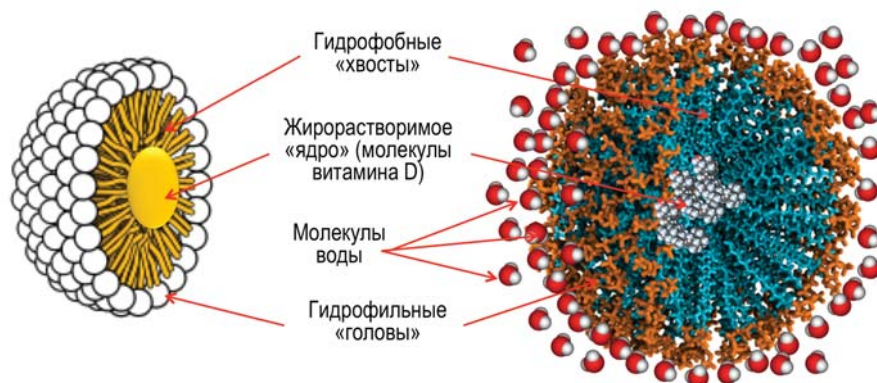
В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются при транзите в кишечнике под действием природных эмульгаторов – желчных и жирных кислот. Благодаря процессу мицеллообразования (эмульгации) происходит всасывание в тонкой кишке не только витамина D, но и сложных липидов (например, лецитина), других жирорастворимых витаминов (A, E и K).

У пациентов с муковисцидозом, холестазом и другими нарушениями функции печени (стеатогепатоз и др.) секреция желчных кислот снижается. Это затрудняет мицеллообразование и, следовательно, резко снижает усвоение витамина D (в том

Таблица 1. Эффекты витамина D [48–50, 57, 58]

Физиологические системы	Физиологические процессы и влияние на них $1,25(\text{OH})_2\text{D}$	Нарушения и болезни, связанные с дефицитом витамина D
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит, остеомалация, остеопороз
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Повышение риска рака простаты, молочной железы, колоректального рака, лейкемии и других видов злокачественных опухолей
Иммунная система	Стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Повышенная частота инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, а также аутоиммунных заболеваний, в частности сахарного диабета 1-го типа, рассеянного склероза, псориаза, язвенного колита, болезни Крона
β -Клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение секреции инсулина, толерантности к глюкозе, сахарный диабет
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензиновой системы, свертывание крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы	Высокорениновая (почечная) гипертония; повышенный тромбогенез; повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда
Мышечная система	Развитие скелетной мускулатуры	Повышенная частота миопатий
Мозг	Наличие рецептора витамина D и 1α -гидроксилазы витамина D в тканях мозга человека	Недостаток витамина D в период внутриутробного развития приводит к нарушениям поведенческих реакций во взрослом состоянии (исследования на мышах); у взрослых и пожилых людей повышает риск болезни Паркинсона и умственной деградации

Рисунок 3. Мицеллярные структуры, образуемые поверхностно-активными веществами в водном растворе



числе из масляных растворов) и других жирорастворимых витаминов. Синтез жирных кислот снижается в пожилом возрасте, при соблюдении определенных диет, включении в рацион блокаторов мицеллирования и усвоения витамина D (пальмитиновой кислоты, насыщенных жиров, маргарина).

Мицеллированные («водорастворимые») растворы витамина D (к ним относится препарат **Аквдетрим**) обеспечивают хорошую степень всасывания практически во всех возрастных группах пациентов (дети, взрослые, пожилые) с минимальной зависимостью от состава рациона, приема лекарственных препаратов, состояния печени и биосинтеза желчных кислот.

2. СОДЕРЖАНИЕ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ВИТАМИНОМ D

Наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином D является содержание кальцидиола 25(OH)D как в сыворотке, так и плазме крови [59]. Метаболит 25(OH)D имеет период полураспада около 2–3 недель и является депо витамина D, поступившего из пищи и синтезировавшегося в коже под воздействием УФ-излучения.

Именно из депо витамина в виде 25(OH)D и синтезируется самая активная форма витамина D – кальцитриол 1,25(OH)₂D. Время полураспада 1,25(OH)₂D в кровотоке составляет всего 4 часа. Кальцитриол циркулирует в 1000 раз более низкой концентрации, чем 25(OH)D, а уровень его в крови жестко регулируется сывороточными уровнями ПТГ, кальция и фосфатов [60–62]. Ниже представлена табл. 2, интерпретирующая концентрации 25(OH)D (табл. 2).

Таблица 2. Интерпретация концентраций 25(OH)D (Российская ассоциация эндокринологов, 2014)	
Классификация	Уровни 25(OH)D в крови, нг/мл (нмоль/л)
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
Недостаточность витамина D	21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л)
Адекватные уровни витамина D	>30 нг/мл (>75 нмоль/л)
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)

3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НИЗКОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ОСНОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ РОДНИЧОК-1

В настоящее время общепризнано, что недостаточность витамина D приобретает черты эпидемии, имеет широчайшее распространение во всем мире, включая детей и подростков, взрослых, беременных и кормящих женщин, женщин в менопаузе, пожилых людей [67]. Схожая ситуация наблюдается и в Российской Федерации, что отражается во внимании, прикованном к витамину D, большом количестве публикаций исследований, проведенных в РФ. Эти исследования и публикации отражают общемировые тенденции в распространенности недостаточности витамина D. Основными **причинами дефицита витамина D** являются (в порядке убывания значимости) [68–70]:

- недостаток в питании продуктов, содержащих витамин D;
- снижение синтеза витамина D в коже (применение солнцезащитных кремов, пигментация кожи, зимний период и сокращение светлого времени суток и др.);
- ожирение;
- для новорожденных – низкие уровни витамина D в материнском молоке;
- снижение синтеза 25(OH)D при дисфункции печени;
- снижение синтеза 1,25(OH)₂D при нарушениях функции почек;

Диаграмма 1. Данные по отдельным исследовательским центрам, вошедшим в исследование РОДНИЧОК-1

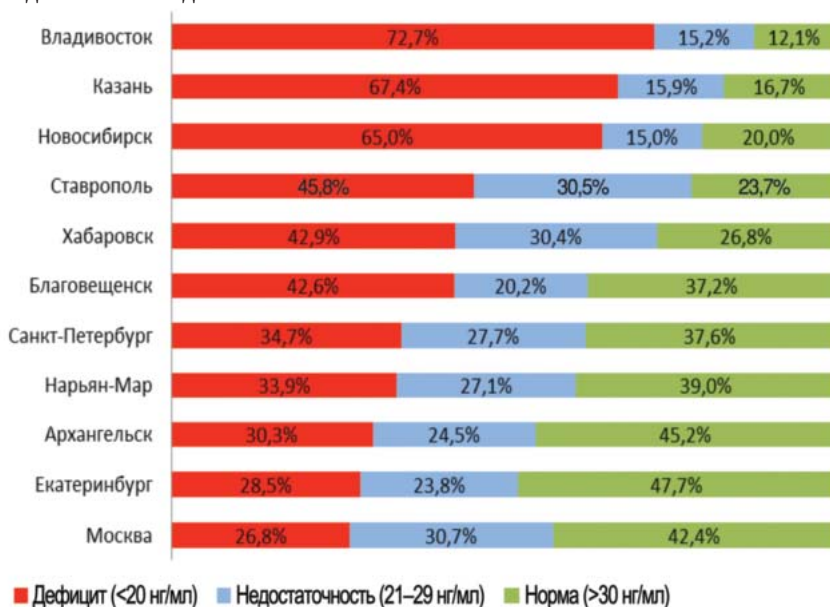
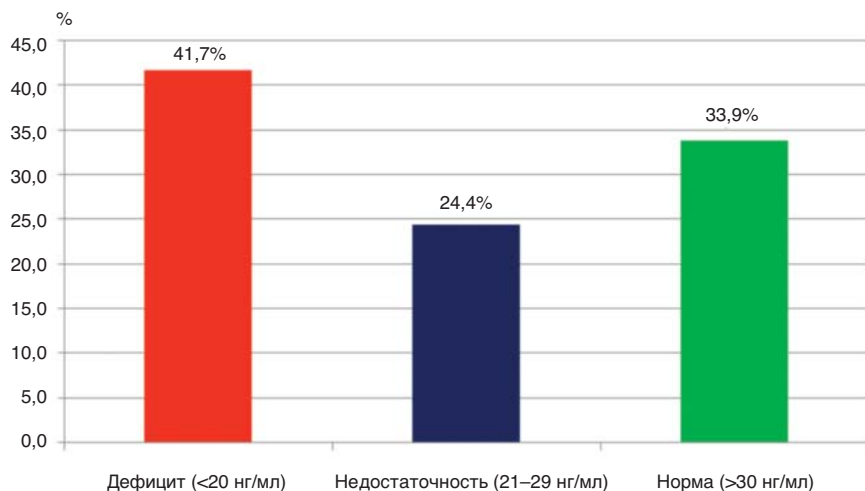


Диаграмма 2. Средний уровень обеспеченности витамином D у детей раннего возраста



- снижение всасывания вследствие синдрома мальабсорбции (муковисцидоз, целиакия, болезнь Уиппла и др.).

На территории Российской Федерации кафедрой педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ было организовано многоцентровое проспективное когортное фармакоэпидемиологическое исследование по оценке обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в Российской Федерации и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой клинической практике (**РОДНИЧОК-1**); диаграмма 1. В исследование были включены региональные исследовательские центры, охватывающие территорию Северо-Запада (города Архангельск, Санкт-Петербург, Нарьян-Мар), Центра (г. Москва), Юга (г. Ставрополь), Приволжья (г. Казань), Урала (г. Екатеринбург), Сибири (г. Новосибирск) и Дальнего Востока (города Хабаровск, Благовещенск, Владивосток) Российской Федерации. Общее число включенных в исследование детей составило 1230 человек.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о **высокой частоте недостаточности и дефиците витамина D в различных регионах РФ независимо от географического положения** (см. диаграмму 1). Самая низкая распространенность витамина D зарегистрирована в Северо-Западном и Центральном регионах. Самая низкая частота дефицита витамина D (>10 нг/мл) наблюдается у детей Москвы и Екатеринбурга, что обусловлено наибольшей частотой сапплементации рациона препаратами холекальциферола у детей раннего возраста, проживающих в этих городах [35]. Напротив, низкие уровни обеспеченности витамином D вы-

явлены в городах Юга России и Дальнего Востока, расположенных ниже 45-й широты Северного полушария [120]. Это связано с необоснованно низкой частотой применения препаратов холекальциферола, которое не может быть компенсировано инсоляцией как минимум в осенне-весеннем периоде года.

Многоцентровое исследование РОДНИЧОК-1 (диаграмма 2) продемонстрировало, что лишь 34% детей имеют показатели выше 30 нг/мл, 24% детей относятся к группе с недостаточностью (21–29 нг/мл) и у 42% наблюдается дефицит витамина D (<20 нг/мл). **В РФ 66% детей до 3 лет характеризует недостаточный уровень витамина D.**

В РФ только каждый третий ребенок имеет достаточный уровень витамина D (>30 нг/мл), дети 3-го года жизни в 9,6% имеют нормальный уровень кальцидиола. В частности, дефицит и недостаточность витамина D [25(ОН)D<30 нг/мл] встречались у 60,6% детей до 6 месяцев, у 40,4% детей 2-го полугодия жизни, у 71,3% детей 2-го года и 86,8% детей 3-го года жизни (диаграмма 3).

Крупное скрининговое исследование (n=790) по определению распространенности дефицита витамина D среди детей 7–14 лет из Центральной России проведено на основе анализа выборки данных из ИМБД (база данных Института микроэле-

Диаграмма 3. Уровень обеспеченности витамином детей первых 3 лет жизни в РФ по результатам исследования РОДНИЧОК-1

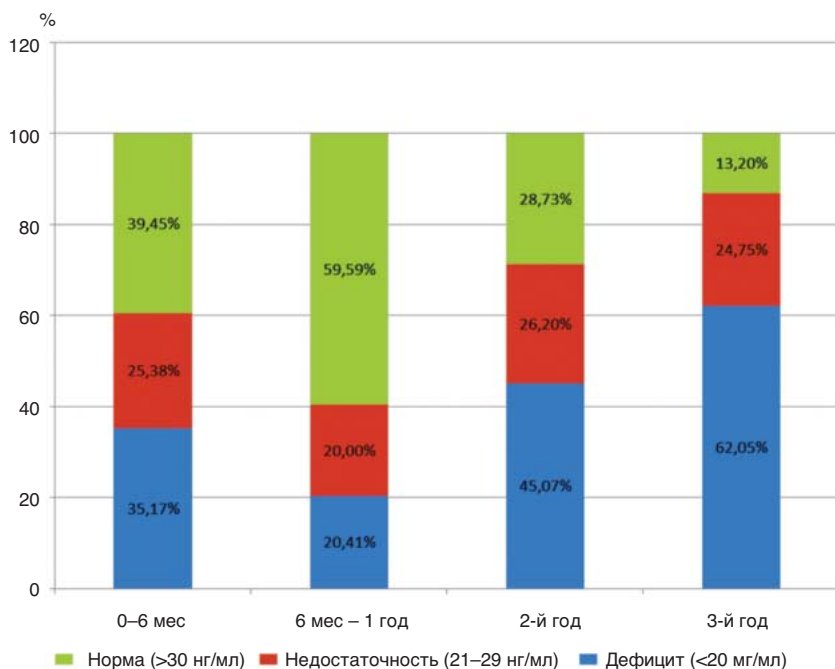
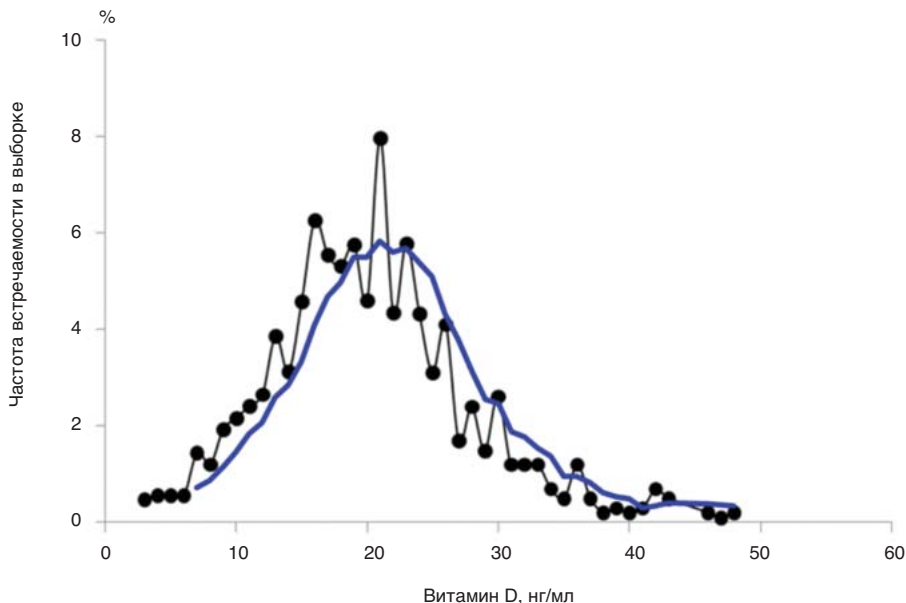


Рисунок 4. Частота встречаемости различных уровней 25(ОН)D в плазме крови детей 7–14 лет. Толстая линия (синий цвет) представляет собой результат «сглаживания» полученных данных по уровням витамина D



ментов ЮНЕСКО) [79–81]. Согласно полученным данным, уровни 25(ОН)D в группе обследованных составили в среднем $19,4 \pm 7,7$ нг/мл, без достоверных гендерных различий и без различий между возрастными группами, что указывает на преобладание дефицита витамина D у обследованных детей. Частота встречаемости различных уровней витамина D приведена на рис. 4.

Таким образом, исследование показало, что дефицит витамина D (<20 нг/мл) был установлен у 52% обследованных, а умеренный дефицит (<30 нг/мл) – у 91% обследованных. Следовательно, в когорте детей и подростков от 7 до 14 лет адекватно обеспечены витамином D не более 10% обследованных.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НИЗКОГО СТАТУСА ВИТАМИНА D

По данным многочисленных исследований установлено, что дефицит витамина D приводит не только к нарушению минерального и костного метаболизма, но и к повышенному риску развития многих патологических состояний (рис. 5). В настоящий момент существуют как костные (кальцевические) эффекты витамина D, так и внекостные (некальцевические) [77].

Рисунок 5. Возможные последствия костных и внекостных проявлений недостаточности и дефицита витамина D



4. 1. Костные (кальцевические) проявления низкой обеспеченности организма витамином D

4.1.1. Рахит

В течение первых 2 лет жизни наиболее частой причиной нарушения обмена костной ткани является рахит.

Рахит – нарушение минерализации растущей кости, обусловленное временным несоответствием между потребностями растущего организма в фосфоре и кальции и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку в организм ребенка [82, 163].

В 2016 году был принят «Глобальный консенсус по профилактике и лечению рахита», который дает схожее определение рахита: нарушение дифференцировки хондроцитов, минерализации зон роста и остеоида у детей, вызванное дефицитом витамина D и/или недостаточным поступлением кальция [26].

Случаи рахита описаны во всех странах мира, включая страны Африки и Азии. Учитывая костные проявления рахита, его частота среди детей раннего возраста колеблется, по данным разных авторов, от 1,6 до 35% [83]. В последние годы нарушения минерализации нередко выявляются у детей подросткового возраста, особенно при дефектах питания, а также у темнокожих жителей южных регионов, переехавших в европейские страны. Существуют группы риска по развитию рахита.

Группы риска по развитию рахита

Фоновые состояния	Вследствие патологии
<ul style="list-style-type: none"> • Отягощенная наследственность по нарушениям фосфорно-кальциевого обмена • Недоношенность • Морфофункциональная незрелость • Внутриутробная гипотрофия • Многоплодная беременность • Повторные роды с малыми промежутками между ними • Вскармливание неадаптированными смесями • Снижение двигательной активности (тугое пеленание, длительная иммобилизация) • Недостаточная инсоляция • Смуглая кожа • Заболевания эпидермиса 	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром мальабсорбции (целиакия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, экссудативная энтеропатия и др.) • Применение антиконвульсантов у детей с судорожным синдромом • Хроническая патология почек, печени, желчевыводящих путей • Частые респираторные заболевания

В силу быстрого роста и активности процессов перестройки костной ткани у детей первых лет жизни, и особенно недоношенных, имеется высокая потребность в фосфатно-кальциевых солях и витамине D при относительной незрелости механизмов, осуществляющих доставку и отложение этих минеральных веществ в костную ткань. Отмечается недостаточная минерализация костного матрикса, прежде всего в метафизарных зонах роста [83].

Факторами, способствующими развитию рахита у детей, являются:

1. Высокие темпы роста и развития детей в раннем возрасте.

2. Дефицит кальция и фосфора в пище, связанный с дефектами питания. Обмен кальция и фосфатов имеет особое значение в антенатальном периоде жизни. Повышенный риск недостаточности кальция у беременных и, как следствие, у плода возникает, если женщина не употребляет по разным причинам молочные продукты (вегетарианство, аллергия на белки молока, лактазная недостаточность и др.), при ограничении в питании мяса, рыбы, яиц (дефицит белка), при избытке в пище клетчатки, фосфатов, жира, приеме энтеросорбентов [164, 169].

3. Нарушение всасывания кальция и фосфатов в кишечнике, повышенное выведение их с мочой или нарушение утилизации в кости, обусловленные незрелостью транспортных систем в раннем возрасте или заболеваниями кишечника, печени и почек.

4. Снижение уровня кальция и фосфатов в крови и нарушение минерализации кости при длительном алкалозе, дисбалансе цинка, магния, стронция, алюминия, обусловленных разными причинами.

5. Нарушение физиологического соотношения остеотропных гормонов – ПТГ и тиреокальцитонина, связанного со снижением продукции ПТГ (чаще наследственно-обусловленный гипопаратиреоз).

6. Экзо- или эндогенный дефицит витамина D, а также более низкий уровень метаболита витамина D как модулятора обмена фосфатов и кальция, особенно в зимне-весенние месяцы года.

7. Дефициты других микронутриентов.

8. Сниженная двигательная и опорная нагрузка и вторичные в связи с этим нарушения обмена кальция, ограниченная естественная инсоляция у неврологических больных, с врожденным вывихом бедра.

В последние годы чаще в единую классификацию объединяют рахит у детей раннего возраста с вторичными рахитическими поражениями костей, а также врожденными и наследственными причинами.

Выделение начального периода рахита не оправдано, так как клиническая картина при этом включает неспецифические докостные проявления, которые сегодня должны рассматриваться как синдром вегетовисцеральной дисфункции у детей раннего возраста.

Клиника и диагностика рахита		
Классификация рахита		
Степень тяжести	Период заболевания	Течение
Рахит легкий – I степени	Разгар	Острое
Рахит средней тяжести – II степени	Реконвалесценция	Подострое
Рахит тяжелый – III степени	Остаточные явления	

Для **рахита легкой степени (I)** обязательным является наличие костных изменений, преимущественно остеомалиции: податливость при пальпации костей черепа, «краниотабес», утолщения на ребрах в местах перехода хряща в кость – «четки», умеренная гипотония мышц. Выявление только симптомов нарушения вегетативной деятельности (потливость, беспокойство, раздражительность) не является основанием для постановки диагноза, как это было принято ранее.

Рахит средней степени тяжести (II) характеризуется выраженными проявлениями остеомалиции и остеонидной гиперплазии: лобные и теменные бугры, «четки», деформации грудной клетки с расширением нижней апертуры грудной клетки и втяжением ребер – «гаррисонова борозда», умеренная, чаще варусная деформация нижних конечностей, а также выраженная гипотония мышц – «лягушачий» живот.

Рахит тяжелый (III) характеризуется грубыми деформациями черепа (западение переносицы, «олимпийский лоб»), грудной клетки («куриная грудь», «грудь сапожника»), позвоночника (рахитический кифоз), утолщение эпифизов костей предплечья («рахитические браслеты») и фаланг пальцев («нити жемчуга»), нижних конечностей (Х-образные или О-образные), нарушаются время и порядок прорезывания зубов, возможны переломы костей, выраженная мышечная гипотония, увеличение в объеме живота («лягушачий живот»), задержка в развитии статических функций. Эти формы рахита следует дифференцировать с витамин D-резистентными формами рахита.

Рисунок 6. Формы рахита у детей раннего возраста



В зависимости от причины развития рахитического процесса выделяют три формы заболевания (рис. 6): кальций-дефицитный, фосфат-дефицитный и витамин D-дефицитный рахит [89–94].

Причинами дефицита кальция и развития **кальций-дефицитного** состояния является прежде всего недостаток кальция в пище, особенно при длительном кормлении детей грудным молоком, нарушении всасывания кальция при синдроме мальабсорбции. Дефициту кальция способствует вегетарианство, особенно в африканских странах, причем лечебный эффект достигается применением препаратов кальция. Реже, но кальций-дефицитные состояния могут возникать при избытке фосфатов в пище, дефиците магния, длительном алкалозе, эндокринных дисфункциях (снижение уровня ПТГ, повышение тиреокальцитонина). Вначале при развитии кальций-дефицитного рахита уменьшается уровень кальция в сыворотке, затем после ответа ПТГ уровень кальция нормализуется со снижением уровня фосфатов из-за повышенного их выведения с мочой (разные биохимические стадии одного процесса). Активность щелочной фосфатазы при этом повышена, содержание 25(OH)D в плазме крови нормальное.

К не костным проявлениям гипокальциемии относят гиперрефлексию, мышечные спазмы, ларингоспазм, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Фосфат-дефицитный рахит может развиваться не только вследствие недостаточного поступления фосфатов, как главная причина остеопении у недоношенных, но и при повышенной потребности в фосфатах в условиях быстрого роста и нарушении всасывания в кишечнике, а также у пациентов, находящихся на полном парентеральном питании. Рахит, связанный с недостатком фосфатов, возможен при почечной тубулярной недостаточности вследствие или незрелости почечных каналь-

цев и повышенных потерях фосфатов с мочой, или нарушения реабсорбции фосфатов при гиперпаратиреозидизме на фоне гипокальциемии, которая быстро компенсируется вымыванием кальция из кости. Гипофосфатемия развивается при метаболическом ацидозе, острой почечной недостаточности, онкогенной остеомалации, длительном применении глюкокортикоидов и др.

В настоящее время нарушения метаболизма фосфатов в значительной степени связываются с изменением фактора роста фибробластов 23 (FGF23), уровни которого, в свою очередь, в существенной мере зависят от обеспеченности организма витамином D [95, 96].

Экзо- или эндогенный **дефицит витамина D** как модулятора обмена фосфатов и кальция является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска рахита. Дефицит витамина D неразрывно связан со вторичными нарушениями обмена кальция и фосфатов, которые и определяют характер клинических, биохимических и рентгенологических проявлений рахита.

Диагностика рахита основана на выявлении характерных проявлений со стороны костной системы. Рентгенологическая картина в период разгара характеризуется специфическим поражением эпиметафизарных зон трубчатых костей, так называемым рахитическим метафизом – размытыми зонами минерализации, расширением метафизарных зон, бокаловидной деформацией эпиметафизарных отделов костей («браслетки»), нечеткостью ядер окостенения; определяются остеопороз и грубый трабекулярный рисунок диафизарных отделов.

Наиболее выраженные клинические и рентгенологические признаки рахита развиваются в основном при гипофосфатемии, реже при гипокальциемии.

При исследовании крови чаще определяются гипофосфатемия, степень которой зависит от тяжести заболевания, нормокальциемия или небольшая гипокальциемия и значительное повышение активности щелочной фосфатазы.

Все дети с клиническими проявлениями тяжелого рахитического процесса должны обследоваться для исключения генетически детерминированных форм рахита.

Схемы лечения рахита в соответствии с рекомендациями ведущих российских исследователей в области рахита и рекомендациями «Глобального консенсуса по профилактике и лечению рахита» представлены в Приложении, в табл. 10, 11.

4.1.2. Остеопороз

Остеопороз – заболевание, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящей к повышенной ломкости костей и, как следствие этого, повышению риска переломов. Остеопороз и переломы у взрослых являются следствием нарушения минерального обмена у детей и подростков. В подростковом возрасте должно происходить накопление до 60% костной массы. Однако, по данным ряда авторов, от 40 до 60% школьников имеют сниженную минерализацию костной ткани [98]. Снижение костной массы может быть обусловлено влиянием множества факторов (табл. 3).

Таблица 3. Факторы риска развития остеопороза у детей и подростков

Генетические и антропометрические факторы	<ul style="list-style-type: none"> • Пол • Возраст • Этническая принадлежность • Генетическая (семейная) предрасположенность • Низкая масса тела при рождении • Недоношенность
Гормональные факторы	<ul style="list-style-type: none"> • Заболевания эндокринной системы • Дисгармоничное становление пубертата
Образ жизни	<ul style="list-style-type: none"> • Вредные привычки (курение, алкоголизм) • Дефицит витамина D • Дефициты других микронутриентов • Употребление кофе и кофеинсодержащих напитков • Малоактивный образ жизни • Недостаточность инсоляции
Хронические соматические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Особенно заболевания органов пищеварения и мочевой системы
Рахит, перенесенный в раннем детстве	<ul style="list-style-type: none"> • Остаточные костные деформации
Длительное применение некоторых лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • Глюкокортикоиды, антиконвульсанты, гормоны щитовидной железы, гепарин, антацидные препараты и др.

Среди факторов риска развития остеопороза у детей ведущее место занимает недостаточное потребление кальция и витамина D, поскольку оптимальное их поступление чрезвычайно важно для формирования кости. В период бурного роста подростки наращивают более 1/3 общей «взрослой» массы костей, что отражает напряженность процессов обмена кальция в это время и предъявляет жесткие требования к обеспечению им растущего организма. Недостаточное потребление витамина D и, как следствие, сниженное усвоение кальция негативно сказываются на линейном росте костей, а позднее приводят к уменьшению минеральной костной плотности. В целом, профилактика остеопороза и сопряженных с ним переломов предусматривает потребление адекватного возрасту количества кальция, витамина D, белка и других микро- и макронутриентов, необходимых для построения кости. Кроме того, необходимы ежедневные физические нагрузки, соответствующие возрасту и состоянию здоровья.

4.2. Внекостные (некальцемиические) проявления низкой обеспеченности организма витамином D

4.2.1. Влияние витамина D на иммунитет

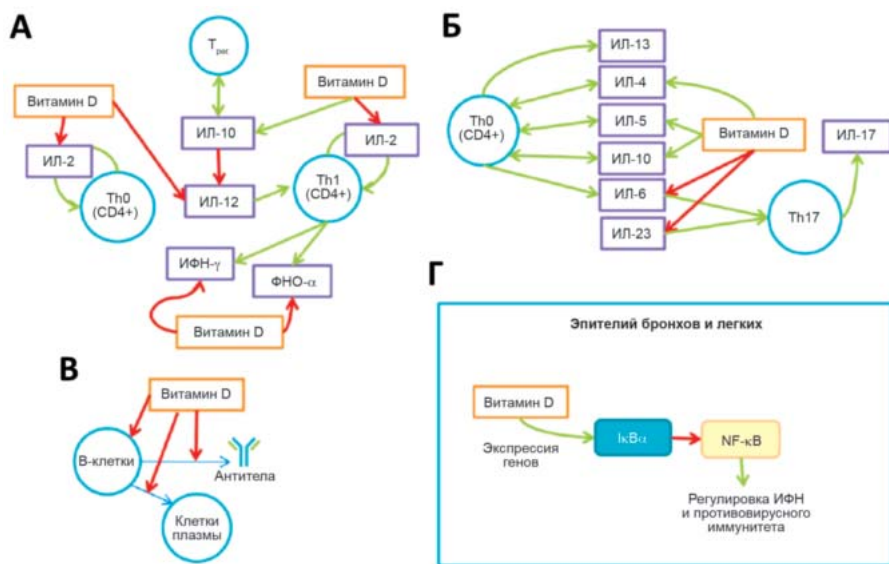
Фундаментальные и клинические исследования указывают на выраженные иммуномодуляторные эффекты витамина D. В клинической практике давно отмечено, что при назначении витамина D с целью лечения рахита дети, часто болевшие респираторными заболеваниями, становились устойчивее к респираторной вирусной

инфекции, быстрее выздоравливали и болели существенно реже. Витамин D является многофункциональным гормоном, контролирующим, в частности, врожденный и приобретенный иммунитет.

Установленные в ходе фундаментальных исследований пути воздействия витамина D на иммунитет включают регуляцию деления Т-хелперов, модуляцию уровня профиля цитокинов, регуляцию дифференцирования В-клеток и регуляцию эффектов интерферона [105]. Витамин D регулирует уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α , γ -интерферона в ответ на микобактериальную инфекцию. Регуляция осуществляется посредством воздействия на Toll-рецепторы TLR2, TLR4, дектин-1 и рецептор маннозы, что приводит, в частности, к синтезу антимикробных пептидов кателицидина и дефензина [108] (рис. 7).

Антимикробный пептид кателицидин является неотъемлемым компонентом витамин D-зависимого врожденного антимикробного иммунитета. Антимикробные пептиды встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и, приводя к образованию пор, нарушают целостность бактериальной клетки. Кроме того, проникая в цитоплазму бактерии или другого паразита, антимикробные пептиды, будучи заряжены положительно, связываются с клеточными ДНК и РНК, что также приводит к гибели бактериальной клетки [109, 110].

Рисунок 7. Влияние витамина D на иммунитет и синтез антимикробных пептидов



Современные клинические исследования показывают, что дефицит витамина D сопровождается активной формой туберкулеза. Клинические исследования и мета-анализы оценили положительную роль витамина D в профилактике и терапии туберкулеза, в том числе влияние на «вираж» пробы Манту.

Метаанализ 11 плацебо-контролируемых исследований, включавший 5660 пациентов (возраст 6 месяцев – 75 лет), еще раз подтвердил защитный эффект приема витамина D против инфекций дыхательных путей (грипп, пневмония). Защитный эффект был достоверно выше в исследованиях с использованием ежедневного приема витамина (1600 МЕ/сут, 3 месяца) по сравнению с «ударной» болюсной дозировкой (100 000 МЕ, однократно). Так, при ежедневном приеме риск снижался на 49% (относительный риск – ОР 0,51), а при использовании болюсной дозировки – всего на 14%.

Перспективно использование препаратов витамина D в качестве антимикробной и противовоспалительной терапии при муковисцидозе – генетическом заболевании, возникающем в результате нуклеотидных дефектов гена хлоридного канала CFTR. Клинические исследования показали, что у большинства пациентов с муковисцидозом отмечен выраженный дефицит витамина D. Более высокие уровни витамина D в сыворотке крови коррелируют с улучшением функции легких, а более низкие уровни – с повышенным воспалением дыхательных путей и инфекцией [118].

4.2.2. Противоопухолевые эффекты витамина D

При недостатке витамина D в организме нарушаются фундаментальные клеточные процессы, что может приводить к неконтролируемому делению клеток. Витамин D, влияя на пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, участвует в поддержании противоопухолевого иммунитета организма начиная с рождения.

Противоопухолевый эффект витамина D основан на прямом влиянии витамина D на транскрипцию более 3 тыс. генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток. Взаимосвязь между приемом витамина D и уменьшением риска онкологических заболеваний многоступенчата и включает ряд дополнительных факторов, которые могут повлиять на терапевтическую эффективность препаратов на основе витамина D. На каждой из этих стадий действуют определенные факторы (такие как, например, суммарный уровень УФ-излучения спектра «В», получаемый данным пациентом; обеспеченность организма другими витаминами – B_2 , B_6 , С; уровни экспрессии генов ферментов гидроксилаз; наличие веществ, ингибирующих гидроксилазы; метаболическая активность печени и почек; полиморфизмы генов гидроксилаз; транспортного белка и рецептора и т.д.), которые влияют на выраженность терапевтического эффекта при приеме витамина D.

Таким образом, фундаментальные и клинико-эпидемиологические данные свидетельствуют о необходимости просветительской работы среди населения о важной роли витамина D в профилактике и лечении онкологических заболеваний. С этой целью витамин D следует принимать в дозах никак не менее 800 МЕ, лучше в ин-

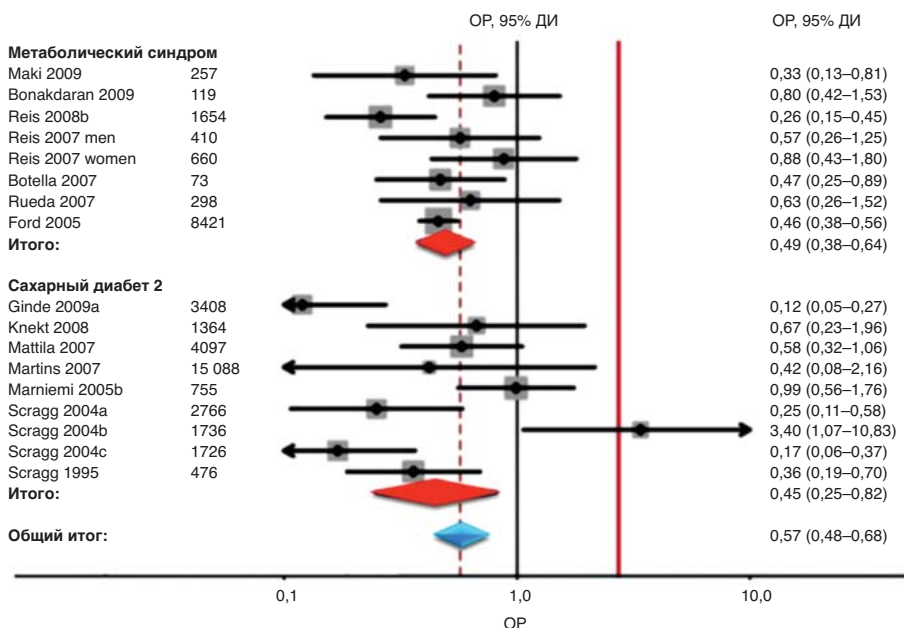
тервале 1000–2000 МЕ/сут в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее 3 лет); особенно важен регулярный ежедневный прием витамина D (2000 МЕ/сут) в период с октября по май, в летние месяцы может использоваться 50–75% от зимней дозы.

4.2.3. Дефицит витамина D и эндокринные заболевания (избыточная масса тела, сахарный диабет)

Витамин D регулирует метаболизм глюкозы и жиров, поэтому дефицит витамина D ассоциирован с избыточным накоплением жировой ткани [119], высоким индексом массы тела [166], инсулинорезистентностью [121], неблагоприятным влиянием на секрецию инсулина [122], а также с глюкозотоксичностью и повышенным риском сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [123]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что адекватная обеспеченность витамином D снижает заболеваемость СД 2, улучшает метаболический контроль при наличии диабета (в том числе гестационного, стимулирующего формирование пороков развития и макросомии у новорожденного).

Биоинформационный анализ [139] указал на существование по крайней мере 100 генов, транскрипция которых может регулироваться витамином D, а нарушения

Рисунок 8. Метаанализ ассоциации уровней витамина D в плазме крови и риска метаболических нарушений (СД 2 и метаболического синдрома)



активности соответствующих генам белков ассоциированы с факторами патофизиологии диабета. Некоторые из этих генов и белков, которые участвуют в регуляции углеводного и жирового метаболизма, активации адренергических сигнальных путей, апоптоза/выживания клеток и иммуномодуляции.

Одним из механизмов воздействия витамина D на метаболический синдром и диабет является, несомненно, нормализация процессов воспаления. В культуре клеток поджелудочной железы $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ тормозил экспрессию провоспалительных хемокинов и цитокинов в панкреатических островках [140].

Метаанализ 28 исследований ($n=99\,745$) показал (рис. 8), что среди участников в квартиле с самыми высокими уровнями $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови отмечено снижение риска кардиометаболических расстройств (СД 2 и метаболического синдрома) на 43% (ОР 0,57, 95% доверительный интервал – ДИ 0,48–0,68) [142].

Прием витамина D_3 (2000 МЕ/сут, 12 недель) в группе подростков с ожирением приводил к достоверному повышению $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке. Курсовой прием (3000 МЕ/сут, 12 месяцев) в группе детей с ожирением и дефицитом витамина D (<15 нг/мл) достоверно увеличивал уровни адипонектина ($p<0,02$).

Что касается метаболических нарушений, то при восстановлении уровня $25(\text{OH})\text{D}$ у 29% детей нормализовался индекс НОМА, отражающий инсулинорезистентность. Гипертриглицеридемия, отмечавшаяся до терапии у 26% детей, через 3 месяца терапии сохранялась лишь у 5%, а через 6 месяцев отсутствовала у всех обследуемых.

В целом, недостаточная обеспеченность витамином D повышает метаболические риски, ассоциированные с нарушениями липидного обмена и СД 2, при этом восстановление статуса витамина D оказывает позитивное влияние на вышеперечисленные нарушения. В соответствии с имеющимися результатами доказательных исследований, доза витамина D, необходимая для восстановления концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в референсном диапазоне, при ожирении должна быть в 2–3 раза выше рекомендуемой для возраста и составлять 4000–6000 МЕ/сут.

4.2.4. Дефицит витамина D и сердечно-сосудистые заболевания

Кальцитриол [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] активно экспрессируется в тканях сердечно-сосудистой системы, в том числе кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [125, 126]. Как отмечено ранее, недостаточная обеспеченность витамином D способствует формированию инсулинорезистентности, интолерантности к глюкозе, нарушения толерантности к глюкозе, ожирения и диабета. Все эти патофизиологические факторы вносят существенный вклад в повышение риска сердечно-сосудистой патологии.

Дефицит витамина D совсем недавно был обозначен в качестве важного независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности в общей популяции [129, 130]. Сезонные колебания смертности от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшаются летом [131]. Это подчеркивает важность уточ-

нения роли витамина D в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Низкий уровень 25(OH)D в плазме крови является риском неблагоприятных прогнозов у больных с острым инфарктом миокарда и в кардиохирургии [132], связан с учащением частоты сердечных сокращений, повышением систолического артериального давления, что приводит к увеличению работы сердца [133].

По данным крупномасштабного исследования когорты 4666 подростков 12–19 лет NHANES (2001–2004 гг.), уровень витамина D в крови был ниже у подростков с высоким систолическим артериальным давлением, низким уровнем липопротеидов высокой плотности и метаболическим синдромом [134].

Низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ассоциируется с гипертрофией желудочков, эндотелиальной дисфункцией, повышенной жесткостью артерий и активацией ренин-ангиотензиновой системы [138, 139]. Витамин D способствует снижению активности транскрипции ренина – основного медиатора ренин-ангиотензиновой системы регуляции артериального давления [140].

Установлена достоверная отрицательная связь между уровнем циркулирующего $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и активностью ренина плазмы у пациентов с гипертонической болезнью [141, 142].

Таким образом, можно выделить несколько потенциальных механизмов действия, с помощью которых витамин D и его метаболиты оказывают протективные эффекты при различных сердечно-сосудистых заболеваниях: противовоспалительный и антиатеросклеротический эффекты; предотвращение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток; регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

4.2.5. Дефицит витамина D и заболевания почек

Сложная цепочка биотрансформации витамина D, исключительная важность тубулярного компонента почечной ткани для образования его гормоноактивных метаболитов, гормонозависимый процесс регуляции их синтеза и рецепции определяют значимость ренальной патологии как предиктора нарушений обмена витамина D с развитием дефицита его активных метаболитов и последующих минеральных и костных нарушений [125].

Темпы прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) зависят от многих факторов, среди которых важная роль отводится витамину D. Накоплено множество сведений о специфических эффектах кальцитриола, не связанных с его кальциотропной активностью: подавление гиперпролиферации, влияние на рост и развитие клеток, модуляция апоптоза, регуляция аутоиммунитета через воздействие на Т- и В-лимфоциты, макрофаги [127, 138].

Согласно проведенным исследованиям, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обладает антипролиферативной активностью [129]. У пациентов с хроническими заболеваниями почек снижение продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в проксимальных канальцах приводит к интерстициальному фиброзу.

Интегративным маркером повреждения почек (нарушения целостности базальной мембраны клубочков и дисфункции канальцевого аппарата) является протеинурия [126]. Клинические рандомизированные плацебо-контролируемые исследования при хронических заболеваниях почек III–IV стадии демонстрируют эффективность витамина D в уменьшении протеинурии [137].

Нефротический синдром, развивающийся при многих заболеваниях почек, приводит к нарушению метаболизма витамина D. Повышенная проницаемость стенки гломерул для белков приводит к потере с мочой транспортной формы витамина D – кальцидиола $25(\text{OH})\text{D}$. Вследствие этой потери происходит значительное снижение концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в крови. Исследователи указывают на важность коррекции дефицита указанных метаболитов и включения витамина D в патогенетическую терапию гломерулонефрита.

Известно, что РААС стимулирует продукцию целого ряда цитокинов, способствующих развитию протеинурии, нефросклероза и артериальной гипертензии, которые играют важную роль в хронической почечной недостаточности при ХБП [142]. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что витамин D подавляет биосинтез ренина и активность РААС.

Полученные данные о «неклассической» роли витамина D явились основанием для рекомендаций по применению $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ с первых стадий ХБП с последующей заменой на кальцитриол, начиная с III стадии ХБП. С учетом метаболических потребностей пациентам с ХБП требуются более высокие дозы витамина D (более 4000 МЕ ежедневно) для поддержания оптимального уровня витамина D (в пределах от 40 до 80 нг/мл) [142, 147].

Коррекцию дефицита витамина D у пациентов с ХБП проводят согласно клиническим практическим рекомендациям K/DOQI по метаболизму кости и патологии скелета [153] (табл. 4). Назначение витамина D должно сопровождаться оценкой уровней общего Са и Р в крови ежемесячно после начала лечения и затем каждые 3 месяца [154]. После завершения приема лечебной дозы витамина D следует проводить профилактику витамином D_2 или D_3 с оценкой в сыворотке показателей кальцидиола (ежегодно), кальция и фосфатов (каждые 3 месяца).

Терапия активными формами витамина D (кальцитриол, альфакальцидол) у детей применяется для коррекции сниженной активности 1α -гидроксилазы, профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоидизма. Если у пациента были достигнуты значения $25(\text{OH})\text{D} > 30$ нг/мл, а ПТГ превышает верхние границы рекомендуемых значений для данной стадии ХБП (табл. 5), следует назначать активные формы витамина D, однако только в том случае, если $\text{Ca} < 2,5$ ммоль/л (опасность развития гиперкальциемии), а уровень фосфора не выходит за верхние пределы возрастной нормы [153, 154]. Рекомендуемые уровни ПТГ, Са, Р в крови для начала терапии кальцитриолом и начальные дозы препарата у детей с ХБП представлены в табл. 5.

Таблица 4. Лечебные дозы витамина D в зависимости от уровня 25(ОН)D при ХБП

Сывороточный 25(ОН)D, нг/мл (нмоль/л)	Тяжесть дефицита витамина D	Доза витамина D ₂ (эргокальциферол)	Продолжительность лечения	Примечание
<5 (12)	Значительный дефицит с возможным рахитом или остеомалацией	50 000 ЕД в неделю через рот 12 недель, затем ежемесячно	6 месяцев	Измерение уровня 25(ОН)D через 6 месяцев
5–15 (12–37)	Умеренный дефицит	50 000 ЕД в неделю через рот 4 недели, затем ежемесячно		
16–30 (40–75)	Легкий дефицит	50 000 ЕД в месяц через рот		

4.2.6. Когнитивный и нейропластический потенциал витамина D

Центральная нервная система получает все большее признание в качестве органа-мишени для витамина D [125]. Проводимые в течение последних 10 лет фундаментальные и клинические исследования позволили установить взаимосвязи между дефицитом витамина D, снижением способности к обучению, памяти у детей и подростков и алекситимией (затруднение в определении и описании – вербализации, собственных эмоций и эмоций других людей).

При дефиците витамина D у детей значительно чаще развивается целый спектр неврологических изменений (головная боль, артериальная гипертензия, обморочные состояния, сложности становления речи и памяти, эпилепсия и демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз с более высокой частотой рецидивов и большей площадью поражений, устанавливаемых по МРТ) [126, 127]. Гиповитаминоз D, начавшись сразу же после резкого прекращения программ по профилактике рахита, обозначает ранний старт ишемического инсульта [168], увеличивает риск деменции в зрелом и пожилом возрасте.

Эффекты витамина D на развитие центральной нервной системы, когнитивной и мнестической функции (функции мозга познавать и запоминать) у детей следует рассмотреть с разных сторон [130–133].

Во-первых: нейротропное действие витамина D отчасти опосредовано цереброваскулярными эффектами витамина (снижение воспаления эндотелия сосудов, антигипертоническое, антидислипидемическое действие).

Во-вторых, витамин D обладает и самостоятельным нейропротекторным и нейротрофическим действием, что чрезвычайно важно для восстановления пациентов

Таблица 5. Лечебные дозы кальцитриола при ХБП в зависимости от уровня ПТГ, кальция и фосфора в сыворотке крови

ПТГ, пг/мл	Са, ммоль/л (мг/дл)	Р, ммоль/л (мг/дл)	Доза кальцитриола в зависимости от массы тела
>70 (ХБП С2–3)	<2,5 (10,0)	≤ верхней границы возрастной нормы	< 10 кг: 0,05 мкг через день
>110 (ХБП С4)			10–20 кг: 0,1–0,15 мкг в день
			>20 кг: 0,25 мкг в день

после родовой травмы, черепно-мозговой травмы, для терапии и профилактики детского церебрального паралича.

В-третьих, витамин D является нейростероидом и неотъемлемым элементом нейроэндокринной регуляции развития нервной системы с внутриутробного периода. Уровни витамина D в сыворотке крови беременной определяют нейрокогнитивное развитие ребенка и наличие у ребенка алекситимии. Измерения уровней 25(ОН)D в сыворотке крови на 18-й неделе беременности (n=743) позволили установить значимые линейные корреляции между квартилями уровня витамина D у матери и нарушениями речи в 5 и 10 лет. У женщин, недостаточно обеспеченных витамином D во время беременности (<46 нмоль/л), риск рождения ребенка, у которого разовьются клинически значимые языковые трудности, был в 2 раза выше по сравнению с женщинами, имеющими уровни 25(ОН)D>70 нмоль/л ($p<0,05$) [130]. В-четвертых, дефицит витамина D стимулирует и усугубляет течение заболеваний с демиелинизирующим компонентом, связанных с инфекцией Эпштейна–Барр и энцефаломиелитом. Адекватная обеспеченность организма витамином стимулирует процессы ремиелинизации и может существенно увеличить качество жизни детей и взрослых с этими заболеваниями.

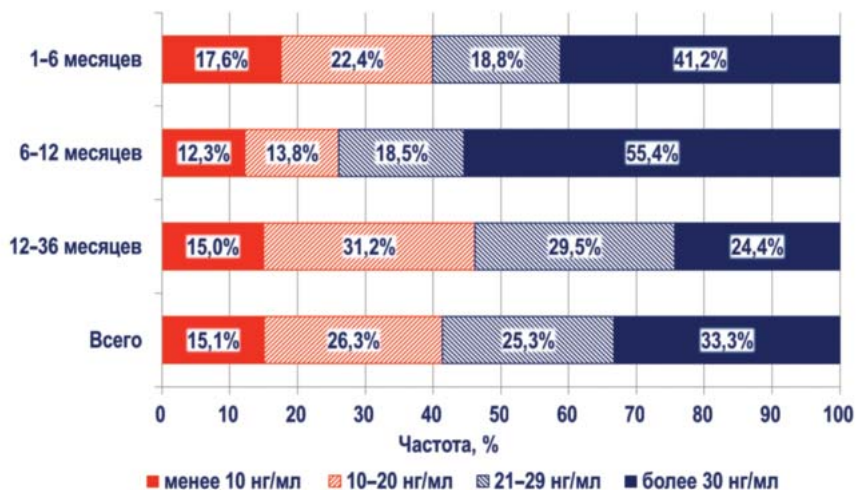
Таким образом, витамин D играет уникальную роль в гомеостазе мозга, эмбриогенезе и развитии нервной системы, осуществляя иммуномодуляцию в центральной нервной системе, проявляя нейропротекторные и нейротрофические свойства. Повсеместная распространенность дефицита витамина D позволяет утверждать, что поддержание адекватной обеспеченности организма ребенка витамином D является важным фактором реабилитации и повышения нейропластичности после перенесенной черепно-мозговой травмы, инсульта, развития демиелинизирующих заболеваний (рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз), при пароксизмальном вертиго, эпилепсии, алекситимии, синдроме дефицита внимания. Компенсация недостаточности витамина D при этих заболеваниях имеет значительный нейропротекторный профилактический и лечебный потенциал [142].

5. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ОСНОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ РОДНИЧОК-2

К началу 2017 года было завершено исследование обеспеченности детей младшего возраста витамином D на фоне комплексных коррекционных мероприятий его дефицита и недостаточности в широкой клинической практике с учетом региональных особенностей проживания (РОДНИЧОК-2) [128, 165, 167, 170]. В результате обследования 384 детей из четырех регионов России (города Архангельск, Москва, Казань, Ставрополь) установлены достоверные региональные особенности в обеспеченности и компенсации дефицита витамина D. Установленные межрегиональные различия в уровнях витамина D обусловлены вовсе не инсоляцией, а прежде всего адекватными дотациями витамина D на момент начала исследования. Дотации витамина D в исследовании РОДНИЧОК-2 осуществляли с помощью водного раствора холекальциферола (**Аквдетрим**).

Обследованы 384 ребенка первых 3 лет жизни, из которых 85 (22,1%) детей – в возрасте от 1 до 6 месяцев, 65 (16,9%) детей – от 6 до 12 месяцев и по 117 (30,5%) детей 2-го и 3-го года жизни. Недостаточность и дефицит витамина D исходно выявлены у 66,7% детей раннего возраста, медиана Me (Q25–Q75) кальцидиола сыворотки составила 23,7 (13,8–34,9) нг/мл. Саплементация в виде водного раствора (в среднем $894 \pm 632,6$ МЕ/сут) существенно снижала риск недостаточности витамина D (ОР 0,15, 95% ДИ 0,09–0,26; $p=5,7 \times 10^{-14}$); диаграмма 4.

Диаграмма 4. Уровень исходной обеспеченности витамином D детей первых 3 лет жизни в РФ по результатам исследования РОДНИЧОК-2



Достаточный уровень витамина D (>30 нг/мл) встречался у 41,2% детей до 6 месяцев, у 55,4% детей 2-го полугодия жизни, у 24,4% детей 2-го и 3-го года жизни. Значительное уменьшение доли детей старше 1 года, удовлетворительно обеспеченных витамином D, объясняется массовым прекращением применения профилактических доз препаратов холекальциферола (см. диаграмму 4).

Наибольшая позитивная роль в обеспеченности витамином D у детей первых 3 лет жизни принадлежит нутритивным факторам и приему препаратов холекальциферола. В табл. 6 продемонстрировано, что дети на искусственном вскармливании изначально имеют более высокое содержание 25(ОН)D сыворотки, чем вскармливаемые грудью, однако этот уровень без дополнительной дотации витамина D остается ниже нормального.

Не менее значимым фактором, влияющим на обеспеченность детей витамином D, является дотационная доза препарата холекальциферола. Из данных табл. 7 очевидно, что доза 500 МЕ холекальциферола является недостаточной для профилактики гиповитаминоза D в любом возрастном периоде и при любом виде вскармливания. При использовании дозировок 1000 и 1500 МЕ холекальциферола еже-

Таблица 6. Сравнительный анализ уровня витамина D в крови у детей первых 3 лет жизни, находящихся на грудном и искусственном вскармливании, в зависимости от приема препаратов холекальциферола Me (Q25–Q75)

	Нет приема витамина D, n=196		Прием витамина D, n=188	
	Грудное вскармливание	Искусственное вскармливание	Грудное вскармливание	Искусственное вскармливание
1–6 месяцев	9,4 (4,1–15,3)	18,7 (13,7–27,2)	37,4 (15,2–52,4)	47,3 (31,6–58,0)
6–12 месяцев	12,0 (6,1–23,1)	25,2 (18,6–35,1)	35,5 (28,9–46,8)	33,7 (16,0–45,7)
12–36 месяцев	17,4 (10,6–23,8)		30,2 (21,5–38,4)	

Таблица 7. Медиана 25(ОН)D (Q25–Q75) сыворотки крови у детей на грудном (ГВ) и искусственном вскармливании (ИВ) в зависимости от дозы препаратов холекальциферола

	500 МЕ/сут, n=83		1000 МЕ/сут, n=76		1500 МЕ/сут, n=29	
	ГВ	ИВ	ГВ	ИВ	ГВ	ИВ
1–6 месяцев	25,2 (8,9–32,4)	47,6 (28,8–58,6)	54,9 (48,3–54,9)	52,2 (35,4–58,2)	74,6 (31,5–62,8)	-
6–12 месяцев	34,8 (15,6–39,9)	25,9 (14,4–36,6)	36,6 (28,6–36,6)	55,1 (43,7–66,6)	39,3 (32,6–37,8)	-
12–36 месяцев	23,3 (18,4–30,5)		31,1 (23,2–43,3)		39,0 (24,3–46,8)	

дневно не было отмечено симптомов гипervитаминоза D ни клинически, ни лабораторно [уровень 25(OH)D сыворотки не превышал 100 нг/мл].

В зависимости от исходного уровня кальцидиола сыворотки пациентам, включенным в исследование, рекомендовалось применение либо профилактической, либо коррекционной дозы водного раствора холекальциферола в течение 1 месяца. При уровне 25(OH)D сыворотки менее 10 нг/мл назначалась доза витамина D 4000 МЕ/сут, от 10 до 20 нг/мл – 3000 МЕ/сут, при уровне от 21 до 29 нг/мл – 2000 МЕ/сут, при уровне более 30 нг/мл – профилактическая доза 1000 МЕ/сут. На диаграмме 5 представлены уровни кальцидиола сыворотки на фоне месячного приема лечебных дозировок препарата витамина D, достоверные приросты 25(OH)D получены во всех исследовательских центрах независимо от исходного статуса витамина D.

Спустя 1 месяц приема водного раствора холекальциферола доля детей, удовлетворительно обеспеченных витамином D, увеличилась с 33,3 до 78,4% ($p < 0,001$) (см. диаграмму 5). Медиана кальцидиола в общей группе детей в течение 1 месяца терапии препаратами холекальциферола повысилась с 23,7 (13,8–34,9) до 45,5 (31,5–62,8) нг/мл ($p < 0,001$).

Динамика прироста уровня кальцидиола на фоне профилактической и лечебных доз препаратов холекальциферола представлена на диаграмме 6. Положительный прирост уровня 25(OH)D в общей группе отмечался у 82,0% детей. При этом прием

Диаграмма 5. Уровень кальцидиола на фоне месячного приема коррекционных дозировок препарата витамина D в исследовательских центрах

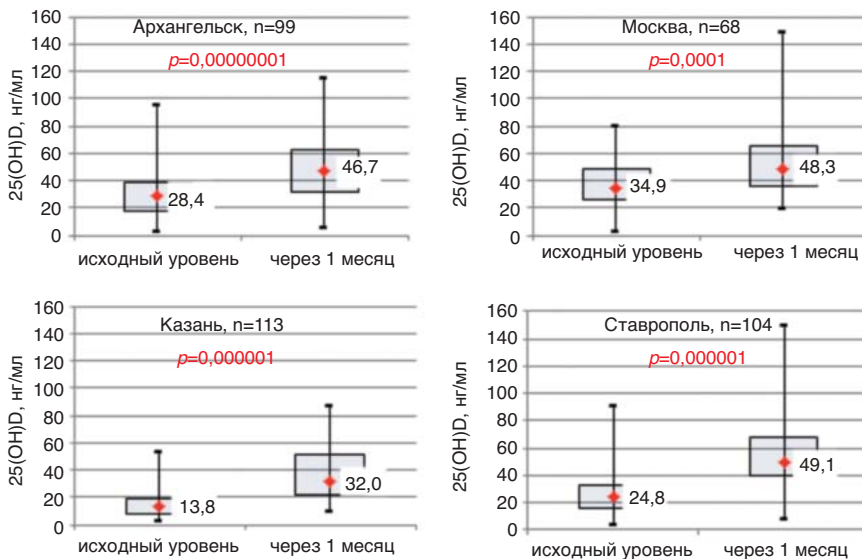
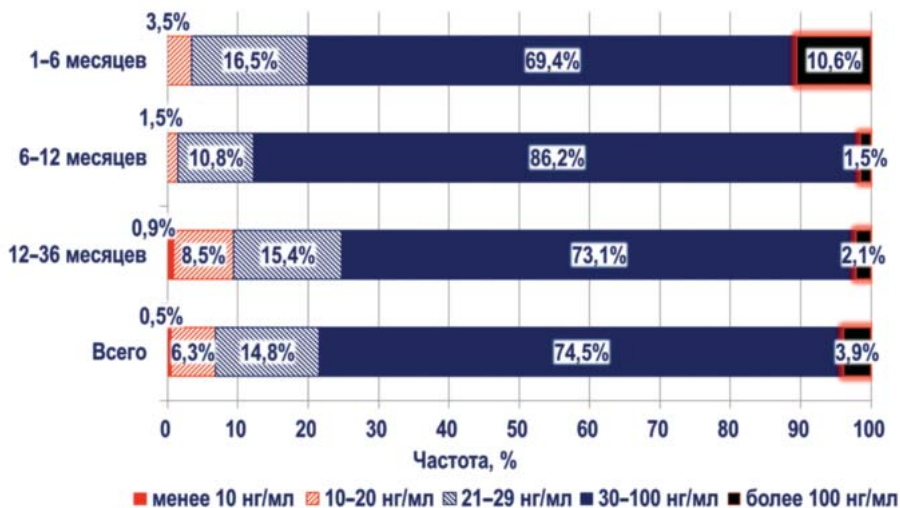


Диаграмма 6. Обеспеченность витамином D детей первых 3 лет жизни после курса лечебных доз препарата холекальциферола



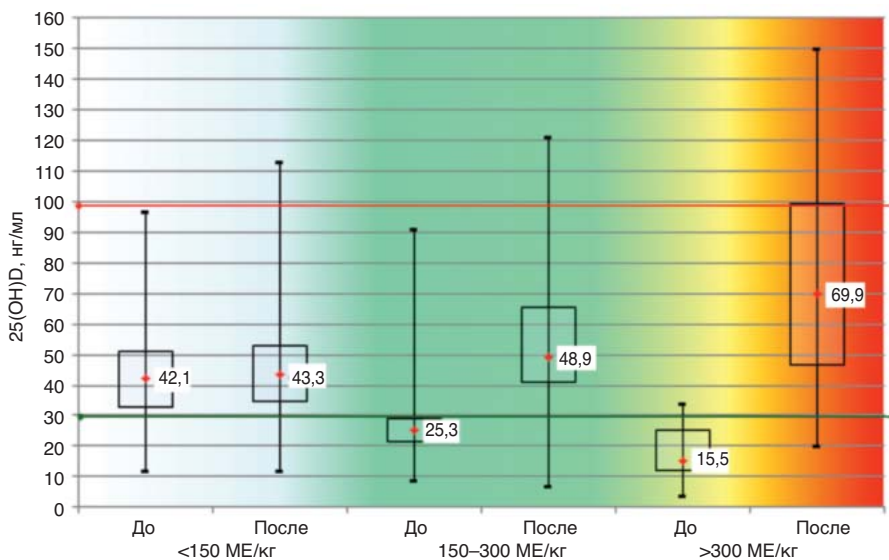
1000 МЕ/сут сопровождался приростом лишь у 51,3% детей, среди получавших 2000 МЕ/сут – 93,8% случаев, при приеме 3000 МЕ/сут – у 97,0%, а при приеме 4000 МЕ/сут – у всех 100% детей.

Медиана прироста показателя кальцидиола у детей раннего возраста на фоне месячного курса приема 1000 МЕ/сут составила 0,3 (-10,2–10,0) нг/мл, на фоне 2000 МЕ/сут – 22,0 (9,5–36,2) нг/мл, на фоне 3000 МЕ/сут – 21,7 (11,6–44,2) нг/мл и на фоне 4000 МЕ/сут – 29,2 (15,6–56,0) нг/мл. Корреляционный анализ продемонстрировал существенную прямую связь между суточной дозой холекальциферола и приростом уровня 25(ОН)D по итогам месячного курса приема ($r=0,5$, $p<0,0001$). Витаминные препараты наряду с другими лекарственными средствами могут вызывать побочные действия, в частности токсические. Согласно большинству рекомендаций по профилактике и лечению дефицита витамина D риск развития токсических эффектов возникает при уровне 25(ОН)D сыворотки более 100 нг/мл. По итогам курса применения препаратов холекальциферола уровень 25(ОН)D > 100 нг/мл диагностирован лишь у 15 (3,9%) детей (диаграмма 7), причем ни у кого из них не было выявлено клинических признаков гипервитаминоза D. Дети, достигшие уровня кальцидиола сыворотки крови более 100 нг/мл, были достоверно младше ($p<0,05$), имели меньшую массу тела ($p<0,001$) и, соответственно, большую среднесуточную дозу холекальциферола на 1 кг массы тела ($p<0,001$), чем пациенты с уровнем 25(ОН)D < 100 нг/мл после курса фармакологической коррекции. Поскольку у

Диаграмма 7. Зависимость прироста уровня кальцидиола от суточной дозировки препаратов холекальциферола на фоне месячного курса коррекции



Диаграмма 8. Динамика 25(ОН)D после коррекции в зависимости от среднесуточной дозы холекальциферола



детей первых месяцев жизни высокие дозы витамина D могут быть потенциально опасны, то наряду с исходным уровнем кальцидиола при назначении коррекционных дозировок в первом полугодии жизни должна учитываться и доза холекальциферола на 1 кг массы тела.

Среди 232 детей, получавших холекальциферол в дозе менее 250 МЕ/кг в сутки (диаграмма 8), уровень 100 нг/мл по итогам курса терапии достигнут лишь в 2 (0,9%), в то время как среди 152 детей, получавших витамина D в дозе более 250 МЕ/кг в сутки, гипервитаминоз выявлен в 13 (8,6%) случаях ($p < 0,01$). Таким образом, при превышении дозировки холекальциферола более 250 МЕ/кг в сутки наблюдается достоверное повышение риска развития гипервитаминоза D.

Исходя из проведенного анализа, сформулированы рекомендации по профилактическому приему и лечебным дозировкам препаратов холекальциферола у детей первых 3 лет жизни. Во всех случаях профилактическая доза может назначаться без исходного определения уровня кальцидиола и возрастает по мере взросления ребенка. Лечебная доза назначается лишь тем детям, у которых гиповитаминоз D подтвержден лабораторно (уровень кальцидиола **менее 30 нг/мл**).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшее всестороннее изучение физиологических основ и роли витамина D в поддержании здоровья на протяжении всей жизни человека, несомненно, позволит расширить сферы его использования в качестве мощного средства профилактики. Программы создания обогащенных холекальциферолом продуктов питания отечественного производства и внедрение посредством медицинской общест­венности идеи о необходимости приема витамина D на протяжении всей жизни могут являться относительно простыми и доступными методами профилактики широкого спектра социально значимых заболеваний.

Настоящее издание – первый, но крайне важный шаг в расширении представлений о витамине D педиатрического сообщества России. Традиции российского детского здравоохранения, сфокусированного на профилактике заболеваний, должны помочь в скорейшей реализации и внедрении в повседневную клиническую практику изложенных в «Национальной программе» постулатов и клинических рекомендаций.

Несомненно, что по мере обработки результатов проводимых в настоящее время в России и за рубежом исследований многие положения настоящей программы могут расширяться и корректироваться и они будут представлены в последующих программных документах для профилактики и лечения недостаточности витамина D у детей Российской Федерации.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 8. Рекомендации по дозам холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D

	Профилактическая доза	Профилактическая доза для Европейского севера России
1–6 месяцев	1000 МЕ/сут*	1000 МЕ/сут*
От 6 до 12 месяцев	1000 МЕ/сут*	1500 МЕ/сут*
От 1 года до 3 лет	1500 МЕ/сут	1500 МЕ/сут
От 3 лет до 18 лет	1000 МЕ/сут	1500 МЕ/сут
*Вне зависимости от вида вскармливания (пересчет дозы на смешанном и искусственном вскармливании не требуется).		

Аntenатальная профилактика гиповитаминоза D

2000 МЕ/сут в течение всей беременности, вне зависимости от срока гестации

Таблица 9. Рекомендации по дозам холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D у детей из групп риска

Недоношенные и дети, родившиеся с низкой и экстремально низкой массой тела, поступившие в амбулаторно-поликлиническую службу	Проведение анализа крови на 25(ОН)D и назначение холекальциферола в соответствии с исходным уровнем. При невозможности определения исходного уровня – назначение профилактических доз
Дети, имеющие избыточную массу тела и ожирение	Проведение анализа крови на 25(ОН)D и назначение холекальциферола в соответствии с исходным уровнем. При невозможности определения исходного уровня – максимальные профилактические дозы
Другие группы риска	Проведение анализа крови на 25(ОН)D и назначение холекальциферола в соответствии с исходным уровнем.

Таблица 10. Рекомендации по дозам холекальциферола для лечения гиповитаминоза D

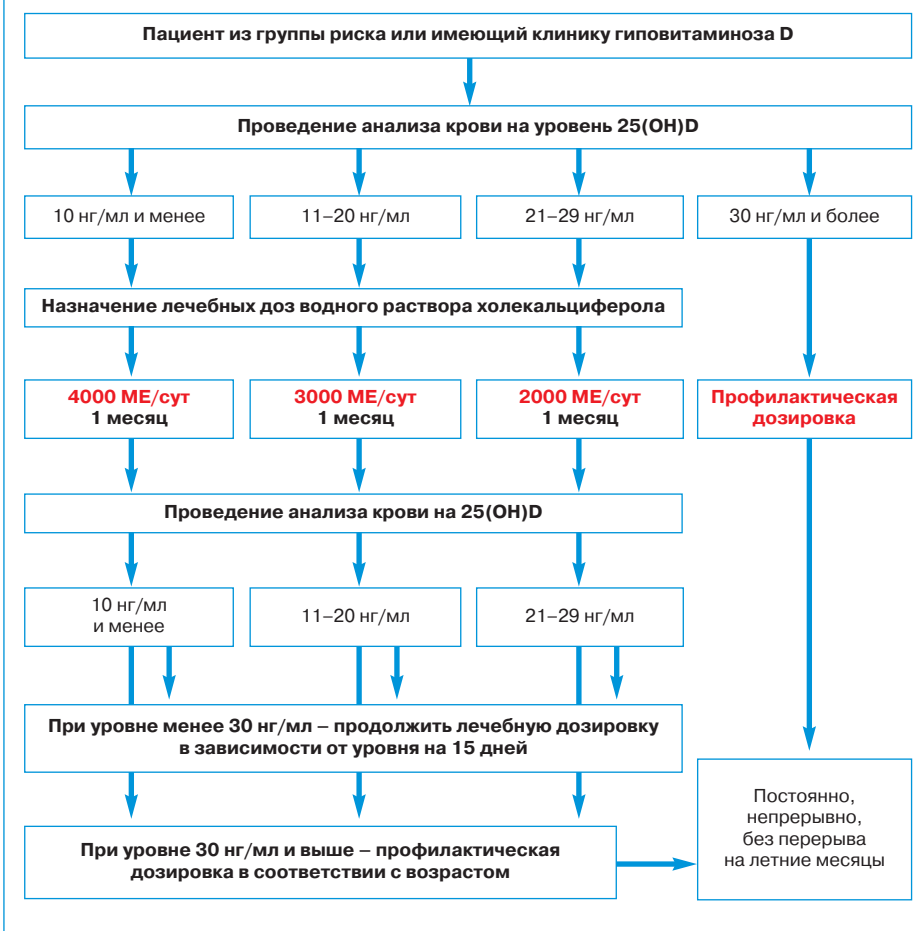
Уровень 25(ОН)D сыворотки крови	Лечебная доза	Лечебная доза для Европейского севера России
20–30 нг/мл	2000 МЕ/сут – 1 месяц	2000 МЕ/сут – 1 месяц
10–20 нг/мл	3000 МЕ/сут – 1 месяц	3000 МЕ/сут – 1 месяц
Менее 10 нг/мл	4000 МЕ/сут – 1 месяц	4000 МЕ/сут – 1 месяц

Таблица 11. Рекомендации по средним терапевтическим дозам витамина D в зависимости от тяжести рахита (С.В.Мальцев и соавт.) [100]

Период рахита и степень тяжести	Суточная доза витамина D*
I степень, период разгара	2000 МЕ/сут – 30 дней
Период разгара (I–II степень)	2500 МЕ/сут – 45 дней
III степень	3000 МЕ/сут – 45 дней

*После проведенного курса лечения рахита доза витамина D постепенно снижается до профилактической, которая назначается длительно, непрерывно.

Алгоритм 1. Алгоритм использования ЛЕЧЕБНЫХ доз холекальциферола



Алгоритм 2. Алгоритм использования ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ доз холекальциферола

Ребенок:

- не входящий в группу риска
- не имеющий анализа крови на 25(OH)D
- ребенок «на участке» у педиатра в амбулаторно-поликлиническом звене

Назначение профилактических доз водного раствора холекальциферола

Возраст ребенка

1–6 месяцев

6–12 месяцев

12–36 месяцев

старше 36 месяцев

1000 МЕ/сут*

1000 МЕ/сут*

1500 МЕ/сут*

1000 МЕ/сут*

Европейский север России

1–6 месяцев

6–12 месяцев

12–36 месяцев

старше 36 месяцев

1000 МЕ/сут*

1500 МЕ/сут*

1500 МЕ/сут*

1500 МЕ/сут*

*Вне зависимости от вида вскармливания (пересчет дозы на смешанном и искусственном вскармливании **не требуется**).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu P.T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311: 1770–1773.
2. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007; 49: 1063–1069.
3. Arns J., Amlal H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 1137–1142.
4. Pilz S., März W., Wellnitz B. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3927–3935.
5. Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1174–1180.
6. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1340–1349.
7. Danescu L.G., Levy S., Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2009; 35: 11–17.
8. Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009; 205: 255–260.
9. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19: 468–483.
10. Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S., Camargo C.A.Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57: 1595–1603.
11. Jørgensen S.P., Agnholt J., Glerup H. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 32 (Issue 3): 377–383.
12. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1730–1737.
13. Khoo A.L., Chai L., Koenen H. et al. Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases. *Crit. Rev. Microbiol.* 2012; 38 (2): 122–135.
14. Baek F., Takishi T., Korf H. et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10 (Issue 4): 482–496.
15. Liu N.Q., Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012; 523: 37–47.
16. Thandrayen K., Pettifor J.M. Maternal Vitamin D Status: Implications for the Development of Infantile Nutritional Rickets. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2010; 39 (Issue 2): 303–320.
17. Ashwin N., Ananthakrishnan, Leslie M., Higuchi, Hamed Khalili et al. A prospective study of vitamin D status and risk of incident Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 140; Issue 5 (Suppl. 1): S113.
18. Rodríguez-Rodríguez E., Ortega R.M., González-Rodríguez L.G., López-Sobaler AM; UCM Research Group VALORNUT (920030). Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur. J. Nutr.* 2010, Nov 20.
19. Mikrova N.A., Belcaro G., Jackson J.A., Riordan N.H. Vitamin D concentrations, endothelial progenitor cells, and cardiovascular risk factors. *Panminerva Med.* 2010 Jun; 52 (2 Suppl. 1): 81–87.
20. Kienreich K., Grübler M., Tomaschitz A. et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J. Med. Res.* 2013; 137: 669–679.
21. Pilz S., Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010 Nov; 8 (11): 1599–1608.
22. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 37 (1): 113–9.
23. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Рахит: профилактика и лечение. *Педиатрия*. 2008; 3: 77–82.
24. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Профилактика рахита у детей. *Лечащий врач*. 2004; 1.
25. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. *J. Med. Nutr. Nutraceut.* 2012; 1: 17–26.
26. Munns et al. Global Rickets Consensus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 February; 101 (2): 394–415.
27. Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J.P. et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos. Int.* 2010; 21 (7): 1151–1154.
28. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
29. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jul; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
30. Bischoff-Ferrari H.A., Burckhardt P., Quack-Loetscher K. et al. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <http://www.iccid.org/p142000804.html>
31. Gómez de Tejada Romero M.J., Sosa Henríquez M., Del Pino Montes J. et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.* 2011; 3 (1): 53–64.
32. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L. et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr. Med. Res. Opin.* 2013 Apr; 29 (4): 305–313. DOI: 10.1185/03007995.2013.766162. Epub 2013 Feb 7.
33. Aspray T.J., Bowring C., Fraser W. et al. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing*. 2014 Jul 28. pii: afu093.

34. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», 2015 г. https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rek_vit_d_2015.pdf
35. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Долбня С. В. и др. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (6): 68–76.
36. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные факты о витамине D. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 26–31.
37. Desai N.S., Tukvadze N., Frediani J.K. et al. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi. Georgia Nutrition. 2012; 28 (4): 362–366.
38. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem. Sci. 2004; 29: 12: 664–673.
39. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann. Epidemiol. 2009; 19 (2): 73–78.
40. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J. Clin. Invest. 2006; 116: 2062–2072.
41. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin. Proc. 2006; 81: 353–373.
42. Norman A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am. J. Clin. Nutr. 2008; 88 (2): 491–499.
43. De Borst M.H., de Boer R.A., Stolk R.P. et al. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? Curr. Drug. Targets. 2011; 12 (1): 97–106.
44. Ramagopalan S.V. et al. A ChIP-seq-defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. Genome Res. 2010. DOI: 10.1101/gr.107920.110.
45. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. МЦНМО. М., 2012.
46. Шеварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
47. Giovannucci E. Expanding Roles of Vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2009; 94 (1): 418–420.
48. Norman A.W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. Exp. Biol. Med. 2010; 235: 1034–1045.
49. Grundmann M., von Versen-Höyneck F. Vitamin D-roles in women's reproductive health? Reprod. Biol. Endocrinol. 2011; 9: 146.
50. Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 12: 17–23.
51. Goncalves A., Gleize B., Bott R. et al. Phytosterols can impair vitamin D intestinal absorption in vitro and in mice. Mol. Nutr. Food. Res. 2011; 55 (Suppl. 2): S303–11.
52. Hollander D., Truscott T.C. Mechanism and site of small intestinal uptake of vitamin D3 in pharmacological concentrations. Am. J. Clin. Nutr. 1976; 29 (9): 970–975.
53. Weber F. Absorption of fat-soluble vitamins. Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl. 1983; 25: 55–65.
54. Lenormand Y., Rautureau M., Mary J.Y., Rambaud J.C. Intestinal absorption of vitamin D, linoleic acid and cholesterol from micellar solutions: study in normal humans by the "in situ" perfusion method. Biol. Gastroenterol (Paris). 1975; 8 (3): 207–221.
55. Carre M., Miravet L., Hioco D. Solubilization of vitamin D3 in a micellar solution. C. R. Seances. Soc. Biol. Fil. 1972; 166 (6): 807–811.
56. Goncalves A., Gleize B. Fatty acids affect micellar properties and modulate vitamin D uptake and basolateral efflux in Caco-2 cells. J. Nutr. Biochem. 2013; 24 (10): 1751–1757.
57. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. Иммунология. 2015, 36 (1): 62–66.
58. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. Autoimmun. Rev. 2013 Aug; 12 (10): 976–989. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
59. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann. Epidemiol. 2009; 19 (2): 73–78.
60. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin. Proc. 2006; 81 (3): 353–373.
61. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. Endocrinology. Ed. by L.J. de Groot, J.L. Jameson. Philadelphia: WB Saunders, 2001; p. 1009–1028.
62. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 84; 1: 18–28.
63. Chun Rene F., Adams John S., Hewison M. Back to the future: a new look at vitamin D. J. Endocrinol. 2008; 198 (2): 261–269.
64. Chapuy M.C., Preziosi P., Maamer M. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos. Int. 1997; 7: 439–443.
65. Holick M.F. Variations in 25-hydroxyvitamin D assay results. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90 (5): 210.
66. Holick M.F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2011 July, 96 (7): 1911–1930.
67. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann. Epidemiol. 2009; 19 (2): 73–78.
68. Holick M. F. Vitamin D. Deficiency. N. Engl. J. Med. 2007 July 19; 357: 266–281.
69. Kulie T., Groff A., Redmer J. et al. Vitamin D. An Evidence-Based Review. J. Am. Board. Family Med. 2009; 22 (6): 698–706.
70. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2008; 122: 1142–52.
71. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., Halpern S.M. MLM Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. Pediatrics. 2009; 124: 362–370.
72. http://www.aacc.org/events/annualmtgdirectory/Documents/AACC_12_Abstacts_B39-B117.pdf (B-75)
73. Béghin L., Huybrechts I., Vicente-Rodríguez G. et al. Main characteristics and participation rate of European adolescents included in the HELENA study. Arch. Public. Health. 2012 Jun 19; 70 (1): 14. DOI: 10.1186/0778-7367-70-14.

74. Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L. et al. Vitamin d deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2007; 46: 42–44.
75. Евсеева Г.П., Цех О.Ю., Токарева Н.С. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков Приамурья. *Здоровье семьи* – 21 век. 2014; 3: 23–35.
76. Zakharova I., Vasilyeva S., Tvorogova T., Dmitrieva Yu. Prevalence of vitamin D deficiency in Moscow adolescent girls (poster paper). 47th Annual Meeting of The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 9–12 June 2014 Jerusalem, Israel.
77. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Творогова Т.М. и др. Витамин D: новый взгляд на роль в организме. Учеб. пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014.
78. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.). *Педиатрия*. 2014; 93 (2): 75–80.
79. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей. Анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского*. 2015; 2.
80. Мальявская С.И., Захарова И.Н., Кострова Г.Н. и др. Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (6): 681–685.
81. Мальявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Голышева Е.В. Обеспеченность витамином D различных возрастных групп населения г. Архангельска. *Экология человека*. 2016; 12: 37–42.
82. Спиричев В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в онтогенезе и профилактике остеопатий у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2003; 1: 40–49.
83. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань, 2012.
84. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2012; 5.
85. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Рахит: профилактика и лечение. *Педиатрия*. 2008; 3: 77–82.
86. Singh J., Moghal N., Pearce S.H., Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets *Arch. Dis. Child*. 2003; 88: 403–407.
87. Holick M.F.: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest*. 2006, 116: 2062–2072.
88. Plotkin H. Disorders of Bone Mineralization, *Medscape*. 2014 Mar; 5.
89. Harrison E.C., Harrison H.E., Park E.A. Vitamin D and citrate metabolism. Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and Phosphorus. *Am. J. Physiol*. 1958; 192: 432.
90. Daniels E., Pettifor J., Moodley G. Serum osteocalcin has limited usefulness as a diagnostic marker for rickets. *Euro. J. Pediatr*. 2000; 159: 730–733.
91. Pettifor J. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am. J. Clin. Nutr*. 2004; 80 (6): 1725–1729.
92. Мальцев С.В., Спиричев В.Б., Шакирова Э.М. и др. Роль дефицита витамина D в развитии рахита у детей раннего возраста. *Вопр. охраны мат. и дет.* 1987; 6: 35–38.
93. Мальцев С.В. Рахит. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. М.: Литерра, 2007; с. 285–297.
94. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Квашнина Л.В., Омельченко Л.И. Классификация, диагностика, профилактика и лечение рахита. *Здоровье Украины*. 2009, октябрь.
95. Harrison Rickets H.E. *West. J. Med*. 1976 Sept; 125 (3): 223–225.
96. Lapatsanis P., Makaronis G., Vretos C., Doxiadis S. Two types of nutritional rickets in infants. *Am. J. Clin. Nutr*. 1976; 29: 1222–1226.
97. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Кальций и витамин D: анализ возможных положительных и отрицательных побочных явлений при их применении. *ПМЖ*. 2011; 19 (10): 651–655.
98. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Минерализация костной ткани у детей. *Рос. пед. журн*. 2003; 3: 16–22.
99. Шилин Д.Е. Эпидемиология переломов в детском возрасте: обоснование фармакологической коррекции дефицита кальция и витамина D. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского*. 2007; 86 (3): 70–79.
100. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Архипова Н.Н. Диагностика, профилактика и лечение рахита у детей. *Методические рекомендации для врачей-педиатров*. Казань, 1997.
101. Rook G.A. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1988 Oct; 138 (4): 768–770.
102. Davies P.D. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle*. 1985; 66 (4): 301–306.
103. Larcombe L., Orr P., Turner-Brannen E. et al. Effect of vitamin D supplementation on *Mycobacterium tuberculosis*-induced innate immune responses in a Canadian Dené First Nations cohort. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e40692.
104. Abuzeid W.M., Akbar N.A., Zacharek M.A. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2012; 12 (1): 13–17.
105. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza. *Adv. Nutr*. 2012; 3 (4): 517–25.
106. Dini C., Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann. Ist. Super. Sanita*. 2012; 48 (3): 319–327.
107. Desai N.S., Tukvadze N. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia. *Nutrition*. 2012; 28 (4): 362–366.
108. Khoo A.L., Chai L.Y. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*. 2011; 55 (2): 294–300.
109. Liu P.T. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol*. 2007; 179 (4): 2060–2063.

110. Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd S.E. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J. Transl. Med.* 2009; 7: 28.
111. Martineau A.R. Old wine in new bottles: vitamin D in the treatment and prevention of tuberculosis. *Proc. Nutr. Soc.* 2012; 71 (1): 84–9.
112. Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitam. Horm.* 2011; 86: 307–325.
113. Denis M. Killing of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes: activation by cytokines and calcitriol. *Clin. Exp. Immunol.* 1991; 84 (2): 200–206.
114. Leandro A.C., Rocha M.A. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon-gamma genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2009; 42 (4): 312–322.
115. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 37 (1): 113–119.
116. Ganmaa D., Giovannucci E., Bloom B.R. et al. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96 (2): 391–396.
117. Bitetto D., Fabris C. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transp. Int.* 2011; 24 (1): 43–50.
118. Herscovitch K., Dauletbaev N., Lands L.C. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2014; 15 (2): 154–1562.
119. Gilad L.A., Bresler T. Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells. *J. Endocrinol.* 2005; 185 (3): 577–592.
120. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Курьянинова В. А. и др. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем сезоне года. *Медицинский совет.* 2015; 14: 14–19.
121. Wang D., Velez de-la-Paz O.I., Zhai J.X., Liu D.W. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Tumour. Biol.* 2013; 34 (6): 3509–3517.
122. Chung M., Lee J., Terasawa T. et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (12): 827–838.
123. Westerdahl J., Ingvar C., Masback A. et al. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br. J. Cancer.* 2000; 82 (9): 1593–1599.
124. Zheng Y., Zhu J., Zhou M. et al. Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS. One.* 2013; 8 (12): e8210.
125. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В., Евсеева Е.А. Недостаточность и дефицит витамина D – что нового? *Вопр. современной педиатрии.* 2014; 13 (1): 134–140.
126. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–1930.
127. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой. Под ред. Е.И.Гусева, В.Б.Спиричева. М.: МЦНМО, 2013.
128. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Долбня С.В. и др. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского.* 2016; 95 (6): 62–70.
129. Holick M.F. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2012; 38 (1): 141–160.
130. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books. 2007.
131. Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов. М., 2012.
132. Heaney R.P. Assessing vitamin D status. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011; 14 (5): 440.
133. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Г.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского.* 2015; 1: 62–70.
134. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
135. El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Tamim H. et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 405–412.
136. Ziegler E.E., Nelson S.E., Jeter J.M. Vitamin D supplementation of breastfed infants: a randomized dose-response trial. *Pediatr. Res.* 2014; 76 (2): 177–183.
137. Natarajan C.K., Sankar M.J., Agarwal R. et al. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. *Pediatrics.* 2014; 133 (3): 628–634.
138. Wagner C.L., McNeil R., Hamilton S.A. et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208 (2): 137e1–13.
139. Grant C.C., Stewart A.W., Scragg R. et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics.* 2014; 133 (1): 143–153.
140. Oberhelman S.S., Meekins M.E., Fischer P.R., Lee B.R. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants: a randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88 (12): 1378–1387.
141. Ala-Houhala M., Koskinen T., Terho A. et al. Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch. Dis. Child.* 1986; 61 (12): 1159–1163.
142. Camargo C.A.Jr, Rifas-Shiman S.L., Litonjua A.A. et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (3): 788–795.

143. Grant C.C., Kaur S., Waymouth E. et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr.* 2014; Oct: 11–19.
144. Al-Shaar L., Mneimneh R., Nabulsi M. et al. Vitamin D3 dose requirement to raise 25-hydroxyvitamin D to desirable levels in adolescents: results from a randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29 (4): 944–951.
145. Nader N.S., Aguirre Castaneda R., Wallace J. et al. Effect of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Horm. Res. Paediatr.* 2014; 82 (2): 107–112.
146. Radhakishun N.N., van Vliet M., Poland D.C. et al. Efficacy and tolerability of a high loading dose (25,000 IU weekly) vitamin D3 supplementation in obese children with vitamin D insufficiency/deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 2014; 82 (2): 103–106.
147. Walker G.E., Ricotti R., Roccio M. et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One.* 2014; 9 (1): 83685.
148. Wingate K.E., Jacobson K., Issenman R. et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations in children with Crohn's disease supplemented with either 2000 or 400 IU daily for 6 months: a randomized controlled study. *J. Pediatr.* 2014; 164 (4): 860–865.
149. Khadgawat R., Marwaha R.K., Garg M.K. et al. Impact of vitamin D fortified milk supplementation on vitamin D status of healthy school children aged 10–14 years. *Osteoporos. Int.* 2013; 24 (8): 2335–2343.
150. Abrams S.A., Hawthorne K.M., Chen Z. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4–8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97 (1): 217–223.
151. Maalouf J., Nabulsi M., Vieth R. et al. Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (7): 2693–2701.
152. McNally J.D., Iliriani K., Pojsupap S. et al. Rapid Normalization of Vitamin D Levels: A Meta-Analysis. *Pediatrics.* 2015; 135 (1): 152–166.
153. Pojsupap S., Iliriani K., Sampaio T.Z. et al. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J. Asthma.* 2014; Nov 21: 1–9.
154. Ganmaa D., Giovannucci E., Bloom B.R. et al. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96 (2): 391–396.
155. Marchisio P., Consonni D., Baggi E. et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (10): 1055–1060.
156. Camargo C.A.Jr, Ganmaa D., Sidbury R. et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 831–835.
157. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91 (5): 1255–1260.
158. Mikati M.A., Dib L., Yamout B. et al. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone. *Neurology.* 2006; 67 (11): 2005–2014.
159. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. и др. Органические соли кальция: перспективы использования в клинической практике. *PMЖ.* 2014; 28: 1407–1412.
160. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач.* 2012; 2: 16–19.
161. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе микелл. *Фарматека.* 2015; 1: 46–49.
162. Mikati M.A., Dib L., Yamout B. et al. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone. *Neurology.* 2006; 67 (11): 2005–2014.
163. Мальцев С.В. К дискуссии о рахите. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского.* 2008; 87: 2; 120.
164. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Витамин D и преэклампсия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016; 16 (1): 79–83.
165. Kuryaninova V.A., Klimov L.Ya. et al. The relationship between nutrition and vitamin D sufficiency in infants and children under three years of age residing in South of Russia. *JPGN.* 2016; 62 (1): 781.
166. Gilad L.A., Schwartz B. Association of estrogen receptor beta with plasma-membrane caveola components: implication in control of vitamin D receptor. *J. Mol. Endocrinol.* 2007; 38 (6): 603.
167. Kuryaninova V.A., Klimov L.Ya. et al. Influence of duration of cholecalciferol products administration on the efficacy of hypovitaminosis D prevention in children during first year of life. *Euro. J. Pediatr.* 2016; 175: 343.
168. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2013.
169. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщин. *Практическая медицина.* 2014; 2: 211–213.
170. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Долбня С.В. и др. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.).* 2016; 4: 86–93.



РЕКЛАМА

АкваДетрим®

ПЕРВЫЙ В РОССИИ
ВОДНЫЙ РАСТВОР
ВИТАМИНА D₃¹



Рег. удостоверение П №014088/01

Водный раствор вит. D₃ всасывается
в ЖКТ ребенка независимо от степени
его зрелости и сопутствующей патологии^{2,3}



ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:

АО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАННА, УЛ. КИРОВА, 29, ТЕЛ. (495) 702-9506

¹ <http://grls.rosminzdrav.ru>

² Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим®

³ Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» // Практика педиатра, февраль 2013